

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 30-0043-07

综述

端粒 (酶) 对衰老及肿瘤的调节研究进展 *

唐珍, 王含彦, 郭冬梅

(川北医学院 生物化学教研室, 四川 南充 637000)

摘要: 端粒位于真核细胞染色体末端, 是细胞维持染色体稳定的重要成分, 端粒长度会随染色体的不完全复制而逐渐缩短。过短的端粒无法维持基因组的稳定性, 最终导致细胞老化、机体衰老。端粒酶由 RNA 和蛋白质组成, 可维持端粒长度, 端粒酶活性降低则端粒缩短, 因此端粒酶的激活和端粒长度的维持是人肿瘤细胞所必需的条件。细胞损伤造成衰老与肿瘤, 衰老与肿瘤相互调控, 衰老可作为抑制肿瘤的天然屏障。肿瘤的增殖机制可成为对抗衰老的重要手段, 端粒及端粒酶在两者的平衡中发挥作用。该文就端粒和端粒酶、端粒和端粒酶与衰老的关系及在肿瘤发生、发展中的调控机制进行综述, 探讨通过调控端粒及端粒酶活性来调节衰老与肿瘤的平衡, 为治疗疾病提供指导。

关键词: 端粒; 端粒酶; 衰老; 癌症; 调控机制

中图分类号: R362

文献标识码: A

Systemic review of telomeres (enzyme) on regulating aging and cancer*

Zhen Tang, Han-yan Wang, Dong-mei Guo

(Department of Biological Chemistry, North Sichuan Medical College,
Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Telomere is located at the end of chromosome and is closely related to chromosome stability in eukaryotic cell. The length of telomeres gradually decreases along with chromosome replication. Cell with over shortened telomeres ultimately end up with death. Telomerase is composed of RNA and protein and maintains telomere length. Compromised telomerase activity leads to decrease of telomere. Therefore, The activation of telomerase and length maintaining of telomere is necessary for human tumor cells. Mutual regulation of aging and cancer is important since aging caused by telomere induced cell death, which may be a natural barrier for cancer. The authors perform a systemic review on telomere and telomerase. We try to elucidate the relationship between aging and telomere and regulatory mechanism of telomerase in tumor development, eventually provide guidelines for disease treating.

Keywords: telomere; telomerase; aging; cancer; regulation mechanism

端粒 (telomere) 位于真核细胞染色体末端, 其 DNA 序列高度保守。端粒可减少末端缩短, 亦可避免相邻染色体末端融合, 在细胞增殖及衰老等过程中发挥重要作用。人体细胞每分裂 1 次, 端粒缩短

50 ~ 100 bp, 当端粒长度缩短到伤害 DNA 的临界值而细胞又无法补偿此长度缩短时, 染色体稳定性变差, 最终导致细胞死亡、机体衰老^[1]。85% ~ 90% 的癌细胞中会出现端粒酶激活, 用于维持端粒长度, 继

收稿日期: 2018-04-18

* 基金项目: 四川省教育厅重点项目 (No.18ZA0199); 校级自然科学基金 (No.: CBY15-A-YB27)

[通信作者] 王含彦, E-mail: 377907149@qq.com

而导致癌细胞永生。短端粒与许多衰老相关的疾病有关, 激活端粒酶可阻止端粒缩短引起的衰老并提升机体的健康状况及生命长度。衰老作为机体更新自身组织及器官的重要途径, 能有效扼制肿瘤的发生发展; 同时肿瘤本身就是一种与衰老相关的疾病, 两者此消彼长, 相互制约相互排斥。给予成年果蝇抗癌药物曲美替尼 (限制 Ras 蛋白效应的小分子药物, 靶向动物及人类体内的 Ras 信号通路), 果蝇寿命比平均值延长 12%^[2]。在胚胎发育时 Sox4 基因表达, 可促成胰腺、骨骼、心脏发育及淋巴细胞分化。当 Sox4 表达过量则促使癌症发生; 当 Sox4 表达低于正水平, 则小鼠端粒较短、衰老加速, 但具抗癌能力^[3]。目前衰老及肿瘤是国内外医学研究的热点, 两者之间关系的深入研究可使人类同时对抗衰老与肿瘤。因此, 制定正确的抗衰老及治疗肿瘤的策略, 已经成为科研的重点方向之一, 而端粒 (酶) 可调控衰老及肿瘤的发生、发展。本文就端粒 (酶) 与衰老的关系及其在肿瘤发生、发展中的调控机制进行综述, 为进一步探讨通过调控端粒 (酶) 来开发药物, 治疗疾病提供指导。

1 端粒及端粒酶的生物学特性

1.1 端粒

端粒由端粒 DNA 及相关蛋白组成, 端粒 DNA 由富含 G 的串联重复序列组成, 不含功能基因, 高度保守, 不同物种的端粒 DNA 序列及长度一定差异。人端粒 DNA 序列为 5'-TTAGGG-3' 重复序列, 长约 15 ~ 20 kb。阻遏/激活蛋白 (repressor/activator protein 1, RAP1) 是一种高度保守的端粒互作蛋白, 酵母 RAP1 保护端粒免于非同源重组末端连接, 在控制端粒长度中发挥重要作用, 并参与转录基因调控。研究表明^[4], 哺乳动物 RAP1 必不可少, 保护端粒免于同源重组修复。RAP1 的 MYB 结构域与端粒重复因子 (TTAGGG-repeat factor 2, TRF2) 的重要结构域 -TRF2B 结合成 TRF2-RAP1 二聚体, 抑制 PARP1 和 SLX4 结合端粒。小鼠和人类细胞中若无 RAP1 和 TRF2B, 则 PARP1 和 SLX4 HR 结合端粒并促使其快速切除, 从而导致端粒丢失和染色体末端自由融合。哺乳动物端粒以预定程序在整个 S 期复制, SV40 永生细胞遗传学非常类似于癌细胞, 对 SV40 永生细胞中人端粒研究发现^[5], 在永生过程中端粒复制的时间保守。尽管重复的同源染色体和重排的染色体会导致内源性端粒酶重新激活而影响端粒长度, 但端粒的复制时间主

要受端粒重复序列临近的亚端粒区 (≤ 500 kb) DNA 的影响。

1.2 端粒酶

端粒酶由 RNA 和蛋白质组成, 可维持端粒长度。它是逆转录酶, 以自身 RNA 为模板, 合成端粒 DNA, 从而使细胞获得无限增殖。端粒酶主要由 3 部分组成 [即人端粒酶 RNA (humane telomerase RNA, hTER)、端粒酶协同蛋白 (humane telomerase associated protein, hTEP1) 及端粒酶逆转录酶 (humane telomerase reverse transcriptase, hTERT)], 其中 hTERT 被认为是端粒酶活性表达的关键组分, hTERT 编码的 mRNA 水平与端粒酶整体活性一致。干细胞 (包括产生精子和卵细胞的干细胞) 中端粒酶活性高, 以确保这些细胞的端粒酶在下一代中保持最佳状态, 而其他大多数细胞中端粒酶活性很低。

2 端粒及端粒酶的生物学作用

端粒具稳定染色体, 防止染色体 DNA 降解及末端融合的功能, 保护染色体结构基因, 调节细胞正常生长。正常细胞由于线性 DNA 复制过程中 5'-末端引物切除, 导致端粒缩短, 随体细胞不断增殖, 端粒逐渐缩短。当端粒缩至一定程度, 则细胞停止分裂, 处于静止状态, 故端粒又称为细胞的“分裂钟”。端粒的长短决定细胞寿命, 并与细胞衰老及癌症密切相关。端粒酶在细胞中的主要生物学功能是通过其逆转录酶活性复制和延长端粒 DNA, 稳定染色体端粒 DNA 的长度。端粒酶的活性在真核细胞中可检测到, 其功能是合成染色体末端的端粒, 使因每次细胞分裂而逐渐缩短的端粒长度得以补偿, 进而稳定端粒长度。端粒酶以端粒 3'-末端 -OH 为引物, 以爬行模型方式通过逆转录合成端粒重复序列 DNA, 延长端粒。在肿瘤细胞中端粒酶还参与了对肿瘤细胞的凋亡和基因组稳定的调控, 与端粒酶的多重生物学活性相对应, 肿瘤细胞中也存在复杂的端粒酶调控网络^[6]。通过蛋白质-蛋白质相互作用在翻译后水平对端粒酶活性及功能进行调控, 则是目前研究端粒酶调控机制的热点。

3 端粒及端粒酶在衰老和肿瘤发生、发展中的作用

3.1 端粒及端粒酶与衰老

年轻人端粒长度约 8 000 ~ 10 000 bp。端粒随每次细胞分裂而缩短直至临界长度, 细胞停止分裂或死

亡,因此实验室培养的细胞传代有限。一种改进型的端粒酶逆转录酶 mRNA,可使人皮肤细胞中的端粒长度延长 1 000 bp,即端粒长度增加至 10%,这些端粒长度增加的细胞,比未处理的细胞多分裂 40 倍以上^[7]。

3.1.1 衰老细胞中端粒缩短 端粒的长短,关系细胞的寿命、衰老和死亡。端粒越长,细胞活力越强;端粒越短,细胞衰老程度越高。先天性角化不良症患者携带 TERT 或端粒酶 RNA 组分突变,患者的端粒和寿命均缩短,且具有衰老加速现象。某些早老病症如沃纳综合征和毛细血管扩张性共济失调症研究发现,端粒与衰老进程相关。在小鼠、斑马鱼及酵母菌中,短端粒数量的增高与基因组的高度不稳定性密切相关。后者会导致不同机体寿命缩短,另外短端粒还与糖尿病等疾病相关,这些都会影响机体寿命^[8]。小鼠中端粒酶或者端粒结合蛋白的缺失已成为衰老相关的特征性标记,该端粒功能的缺失可导致小鼠寿命缩短,成年野生小鼠维持端粒的能力可决定其寿命^[9]。端粒还可作为个人健康状况、遗传及环境因素都较为良好的标准,压力、抑郁都会缩短端粒长度,吸烟及肥胖可导致组织炎症及氧化应激进而引起端粒缩短,短端粒可预示心血管疾病^[10-14]。因此若能维持端粒长度,细胞衰老可能减缓、生命可能延长。再如年龄是 AD 的高危因素, ≥ 85 岁高龄老人患 AD 的概率可高达 40%,而 AD 组外周血单核细胞端粒长度短于健康对照组。Down's 综合症合并 AD 者端粒长度更短,提示高危人群端粒长度缩短与痴呆相关^[15]。

有研究表明,短端粒促使很多与衰老相关的疾病发生,而短端粒这个现象出现,本身就是疾病产生的结果^[16]。端粒随每次细胞分裂而缩短及端粒功能障碍是公认的衰老的标志。斑马鱼研究发现端粒只在特定组织缩短至临界值,且缩短与细胞增殖率无关。短端粒积聚在内脏组织而不是增殖活跃组织如血液和性腺。低增殖组织如肌肉以与内脏组织同样的速度积累短端粒和 DNA 损伤,重要组织中的端粒缩短和 DNA 损伤不仅导致局部功能丧失,还会引发其他组织产生包括癌症在内的衰老相关疾病^[17]。

3.1.2 激活端粒酶能延缓衰老 端粒酶主要通过延长端粒抵御衰老。新研究发现肥胖亦影响端粒长度及衰老,母亲孕期超重或肥胖及婴儿期增重模式均会影响成年后女性白细胞染色体端粒长度。一岁内体重的快速增重及幼年期的体重反弹预示着老年女性短的端粒长度,说明围产期肥胖加速成人期细胞老化^[18],在血液细胞端粒动力学与多种生物衰老密切相关。然而血

液端粒长度是否与机体其他部位端粒长度一致并不清楚。生命早期端粒丢失是最快速的,对一种长寿海鸟胚胎后期的研究发现在晚期胚胎,血液端粒与心脏和骨骼肌呈正相关,但不包括肝端粒;而产后发展阶段则血液端粒长度与任何其他组织端粒无相关性,提示血液端粒长度不一定指示机体其他组织在生命的不同发展阶段的端粒长度^[19]。

3.2 端粒(酶)与癌症

3.2.1 癌细胞有短的端粒 端粒长度影响基因激活或沉默,研究发现^[9],端粒长度可能会在生命早期沉默一些基因,而当端粒逐渐缩短时激活一些基因。当一个端粒较长时,端盖能够与染色体形成一种回路,使端粒靠近同一染色体上远处的基因,这样端粒就关闭这些基因;而当端粒变短,染色体无法形成回路,端粒可能就无法再影响靶基因开关。端粒长度与 5 种常见癌症(乳腺癌、肺癌、大肠癌、卵巢癌及前列腺癌)相关。癌细胞有短的端粒,端粒缩短与癌症发展有关,端粒长度也与癌症预后有关。甚至端粒长度与肿瘤大小、淋巴瘤转移、组织学分级及特殊乳腺肿瘤亚型有关^[20-21]。强侵袭性亚型乳腺癌细胞有更短的端粒^[22],研究显示^[23],血细胞端粒短的人有更高的患癌症风险。端粒长度的改变可以提高癌症的预后^[24],对乳腺癌的研究发现^[25]外周血白细胞端粒长度参数可诊断乳腺癌的发展阶段。对 52 例乳腺癌患者血液白细胞端粒长度的分析表明,乳腺癌晚期患者的白细胞端粒序列长度短于乳腺癌早期阶段患者。HER2⁺ 乳腺癌患者的白细胞端粒长度也长于 HER2⁻ 患者。端粒长度及端粒酶活性的变化与肝脏肿瘤的良恶性,肝脏肿瘤的分化、复发及转移有关,因此两者可做为肝脏肿瘤的标记和预测预后的指标^[26]。对急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)端粒的作用研究^[27]发现,APL 患者血液或骨髓单个核细胞端粒长度比健康志愿者缩短,且端粒缩短与患病风险相关。对疾病完全缓解的患者,端粒长度平均增长 2.0 kb,相比已建立起的 APL 风险评估因子端粒长度是最有力的预测总体存活率的指标。DNA 复制应激相关的基因组不稳定与癌症密切相关,复制叉保护复合物(fork protection complex, FPC)在真核生物线粒体及裂殖酵母结合性基因座 DNA 复制中起稳定停滞复制叉的作用。端粒因为富含 GT 重复序列和端粒结合蛋白而复制困难,裂殖酵母 SWI1 是 FPC 的一个亚基。新研究发现^[28],Swi1 Timeless 的缺失导致端粒缩短,此缩短不

依赖于端粒酶。Swi1 Timeless 缺失时重复序列影响端粒完整性。SWI1 缺失时,端粒缩短伴随着 RAD52 重组酶的招募和端粒/亚端粒区的高频扩增,类似肿瘤细胞利用 ALT 维持端粒长度。

端粒可作为结肠直肠癌 (colorectal cancer, crc) 患者的预后预测因子。CRC 肿瘤细胞比正常组织细胞有较短的端粒,80% 以上的 CRC 患者端粒酶活性增高。考虑端粒状态和临床变量,端粒缩短程度最低的是直肠肿瘤。预后研究发现,平均端粒长度 < 6.35 kb 的患者临床恢复更好,且端粒高度缩短患者也无一例在随访期间复发,因此端粒长度可做为一个独立的预后因素。端粒酶激活程度则是预后不良的趋势的标志之一^[29]。

在一般人群中,年龄较大的人白细胞端粒长度短,感染风险高^[30]。严重再生障碍性贫血的同种异体造血细胞移植时,长供体白细胞端粒长度与接受者的高生存率有关,表明同时较短的白细胞端粒长度与高风险传染性感染及感染引起的死亡相关^[31]。对 75 309 个一般群体的调查研究表明,与传统传染病危险因素相比较,短的端粒长度与高感染风险相关及肺炎相关。但端粒长度与皮肤感染、尿路感染、败血症、腹泻病、心内膜炎及脑膜炎或其他感染的风险无关,提示需进一步研究在选择供体时是否可通过考虑供体白细胞端粒长度来减少受体感染的风险^[32]。短白细胞端粒长度亦与心房颤动患者心源性卒中风险相关^[33]。端粒长度缩短是冠心病高风险因子,而胰岛素调节短的端粒相关的冠心病发病机制^[34]。

3.2.2 长端粒亦与一些癌症关联 长端粒亦与一些癌症关联 [如肺癌 (尤其是肺腺癌)] 端粒长 1 000 bp,则肺癌风险就会加倍,前列腺癌与长端粒也存在一定的关联。推测因为长端粒细胞的可分裂次数更多,寿命更长,进而累积致癌突变的概率也更大^[35]。TERT 和 TERC 是 2 个与长端粒有关的常见基因突变,该基因均是神经胶质瘤的风险因子,会使神经胶质瘤的风险增加,约有 51% 携带 TERT,72% 携带 TERC。甚至对 56 例唐氏综合症的研究发现^[36] 少年患者血液白细胞端粒长度亦比同龄正常组长。较长和较短的端粒都有可能致病,较长端粒可能是有益,其能降低许多健康风险并延缓衰老。对 1 644 例神经胶质瘤患者和 7 736 例健康患者的基因组分析显示^[30],TERT 和 TERC 两个基因都有调控端粒酶活性的作用,而端粒酶负责维持端粒的长度,TERT 和 TERC 突变的确与

更长的端粒有关。TERT 突变也涉及肺癌、前列腺癌、睾丸癌及乳腺癌,TERC 突变则涉及白血病、大肠癌及多发性骨髓瘤。TERT 和 TERC 同时突变还会提高一种进程性的肺部疾病 - 特发性肺纤维化的风险^[37]。研究发现^[38],散发性乳腺癌及遗传性乳腺癌患者 (包括有和无乳腺癌易感基因 BRCA1/2 突变) 外周血白细胞端粒长度研究发现化疗可使患者端粒缩短,但此缩短是可逆的。化疗结束后,短的端粒只能维持大约两年时间,不同化疗药物影响端粒缩短及恢复长度速率。新研究发现癌症确诊前,血液中的端粒会迅速老化几年时间,之后老化的过程会在癌症发生前停止。对端粒老化的表型研究表明,这可以作为预防癌症发生的生物标记^[39]。端粒长度也与遗传有关,双胞胎,家族研究及荟萃分析证明端粒长度是高度遗传^[40],但端粒长度与父母亲哪一方的相关性更高,还有待进一步研究^[41]。

3.2.3 端粒酶活性与癌症 癌细胞的特点之一是其可无限增殖的潜能,这一潜能主要由端粒酶激活实现。端粒酶活性在大多数体细胞中已静止,恶变后的细胞端粒酶激活率高达 80% ~ 90%,从而使细胞跨越衰老障碍,后期肿瘤细胞中端粒酶活性高于早期肿瘤细胞。端粒酶不仅可维持端粒长度,而且还具其他促肿瘤发展的作用,如 hTERT 参与调节许多信号通路。新研究发现,AZT 不仅抑制端粒酶活性,且可通过抑制 hTERT 参与调节的信号通路抑制癌进程^[42]。小鼠实验发现端粒酶激活会抑制端粒缩短,进而延缓各种衰老相关病理进程^[43] (如具生物活性黄芪提取物 TA-65,低剂量的 TA-65 即可激活端粒酶),从而使小鼠,斑胸草雀及人的端粒适度延长^[44]。性激素可在转录水平激活端粒酶^[45],雄激素可治疗再生障碍性贫血^[46]。雄激素可阻止再生障碍性贫血小鼠端粒缩短,表明端粒酶激活是治疗端粒维持缺陷相关疾病的途径。但激活端粒酶亦会引发患癌危险,因此发掘瞬时可控的端粒酶活性是安全策略重要途径^[7]。已有研究培养出具肺纤维化及再生障碍性贫血重要临床特征的小鼠模型^[47-48],此模型可用于研究端粒酶与相关疾病治疗。

3.2.4 端粒酶活性与癌症发生 正常情况下细胞内只产生少量 TERT 基因的 mRNA 及酶蛋白,因此端粒酶活性低,端粒酶所催化的端粒延长不足以抑制 DNA 复制造成的端粒缩短效应,最终细胞衰老和死亡。在黑色素瘤、神经胶质瘤、膀胱癌及肝癌等多种癌症中鉴定出存在高频 TERT 基因启动子区 -124 C>T 和 -146

C>T 突变, 此突变可增加转录因子 GABP 的结合和激活, 从而增加 TERT 基因的 mRNA 及酶蛋白含量, 增加的端粒酶活性可有效保证细胞分裂过程中端粒长度保持^[49]。hTERT C250 启动子突变和端粒长度作为头颈癌患者癌症进展的分子标志物。头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)第一次报道在早期肿瘤端粒较短, 此外 hTERT C250 启动子突变和端粒长度评估可作为 HNSCC 发展的重要分子标记^[50]。TERT 基因启动子突变发现: 一方面解释癌细胞端粒酶重激活机制(癌症发生的基础之一); 另一方面也为癌症诊治提供全新思路(TERT 基因启动子可做为诊断或治疗癌症的分子靶点)。该发现也可做为癌细胞标志物, 用于区分癌细胞与正常细胞。

正常情况下, 细胞内只产生少量 TERT 的 mRNA 和蛋白, 所催化的反应不足以抑制 DNA 复制造成的缩短效应, 最终细胞衰老和死亡。启动子 -124C 或 -146 突变为 T 后可增加转录因子 GABP 的结合和激活, 从而增加 mRNA 和蛋白含量, 增加的端粒酶活性可有效保证细胞分裂过程中端粒长度保持^[44]。

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)主要源于长期的乙肝病史(hepatitis B, HBV)和乙肝病毒感染(hepatitis viruses, HCV), 人类基因组中遗传突变的积累是其主要特征。基因编码区及非编码区如 TERT 启动子中的核苷酸变化促使 HCC 的发展, TERT 启动子的突变热点(-124 C>T 和 -146 C>T)已被证明存在于多种肿瘤类型(包括 HCC), 并调节端粒酶的表达。HCC TERT 启动子突变率差异分析表明, 欧洲(56.6%)和非洲(53.3%)的突变率比美国(40%)和亚洲(42.5%)高。此外与 HBV 相关的 HCC(HCV 在美国为 21.4%, 非洲为 45.5%)、HCV 相关 HCC 更频繁的突变(美国为 44.8%, 亚洲为 69.7%)。非肝炎病毒引起的 HCC 病例也经常发生 TERT 启动子突变(美国为 43.6%, 亚洲和欧洲分别为 52.6% 和 57.7%)。说明端粒变长促使 HCC 发生、发展, TERT 启动子突变可作为 HCV 感染或代谢性肝病患者肝癌早期检测的候选生物标志物^[51-52]。

3.2.5 端粒酶活性与癌症治疗 端粒酶是肿瘤细胞增殖所必须, 约 85% 的人体肿瘤细胞通过激活端粒酶维持其端粒长度, 癌组织中有 hTERT 表达。而正常体细胞中很少有 hTERT 表达, hTERT 被蛋白酶体降解, 则癌细胞端粒缩短、出现衰老及凋亡等现象, 因此 hTERT 是理想的癌治疗靶点。目前国内外出现多种

以抑制 hTERT 为主的癌治疗策略。近来广泛研究的端粒酶抑制剂(telomerase inhibitors, TI)的抗肿瘤活性, 主要用于乳腺癌。但 TI 治疗预期的效果仅在许多细胞分裂后才会出现, 且该方法对人体的长期影响未知。研究 TI MST-312 对人乳腺癌细胞株 MCF-7 处理 3 120 h 的影响, MCF-7 细胞在亚毒性浓度下长时间处理, MST-312 对一小部分细胞显示毒作用并促进端粒缩短, 衰老和染色体畸变, 而细胞增殖率不受影响。主要影响是 MST-312 长时间处理癌细胞而导致癌细胞端粒酶过表达来应答抑制剂, 这可能与抑制剂治疗失败及预后不良有关。因此尽管如 MST-312 这样的 TI 具有很高的治疗潜力, 但是在考虑其临床应用, 特别是乳腺癌治疗时, 必须对这些药物长期作用于肿瘤的结果进行评估^[53]。

约 15% 的人体肿瘤细胞(大多数起源于间叶组织的肉瘤肿瘤细胞, 如骨肉瘤细胞、未分化多形肉瘤细胞、平滑肌肉瘤细胞等)采用端粒替代延长机制(alternative lengthening of telomeres, ALT)维持其端粒长度, 从而获得永生。该肿瘤细胞能检出 ALT 相关蛋白及异常活跃的同源重组, 因此端粒酶抑制对这部分肿瘤细胞无效。通过 ALT 机制维持端粒长度的肿瘤是一类恶性程度高、转移风险大的肿瘤。科研人员在小鼠实验中也发现, 如果针对有端粒酶表达的肿瘤细胞进行端粒酶抑制抗癌治疗, 该肿瘤细胞也会启动 ALT 机制, 所以端粒酶抑制疗法同样没效, 所以 ALT 通路在抗癌治疗中有重要靶点价值^[54]。

4 展望

端粒(酶)是联系细胞衰老及癌症的纽带, 调节衰老及衰老相关疾病恶性肿瘤。染色体经多次复制, 端粒长度会缩短至伤害 DNA 的临界点, 则染色体破坏、细胞衰老、死亡。但如果细胞没有死亡, 细胞就会永生, 细胞永生就会发生癌症。癌细胞通过端粒酶来填补端粒, 以与降解等快速修复端粒, 对抗端粒缩短。如果没有这种端粒酶主导的不断修复, 染色体将最终降解, 癌细胞死亡, 因此细胞衰老是阻止癌症发生的关键, 也是抑制肿瘤的方式之一。在细胞衰老然后走向肿瘤的过程中, 端粒酶缺失可导致染色体不稳从而导致衰老, 这使肿瘤越过肿瘤抑制因子形成的屏障, 促使癌症发生, 随后端粒酶的激活促使肿瘤增殖, 肿瘤继续恶化, 因此控制端粒长度及端粒酶活性, 是抑制肿瘤发生的有效手段。正常细胞中端粒长度缩

短与生物衰老进程密切相关, 基因疗法激活小鼠端粒酶, 则小鼠代谢水平及神经肌肉的功能均提高, 同时患癌概率未升高, 所以激活端粒酶可用于降低组织功能障碍, 延长寿命, 因此未来通过激活端粒酶抗衰老的技术关键在于其安全性。端粒(酶)也是端粒缩短相关遗传性疾病的一种潜在治疗方法, 如研究发现杜氏肌营养不良症患者的肌肉干细胞端粒, 与没有这种疾病的人相比缩短, 因此延长端粒可能是杜氏肌营养不良的潜在治疗方法。

参 考 文 献:

- [1] MUÑOZ-ESPÍN D, SERRANO M. Cellular senescence: from physiology to pathology[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(7): 482-496.
- [2] SLACK C, ALIC N, FOLEY A, et al. The Ras-Erk-ETS-signaling pathway is a drug target for longevity[J]. *Cell*, 2015, 162(1): 72-83.
- [3] FORONDA M, MARTÍNEZ P, SCHOEFTNER S, et al. Sox4 links tumor suppression to accelerated aging in mice by modulating stem cell activation[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(2): 487-500.
- [4] RAI R, CHEN Y, LEI M, et al. TRF2-RAP1 is required to protect telomeres from engaging in homologous recombination-mediated deletions and fusions[J]. *Nat. Commun*, 2016(7): 10881.
- [5] LAURE P S, MICHELLE R, WILLIAM M H, et al. Replication timing of human telomeres is conserved during immortalization and influenced by respective subtelomeres[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 32510.
- [6] 营孙阳. GAB 调控端粒酶组装及肿瘤细胞衰老的研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
- [7] RAMUNAS J, YAKUBOV E, BRADY J J, et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(5): 1930-1939.
- [8] ELKS C E, SCOTT R A. The long and short of telomere length and diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 65-67.
- [9] TOMÁS-LOBA A, BERNARDES DE J B, MATO J M, et al. A metabolic signature predicts biological age in mice[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(1): 93-101.
- [10] VERDE Z, REINOSO-BARBERO L, CHICHARRO L, et al. Effects of cigarette smoking and nicotine metabolite ratio on leukocyte telomere length[J]. *Environ Res*, 2015(140): 488-494.
- [11] RÉVÉSZ D, MILANESCHI Y, VERHOEVEN J E, et al. Longitudinal Associations Between Metabolic Syndrome Components and Telomere Shortening[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 3050-3059.
- [12] MÜZZINLER A, MONS U, DIEFFENBACH A K, et al. Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort[J]. *Exp Gerontol*, 2015(70): 18-25.
- [13] ALDER J K, CHEN J J, LANCASTER L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35): 13051-13056.
- [14] SOARES-MIRANDA L, IMAMURA F, SISCOVICK D, et al. Physical activity, physical fitness, and leukocyte telomere length: the cardiovascular health study[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47(12): 2525-2534.
- [15] LAPHAM K, KVALE M N, LIN J, et al. Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the genetic epidemiology research on adult health and aging (GERA) cohort[J]. *Genetics*, 2015, 200(4): 1061-1072.
- [16] CODD V, NELSON C P, ALBRECHT E, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 422-427.
- [17] CARNEIRO M C, HENRIQUES C M, NABAIS J, et al. Short Telomeres in key tissues initiate local and systemic aging in zebrafish[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(1): e1005798.
- [18] GUZZARDI M A, IOZZO P, SALONEN M K, et al. Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study[J]. *Int J Obes*, 2016, 40(7): 1063-1072.
- [19] SCHMIDT J E, SIRMAN A E, KITTILSON J D, et al. Telomere correlations during early life in a long-lived seabird[J]. *Exp Gerontol*, 2016(85): 28-32.
- [20] TOWNSLEY D M, DUMITRIU B, YOUNG N S. Bone marrow failure and the telomeropathies[J]. *Blood*, 2014, 124(18): 2775-2783.
- [21] MARTINEZDELGADO B, YANOWSKY K, INGLADAPERREZ L, et al. Genetic Anticipation Is Associated with Telomere Shortening in Hereditary Breast Cancer[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(7): e1002182.
- [22] HEAPHY C M, SUBHAWONG A P, GROSS A L, et al. Shorter telomeres in luminal B, HER-2 and triple-negative breast cancer subtypes[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(2): 194-200.
- [23] BARCZAK W, RUBIŚ B. Telomere length as a prognostic marker in breast and lung cancer[J]. *Nowotwory Journal of Oncology*, 2012, 62(5): 376-384.
- [24] YAO Y G, OGASAWARA Y, KAJIGAYA S, et al. Mitochondrial DNA sequence variation in single cells from leukemia patients[J]. *Blood*, 2007, 109(2): 756-762.
- [25] BARCZAK W, ROZWADOWSKA N, ROMANIUK A, et al. Telomere length assessment in leukocytes presents potential diagnostic value in patients with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 2305-2309.
- [26] AUGUSTINE T A, BAIG M, SOOD A, et al. Telomere length is a novel predictive biomarker of sensitivity to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(2): 313-318.
- [27] BALJEVIC M I, DUMITRIU B, LEE J W, et al. Telomere length recovery: a strong predictor of overall survival in acute promyelocytic leukemia[J]. *Acta Haematol*, 2016, 136(4): 210-218.
- [28] GADALETA M C, DAS M M, HIDEKI T, et al. Swi1 timeless prevents repeat instability at fission yeast telomeres[J]. *PLoS*

- Genetics, 2016, 12(3): e1005943.
- [29] FERNÁNDEZMARCELO T, SÁNCHEZPERNAUTE A, PASCUA I, et al. Clinical relevance of telomere status and telomerase activity in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149626.
- [30] RODE L, NORDESTGAARD B G, BOJESEN S E. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64637 individuals from the general population[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(6): djv074.
- [31] GADALLA S M, WANG T, DAGNALL C, et al. Effect of recipient age and stem cell source on the association between donor telomere length and survival after allogeneic unrelated hematopoietic cell transplantation for severe aplastic anemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(12): 2276-2282.
- [32] HELBY J, NORDESTGAARD B G, BENFIELD T, et al. Shorter leukocyte telomere length is associated with higher risk of infections: a prospective study of 75,309 individuals from the general population[J]. Haematologica, 2017, 102(8): 1457.
- [33] ALLENDE M, MOLINA E, GONZÁLEZ-PORRAS J R, et al. Short leukocyte telomere length is associated with cardioembolic stroke risk in patients with atrial fibrillation[J]. Stroke, 2016, 47(3): 863-865.
- [34] ZHAN Y, KARLSSON I K, KARLSSON R, et al. Exploring the causal pathway from telomere length to coronary heart disease: a network mendelian randomization study[J]. Circ Res, 2017, 121(3): 214-219.
- [35] ZHANG C, DOHERTY J A, BURGESS S, et al. Genetic determinants of telomere length and risk of common cancers: a mendelian randomization study[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(18): 5356-5366.
- [36] GRUSZECKA A, KOPCZYŃSKI P, CUDZIŁO D, et al. Telomere shortening in down syndrome patients-when does it start[J]. Dna & Cell Biology, 2015, 34(6): 412-417.
- [37] WALSH K M, CODD V, SMIRNOV I V, et al. Variants near TERT and TERC influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk[J]. Nat Genet, 2014, 46(7): 731-735.
- [38] BENITEZ-BUELGA C, SANCHEZ-BARROSO L, GALLARDO M, et al. Impact of chemotherapy on telomere length in sporadic and familial breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(2): 385-394.
- [39] HOU L, JOYCE B T, TAO G, et al. Blood telomere length attrition and cancer development in the normative aging study cohort[J]. Ebiomedicine, 2015, 2(6): 591-596.
- [40] BROER L, CODD V, NYHOLT D R, et al. Meta-analysis of telomere length in 19713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect[J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(10): 1163-1168.
- [41] EISENBERG D T. Inconsistent inheritance of telomere length (TL): is offspring TL more strongly correlated with maternal or paternal TL[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(1): 8-9.
- [42] ARMANDO R G, GOMEZ D M, GOMEZ D E. AZT exerts its antitumoral effect by telomeric and non-telomeric effects in a mammary adenocarcinoma model[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5): 2731-2736.
- [43] BERNARDES DE JESUS B, VERA E, SCHNEEBERGER K, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(8): 691-704.
- [44] REICHERT S, BIZE P, ARRIVÉ M, et al. Experimental increase in telomere length leads to faster feather regeneration[J]. Exp Gerontol, 2014(52): 36-38.
- [45] BÄR C, HUBER N, BEIER F, et al. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres[J]. Haematologica, 2015, 100(10): 1267-1274.
- [46] JAIME-PÉREZ J C, COLUNGA-PEDRAZA P R, GÓMEZ-RAMÍREZ C D, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia[J]. Ann Hematol, 2011, 90(5): 523-527.
- [47] RAMUNAS J, YAKUBOV E, BRADY J J, et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells[J]. FASEB J, 2015, 29(5): 1930-1939.
- [48] POVEDANO J M, MARTINEZ P, FLORES J M, et al. Mice with pulmonary fibrosis driven by telomere dysfunction[J]. Cell Rep, 2015, 12(2): 286-299.
- [49] GUO X Q, HUANG W R, CAI Z M. Telomerase mutations and carcinogenesis[J]. Chinese Science Bulletin, 2015, 60(28-29): 2790.
- [50] BARCZAK W, SUCHORSKA W M, SOBECKA A, et al. hTERT C250T promoter mutation and telomere length as a molecular markers of cancer progression in patients with head and neck cancer[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 441-446.
- [51] PEZZUTO F, BUONAGURO L, BUONAGURO F M, et al. Frequency and geographic distribution of TERT promoter mutations in primary hepatocellular carcinoma[J]. Infect Agent Cancer, 2017, 12(1): 27.
- [52] NAULT J C, ZUCMAN-ROSSI J. TERT promoter mutations in primary liver tumors[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(1): 9-14.
- [53] MORAIS K S, AFR G, DAR R, et al. Long-term exposure to MST-312 leads to telomerase reverse transcriptase overexpression in MCF-7 breast cancer cells[J]. Anti-cancer drugs, 2017, 28(7): 10-22.
- [54] SHAY J W, REDDEL R R, WRIGHT W E. Cancer and telomeres-an ALternative to telomerase[J]. Science, 2012, 36(6087): 1388-1390.

(王荣兵 编辑)