

نقش تلومر در ایجاد سرطان

که حضور مناسب و صحیح تلومرها وسیله ای جهت جلوگیری از شروع زود هنگام سرطان در نظر گرفته می شود (۶).

بررسی های زیادی نشان می دهد که تلومراز یک آنزیم ضروری در جهت تکثیر متوالی سلولی در سلول های متاستاتیک است. با وجود اینکه کوتاه شدن تلومر هم در سلول های طبیعی و هم در سلول های سرطانی اتفاق می افتد، اما کوتاه شدن تلومر با گذشت عمر می تواند منجر به آسیب های ژنتیکی شود، که این آسیب ها سرانجام می تواند مایه افزایش میزان ابتلا به سرطان شود.

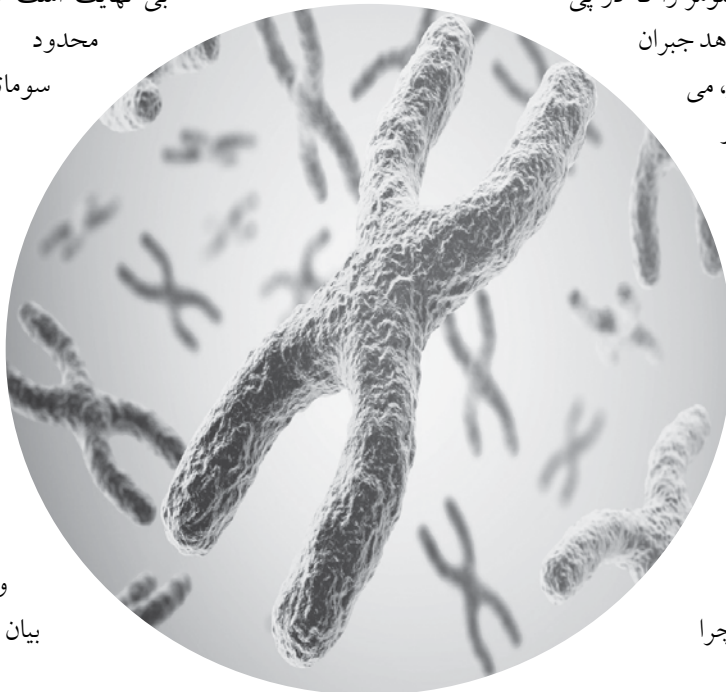
اگر سلولی بتواند به نحوی از کوتاه شدن متوالی تلومری خود جلوگیری کند، می تواند از مرگ سلولی گریخته و به تقسیمات خود ادامه دهد و به دیگر سخن نامیرا می شود (۲). تمایز سلول های سرطانی، توانایی آنها برای تکثیر بی نهایت است که در مقایسه با پتانسیل محدود ضریب سلول های سوماتیک، محدود است (۵).

در فرایند سرطانی شدن، جهش های ژنتیکی و اپی ژنتیکی رخ می دهد. سلول های سرطانی توسط عواملی چون کوتاهی تلومر، به دلیل ازدیاد تقسیم سلولی، وقوع جهش در ژن تلومراز و انکوژن ها می توانند بیان ژن تلومراز را افزایش

تلومر مجموعه های نوکلئوپروتئینی ویژه ای هستند که از صدها تا هزاران توالی تکراری پشت سر هم تشکیل شده اند. درازای تلومرها در روند زندگی به تدریج کوتاه می شود. تثبیت طول تلومر و فعالیت تلومراز با نشانه های پیشرفت بیماری های بدخیم دارای وابستگی است (۱). تلومر، موجب حفاظت و پایداری انتهای کروموزوم در برابر بازآرایی ها و آسیب های ژنتیکی می شود. در سلول های سوماتیک، بر اثر فرایند پیری و تقسیمات سلولی، تلومر کوتاه می شود (۲). تلومراز آنزیمی است که بدون نیاز به الگو موجب سنتز تلومر می شود. در اصل کمپلکسی ریبونوکلئوپروتئینی است که دارای فعالیت رونویسی معکوس است. این آنزیم که در افزایش طول تلومر دخیل بوده، از دو زیر واحد پروتئینی و اسید نوکلئیکی تشکیل شده است (۷). در حدود ۹۰ درصد از سلول های سرطانی دارای سطح بالایی از آنزیم تلومراز هستند. سلول به کمک آنزیم تلومراز کوتاه شدن تلومر را که در پی

تقسیمات متوالی روی می دهد جبران می کند. در مجموع تلومراز، می

تواند یک هدف مناسب در درمان و مهار سرطان به حساب آید و تاکنون روش های گوناگون مانند مهار مستقیم تلومراز و ایمنی درمانی برای مهار این آنزیم پیشنهاد شده است (۸). تلومر و تلومراز کانون توجه بسیاری از تحقیقات در دهه گذشته بوده اند چرا



دهند. ۸۵ درصد از سلول های تومورزا برای ادامه روند تقسیم سلولی، بیان ژن تلومراز را افزایش می دهد اما با این وجود طول توالی تلومری در سلول های سرطانی نسبت به سلول های سوماتیک کوتاه تر است. عوامل متعددی از جمله افزایش تقسیمات سلولی، کوتاه شدن چرخه سلولی، جهش در پروتئین هایی که نقش ترمیمی و محافظتی از تلومر را به عهده دارند، ممکن است علت کوتاهی تلومر در سلول های سرطانی باشد. (۲)

بررسی های تازه به گونه ی چشمگیری به فهمیدن سازماندهی تلومر در هسته کمک کرده است. تلومر در تسریع خطر و مسیرهای سیگنال مدولاسیون متوسط نشان داده شده است. تلومر دارای ساختار ترکیب کننده پروتئین ها یا فاکتورهای برای تنظیم کردن رونویسی ژن ها است. (۳)

برخلاف سلول های سوماتیک طبیعی، سلول های سرطانی می توانند به طور متوالی تقسیم شده و خطوط سلولی نامحدود تولید نمایند. برای داشتن چنین خصوصیتی، این سلول ها میبایستی قادر به حفظ طول تلومر خود باشند. این سلول ها می توانند این توانایی را با تولید آنزیم تلومراز به دست آورند. در واقع ایجاد توانایی تولید این آنزیم که می تواند توسط ویروس ها یا سایر عوامل جهش زا، در سلول های سوماتیک بدن ایجاد شود یکی از عوامل سرطانی شدن این سلول ها به شمار می رود. از سوی دیگر همین مسئله از سوی پژوهشگران به عنوان مسئله مهمی برای سلول های سرطانی تلقی می شود. چرا که با طراحی درمان هایی که سازوکار حفظ تلومر را در این سلول ها هدف قرار می دهند می تواند این سلول های نامیرا را به سلول هایی با تقسیم محدود و در واقع میرا تبدیل کرده و نابود کرد.

یکی از راحت ترین راه ها برای انجام اینکار هدف قرار دادن تلومراز است. چرا که این آنزیم، مسوول نامیرایی در سلول های سرطانی است. اما از سوی دیگر مشخص شده است که گاهی چنین مبارزه ای تاثیر معکوس می دهد. برای نمونه در یک پژوهش بر روی موش های آزمایشگاهی دیده شده است که این نوع درمان اگرچه باعث کاهش توان حیاتی سلول های سرطانی می شود اما فراوانی لنفوما را در این موش ها افزایش می دهد. این امر ممکن است به علت افزایش امکان ایجاد نابسامانی های کروموزومی به علت کاهش طول تلومرها باشد به بیان دیگر در این روش امکان به وجود آمدن خطوط سلولی جدید که نسبت به درمان مقاومت نشان می دهد وجود دارد.

ایراد دیگر این روش این است که پس از تحت تاثیر قرار دادن آنزیم تلومراز، باید منتظر ماند تا عوامل کاهش طول تلومر به تدریج اندازه تلومرها را کاهش دهد و این امر مستلزم سپری شدن چندین مرحله تقسیم سلولی است. بنابراین، درمان های مبتنی بر توقف فعالیت تلومراز نمی تواند به طور مستقیم و بی واسطه بر سلول های سرطانی تاثیرگذار باشد و راه بهتر برای انجام درمان براساس تلومر هدف قرار دادن پروتئین های شرکت کننده در ساختمان آن برای از هم پاشاندن این ساختار، یا هدف قرار دادن پروتئین های شرکت کننده در مسیرها و واکنش های منتهی بر ایجاد ساختار یا هدف قرار دادن پروتئین های آن است. این امر خود مستلزم شناخت دقیق تر از ساختمان تلومر و چگونگی تشکیل آن با انجام پژوهش های بیشتر در این زمینه است. (۴)

به هر روی شاید دوری از استرس های زندگی و داشتن آرامش روانی مناسب، می تواند به افزایش طول تلومرهای ها و در نتیجه شادابی روزافزون و ماندگاری بیشتر دوران جوانی کمک کند (۶).

منابع :

- 1) jerryw.shay, Role of telomeres and telomeras in aging and cancer, published online 2016 mar 30 . dio:10.1158/12159-8290.Cd-16-0062 [pmc free article][pub med]
- 2) mohammad reza Nazem, Ali Emami, Mir Hadi Seyed zade, Hashem Sadeghi, Abolfazl movafagh, Mehdi hedayati, 2013
- 3) Mohammad A. Jafri , shakeel A. Ansari, mohammad H. Alqahtani, and jerry w. shay , Roles of telomeres and telomerase in cancer , and advance in telomeres-targeted therapies, dio:10.1166/s1373-016-0324-x [pmc free article][pub med]
- 4) Molecular biology of the cell; forth edition: alberts, ... page 265.1 1388
- 5) Popli DB, sircar K, chowdhry A; telomerase an exploration toward the end of cancer; indian j dent Res. 2017 sep; 28(5):574-584. dio:10.4103/ijdr.udr-690-16. [pmc free article][pub med]
- ۶) حیدری، م. احمدی، ن. بسطامی نژاد، ص. ارتباط بین تلومرها و تلومراز سرطان و پیری، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ۱۳۹۲، ۲۱(۱): ۹۶-۸۹
- ۷) زبرجدی، ع. هاشم زاده، ه. طراوت، ا. تلومرها انتهای کروموزوم و آنزیم تلومراز به عنوان نشانگرهای زیستی سرطان، مجله ژنتیک در هزاره سوم، ۱۱، ۳۰۱۸-۳۰۲۷
- ۸) نوری دلویی، م. شهریار حسامی، س. تلومراز و مهاران در سرطان، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۸۸، ۶۷(۹): ۵۹۹-۶۰۷