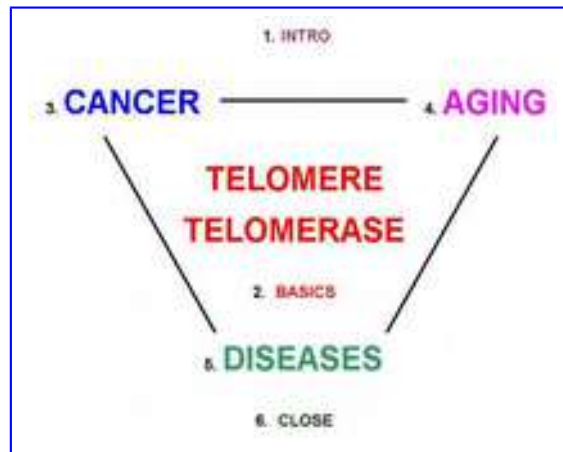


Dr. Virág István: Telomer, telomeráz (CME TEL)

(A Szegedi Gyermekklinikán – 2014. 03. 25 – elhangzott referátum kibővített anyaga)

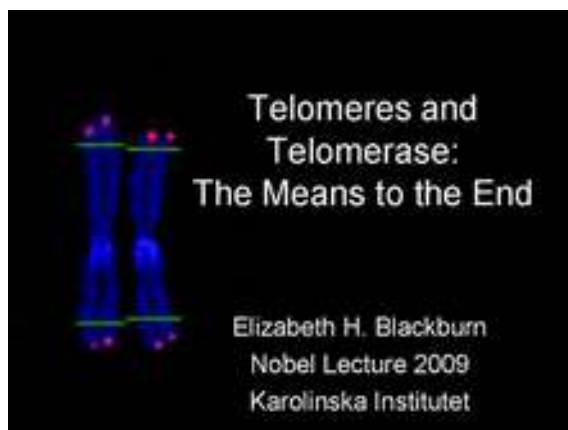
BEVEZETÉS

A téma vázlatja:



bevezetés után a telomerre, telomerázra vonatkozó alapismeretek, majd a rákkal, az öregedéssel, a betegségekkel kapcsolatos összefüggések ismertetése; záró megjegyzésekkel.

A téma kutatása Nobel-díjat eredményezett (megosztva) **Blackburn** EH számára:



A történet az 1930-as, 40-es évekre vezethető vissza, amikor Müller megfigyelte, hogy a besugárzott kromoszómák végein nem következnek be „elváltozások” (deléciók, inverziók), mivel ezeket „sapka” védi, amelyet ő nevezett el „terminális gén”-nek, telomernek. Ezt követően – a későbbi Nobel díjas – McClintock a kukorica genetikáját tanulmányozva megállapította, hogy a kromoszóma törések során olyan „hidak” alakulnak ki, amelyek az immár dicentrikus és instabil kromoszómák „katasztrófális túléléséhez” vezetnek; sohasem tapad viszont a törött darab egy másik, intakt kromoszóma végéhez (7, 8, 11, 20).

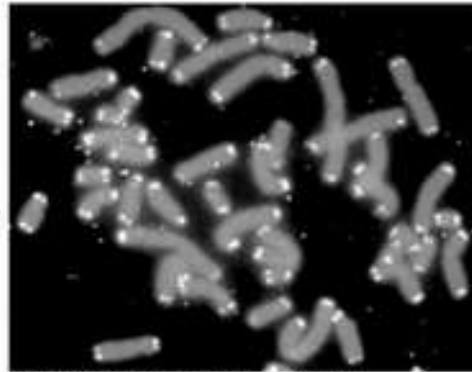
Az eddigiekhez kiegészítésül, és az újabb – a későbbiekben még tárgyalandó – fejleményeket „előre vételezve” figyelmet érdemel, hogy a lineáris kromoszómák (gyűrűs kromoszómáknál ez a probléma nem merül fel!) mindkét végén több ezerszer ismétlődő nukleotid szekvenciák – a képen a szürke kromoszómák fehér vég-sapkái – vannak. Ezek megakadályozzák a kromoszómavégek összetapadását és védik a DNS-t (mivel a replikáció során a DNS polimeráz nem viszi végig a kettőzést, és a kromoszóma egyre rövidül) a rövidülés káros hatásaitól.

A telomere is a region of repetitive nucleotide sequences at each end of a chromatid, which protects the end of the chromosome from deterioration or from fusion with neighboring chromosomes. Its name is derived from the Greek nouns telos (τέλος) 'end' and meros (μέρος, root: μερ-) 'part.'

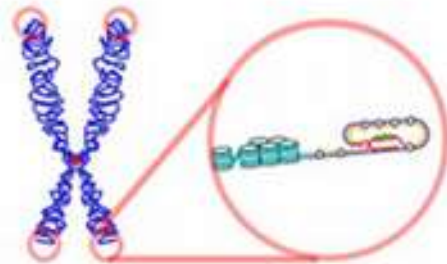
During chromosome replication, the enzymes that duplicate DNA cannot continue their duplication all the way to the end of a chromosome, so in each duplication the end of the chromosome is shortened (this is because the synthesis of Okazaki fragments requires RNA primers attaching ahead on the lagging strand). The telomeres are disposable buffers at the ends of chromosomes which are truncated during cell division; their presence protects the genes before them on the chromosome from being truncated instead.

Over time, due to each cell division, the telomere ends become shorter. They are replenished by an enzyme, telomerase reverse transcriptase.

Telomeres are repetitive nucleotide sequences located at the termini of linear chromosomes of most eukaryotic organisms. For vertebrates, the sequence of nucleotides in telomeres is TTAGGG. Most prokaryotes, lacking this linear arrangement, do not have telomeres. Telomeres compensate for incomplete semi-conservative DNA replication at chromosomal ends. A protein complex known as shelterin serves as protection against double-strand break (DSB) repair by homologous recombination (HR) and non-homologous end joining (NHEJ).



Human chromosomes (grey) capped by telomeres (white)



Amíg csak a géneket nem tartalmazó telomer régió rövidül, a DNS nem károsodik. Minél hosszabb a telomer, annál több (emberben kb 50) osztódás lesz „károsodás mentes” („biológiai óra”). A csonkolódott telomert a telomeráz reverz transzkriptáz pótolja vissza, akadályozva ezáltal a sejt(ek) öregedését (41).

A témakörre viszonylag friss irodalmi adatok irányították, irányít(hat)ják a figyelmet:

1. Long-term unemployment is associated with short telomeres in 31-year-old men: an observational study in the northern Finland birth cohort 1966.

Ala-Mursula L et al

PLoS One. 2013 Nov 20;8(11):e80094. **Free PMC Article**

2. Association between Telomere Length and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis.

Zhao J et al

PLoS One. 2013 Nov 21;8(11):e79993. **Free PMC Article**

3. Telomere-Binding Protein TPP1 Modulates Telomere Homeostasis and Confers Radioresistance to Human Colorectal Cancer Cells.

Yang L et al

PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e81034. **Free PMC Article**

4. Molecular adaptation of telomere associated genes in mammals.

Morgan CC et al

BMC Evol Biol. 2013 Nov 15;13(1):251. **Free PMC Article**

5. Telomere biology: cancer firewall or aging clock?

Mitteldorf J

J.Biochemistry (Mosc). 2013 Sep;78(9):1054-60. **Free Article**

- a hosszú távú munkanélküliség rövid telomerekkel társul (!)
- hasonló a helyzet 2. típusú diabetesben
- a telomer kötő TPP1 fehérje szerepet játszik a sugárrezisztenciában
- a telomereket szabályozó gének kapcsolatban vannak az élettartammal
- figyelemre méltó kérdés, hogy a telomer inkább „rák-tűzfal” vagy „öregedési óra”; az utóbbi a valószínűbb [l. később] (28, 29).

A későbbi Nobel díjas szerző-trió 2006-ban ismertette a kísérletes (növény, protozoon, élesztő) vizsgálatok adataitól az emberi rákhoz, az öregedéshez vezető útvonalat

[Az érdeklődők a részleteket megtalálják a Full textben] (7).

Nat Med. 2006 Oct;12(10):1133-8.

Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging.

Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW.

Department of Biochemistry and Biophysics,
University of California, San Francisco, USA.
elizabeth.blackburn@ucsf.edu

A csillós protozoon (*Tetrahymena thermophila*) rövid, lineáris kromoszómáin azonosították a TTGGGG (hexamer) telomer szekvenciát



Nekünk szegedieknek illik tudnunk, hogy **Gelei József**, (Orvos)egyetemünk biológia professzora „fedezte fel” a *Tetrahymena* egyik faját, amely az ő nevét viseli:

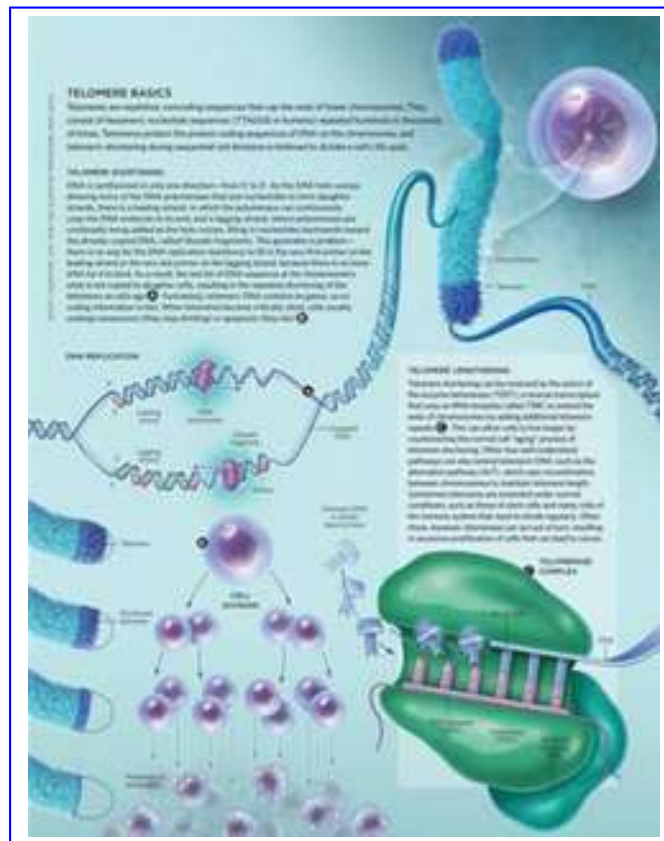
1. The amino acid composition and nitrogen metabolism of *Tetrahymena geleii*.
WU C, HOGG JF.
J Biol Chem. 1952 Oct;198(2):753-64. **Free Article**
2. Growth responses of *Tetrahymena geleii* to changes in the basal media.
DEWEY VC, PARKS RE Jr, KIDDER GW.
Arch Biochem. 1950 Dec;29(2):281-90.
3. An investigation of the effects of carcinogens on *Tetrahymena geleii*.
TITTLER IA.
J Exp Zool. 1948 Jul;108(2):309-25.
4. Effect of temperature upon the growth of the ciliate *Tetrahymena geleii* under completely controlled conditions.
PHELPS A.
Anat Rec. 1946 Mar;94:354.
5. THE EFFECT OF URETHANE ON THE CONSUMPTION OF OXYGEN AND THE RATE OF CELL DIVISION IN THE CILIATE *TETRAHYMENA GELEII*.
Ormsbee RA, Fisher KC.
J Gen Physiol. 1944 May 20;27(5):461-8. **Free PMC Article**



Gelei professzor, az árkosi születésű, unitárius székely ember emléktáblája a szegedi Kálvin-téri református bérház – Pingvin patika – falán látható

ALAPISMERETEK

A kép az alapismereteket illusztrálja [bővebben kifejtve a Full textben] (10a, 10).



A telomerek (100x, 1000x) ismétlődő, nem kódoló – emberben hexamer TTAGGG – szekvenciák, a lineáris kromoszómák sapkái, amelyek
- védik a kódoló DNS szekvenciákat és
- rövidülésük a sejt élettartamával függ össze.

A telomer rövidülése:

A DNS szintézise egyirányú: 5'→3'; a vezető szállal (leading strand) ellentétben, a követő szál (lagging strand) szintézise hátrafelé halad, és az utolsó DNS darab már nem másolódik: a sejt öregedésével a telomerek rövidülnek [A], egy kritikus szintnél leáll az osztódás (= sejt „öregedés”) vagy apoptosis („sejthalál”) következik be [B].

A telomer hosszabbodása / hosszabbítása:

az előbb említett folyamat „visszafordítható” telomeráz reverz transzkriptázzal (TERT)

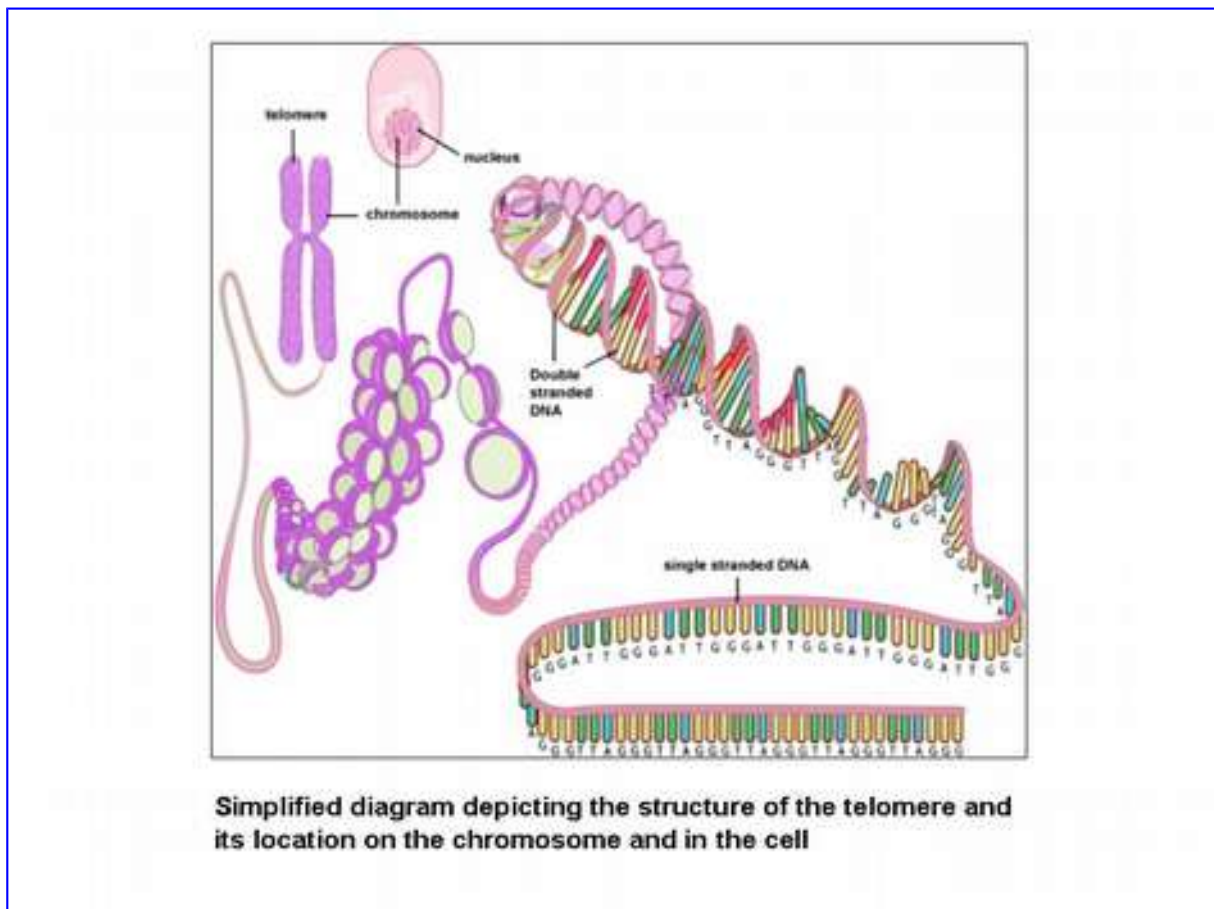
és annak RNS-tartalmú komponensével (TERC), amely mintát (template, primer) ad a telomer meghosszabbításához (40).

Létezik ALT (alternatív, telomerázt nem igénylő) útvonal is [l. lésőbb] (19, 43).

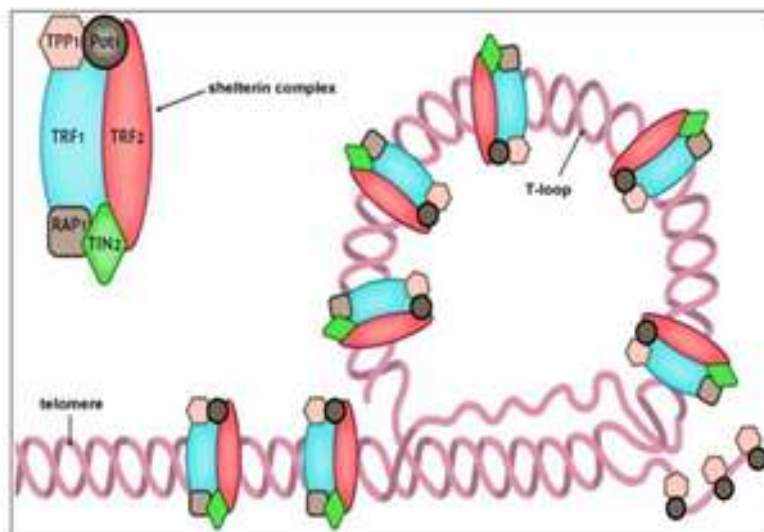
A telomer „megnyúlása” normál esetben az őssejteket és az osztódó (pl. immunrendszeri) sejteket jellemzi, más esetekben a telomeráz extrém aktivitása túlzott proliferációhoz, rákhoz vezethet [C].

Az eddigiek során nem kapott hangsúlyt, de feltétlenül említendő, hogy a telomerekben a már említett ismétlődő szekvenciák mellett fehérjék is vannak. Ilyen a 6 alegységből álló „védő”, shelterin komplex. A részletek mellőzésével leszögezhető, hogy az említett két tényező összjátéka eredményezi azt, hogy a sejt „meg tudja különböztetni” a telomereket a DNS törési helyektől, és azt, hogy adott esetben ne lépjen be a hibajavító mechanizmus (**DNA Damage Response, DDR**), amely a két „törvéget” egymáshoz kapcsolná, annak összes nem kívánatos következményével. Nyilvánvalóan jelentős ezen kívül a shelterin hatás az osztódások számának – itt ugyancsak nem részletezendő – limitálásában (24).

A következő 3 ábra a komponensek, a mechanizmusok vázlatát mutatja [Részletek a Full textben] (44).

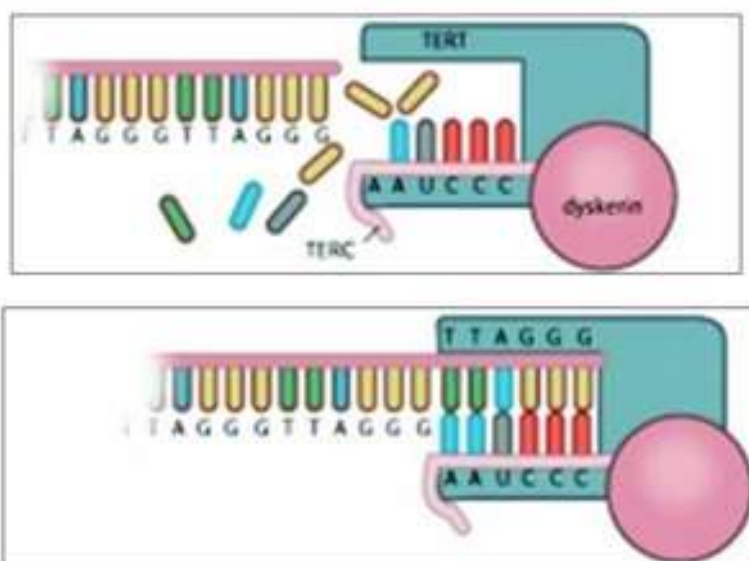


Jól látszik a hisztonokra felterkeredő DNS; a kettős- és az egyszálú a végén



Simplified scheme depicting the terminal end of the telomere concealing the terminal single-stranded part with help of the shelterin complex

A telomer vége a shelterin komplex-szel



Schematic overview of telomerase

A telomeráz; TERT és TERC – ezeket a dyskerin stabilizálja –, a TTAGGG és a komplementer AAUCCC szekvenciákkal.

RÁK

Amint az alapos összefoglalóból – és annak kivonatából is – világosan kiderül: (20)

Int J Oncol. 2012 Nov;41(5):1561-9.

Telomere structure and telomerase in health and disease (review).

Gomez DE et al

Abstract

Telomerase is the enzyme responsible for maintenance of the length of telomeres by addition of guanine-rich repetitive sequences. Telomerase activity is exhibited in gametes and stem and tumor cells. In human somatic cells, proliferation potential is strictly limited and senescence follows approximately 50-70 cell divisions. In most tumor cells, on the contrary, replication potential is unlimited. The key role in this process of the system of the telomere length maintenance with involvement of telomerase is still poorly studied. Undoubtedly, DNA polymerase is not capable of completely copying DNA at the very ends of chromosomes; therefore, approximately 50 nucleotides are lost during each cell cycle, which results in gradual telomere length shortening. **Critically short telomeres** cause senescence, following crisis and cell death. However, in tumor cells the system of **telomere length maintenance** is activated. Much work has been done regarding the complex telomere/telomerase as a unique target, highly specific in cancer cells. Telomeres have additional proteins that regulate the binding of telomerase. Telomerase, also associates with a number of proteins forming the sheltering complex having a central role in telomerase activity. This review focuses on the structure and function of the **telomere/telomerase complex and its altered behavior** leading to disease, mainly cancer. Although telomerase therapeutics are not approved yet for clinical use, we can assume that based on the promising in vitro and in vivo results and successful clinical trials, it can be predicted that **telomerase therapeutics will be utilized soon** in the combat against malignancies and degenerative diseases. The active search for modulators is justified, because the telomere/telomerase system is an extremely promising target offering possibilities to **decrease or increase the viability of the cell for therapeutic purposes.**

a telomerek „kritikus mértékű” (~ 3 kb) megrövidülése DNS károsodási szignált indukálhat, e miatt a sejt kilép a ciklusból (replicative senescence), az egyre fokozódó apoptosissal járó „krízis” állapotába kerülhet és sejthalál következhet be. Tumor sejtekben viszont a telomerek hosszát fenntartó mechanizmus aktiválódik. Ennek „főszereplője” a telomeráz, melynek kötődését, aktivitását számos fehérje, köztük a sheltering komplex szabályozza. A sejtek ily módon létrejövő „halhatatlanság”-át (immortality), a telomeráz aktivitást befolyásolva lehet elvileg rákellenes terápiát kifejleszteni [l. később] (35, 36, 43). Ugyancsak később említjük a telomeráz mutációi miatt kialakuló betegségeket, melyeket a szignifikánsan rövidebb telomerek jellemeznek (1, 2).

Az emberi tumorokban telomer rövidülés és telomeráz aktiváció egyaránt előfordul. Mindkettőnek kettős – egymással ütköző, ellentmondásos – szerepe van a tumorok keletkezésében és progressziójában (21).

Oncogene. 2002 Jan 21;21(4):619-26.

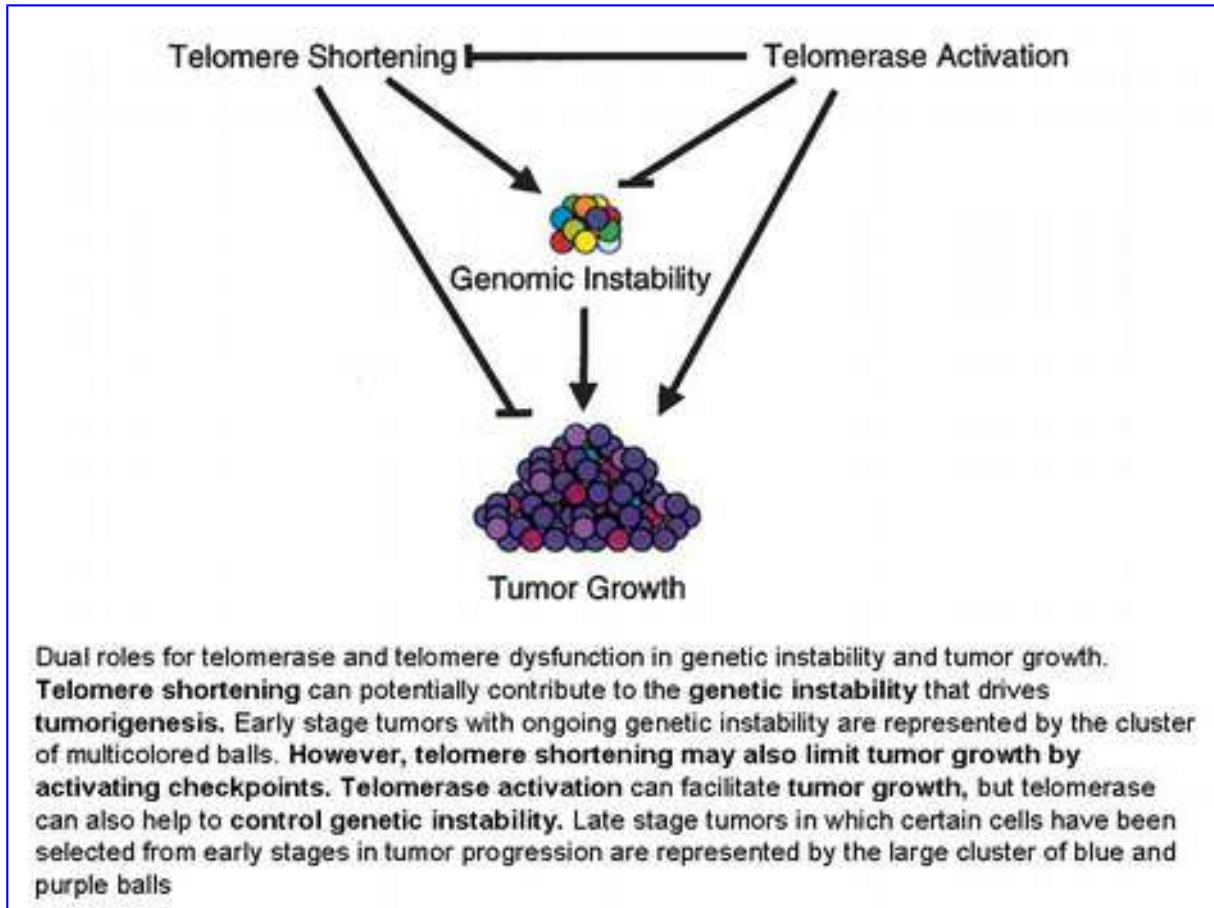
Balancing instability: dual roles for telomerase and telomere dysfunction in tumorigenesis.

Hackett JA, Greider CW.

Abstract

Telomere shortening and telomerase activation both occur in human tumors. Telomere shortening has been proposed to have two conflicting roles in tumorigenesis: **tumor suppression** and **initiation of chromosomal instability**. Similarly, while **telomerase activation** is suggested to be necessary for **tumor growth**, telomerase may help to **stabilize genomic instability**. Here we review what is known about these conflicting roles and propose a framework to understand the role of telomerase in cancer progression.

A telomer rövidülés (a tumorsejtekben, elvileg) tumor szuppresszióhoz vezet, ugyanakkor viszont kromoszóma instabilitást okozhat, amely ezzel ellentétes hatású. A telomeráz aktiváció szükséges a tumor növekedéséhez, viszont a telomeráz „maga” stabilizálja („javítja”) a genom instabilitását; ez – szintén – ellentétes hatású. Ezeket a kettős szerepeket a közlemény illusztrációja foglalja össze:



A telomerbiológiának a rákban játszott – az előzőekben említettekhez hasonlóan ellentmondásos – szerepét: a „telomer diszfunkció”-t, terjedelmes (30 oldalas !), alapos, részletes, modern összefoglaló tárgyalja; részletezi a telomeráz „nem klasszikus” (non-canonical, alternatív, ALT) funkcióit, az ezeket kifejező sejtek, folyamatok sajátosságait, a telomeráztól „függellen” telomer hosszabbodás jelenségét (alternative lengthening of telomeres, ALT), valamint a telomeráz alapú terápiás stratégiákat is. [A szinte enciklopédikus jellegű összefoglaló Full textje ajánlható az érdeklődőknek] (43).

Annu Rev Pathol. 2013 Jan 24;8:49-78.

The role of telomere biology in cancer.

Xu L, Li S, Stohr BA.

Abstract

Telomere biology plays a critical and complex role in the initiation and progression of cancer. Although **telomere dysfunction** resulting from replicative attrition constrains tumor growth by engaging DNA-damage signaling pathways, it can also promote tumorigenesis by causing oncogenic chromosomal rearrangements. Expression of the **telomerase** enzyme enables telomere-length homeostasis and allows tumor cells to escape the antiproliferative barrier posed by short telomeres. **Telomeres and telomerase also function independently of one another.** Recent work has suggested that telomerase promotes cell growth through pathways unrelated to telomere maintenance, and a **subset of tumors elongate telomeres through telomerase-independent mechanisms.** In an effort to exploit the integral link between telomere biology and cancer growth, investigators have developed several **telomerase-based therapeutic strategies**, which are currently in clinical trials. Here, we broadly review the state of the field with a particular focus on recent developments of interest.

A közlemény pontokba szedett főbb tanulságait nem szükséges lefordítani

SUMMARY POINTS

1. Telomeres protect chromosomal ends from recognition by the DNA-damage response machinery, thereby maintaining genome stability.
2. Dysfunctional telomeres can suppress cancer development by engaging replicative senescence or apoptotic pathways, but they can also promote tumor initiation and progression by causing oncogenic chromosomal rearrangements.
3. Although the primary function of telomerase is to elongate telomeres and extend the cellular replicative life span, recent evidence suggests that telomerase may also support cell growth through telomere-independent functions.
4. A subset of human tumors elongate telomeres through telomerase-independent ALT recombinational mechanisms, and recent work in human tumors has revealed that mutations in the ATRX/DAXX/H3.3 chromatin-remodeling pathway strongly correlate with the ALT phenotype.
5. Several cancer therapeutic strategies have been developed to exploit the intricate connection between telomere biology and cancer, and ongoing clinical trials are putting some of these approaches to the test in various human malignancies.

Az ALT téma áttekintése ugyancsak részletes, alapos tanulmány tárgya (19).

[Mindhárom szerzője hölgy; ez a szó legjobb értelmében vett „female preponderance” jelensége „végül” még említésre kerül].

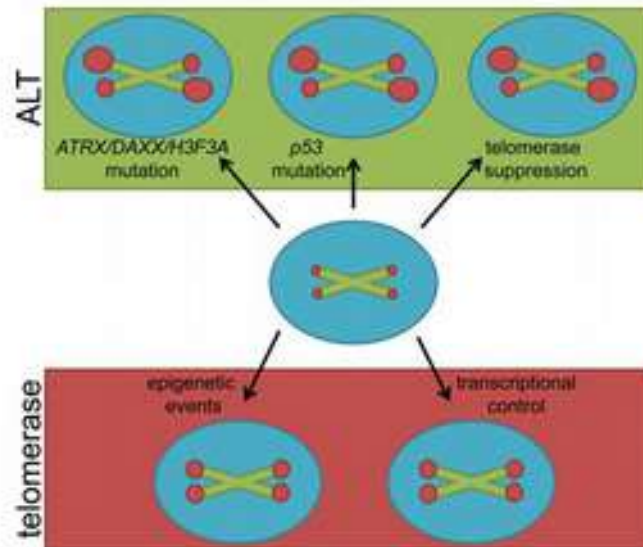
A telomerek „fenntartás”-ának alternatív mechanizmusát (ALT) használó – általában: tumor – sejtek jellemzői: 1. a heterogén telomer-hossz, 2. az ALT-hoz társult promyelocytás leukaema (PML) testek: APBs jelenléte, 3. az intra- és intertelomer rekombinációk és 4. a lineáris vagy körkörös extrakromoszomális telomer repeat-ek (ECTR) jeleléte; ezek mintát (template) adnak a telomerek rekombinációjához.

Az ALT aktivációja a p53 permisszív mutációja miatt, „károsodott” p53 (tumor szuppresszor fehérje) útvonallal, továbbá az ATRX, DAXX és H3F3A mutációk miatt következik be. Az ATRX gén kódolja az α -thalassaemia mental retardation X-linked proteint (ATRX), a DAXX pedig a death associated protein-6-ot. Ez a kettő képez egy heterodimer kromatin remodelláló komplexet. A H3F3A kódolja a H3.3 hiszton variánst, amely szükséges a transzkripcionálisan aktiv, nyitott kromatin kialakulásához (és egyéb folyamatokhoz). Az ATRX és/vagy a DAXX „hiánya” limitálja a H3.3 beépülését a telomer kromatinjába, a telomer heterokromatin diszrupcióját okozza és megkönnyíti a telomer rekombinációt: végül is ALT aktiváció jön létre.

Az ALT mechanizmusú telomer „fenntartás”-hoz számos fehérje – elsősorban DNS repair fehérje – szükséges [részletek a Full textben] (19).

Az ALT végső soron a tumor sejtek „halhatatlanságát” (immortalization) szolgálja. Távolsági terápiás kilátásként felmerül mind a telomeráz aktivitásának, mind az ALT mechanizmusának gátlása.

A közlemény bevezetőjében említett heterogén („különböző”) telomer hosszokat a következő ábra illusztrálja:



Critically short telomeres necessitate the activation of a telomere maintenance mechanism for immortalization. **Activation of ALT** (top, green) is estimated to occur in about 10% of human tumors. ALT may be initiated by mutations in *ATRX*, *DAXX*, *H3F3A*, *p53* and/or through telomerase suppression; it results in **heterogeneous telomere lengths**. **Telomerase expression** (bottom, red) is present in about 90% of human tumors. De-repression of telomerase may be preceded by changes in epigenetic events and/or in transcriptional controls; it results in homogenous telomere lengths. The green X's represent chromosomes with red dots representing telomeres at each end. **The varying sizes of the dots represent heterogeneous or homogenous telomere lengths.**

Amint arra a **Blasco** munkacsoport vizsgálata(i), közleménye(i) – pl. (5) – utal(nak), a rák és az öregedés „fedésben vannak”. Számos közös molekuláris útvonal szerepel mindkettőben. Ebben a vonatkozásban kiemelendő, hogy telomeráz a telomer meghosszabbításon kívül egyéb folyamatokban is szerepel, és ez a terápiás telomer modulációra is kihatással van.

Trends Genet. 2013 Sep;29(9):513-20.

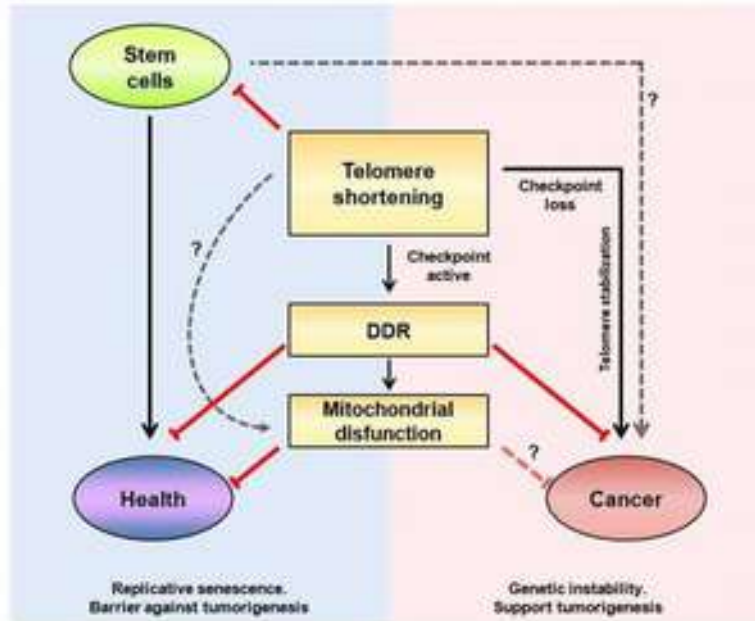
Telomerase at the intersection of cancer and aging.

Bernardes de Jesus B, Blasco MA.

Abstract

Although cancer and aging have been studied as independent diseases, mounting evidence suggests that cancer is an aging-associated disease and that **cancer and aging share many molecular pathways**. In particular, recent studies validated telomerase activation as a potential therapeutic target for age-related diseases; in addition, abnormal telomerase expression and telomerase mutations have been associated with many different types of human tumor. Here, we revisit the connection between telomerase and cancer and aging in light of recent findings supporting a role for **telomerase** not only in **telomere elongation**, but also in **metabolic fitness** and **Wnt activation**. Understanding the physiological impact of telomerase regulation is fundamental given the therapeutic strategies that are being developed that involve telomerase modulation.

A közlemény ábrája jól szemlélteti a tetomer rövidülés kétféle lehetséges kimenetelét, attól függően, hogy az ellenőrző pont aktív-e vagy sem. A DNS károsodási válasz (DDR) mitochondriális diszfunkció és gátló hatások révén 1. az „egészség”-et befolyásolhatja (sejtciklus leállítás – replicative senescence : , szövetek pusztulása, öregedés következik be), ám a tumor képződés gátlódik; vagy pedig 2. az ellenőrzés „kikerülése” miatt a telomer stabilizáció rákhoz vezethet: a genetikus instabilitás (!) éppen elősegíti a tumor képződést.



Short telomeres in aging and cancer. Major pathways affected by short telomeres and their impact on aging or cancer. DNA damage and tumor suppressor activity have been shown to impact tissue decline and aging. When DNA damage checkpoints are bypassed, cells with short telomeres could potentially progress to cancer. The role of stem cells with short telomeres in cancer and whether short telomeres could modulate other pathways independently of p53 (such as mitochondrial dysfunction) remains unknown.

ÖREGEDÉS

Az öregedés számos ismérve közül kilenc emelhető ki, az előbb említett, kibővített munkacsoport adatai szerint (25), annak hangsúlyozásával, hogy az öregedési folyamat (a fiziológiás, funkcionális integritás csökkenése, a „sebezhetőség”) megnöveli számos betegség kockázatát, pl rák, diabetes, kardiovaszkuláris, neurodegeneratív betegségek. [A Full-textben található részletes ismertetésről a **Kiegészítő megjegyzések** cím alatti anyag tájékoztat; egyébként itt csak vázlatos bemutatásra van lehetőség.]

Cell. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.

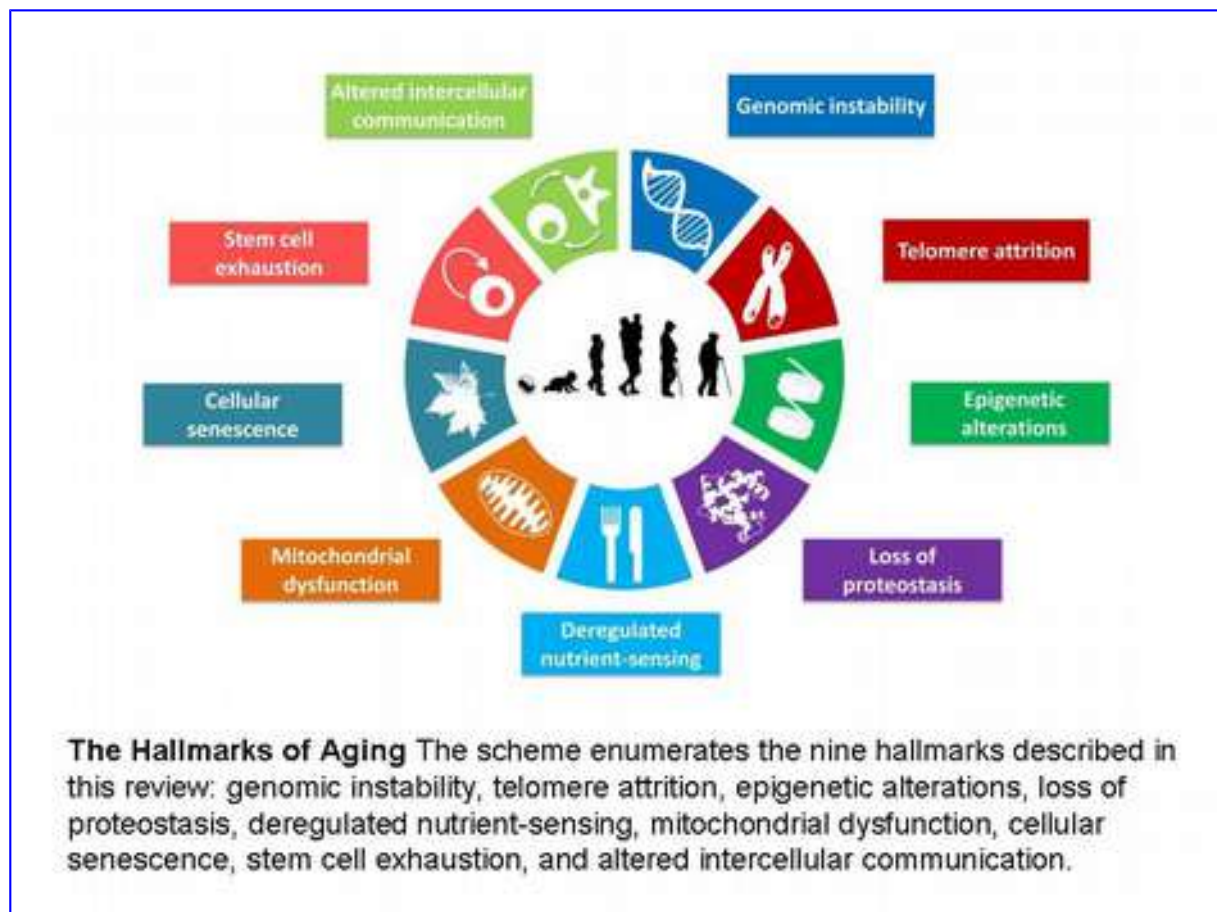
The hallmarks of aging.

López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G.

Abstract

Aging is characterized by a progressive loss of physiological integrity, leading to impaired function and increased vulnerability to death. This deterioration is the primary **risk factor** for major human pathologies, including **cancer, diabetes, cardiovascular disorders, and neurodegenerative diseases**. Aging research has experienced an unprecedented advance over recent years, particularly with the discovery that the rate of aging is controlled, at least to some extent, by genetic pathways and biochemical processes conserved in evolution. This Review enumerates **nine tentative hallmarks** that represent common denominators of aging in different organisms, with special emphasis on mammalian aging. These hallmarks are: genomic instability, telomere attrition, epigenetic alterations, loss of proteostasis, deregulated nutrient sensing, mitochondrial dysfunction, cellular senescence, stem cell exhaustion, and altered intercellular communication. A major challenge is to dissect the interconnectedness between the candidate hallmarks and their relative contributions to aging, with the final goal of identifying pharmaceutical targets to improve human health during aging, with minimal side effects.

Összhangban a szerzők megállapításával, miszerint az öregedés folyamatában – legalább is részben – az evolúció során konzervált genetikai útvonalak és biokémiai folyamatok játszanak szerepet, a közlemény ábrája 9 – főként genetikai, epigenetikai és sejtszintű – jellemző mechanizmust („fémjelzés”, hallmark) mutat be.



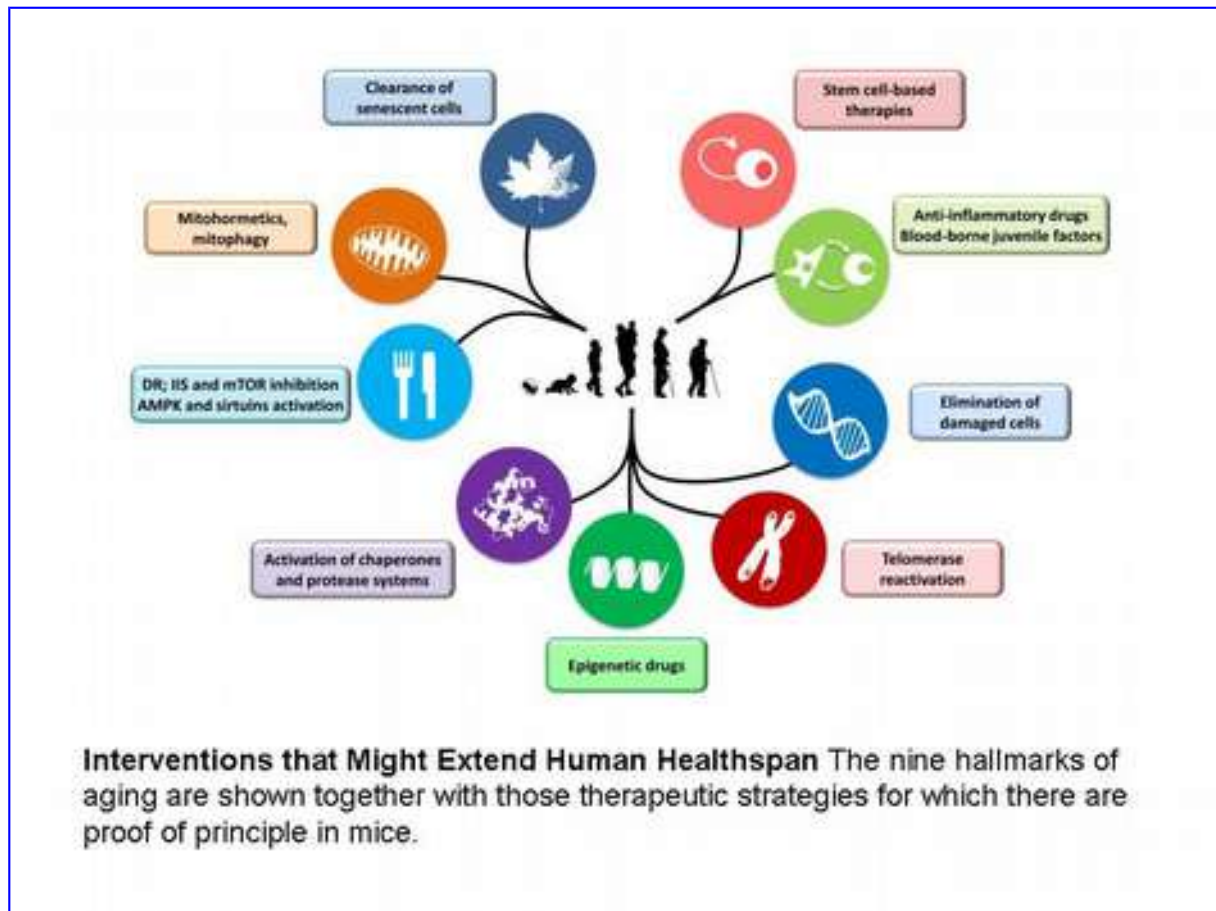
Ezek három csoportba sorolhatók.

1. A jobboldali négy – a genomikus instabilitás, a telomer „veszteség” (attrition), az epigenetikus hatások, a fehérjék változásai – a károsodások „**primer**” oka, a középső három, az „antagonisztikus” a károsodásra adott válaszáért; a bal felső kettő pedig az „integratív” pedig a fenotípus megváltozásáért „felelős”.

2. Az **antagonisztikus** tényezők – a táplálék érzékelés (nutrient sensing), a mitochondrium funkciózavar, a sejtes öregedés (cellular senescence) –, melyeknek hatása az intenzitástól függően ellentétes, kezdetben „enyhítik” a károsodást, majd krónikus, visszatérő jellegűvé válva, maguk is károsodást váltanak ki [l. később is] (27).

3. A primer és az antagonista csoportba sorolt tényezők hatása eredményezi az „**integratív**” jelenségeket – az őssejt kimerülés, az intercelluláris kapcsolatok zavara –, és végül ezek felelősek az öregedéshez társuló funkciózavarokért.

A következő kép az egyes tényezők terápiás befolyásolásának lehetőségeit mutatja be.



Az előző ábrán a jobboldalon szereplő négy „primer” lényező itt „lent” található. Ezeknél számításba jön a károsodott sejtek eltávolítása, a telomeráz reaktíválása, epigenetikus szerek alkalmazása, illetve a chaperonok, proteázok aktiválása. A három „antagonisztikus” tényező befolyásolása (b. old. fent) lehetséges a szenescens sejtek eltávolítása, mitohormesis és mitophagia, továbbá étrendi megszorítás (dietary restriction, DR) útján, illetve egyes molekuláris biológiai útvonalak serkentése, avagy gátlása révén. A két „integratív” tényezőt pedig (j. old. fent) összejt-alapú kezelésekkkel, illetve antiflogisztikus szerekkel vagy éppen rejuvenatiós eljárásokkal [l. később !] lehet(ne) befolyásolni (23, 26, 32).

Kiegészítő megjegyzések

(a kevésbé ismert fogalmak, jelenségek és magyarázatuk kifejtése, jórészt a jelen közlemény alapján)

A genomikus instabilitás – többek között – a progeriával függ össze.

*

A telomer diszfunkció gyorsítja az öregedést.

*

A DNS- és hiszton-módosító enzimek „közösén” hatnak kulcsfontosságú kromoszómális fehérjékkel – mint pl. a heteroprotein 1 α (HP1 α), melynek funkcióvesztéses mutációi rövidült élettartammal járnak –, és a kromatin-remodelálás faktoraival.

*

Az epigenetikus elváltozások (legalább is elméletileg) reverzibilisek: pl. hisztondeacetiláz inhibitor kezeléssel (egérben) a korral járó memória-károsodás kivédhető.

*

A **proteostasis** (fehérje homeosztázis) „elvesztése” a fehérjék szerkezeti eltérésein, illetve a proteolízis zavarain alapul. A fehérjék harmadlagos szerkezete a felgombolyodás útján alakul ki. A „gomboly” (fold) egy fehérjedomén globális, nagy vonalakban vett szerkezete, lényegében a polipeptidlánc gerincének „hozzávetőleges” térbeli lefutása. A folyamatban a dajkafehérjék (chaperonok) a nem megfelelően feltekeredett fehérjéket „javítják”. A nem vagy rosszul gombolyodott (unfolded, misfolded) vagy aggregálódott fehérjék megjelenése a „korhoz kötött” betegségek (pl. Alzheimer, Parkinson kór, cataracta) létrejöttében szerepel. A proteolízis zavara, pl. az autophagia „inducer”. – mint az mTOR inhibitor rapamycin – megnyújthatja az élettartamot, de ez emlősökben nem bizonyított.

*

A **tápanyag-érzékelés** problémájához:

A növekedési hormon (GH) az IGF-1, ez az inzulinnal együtt az „insulin and IGF signaling, IIS útvonala. Az **IIS** és a **TOR** (target of rapamycin) útvonala által szignalizált fokozott trofikus és metabolikus aktivitás gyorsítja az öregedést.

Az „alacsony energia” (low energy) állapotokat érzékeli viszont az **AMPK**inase, amely a magas AMP szintet, és a **sirtuin**, amely a magas NAD⁺ szintet „mutatja ki”. Ez utóbbiak hatása a fentebb említettel ellentétes: az élettartam meghosszabbodik.

Maga a **sirtuin** fehérje (**sir two** protein, **Sir 2**), melynek neve a „silent mating-type information regulation 2” élesztő génből származik, mono-ADP-ribosziltransferáz és deaciláz aktivitást fejt ki; számos sejtes folyamatban (pl. apoptózis, gyulladás, öregedés, stressz-rezisztencia) vesz részt. A gén túlzott expressziója az élettartam megnyúlásához, deléciója pedig az élettartam rövidüléséhez vezet.

Összefoglalva: az anabolikus szignalizáció gyorsítja az öregedést, a csökkent tápanyag szignalizáció viszont – miként a limitált tápanyag hozzáférhetőség állapotát utánzó (pl. rapamycin) kezelés – meghosszabbítja az életkort.

*

A **mitochondriális diszfunkció**

A sejtek és a szervezet öregedésével a légzési lánc hatékonysága, az ATP képződés csökken. Ezt az ilyenkor termelődő reaktív oxigén gyökök (ROS) tovább fokozzák: ez az öregedés szabadgyök emélete. „A teória később, a mitokondrium reaktív oxigén vegyületek fő forrásaként történő azonosításával módosításra került és az öregedés mitokondriális elmélete néven vált ismertté”

Ez a kiragadott idézet a kitűnő, modern, a megkérdőjelezhető elemeket is megvilágító összefoglalóból származik – [Részletek a Full textben] (39).

Az öregedéssel összefüggő csökkent mitokondriális bioenergetika telomer „vesztés” (attrition) következménye is lehet, és – pl. telomeráz-hiányos egerekben – telomeráz „aktivációval” helyreállítható.

A károsodott mitokondriumok eltávolítása autophagiával történik.

Az enyhe mitokondriális diszfunkció **hormetikus** választ (27) vált ki: pl. a metformin vagy a resveratrol – amelyek enyhe mitokondriális mérgek – „alacsony energia” állapotot indukálnak emelkedett AMP szinttel és AMPK aktivációval.

Összegezve: a mitokondriális diszfunkció gyorsítja az öregedést, s ez mitohormesis útján „javítható”.

*

A **celluláris szenescencia** („sejtöregedés”), a stabil sejtciklus-leállás a telomer rövidülés következménye (de a nem-telomerikus DNS károsodása is kiválthatja).

Maga a „sejtöregedés” – amely a szervezet öregedéséhez (aging) járul hozzá – jótékony, kompezáló mechanizmus is lehet a károsodott és potenciálisan onkogén sejtek eltávolítása révén (!).

Blagosklonny és munkacsoportjának vizsgálatai alapján a kérdés bonyolult, és a terminológiát is revideálni kell: a sejt-ciklus-leállás (arrest) még nem jelent szenescenciát („és viszont”).

A szenescencia létrejöhet növekedést serkentő (pl. mTOR) útvonalon át, ha a sejtciklus le van állítva. [Maga az mTOR, az „emlős” (mammalian – vagy, újabban: mechanisztikus – , m) „rapamycin célpont” (Target Of Rapamycin) egy szerin-treonin kináz, és útvonala regulálja pl. a transzkripciót, a sejtmitotilítást, növekedést, proliferációt], A szenescens sejtek elvesztik proliferációs potenciáljukat

(PP). Az mTOR inhibitorok (mint pl. a p53) „nyugalmi állapotot” (quiescence) okoznak: a sejtciklus leáll, de a PP megmarad.

Helyesebb azonban PP helyett regeneratív potenciálról (RP) beszélni.

A szervezetben sz. őssejtek, a sebgyógyulás sejtjei –bár „nyugalmi” (quiescens) állapotban vannak – képesek sejtvesztés után regenerálni a szöveteket. Ezekkel teljesen ellentétes a szenescens sejtek viselkedése.

Ha a sejt „leállított” (arrested) állapotban van a növekedés „nem megfelelő” (inappropriate) serkentése szenescenciát okoz: az „arrest” átfordul”, konvertálódik „senescence”-be: ez a „**gerokonverzió**” (gerogen conversion, geroconversion) jelensége. Egészséges szervezetben ez a folyamat „lassú”; tenyésztett proliferáló sejtekben (pl. ráksejtekben), ahol az mTOR aktivált, „gyors” lehet, A gerokonverzió és az onkogén transzformáció ugyanazon folyamat két oldala (!).

A folyamatot elnyomó gének a **geroszuppresszorok**, az ilyen hatású kis molekulák a **geroszuppresszánsok**. Elősegítő vagy gyorsító (gyógy)szerek a **gero-promoterek** (pl. a phorbol-észterek, melyek egyszerűsített tumor promoterek is !)

A „leállított ciklusú” (arrested) sejtekben az aktív mTOR a korai szenescenciát mutató **gerogén sejtek** fő jellemzője. Ezeket jellemzi még a hipertrofia és a hiperfunkció is. A szenescens fibroblastok pl. számos citokint, növekedési faktort és proteázt szecernálnak: ez a hypersecretion senescence-associated phenotype, SASP. [További érdekes részletek és magyarázatok a Full textben]. (9)

Az INK4 α / ARF és a P53 mitogén szignál útvonalak által létrehozott szenescencia hozzájárul az öregedéshez. (Már itt lehet utalni az INK4 α / ARF lókusztársolatára a „korhoz kötött” betegségekkel, pl. cardiovascularis kórképek, diabetes, glaucoma, Alzheimer-kór).

A ciklin(ek) pozitív regulátor fehérje alegység(ek) és az „együtműködő” proteinkináz(ok) – ciklindependens kináz, CDK –, amely (ek) a kulcsfontosságú szubsztátok foszforilációja révén szabályozzák a sejt oszlási ciklusát. Ezeknek (egyik) inhibitora az INK4 / ARF. Az INK4A génről átíródó p16^{INK4A} és az ugyanazon génről eltérő leolvasási kerettel (alternative reading frame) átíródó p14^{ARF} fehérje is tumor-szuppresszor, valamint a sejtciklus negatív szabályozásában vesz részt (30, 30a, 30b).

Összegezve: a szenescenciát kiváltó tumor-szuppresszor útvonalak mérsékelt „fokozása” (enhancement) megnyújthatja az élettartamot, másrészt a szenescens sejtek eltávolítása késlelteti a korhoz kötött patológiás folyamatokat; vagyis: a két koncepcinálisan ellentétes beavatkozás egyaránt az élettartam meghosszabbodását eredményezheti.

*

Őssejt-kimerülés

A regenerációs képesség romlásának (pl. a hemopoetikus, az immun, az egyéb helyeken lévő őssejtek „csökkenése”) egyik lehetséges oka a telomer rövidülés.

Az őssejt-kezelés – stem cell rejuvenation és az „egyéb” rejuvenation – a szervezet szintjén visszafordíthatja az öregedő fenotípust. A sejtes elemeken túlmenően, az utóbbi években sikerült két humorális tényezőt azonosítani: GDF11 és Myostatin, mindkettő TGF-beta ligand, a keringő vérben; mindkettő szintje az életkorral csökken; az utóbbi (többek között) az izomtömeg negatív regulátora, a GDF11 pedig egérben késlelteti a vázizom és az agy öregedését. [Ismeretes olyan felvetés is, hogy – mivel sok beteg egyébként is kap plazmát – nem is kell(ene) „engedély” olyan tanulmányhoz, melyben az Alzheimer kóros betegek fiatal donortól származó plazmával való kezelésének hatását vizsgálnák – (!?) – (23, 26, 32).

*

A megváltozott intercelluláris kommunikáció

Az öregedés és a gyulladásos folyamatok közt bonyolult kapcsolatok vannak. Az itt szereplő citokinek analógiájára a sejtek és a szervrendszerek közötti kapcsolat jó néhány példája (amikor az „egyik” öregedése a „másik” öregedésével jár) – köztük a „járványos” öregedés koncepciója, vagy pl. az emberi vesekárosodáshoz csatlakozó szívbetegség – említhető.

A „helyreállítás” módzatai közül említhető az étrendi megszorítás (dietary restriction, DR; (l. a tápanyag érzékelésnél is !), az egyes vérkomponenseket felhasználó „fiatalító” eljárások (rejuvenation strategies based on the use of blood-borne, systemic factors, (l. előbb), továbbá az antiflogisztikus szerek alkalmazása.

*

Az egészséges öregedésben, de a betegségekben is jelentős szerepe van telomer biológiának. Az öregedéssel különböző krónikus betegségek (kardiovaszkuláris, neurológiai kórképek, 2 típusú diabetes, rák) iránti fokozott fogékonyság jár. A jelentős, tartalmas – gyermekosztályról származó (!) – összefoglaló következtetése szerint az öregedés biológiájára vonatkozó ismereteink „hiányosak” [Részletek a Full textben] (45).

Clin Sci (Lond). 2011 May;120(10):427-40.

Healthy aging and disease: role for telomere biology?

Zhu H, Belcher M, van der Harst P.

Department of Pediatrics, Georgia Prevention Institute, Medical College of Georgia, Augusta, USA.

Abstract

Aging is a biological process that affects most cells, organisms and species. Human aging is associated with increased **susceptibility** to a variety of **chronic diseases**, including **cardiovascular disease, Type 2 diabetes, neurological diseases and cancer**.

Despite the remarkable progress made during the last two decades, our understanding of the biology of aging remains incomplete.

Telomere biology has recently emerged as an important player in the aging and disease process.

A már említett Blasco munkacsoport közlése a telomeráz aktiváció jelentőségét hangsúlyozza az életkor meghosszabbításában, az egészség „megtartásában”. Az öregedéssel összefüggő betegségek világszerte növekvő gondot jelentenek. Ezek megoldásához járulhat hozzá a telomeráz funkciójának jobb megértése és befolyásolásának lehetősége. Ily módon az egészségben töltött élettartam – health -span – növelhető (12).

Curr Opin Cell Biol. 2012 Dec;24(6):739-43.

Potential of telomerase activation in extending health span and longevity.

de Jesus BB, Blasco MA.

Abstract

The progressive increase in the elderly population worldwide has resulted in higher numbers of individuals affected by **age-associated diseases**, such as neurodegenerative and heart diseases, metabolic impairment, or cancer, with the subsequent burden for national health systems.

Therapeutic interventions aimed to increase the quality of life at advanced age are visualized as important demands for the future, both at the level of individuals and society.

Novel advances in telomerase function from several independent laboratories have resulted in potential new therapeutic strategies which appear as promising new venues to prevent cellular and tissue dysfunction and organismal decline, thereby increasing the so-called „**health span**”. Here, we analyze these recent advances.

Újabb vizsgálatok fontos összefüggésekre mutattak rá a DNS károsodás, a mitochondrium funkció és a p53 útvonal molekuláris kapcsolatának tisztázásával. Ez az „öregedési tengely” lehet felelős a szervi működéseknek az öregedéssel járó csökkenéséért; egyszersmind terápiás lehetőségeket is felvillant (37).

Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 May 16; 13(6):397-404.

Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria.

Sahin E, DePinho RA.

Abstract

Progressive DNA damage and mitochondrial decline are both considered to be prime instigators of natural ageing. Traditionally, these two pathways have been viewed largely in isolation.

However, recent studies have revealed a **molecular circuit that directly links DNA damage to compromised mitochondrial biogenesis and function via p53.**

This axis of ageing may account for both organ decline and disease development associated with advanced age and could illuminate a path for the development of relevant therapeutics.

A szövetek öregedésének alapja az őssejt populáció öregedése. A hemopoetikus őssejtek vonalán ez az immunrendszer „öregedéséhez” (immunosenescence) vezet. A folyamatot sokáig irreverzibilisnek tartották, újabb adatok szerint azonban van lehetőség a „megújításra”, „fiatalításra” és az immunosenescencia bizonyos mértékű visszafordítására (16, 17).

Nat Rev Immunol. 2013 May;13(5):376-89.

The ageing haematopoietic stem cell compartment.

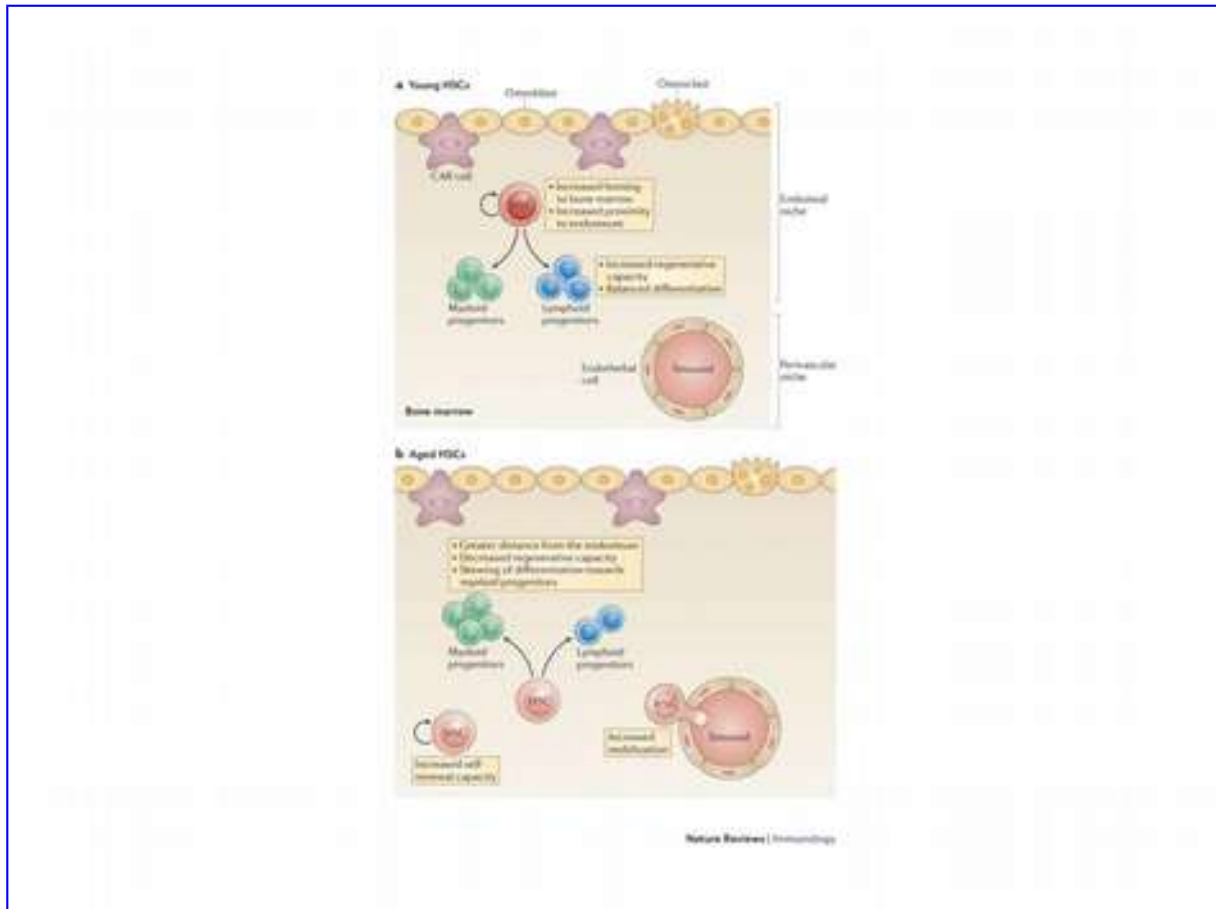
Geiger H, de Haan G, Florian MC.

Abstract

Stem cell ageing underlies the ageing of tissues, especially those with a high cellular turnover. There is growing evidence that the ageing of the immune system is initiated at the very top of the haematopoietic hierarchy and that the **ageing of haematopoietic stem cells (HSCs)** directly contributes to changes in the immune system, referred to as **immunosenescence**. In this Review, we summarize the phenotypes of ageing HSCs and discuss how the cell-intrinsic and cell-extrinsic mechanisms of HSC ageing might promote immunosenescence.

Stem cell ageing has long been considered to be irreversible. However, recent findings indicate that several molecular pathways could be targeted to **rejuvenate HSCs** and thus to **reverse** some aspects of **immunosenescence**.

A hemopoetikus őssejtek (Haematopoietic Stem Cells, HSCs) fenotípusos valamint funkcionális jellemzői, és ezek változása az öregedéssel:



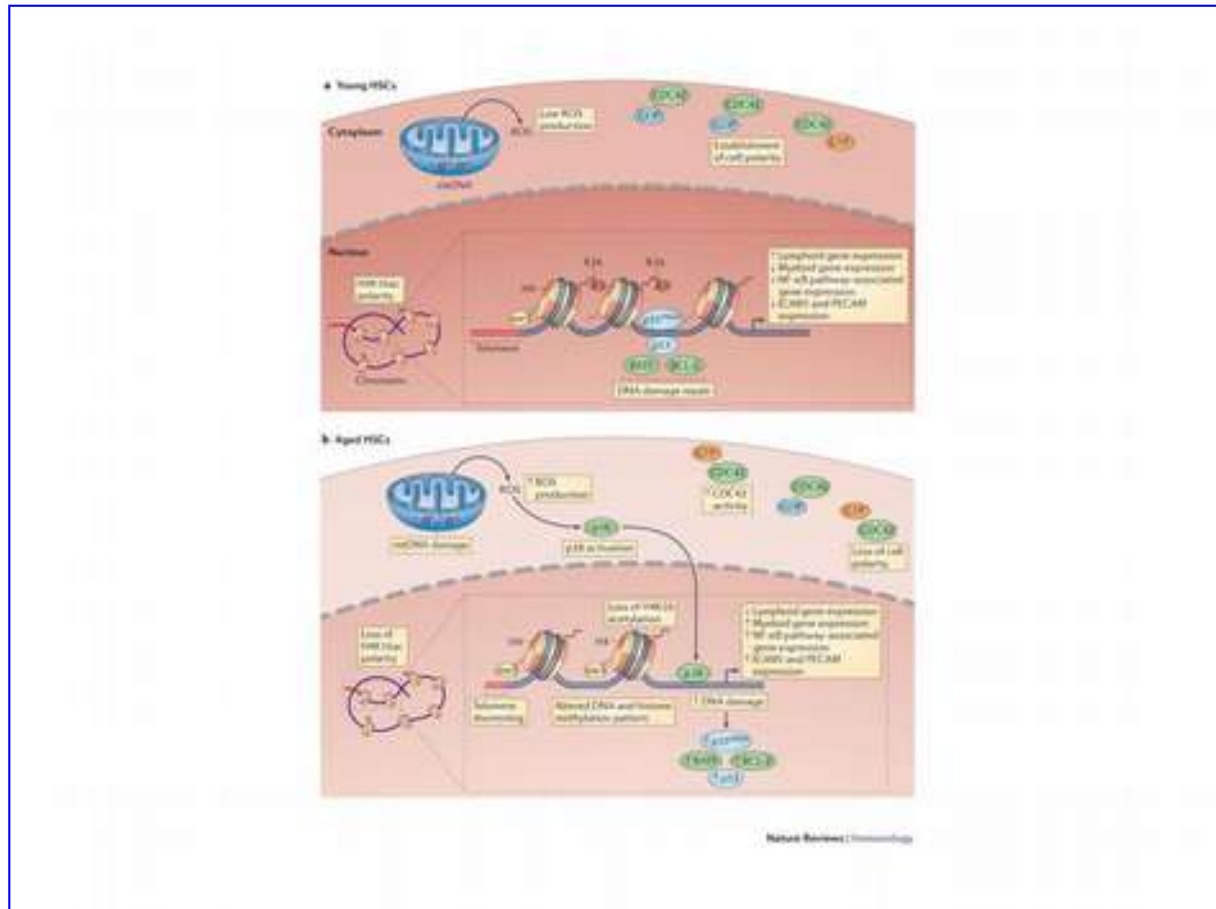
a/ a fiatal HSCs „letelepedése” (home) a csontvelőben fokozott; az endosteumhoz közel helyezkednek el; regenerációs képességük fokozott; a lymphoid - myeloid irányú differenciáció kiegyensúlyozott

b/ az öreg HSCs az endosteumtól távol helyezkednek el; regenerációs képességük, transzplantálhatóságuk csökkent, transzplantáció után a csontvelői homing csökkent;

differenciációjuk „eltolódott”: több myeloid és kevesebb lymphoid prekursor keletkezik;

önmegújító képességük fokozott, ezért számuk az öregedéssel nő.

A hemopoetikus őssejtek (HSCs) öregedésének sejten belüli (cell-intrinsic) mechanizmusai:



a/ a fiatal HSCs mitochondriális ROS termelése csökkent; a sejt polaritás kialakul(t) [ezt a „planáris” polaritást a citoplazmában sejtoszlással kapcsolatos fehérje (cell division control protein 42, CDC42) aktivitása – a GDP-hez kötött CDC42 > mint a GTP-hez kötött CDC42 – hozza létre; a sejtmagban „epigenetikus” polaritás alakul(t) ki: specifikus kromatin módosítások, pl. a 16-os lizin acetilációja a H4 hiszton farkánál (H4K16ac). A DNS integritását szolgálja a telomer hossz fenntartása és a hatékony DNS helyreállító (repair) mechanizmus. A lymphoid génexpresszió fokozott, a myeloid génexpresszió csökkent és hasonlóképpen csökkent az NF-κB út vonal és az ICAM1, PECAM génexpressziója.

b/ az öreg HSCs ROS termelése a mitochondriális DNS károsodás miatt fokozott; ugyancsak fokozott CDC42 aktivitás, ezzel a „planáris” sejt polaritás, valamint – a H4K16 acetiláció elmaradása miatt – a H4K16ac polaritás is elvész. A DNS károsodás fokozódása, a telomer rövidülés által indukált, már említett CDK inhibitor (= INK4A), valamint a megváltozott DNS és hiszton metiláció jellemző. A lymphoid génexpresszió csökken, a myeloid génexpresszió fokozott és hasonlóképpen fokozott az NF-κB út vonal és az ICAM1, PECAM génexpresszió.

[Az érdeklődők figyelmét érdemes felhívni arra, hogy a szerző egy évvel később az újabb adatok fényében tárgyalja a témát és kiemeli az immunrendszeri – immunszeneszcencia – vonatkozásokat, az esetleges terápiás (a „regenerációs / rejuvenációs”) lehetőségeket [l. Full text]] (16).

BETEGSÉGEK

[Telomerek különböző – a korral összefüggő – betegségekben; telomer szindrómák, telomer betegségek, telomeropathiák (22)]

Amint az első – leegyszerűsített – bevezető ábrán is látható volt, bonyolult összefüggés(ek) van(nak) a telomer, telomeráz vonatkozásában is az öregedés, a rák és egyéb betegségek között.

Ennek illusztrálására említhető a prenatális folyamatok szerepe. Az intrauterin életszakasz „fejlődési programozása” (developmental programming) ugyanis befolyásolja a későbbi egészségi állapotot; az alap mechanizmust, az összekötő kapcsot a telomer biológia (a telomer hossz kezdeti megalapozása, a telomer homeosztázis szabályozása) jelent(het)ji. A fiziológias stressz különböző formái (anyai - placentáris - főtális endokrin eltérések, az immun, gyulladásos és oxidatív stresszek) megváltoztat(hat)ják a telomer biológiai rendszer programját, s így gyorsul(hat) a celluláris diszfunkció, az öregedés; fokozva a betegségek iránti fogékonyságot (14).

A betegségek tárgyalása előtt, mintegy átvezetésként lehet hivatkozni arra, hogy szinte közbeszéd tárgyát képezi a **stressz**nek a különböző betegségek létrejöttében játszott szerepe. Ennek egzakt mechanizmusában igazoltnak vehető a fokozott oxidatív stressz, a csökkent telomeráz aktivitás és a telomer megrövidülés szerepe; ezek mind – ismert módon – befolyásolják a sejtes öregedést, az élettartamot (15). A bonyolult helyzetet a stressz telomer és pszichológiai vonatkozásainak vizsgálatáról szóló közlemény illusztrálja. [A speciális részletek bővebb tárgyalására itt sem lehetőség, sem szükség nincsen: ezek a Full textben megtalálhatók] (31).

Brain Behav Immun. 2012 May;26(4):573-9.

Stress appraisals and cellular aging: a key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length.

O'Donovan A et al

Abstract

Chronic psychological stress is a risk factor for multiple diseases of aging. Accelerated cellular aging as indexed by short telomere length has emerged as a potential common biological mechanism linking various forms of psychological stress and diseases of aging. Stress appraisals determine the degree and type of biological stress responses and altered stress appraisals may be a common psychological mechanism linking psychological stress and diseases of aging. However, no previous studies have examined the relationship between stress appraisals and telomere length. We exposed chronically stressed female caregivers and non-caregiving controls (N=50; M age=62.14±6.10) to a standardized acute laboratory stressor and measured their anticipatory and retrospective threat and challenge appraisals of the stressor. **We hypothesized that threat and challenge appraisals would be associated with shorter and longer telomere length respectively, and that chronic caregiving stress would influence telomere length through altered stress appraisals. Higher anticipatory threat appraisals were associated with shorter age-adjusted telomere length ($\beta=-.32$, $p=.03$), but challenge appraisals and retrospective threat appraisals showed no independent association with telomere length. Caregivers reported significantly higher anticipatory ($\beta=-.36$, $p=.006$) and retrospective ($\beta=-.29$, $p=.03$) threat appraisals than controls, but similar challenge appraisals. Although there was no significant main effect of caregiver status on telomere length, caregiving had a significant indirect effect on telomere length through anticipatory threat appraisals. Exaggerated anticipatory threat appraisals may be a common and modifiable psychological mechanism of psychological stress effects on cellular aging.**

A stressz „értékelése” (appraisal) határozza meg a biológiai válaszreakció mértékét és típusát; ennek az értékelésnek változása lehet az összekapcsoló közös mechanizmus a pszichológiai stressz és az öregedéshez társuló betegségek között. Vizsgálataikat 34 krónikus stressznek kitett – dementiás beteget gondozó – és 29 kontroll, „nem gondozó” személyben végezték: valamennyien egyébként egészséges, menopausa utáni nők voltak; a stressz-teszt előtt és utána kérdőívet töltöttek ki. Ezzel történt az „előrevételezett” (megsejtett, bejósolt: **anticipatory**), illetve a **retrospektív** értékelés „**appraisal**”, annak kiderítésére, hogy a stresszt „fenyegetés” (kár, megterhelés, fenyegetettség: **threat**), illetve „kihívás” (**challenge**) jellegűnek értékelik-e.

Feltételezték, 1) hogy a magasabb fokú fenyegető, illetve az alacsonyabb fokú kihívás értékelés, telomer rövidüléssel jár, 2) a gondozók a vizsgálatban alkalmazott stresszort inkább fenyegető, és kevésbé kihívás jellegűnek értékelik, mint a kontrollok, 3) a gondozóknak rövidebb telomerjei lesznek, mint a kontrolloknak és 4) a megváltozott stressz értékelés révén a gondozó „státusz”-nak indirekt hatása lesz a telomer hossza.

A magasabb fokú előrevételezett fenyegető értékelés rövidebb telomerekkel járt, ámde a kihívás értékelés és a retrospektív fenyegető értékelés nem. A gondozóknak mind az előrevételezett, mind a retrospektív fenyegető értékelése szignifikánsan magasabb fokú volt, mint a kontrolloké, viszont a kihívás értékelések hasonlóak voltak. Ezek szerint a kifejezett előrevételezett fenyegető értékelés – **anticipatory threat appraisal** – közös és módosítható mechanizmus lehet a pszichológiai stressznek a sejtes öregedésre gyakorolt hatásaiban.

F1000 Med Rep. 2012;4:8.

Telomeres in disease.

Calado R, Young N.

Abstract

Telomeres and **telomere repair** are basic molecular features of cells possessing linear DNA chromosomes and **defects** in them result in **various diseases**.

This review examines recent advances in understanding these diseases, particularly at a **molecular level**, and in **relating telomere dysfunction to clinical diseases**.

We also discuss the potential role of **telomere elongation as a therapy in diseases**, and **more controversially, the prevention/reversal of aging**.

A kérdés szakértője, **Calado** [1997-ben szerzett orvosi diplomát, „kronológiailag nem annyira Senior”], összefoglalójában tárgyalja a telomer - telomeráz probléma „elméleti” alapjait, klinikai vonatkozásait, valamint a rendszer diszfunkciójából eredő betegségeket (telomeropathiák) és ezek – netán az öregedés – telomer hosszabítás útján történő terápiás befolyásolásának lehetőségeit [a részletek és – részben már bemutatott – kiváló illusztrációk a Full textben (10a, 10) és legvégül az **Addendum**-ban található].

A korrrel kapcsolatos betegségi folyamatokban, degeneratív betegségeken (mint pl. az idiopathiás tüdőfibrosis, a csontvelő elégtelenség) oki szerepe van a telomer diszfunkciónak.

Nat Rev Genet. 2012 Oct;13(10):693-704.

The telomere syndromes.

Armanios M, Blackburn EH.

Abstract

There has been mounting evidence of a causal role for **telomere dysfunction in a number of degenerative disorders**. Their manifestations encompass common disease states such as idiopathic pulmonary fibrosis and bone marrow failure. Although these disorders seem to be clinically diverse, collectively they comprise **a single syndrome spectrum defined by the short telomere defect**. Here we review the manifestations and unique genetics of telomere syndromes. We also discuss their underlying **molecular** mechanisms and significance for understanding common **age-related** disease processes.

Ezek egy egységes szindróma spektrumba sorolhatók: „telomer szindrómák”, melyet a „rövid telomer” defektus jellemez. [Részletek a Full textben. Egyébként ennek is – miként az előbbi Epel és O’Donovan (Full text) közleményeknek is – (ha nem tűnt volna fel az olvasónak) – társszerzője Blackburn EH (!)] (2).

Ugyanez a szerző (egy évvel később) lényegében ugyanezt a témát foglalta össze és tárgyalja a telomer biológia szerepét a korrall kapcsolatos betegségekben.

J Clin Invest. 2013 Mar 1;123(3):996-1002.

Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms.

Armanios M.

Abstract

Telomere length shortens with age and predicts the onset of replicative senescence. Recently, **short telomeres have been linked to the etiology of degenerative diseases such as idiopathic pulmonary fibrosis, bone marrow failure, and cryptogenic liver cirrhosis.** These disorders have recognizable clinical manifestations, and the telomere defect explains their genetics and informs the approach to their treatment. Here, I review how telomere biology has become intimately connected to clinical paradigms both for understanding pathophysiology and for individualizing therapy decisions. I also critically examine nuances of interpreting telomere length measurement in clinical studies.

Az életkorral a telomerek rövidülnek, ez pedig a replikációs szenescencia („a sejtosztódás leállása”) bekövetkeztét jelzi. A rövid telomereknek (az előzőekben már említett) etiológiai kapcsolata egyes degeneratív betegségekkel felveti az „egyévre szabott kezelés” lehetőségét (1)

A telomer szindrómák tünetei, megnyilvánulásai „fedésben vannak” a korral kapcsolatos fenotípus változásokkal. Szokás ezeket a szerint is csoportosítani, hogy nagy (gyors) vagy kis (lassú) megújulási sebességű („turnover”) szövetekben jelentkeznek, pl. az őszülés, hajhullás vagy éppen az inzulin rezisztencia, az osteoporosis [a teljes lista a következő táblázaton látható, egyébként I. Full text] (1):

Telomere syndrome manifestations that overlap with human age-related phenotypes

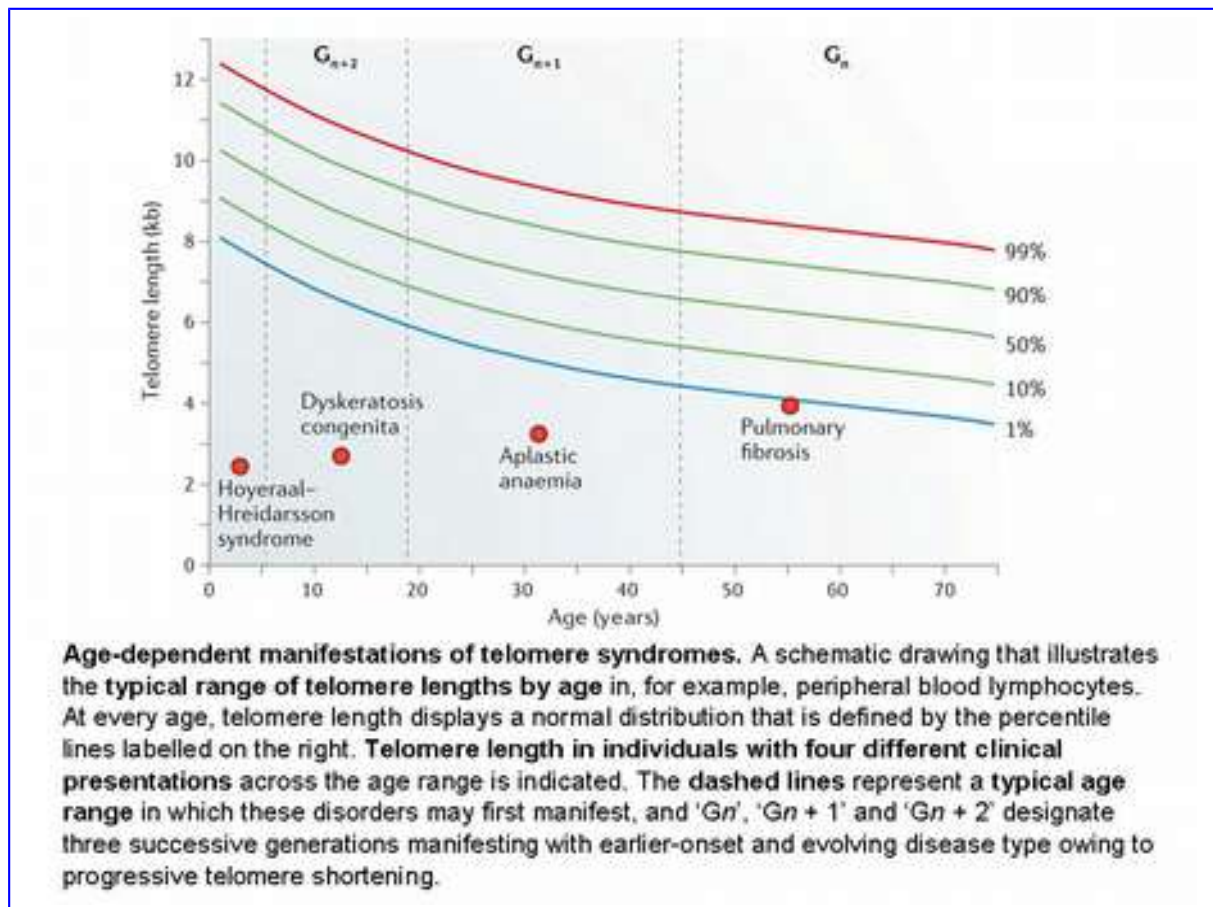
High-turnover compartments

Hair graying
Hair loss
Nail ridging
Periodontal disease
Thrombocytopenia
Decreased bone marrow cellularity
Immunosenescence
Gastrointestinal intraepithelial lymphocytosis
Increased cancer risk
Chemotherapy intolerance

Low-turnover compartments

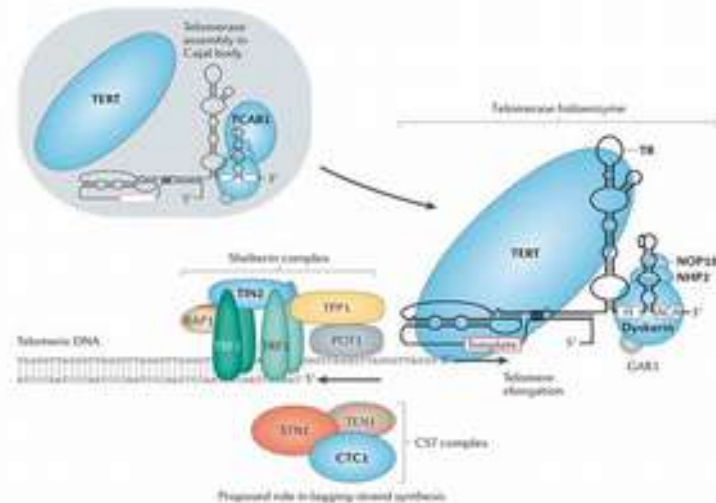
Idiopathic pulmonary fibrosis
Emphysema
Liver fibrosis and cirrhosis
Impaired glucose tolerance
Defective insulin secretion
Insulin resistance
Osteoporosis

Az egyes, kortól függő telomer szindrómák „elhelyezkedését” mutatja az ábra (2):



A korral a telomerek rövidülnek; ezt a tendenciát illusztrálják a percentilis görbék: megfigyelhető, hogy a percentilis érték **1 alatt** van a feltüntetett kórállapotok mindegyikében. Az első megjelenés típusos életkori periódusát függőleges szaggatott vonalak jelzik.

Itt érdemes és szükséges újra felidézni [a Full textben részletesen tárgyalt] alapismereteket a telomer-telomeráz rendszerre vonatkozóan (2).

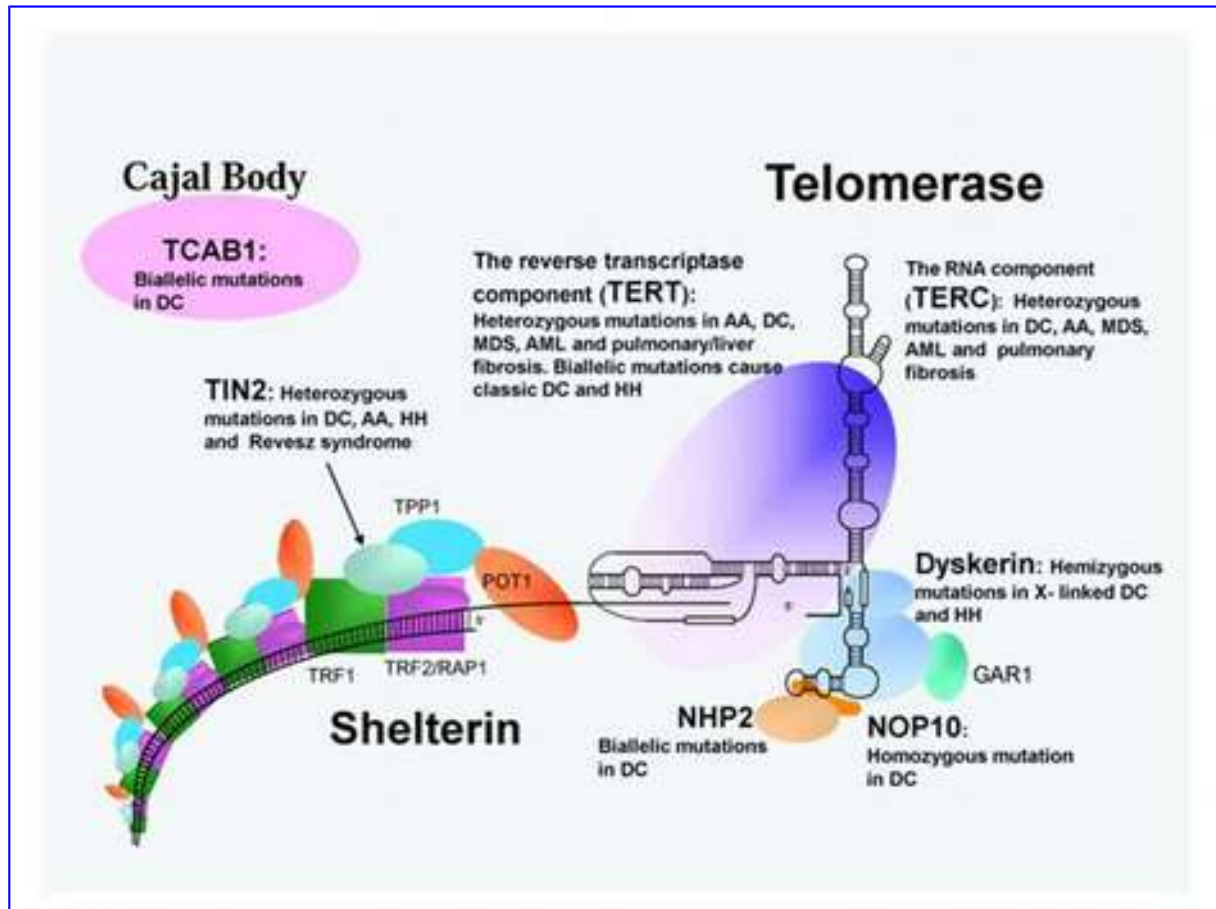


Telomerase and telomere components involved in human monogenic telomere syndromes
Components for which mutations have been identified in telomere syndromes are indicated in bold type and shaded in blue. Shelterin complex components are made up of six component proteins which are essential for telomere protection and for regulating telomere elongation. The **telomerase enzyme complex** is comprised of TERT (the reverse transcriptase) and TR (the essential RNA component that contains a template for telomere repeat addition). TR contains a 3'H/ACA box motif that binds the **dyskerin** protein, which is part of a larger dyskerin complex that also consists of NHP2, NOP10 and GAR1. **Telomerase Cajal body protein 1 (TCAB1)** binds a Cajal body localization motif in TR and has a role in **TR trafficking and biogenesis**. In the Cajal body. The **CST complex** has three components which are thought to function in part in telomere **lagging-strand synthesis**.

Az ábra mutatja azokat a telomer és telomeráz komponenseket, amelyek szerepet játszanak ezekben a monogénes telomer szindrómákban. **Vastag** betű és **kék** szín jelzi azokat a komponenseket, amelyek mutációit igazolták (TERT, TCAB1, TR, Dyskerin, TIN2, CTC1). A shelterin komplex a telomer védelmében és a hosszabbítás szabályozásában szerepel. A telomeráz enzimkomplex reverz transzkriptázból (TERT) és a telomer szekvencia hozzáadásához szükséges minta – template – RNS komponensből (TR) áll. Ehhez kötődik a **dyskerin**. A **telomerase Cajal body protein 1 (TCAB1)** a TR biogenezisében és „szállításában” – trafficking – , a (**CTC1**-ből, **STN1**-ből és **TEN1**-ből álló) CST komplex pedig a követő szál szintézisében játszik szerepet.

[Korábban úgy tudtuk, hogy ez a telomer „fenntartó” (maintenance) komplex élesztőben és alacsonyabb rendűekben szerepel, gerincesekben viszont a shelterin komplex. Újabb adatok szerint gerincesekben – humán vonatkozásban is – mindkettőnek van jelentősége.] (18, 33)

Az előzőekben említett kórállapotok közül a dyskeratosis congenita kiemelt tárgyalása során került bemutatásra a következő – összefoglaló ismétlésnek tekinthető – kép (13)



Mivel az Amerikai Hematológiai Társaság képzési programjáról van szó [1. Full-text], természetesen szerepel itt a myelodysplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia (AML), valamint a kollégánk és barátunk által elsőként leírt „Révész szindróma” is (l. a következő kivonatot).

J Med Genet. 1992 Sep;29(9):673-5.

Bilateral retinopathy, aplastic anaemia, and central nervous system abnormalities: a new syndrome?

Revesz T, Fletcher S, al-Gazali LI, DeBuse P.

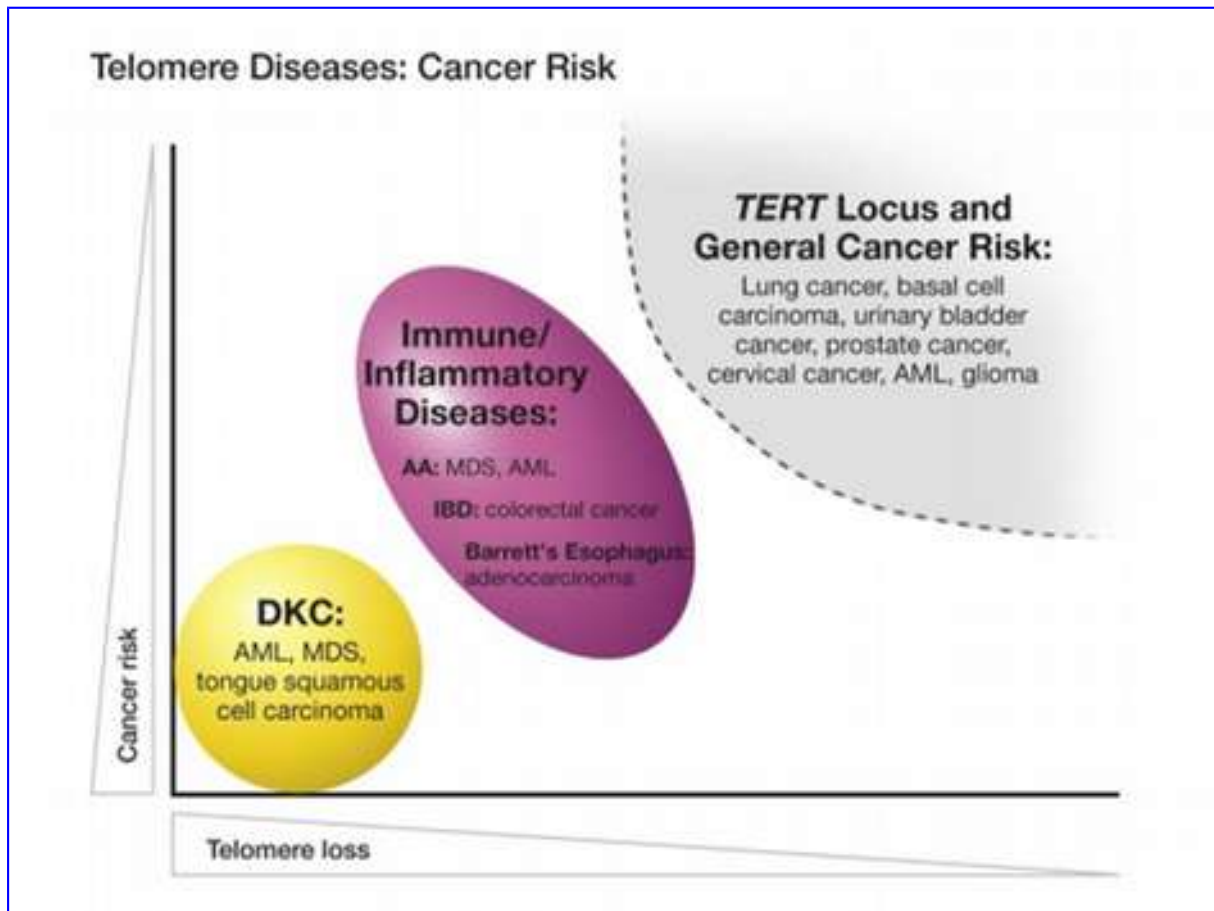
Department of Paediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, UAE University, Al Ain, United Arab Emirates.

Abstract

A male infant was found to have bilateral exudative retinopathy at 6 months of age. A month later severe aplastic anaemia was diagnosed, eventually leading to the infant's death. Additional features of this seemingly new syndrome were intrauterine growth retardation, fine sparse hair, fine reticulate skin pigmentation, ataxia because of cerebellar hypoplasia, cerebral calcifications, extensor hypertonia, and progressive psychomotor retardation.

Hathónapos csecsemőben kétoldali retinopathiát és súlyos aplastikus anaemiát diagnosztizáltak, mely halálhoz vezetett. A tünetegyüttesben ezenkívül intrauterin növekedési elmaradás, finom, gyér hajzat, a bőr finom, hálózatos pigmentációja, ataxiát okozó kisagyi hypoplasia, agyi calcificatio, extensor hypertonia és progresszív psychomotoros retardatio szerepelt (34). Itt igazolták később a TIN2 mutációt (13).

Éppen a dyskeratosis congenita (DKC) esetében igen szembeötlő a telomer „rövidülés” (attrition) és a rák kockázatának összefüggése (13):



Hasonló a helyzet a gyulladásos gasztrointesztinális betegségek (pl. a gyulladásos bélbetegség, IBD - kolorektális rák, vagy a Barrett oesophagus - adenocarcinoma) esetében. Sok „genome wide association study” (GWAS) –

„magyarul”: dzsivasz”, amint az eljárás részletes, magyar nyelvű összefoglalója a teljes genom asszociációs vizsgálatokat bemutatja. Tárgyalja a metodikát, pl. a genom

variációi közül a leggyakoribb (egy nukleotidot érintő polimorfizmus, „single nucleotide polymorphism”) SNP-t, melyből egyetlen chip vagy array több százezernek a meghatározására alkalmas, vagy pl. a (kisebb-nagyobb méretű kópiák száma variációjának, „copy number variation”, CNV) jellemző markereit is tartalmazó automatizált eljárásokat; mindezek eredményeit, problémáit [A teljes anyag áttanulmányozásra érdemes, és mivel magyar folyóiratban jelent meg, könnyen elérhető, – a klinika tagjai számára – akár nálam is. V.I.] (38).

– bizonyította a TERT

lókusz összefüggését az általános rák kockázattal (10).

További összefüggések, terápiás lehetőségek

Itt először egy – szubjektivitástól sem mentes – kitérő következik:

Mitteldorf, a Cambridge-i (USA) Műszaki Egyetem (!) kutatója [a honlapja tanulsága szerint meglehetősen extravagáns egyéniség] moszkvai (!) folyóiratban publikál(t) rendszeresen, és többek között – elméleti, spekulatív jelleggel – összefoglalta a biológiai órák, „öregedési óra” (aging clock) és a telomer biológia (részben még nyitott) kérdéseit, az ezekre vonatkozó hipotézisét, eszmefuttatását. Az összefoglaló(k) kiragadott pontjai: többféle óra létezik, részben bizonyítottan; ide sorolható az „epigenetikus” óra, melynek lényege, hogy az öregedés demetilációval jár. A DNS citozinja (C) metilcsoport felvételével 5-metil-C-ná alakulva befolyásolja a transzkripciót, ebből következően pl. a növekedést, a fejlődést, az öregedést. Ebben szerepet játszik az oxidáció, minthogy a ROS következtében gátlódik a citozin metilációja. Rendkívül problematikus és nem eldöntött kérdés a telomer biológiában, hogy a rövid telomer (és a vele kapcsolt telomeráz-hiány) mennyiben véd („tűzfalként”) a rák ellen, vagy inkább öregedési órának minősül. Ez utóbbi tűnik bizonyítottnak és valószínűbbnek (28, 29).

Az öregedés és a rák kapcsolatáról már többször esett szó.

A már ugyancsak említett Blasco munkacsoport egy állatkísérletes, gondolatébresztő közlése illusztrálja ezt a kérdést (6).

EMBO Mol Med. 2012 Aug;4(8):691-704.

Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer.

Bernardes de Jesus B et al

Abstract

A major goal in aging research is to improve health during aging. In the case of mice, genetic manipulations that shorten or lengthen telomeres result, respectively, in decreased or increased longevity. Based on this, we have tested the effects of a **telomerase gene therapy in adult (1 year of age) and old (2 years of age) mice**. Treatment of 1- and 2-year old mice with an adeno associated virus (AAV) of wide tropism expressing mouse **TERT had remarkable beneficial effects on health and fitness, including insulin sensitivity, osteoporosis, neuromuscular coordination and several molecular biomarkers of aging**. Importantly, **telomerase-treated mice did not develop more cancer than their control littermates**, suggesting that the known tumorigenic activity of telomerase is severely decreased when expressed in adult or old organisms using AAV vectors. Finally, telomerase-treated mice, both at 1-year and at 2-year of age, had an **increase in median lifespan of 24 and 13%, respectively**. These beneficial effects were not observed with a catalytically inactive TERT, demonstrating that they require telomerase activity. Together, these results constitute a proof-of-principle of a role of TERT in delaying physiological aging and extending longevity in normal mice through a telomerase-based treatment, and demonstrate the feasibility of anti-aging gene therapy.

Az öregedés kutatásában fontos szempont az egészség „megőrzése”. Ennek állatkísérletes modell vizsgálata egérben telomeráz génterápiával történt. Felnőtt (1-2 éves) egerek egér-TERT kezelése nyomán nemcsak az élettartam hosszabbodott meg, hanem az egészségi állapot (és a „fitség”) is javult, beleértve az inzulin-érzékenységet, az osteoporosist, a neuromuszkuláris koordinációt. Mindezek mellett: nem lépett fel több rák, mint a kontrollokban.

Várható lett volna, hogy a telomeráz kedvezzen a rák megjelenésének, mert ismeretes, hogy az emberi rákban éppen a telomeráz gátlása ígéretes kezelés, amint arra a következő közlés(ek) is utal(nak).

Cancer Treat Rev. 2013 Aug;39(5):444-56.

Novel anticancer therapeutics targeting telomerase.

Ruden M, Puri N.

Abstract

Telomeres shorten with each successive cell division in normal human cells whereas, in tumors, they are continuously elongated by human telomerase reverse transcriptase (hTERT). **Telomerase is overexpressed in 80-95% of cancers** and is present in very low levels or is almost undetectable in normal cells. Because telomerase plays a pivotal role in cancer cell growth it may serve as an ideal target for anticancer therapeutics. **Inhibition of telomerase may lead to a decrease of telomere length resulting in cell senescence and apoptosis in telomerase positive tumors.** Several strategies of telomerase inhibition are reviewed, including small molecule inhibitors, antisense oligonucleotides, immunotherapies and gene therapies, targeting the hTERT or the ribonucleoprotein subunit hTER. G-quadruplex stabilizers, tankyrase and HSP90 inhibitors targeting telomere and telomerase assembly, and T-oligo approach are also covered. Based on this review, the **most promising current telomerase targeting therapeutics are the antisense oligonucleotide inhibitor GRN163L and immunotherapies that use dendritic cells (GRVAC1), hTERT peptide (GV1001) or cryptic peptides (Vx-001).** Most of these agents have entered phase I and II clinical trials in patients with various tumors, and have shown good response rates as evidenced by a reduction in tumor cell growth, increased overall disease survival, disease stabilization in advanced staged tumors and complete/partial responses. Most therapeutics have shown to be more effective when used **in combination with standard therapies**, resulting in concomitant telomere shortening and tumor mass shrinkage, as well as preventing tumor relapse and resistance to single agent therapy.

Normál sejtekben, amelyekben alig van (vagy egyáltalán nincsen) telomeráz reverz transzkriptáz (TERT), a telomerek minden egyes oszlással rövidülnek, a tumorok többségében viszont a TERT „megnyújtja” ezeket. Az emberi rákok mintegy 80 - 95 % -ában „túlzott mértékben kifejezett” (overexpressed) TERT gátlása a telomerek rövidüléséhez, sejt szenescenciához, apoptosishoz vezethet. A telomeráz terápiás gátlásának számos módzata lehetséges, pl kismolekulájú inhibitor, antiszenz oligonukleotid – a telomeráz templátul szolgáló RNS komponensének (TR), pontosabban 46-56 helyzetű nukleotidjainak: 5'- CUAACCCUAAC-3' komplementere –, immunoterápia, TERT-re célzott kezelés. Jelenleg a leghatásosabbnak tűnik az antiszenz oligonukleotid, inhibitor hatású **GRN163L**, vagy pl. a dendritikus sejteket felhasználó immunterápia (**GRVAC1**). Ezek klinikai vizsgálatának korai fázisában a tumorsejtek „növekedésének” mérséklődését, a teljes túlélés (overall survival) meghosszabbodását, előrehaladott esetekben pedig a folyamat stabilizációját észlelték. A kezelés a standard terápiával kombinálva hatékonyabbnak bizonyult.

Ilyenkor a telomerek megrövidülését, a tumor tömeg zsugorodását tapasztalták, és ritkább volt recidíva és a rezisztencia kialakulása is.

A közlemény összefoglaló táblázata bemutatja a telomert és a telomerázt megcélzó, előbb már röviden említett terápiás lehetőségeket. [Rendkívül érdekes részletek a Full textben] (36).

Therapeutic approach	Target	Mechanism	Inhibitors
Small molecule inhibitors	hTERT	Direct enzyme inhibition via active site binding	BBR1532
Antisense oligonucleotides (AS-ONs)	hTER	Targeting RNA template of telomerase	GRN1631
Immunotherapy	hTERT	Using hTERT peptides to elicit CD4+ and CD8+ immune responses	GV100, GRNVAC12, Vx-001
Gene therapy	hTERT	hTERT promoter drives tumor cell lysis; hTERT promoter activated enzyme prodrug therapy inducing tumor cell lysis	Telomelysin Ad-hTERT-NTS/ CB1954 hTERT ⁺ -hRP1AA
G-quadruplex Stabilizers	G-quadruplex	Blocking telomerase access to telomeres; uncapping of telomeres; mimicking of ssDNA overhang exposure	BBAC019 BB2516 Telomestatin
Telomere and telomerase associated proteins	HSP90	Disruption of telomerase assembly resulting in a nonfunctional telomerase	Gridinamycin (GA) Curcumin
T-oligo approach	Teloyrase G-rich overhang	Preventing dissociation of TRF1 leading to blocking of telomerase inducing DNA damage responses by mimicking telomeric DNA overhang exposure	PARP inhibitors N/A

A telomer és telomeráz működést befolyásoló – „antitelomer” – szerek (melyeket a közlemény részletesen taglal) alkalmazása, az előnyök és kockázatok szempontjából, körültekintést igényel.

Onco Targets Ther. 2013 Aug 26;6:1161-1166.

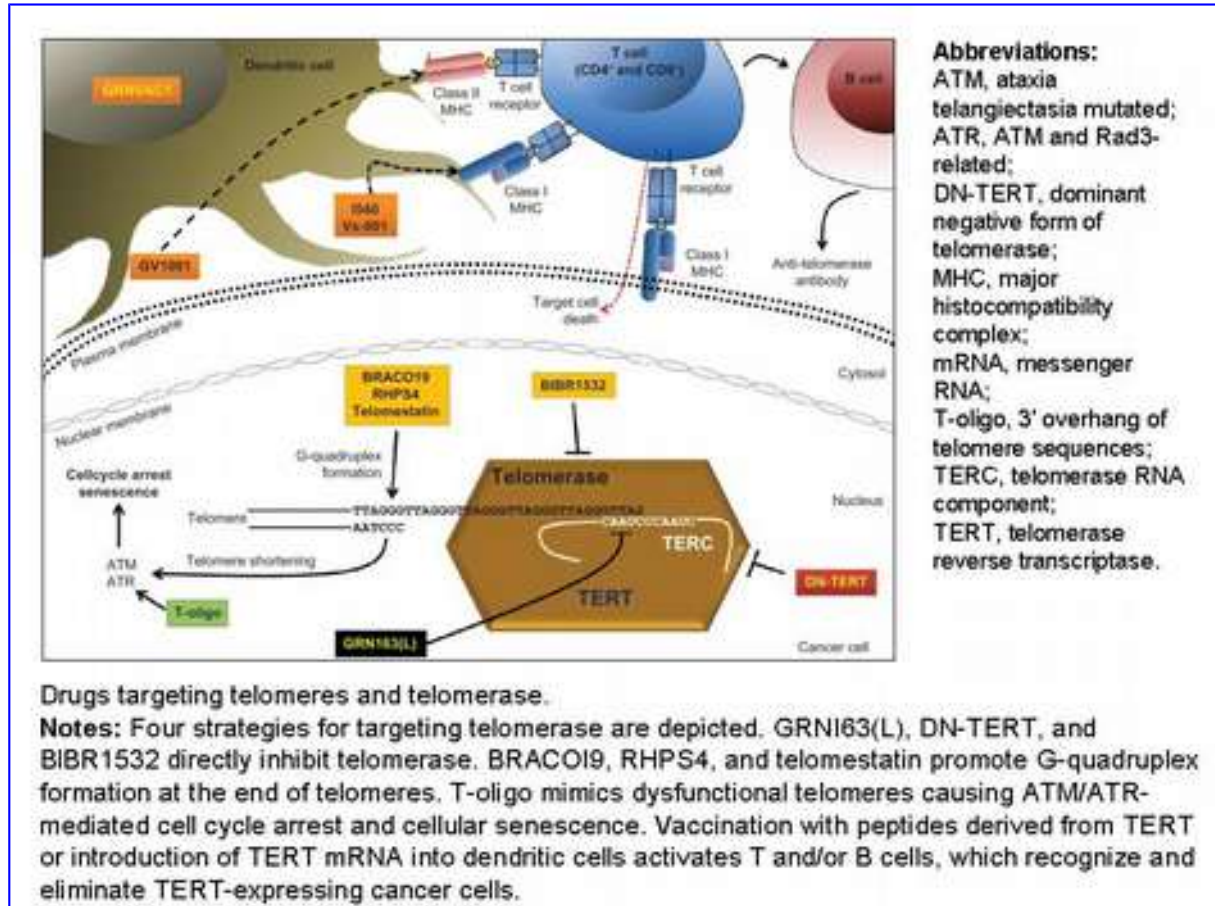
Clinical implications of antitelomeric drugs with respect to the nontelomeric functions of telomerase in cancer.

Roh JI, Sung YH, Lee HW.

Abstract

Telomerase is responsible for maintaining the length of telomeres at the ends of chromosomes. Although most somatic cells do not exhibit telomerase activity, it is reactivated in approximately 85% of cancers. This simple and attractive phenomenon steers the **development of anticancer drugs targeting telomeres and telomerase**. Recent studies have been revealing **extratelomeric roles of telomerase** in normal tissues, affecting processes that are critical for survival and aging of organisms. In this review, we will discuss the current therapeutic **strategies targeting telomeres and telomerase and evaluate their potential advantages and risks with respect to nontelomeric functions**.

Itt figyelembe veendő pl. a p53, valamint a SMAD4 mutáció jelenléte, amely nemkívánatos hatásokhoz (rezisztencia, ill. újabb tumor fellépése) vezethet. A telomeráz olyan nemtelomer („extratelomer”) hatásokat fejthet ki, amelyek érintik az öregedést, a túlélést befolyásoló – élettani – folyamatokat. [A kritikai megjegyzések részletes kifejtése a Full textben]. (35)



A telomert és a telomerázt megcélzó szerek négy stratégiai csoportja (35):

JOBBDALT (a ráksejt magjában):

1. Direkt telomeráz gátlók [GRN163(L), DN-TERT, BIBR 1532]

KÖZÉPEN (a ráksejt magjában):

2. G-kvadruplex képződést serkentők [BRACO19, RHP34, telomestatin]

BALODALT (a ráksejt megjában):

3. T-oligo [utánozza a diszfunkciós telomereket; ATM/ATR közvetített sejtciklus leállást és sejt szenescenciát okoz]

FENT (a plazmamembránon kívül):

4. Vakcináció TERT-ből származó peptidekkel, vagy a TERTmRNS bevitele dendritikus sejtekbe, így a T és B sejtek aktivációja révén a TERT-et kifejező ráksejtek felismerése és eltávolítása

Rövidítések:

ATM, ataxia teleangiectasia „mutált” (mutated) [a DNS kettős szál törésekor aktiválódó szerin/treonin proteinkináz; helyreállító (repair) funkciója (is) lehet]

ATR, ATM (és) Rad3 „kapcsolatos” (related) [mint az előző]

DN-TERT, a telomeráz domináns negatív formája [katalitikusan inaktív]

T-oligo, a telomer szekvenciák 3' „függelékének” (overhang) homológja

TERC, telomeráz RNS komponens, TERT, telomeráz reverz transzkriptáz

Itt még érdemes kissé részletesebben kitérni a telomeráz gátló (ígéretes) stratégiák egyikére, a **G-kvadruplex stabilizátorokra** (35, 36, 42).

A molekuláris biológiában jól ismert G-kvadruplexek terminológiája nem teljesen egységes (pl. G-tetrád, G-kvartett, G₄-DNS). Négy guanin (G) hidrogénkötésekkel kapcsolódva egy síkbeli négyszögletes struktúrát alakít ki – G-tetrád –, két vagy több ilyen tetrád egymás fölé települve képezi a G-kvadruplexet, amelyet kation (K⁺) stabilizál. Ilyen G-kvadruplexek létrejöhetnek DNS-ben, RNS-ben, lehetnek intra-, bi-, vagy tetramolekulárisak. Az ismétlődő telomer szekvenciákból – GGTTAG – is kialakulhatnak ezek. A kvadruplex (G₄) képződés **csökkenti** a telomeráz aktivitását: a G₄ struktúrát kialakító és stabilizáló ligandok hatékonyak lehetnek telomeráz pozitív ráksejtekben (l. az előző ábrán, 2. pont).

Az érdeklődők figyelmét fel kell hívni **Shankar Balasubramanian** összefoglaló közleményére. Balasubramanian Cambridge-i (UK) professzor – elsősorban kémiai szempontból – a G-kvadruplexek (egyik) legnagyobb szakértője, és nevéhez fűződik a Solexa/Illumina újgenerációs szekvenálási módszer felfedezése is [Fontos részletek a Full textben] (3).

Újabb közlések a telomer- telomeráz témában számos „meglepő” adattal szolgálnak:

1. Alternative Lengthening of Telomeres is characterized by reduced compaction of telomeric chromatin.

Episkopou H et al

Nucleic Acids Res. 2014 Feb 5. **Free Article**

2. Longer Telomeres Are Associated with Cancer Risk in MMR-Proficient Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. Seguí N et al

PLoS One. 2014 Feb 3;9(2):e86063. **Free PMC Article**

3. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes. Xu J et al

PLoS One. 2014 Jan 22;9(1):e86161. **Free PMC Article**

4. Leukocyte telomere length associates with prospective mortality independent of immune-related parameters and known genetic markers. Deelen J et al

Int J Epidemiol. 2014 Jan 14. **Free Article**

5. Telomerase Inhibitor Imetelstat (GRN163L) Limits the Lifespan of Human Pancreatic Cancer Cells.

Burchett KM, Yan Y, Ouellette MM.

PLoS One. 2014 Jan 7;9(1):e85155.

- A telomerek alternatív hosszabbítását (ALT) kevésbé kompakt telomer kromatin jellemzi
- A hosszabb telomer összefügg a rák kockázatával
- Gestációs diabetesben rövidülnek a telomerek
- A telomer hossza a mortalitással kapcsolatos, egyéb tényezőktől függetlenül
- Az Imetelstat (GRN163L) megrövidíti a humán pancreascarcinoma sejtek élettartamát

A telomeráz – mint már említettük – a telomer DNS szintézishez „minta”- (template)-ként szolgáló RNS komponensből és a reverz transzkriptáz katalitikus alegységből (TERT) áll. Ezeknek „hitelesnek elismert”, „klasszikus” (canonical) funkciója a DNS nukleotid szekvenciák szintézise, ezáltal a telomer hosszának fenntartása.

BMB Rep. 2014 Jan;47(1):8-14.

Telomerase reverse transcriptase in the regulation of gene expression.

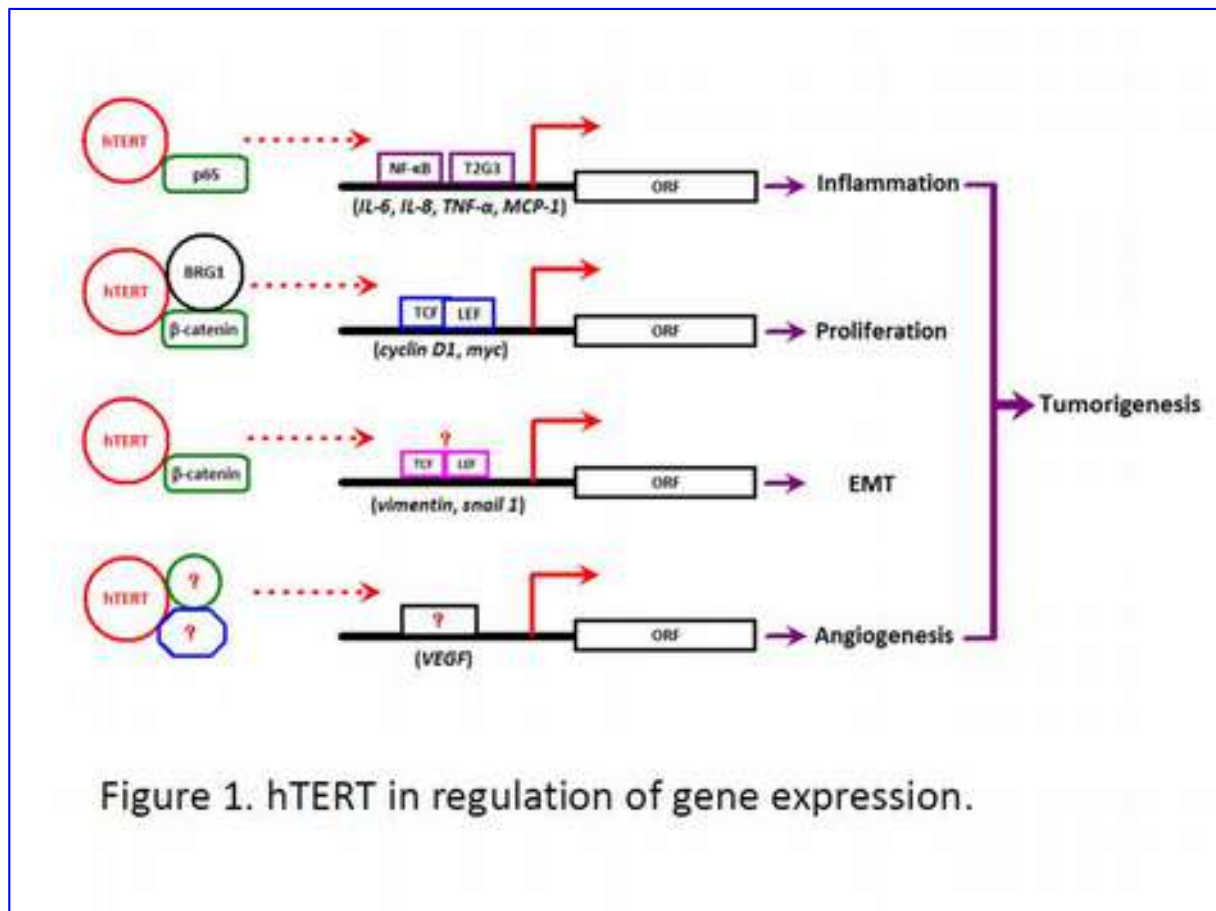
Zhou J, Ding D, Wang M, Cong YS.

Abstract

Telomerase plays a pivotal role in the pathology of aging and cancer by maintaining genome integrity, controlling cell proliferation, and regulating tissue homeostasis. Telomerase is essentially composed of an RNA component, Telomerase RNA or TERC, which serves as a template for telomeric DNA synthesis, and a catalytic subunit, telomerase reverse transcriptase (TERT). **The canonical function of TERT is the synthesis of telomeric DNA repeats, and the maintenance of telomere length.** However, accumulating evidence indicates that TERT may also have **some fundamental functions that are independent of its enzymatic activity.** Among these telomere-independent activities of hTERT, the **role of hTERT in gene transcription** has been investigated in detail. Transcriptional regulation is a fundamental process in biological systems. Several studies have shown a direct involvement of hTERT in gene transcription. This mini-review will focus on the role of hTERT in gene transcription regulation, and discuss its possible mechanisms.

Az emberi telomeráz (hTERT) rendelkezik azonban enzimaktivásától független egyéb alapvető funkciókkal is, mint pl. gén transzkripció szabályozása [Részletes leírás a Full textben] (44).

A közlemény ábrája összefoglalja az eddig kiderített útvonalakat, mechanizmusokat:



Az első oszlopban a TERT-tel kölcsönhatásba lépő transzkripciós faktorok, a másodikban további útvonalak tényezői, „promóterei” láthatók, majd az ORF útján létrejönnek azok a mechanizmusok (gyulladás, proliferáció, EMT, angiogenesis), melyek tumor „kialakulását” (tumorigenesis) eredményez(het)ik.. **[Rövidítések:** ORF: „nyitott leolvasási keret” (open reading frame); EMT: „hám - mesenchyma átmenet” (epithelial mesenchymal transition), melynek során a hámsejtek elvesztik adhéziójukat, és mesenchymális őssejttekké alakulnak, ezek viszont különböző típusú sejtekké differenciálódva számos kórfolyamathoz vezethetnek].

ZÁRÓ MEGJEGYZÉSEK

Ennyi tömény tudomány után ideje lenne egy üveg Heineken-re rátérni.



De most itt még nem erről van szó.

A sörgyáros, cégalapító Gerard Adrieen Heineken fia Dr. Henry Pierre Heineken (1886 ápr.3 - 1971 máj.3), unokája pedig Dr. Alfred Henry Heineken (1924 nov.4 - 2002 jan.3), a cégcsoport korábbi elnökei voltak.

Az 1960-as években Alfred alapította a kétévente kiosztásra kerülő Heineken díjat.

A **kétfajta tudományos díj az orvosi** (és pl történet- és környezettudományi)

AH Heineken, illetve a **biokémiai, biofizikai HP Heineken** díj.

The **Dr. A.H. Heineken** and **Dr. H.P. Heineken Prizes**, named in honor of Alfred Heineken, former Chairman of Heineken Holdings, and Henry Pierre Heineken, son of founder Gerard Adriaan Heineken, are a series of awards bestowed by the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW).

Alfred Heineken founded the biennial Heineken Prizes in the 1960s. They consist of five science prizes: the **Dr. A.H. Heineken Prizes** for History, **Medicine**, Environmental science, and (since 2006) Cognitive science, and the **Dr. H.P. Heineken Prize for Biochemistry and Biophysics**. The Dr. A.H. Heineken Prize for Art has been awarded to Dutch artists since 1988. The scientific awards consist of a trophy and US\$ 150,000, art awards come with 50,000 Euro.

Winners

Jack W. Szostak

Dr. H.P. Heineken Prize for Biochemistry and Biophysics 2008
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

Elizabeth Blackburn

Dr. A.H. Heineken Prize for Medicine 2004
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

Ezeket a Nobel díj „előszobájának” is tekintik, és, valóban, (a tárgyalt téma jeles kutatói:) Jack William Szostak, ill. Elizabeth Helen Blackburn is részesültek mindkét kitüntetésben.[A lankadó figyelem felélesztésére egy humoros(nak szánt) megjegyzés: elképzelhető, hogy a Nobel díjas trió harmadik tagja, Carol(yn) Widney Greider nem kedveli a sört?!]

2009-ben az orvosi - élettani Nobel díjat hárman, megosztva nyerték el a telomer, telomeráz téma kutatásért, az alapvető felismerésekért.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009



Elizabeth H. Blackburn
Prize share: 1/3



Carol W. Greider
Prize share: 1/3



Jack W. Szostak
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009 was awarded jointly to Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak *"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"*.

[A hölgyek kétharmados többséget szerezve].

A női kutatók bámulatra és tiszteletre méltó tevékenységének, eredményeinek elismerését illusztrálja a következő összeállítás.

Nobel Prize Awarded Women

The Nobel Prize in Physiology or Medicine

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

► [Elizabeth H. Blackburn](#)

"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

► [Carol W. Greider](#)

"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

► [Françoise Barré-Sinoussi](#)

"for their discovery of human immunodeficiency virus"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004

► [Linda B. Buck](#)

"for their discoveries of odorant receptors and the organization of the olfactory system"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995

► [Christiane Nüsslein-Volhard](#)

"for their discoveries concerning the genetic control of early embryonic development"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988

► [Gertrude B. Elion](#)

"for their discoveries of important principles for drug treatment"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1986

► [Rita Levi-Montalcini](#)

"for their discoveries of growth factors"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1983

► [Barbara McClintock](#)

"for her discovery of mobile genetic elements"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977

► [Rosalyn Yalow](#)

"for the development of radioimmunoassays of peptide hormones"

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1947

► [Gerty Theresa Cori, née Radnitz](#)

"for their discovery of the course of the catalytic conversion of glycogen"

E szerint, a már említett két személyen kívül – csak az orvosi-élettani kategóriát tekintve – még nyolcan nyerték el a Nobel-díjat:

Barré-Sinoussi (2008) a HIV vírus,
Buck (2004) a szaglórendszer,
Nüsslein Volhard (1995) az embrió fejlődésének genetikája,
Elion (1988) a gyógyszeres kezelés elvei,
Levi-Montalcini (1986) a növekedési faktorok.
McClintock (1983) a mobilis genetikai elemek,
Yalow (1977) a peptid hormonok radioimmunoassay vizsgálata és
Cori (1947) a glycogen katalitikus konverziója területén végzett kutatásaiért.

A következő, friss, hazai közlemény – amint már az összefoglalójából is világosan kiderül – az öregedés genetikájának új aspektusait tárgyalja, saját vizsgálatok alapján; ám nem csak témája szempontjából érdemel itt említést (4).

Az öregedés genetikai ujjlenyomatának vizsgálata génchipek felhasználásával

Bartha Luca¹ és Györfly Balázs^{1,2}

Gyermekgyógyászat. 2014; 65 (1) 29 – 35.

1 Magyar Tudományos Akadémia Gyermekgyógyászati és Neurológiai Kutatócsoport,
Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika

2 Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekklinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Az öregedés során nemcsak izolált genetikai hibák jelennek meg, de vannak olyan gének és szabályozó útvonalak, amelyek minden esetben megváltoznak. Ezeket három csoportba lehet osztani:

- az öregedés elsődleges jellemzői primer károsító tényezőket tartalmaznak,
- az antagonista jellemzők az ezekre válaszként megjelenő tényezők,
- az integratív jellemzők pedig azok, amelyek közvetlenül megváltoztatják a szöveti fenotípust.

Kutatásaink során egy keresztlelemzésben azt vizsgáltuk meg, hogy az ezekkel a tényezőkkel összefüggésbe hozott gének közül melyik mutat életkorfüggő génexpresszió-beli eltérést független egészséges mintákban.

A gének listáját PubMed adatgyűjtéssel határoztuk meg. A GEO-ból összesen 965 egészséges személy génexpressziós adatait dolgoztuk fel. A gén-chip adatokat MAS 5.0 algoritmussal normalizáltuk, majd Spearman rang korrelációt számoltunk a minták kora és a génexpresszió szintje között. A 142 azonosított gén közül 62 esetben találtunk szignifikáns összefüggést. A legjobb gének között nem volt olyan, amely ismert gyógyszerek támadáspontja lenne. Az irodalmi adatok szerint csak három gyógyszer: az aspirin, a metformin és a rapamycin tudta kísérleti állatokban az élettartamot megnyújtani.

Az eredményeink alapján azonosított gének az öregedés biomarkerei lehetnek. A legígéretesebb gének olyan jövőbeli gyógyszerkutatások alapját adhatják, amelyek az öregedés folyamatainak lassítására (vagy visszafordítására) alkalmas terápiás eszközök kifejlesztését tűzik ki célul.

Kiemelendő – az előbb felsorolt Nobel díjasokra visszautalva – , hogy az első szerző orvostanhallgató hölgy (!)

Nyugodtan lehet azt a kifejezést használni, hogy csodálatra méltó: ez az ifjú tehetség a Kreatív Zenei Műhely alapító tagja !

Kreatív Zenei Műhely



Bartha Luca
orvostanhallgató, fuvola

Alapító tagok - életrajzok

"Mivel Édesanyám zongoraművész, márt születésem előtt óta része az életemnek a klasszikus zene. Közel 15 éve játszom különböző hangszereken, amelyek közt előfordult a furulya, zongora, gitár, valamint rövid ideig a hegedű is, ám nagy szerelmem a fuvola lett. 8 éve tanulok ezen a hangszeren, és számomra a zenei önkifejezés legfőbb eszköze lett.

Tudományos beállítottságomat Édesapámtól örököltem, immár harmadik éve vagyok a Semmelweis Orvostudományi Egyetem hallgatója. Remélem hogy mind zeneileg, mint pedig testileg tudom majd az embereket gyógyítani."

Jövőjét még nem látjuk, de sejtjük.

Végezetül „a már befutott”-ra kell hivatkoznunk, a Kollégák figyelmébe ajánlva a képzés, továbbképzés online (és a nyelvgyakorlás!) lehetőségének kitűnő példáját.

www.ibiology.org/bioseminars.html

Genetics & Gene regulation

Elizabeth Blackburn

University of California, San Francisco

Telomeres and Telomerase:

Their Implications in Human Health and Disease

Part I. The Roles of Telomeres and Telomerase

Part II. Telomeres and Telomerase in Human Stem Cells and in Cancer

Part III. Stress, Telomeres and Telomerase in Humans

Ez – és a többi továbbképzési anyag és lehetőség – egyetemi oktatók számára „olyan legyen, mint a fogkefe”: nem csak ajánlanunk, vagy éppen gondosan őriznünk kell, hanem nekünk magunknak is használnunk szükséges, nap mint nap [V.I.].

Addendum

A téma teljes egészét felölelő, kitűnően illusztrált könyv (202 oldal) „frissen” jelent meg:

akit érdekel, de nem kíván érte 91.50 eurót (37 350 Ft) fizetni, a „preview”-ként kiadott csaknem teljes anyagot a hivatkozott URL-en megtalálhatja.

Calado R. (Ed.) Telomeres in Health and Disease, 1st Edition. Academic Press, 2014.
<http://books.google.hu/books?isbn=0123979099>

Appendix „post festa”

... a munka folytatódik, a publikációk áramlanak ...

- The role of telomeres and telomerase in hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation.
Wang L et al. J. Hematol Oncol. 2014 Aug 20;7(1):61.
- Telomeres and telomerase: Understanding basic structure and potential new therapeutic strategies targeting it into the treatment of cancer.
Sekhri K. J Postgrad Med. 2014 Jul-Sep;60(3):303-8.
- Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster.
J Radiat Res. 2014 Jul 11. pii: mu060.

Dedication *

This review is respectfully dedicated

– even if written in Hungarian – to Professor **Elizabeth H Blackburn** & Associates, and to all the **Authors** cited;
as well as to the – past, present and future – Directors and Members of the Szeged University Department of Paediatrics, first of all to Professor **K Waltner** of happy memory, **D Boda**, and to my Successor **Katalin Bartyik**;
to the late Professors **E Kelemen** and **LG Lajtha**;
especially to Professor **D Schuler**, **T Revesz**; to the late Founders, past and present Leaders & Members of the Hungarian Society of Paediatric Oncology and Haematology.

* Greatly indebted to all those mentioned above; let alone other colleagues, friends and „unknown soldiers” for their exemplary and inspiring professional, scientific achievements; and advice, cooperation, help, respectively, while preparing this (τελος, a bit swan song-like) manuscript as well as during my medical career. [V. I.]