Telomere i tumori

Kiralj, Zoran

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:242798

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Zoran Kiralj

Telomere i tumori

Završni rad

Mentor: Dr. sc. Ivna Štolfa Čamagajevac, docent

Osijek, 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA **Završni rad**

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Biologija

TELOMERE I TUMORI

Zoran Kiralj

Rad je izrađen na: Zavodu za zoologiju

Mentor: Dr.sc. Ivna Štolfa Čamagajevac, docent

Kratak sažetak završnog rada:

Telomere su terminalne strukture linearnih kromosoma u eukariota koji sadrže ponavljajuću sekvencu. Njihova glavna funkcija je zaštita i pružanje stabilnosti kromosomskim krajevima. U većini humanih somatskih stanica sa svakom staničnom diobom, kromosomi kontinuirano postaju kraći i stanica ulazi u proces staničnog starenja. Suprotno tomu, u tumorskim stanicama aktivan je ribonukleoproteinski enzim telomeraza koji produžuje telomere i omogućuje im daljnju proliferaciju. Kod velikog broja tumora kao što su tumor dojke, tumor pluća, neuroblastom i melanom, telomeraza je eksprimirana u gotovo 85% tumorskih stanica, stoga je glavni cilj antitumorskih terapija upravo njena inhibicija. Do sada su razvijene razne metode za supresiju telomerazne aktivnosti, ali postoji potreba daljnjeg razvoja ovih antitumorskih terapija.

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: telomeraza, tumor, stanično starenje, inhibitori telomeraza

Rad je pohranjen: na mrežnim stranicama Odjela za biologiju te u Nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

BASIC DOCUMENTATION CARD **Bachelor thesis**

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Department of Biology

Undergraduate university study programme in Biology

Scientific Area: Natural sciences

Scientific Field: Biology

TELOMERES AND TUMORS

Zoran Kiralj

Thesis performed at: Department of Zoology

Supervisior: Ivna Štolfa Čamagajevac, PhD, Asst. Prof.

Short abstract:

Telomeres are terminal structures of linear chromosomes in eukaryotes that contain a repetitive sequence. Their main function is to protect and provide stability to chromosome end regions. In most human somatic cells with each cell division, chromosomes continuosly become shorter and cells enter the cellular aging process. In contrast, tumor cells have active ribonucleoprotein enzyme telomerase which prolongs telomeres and allows them further proliferation. Enzyme telomerase is expressed in almost 85% of tumors (breast tumors, lung tumors, neuroblastoma and melanoma), so the main goal of the anticancer treatment is in its inhibition. So far, various methods have been developed to suppress telomerase activity, but there is a need for further development of these anticancer therapies.

Original in : Croatian

Key words: telomeres, tumors, shortening of telomeres

Thesis deposited: on the Department of Biology website and the Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library in Zagreb.

Sadržaj

1. Uvod 6
2. Problem replikacije telomerne DNA 7
3. Struktura telomera 9
3.1. TRF 1 9
3.2. TRF 2 9
4. Struktura telomeraza 10
5. Tumori 11
5.1. Tumor dojke 12
5.2. Tumor pluća 15
5.3. Neuroblastom 16
5.4. Melanom 16
6. Inhibitori telomeraze 17
7. Zaključak 20
8. Literatura 21

KRATICE

hTERT – humana telomerazna reverzna transkriptaza

hTR – humana telomerazna RNA komponenta

NSCLC – rak pluća velikih stanica

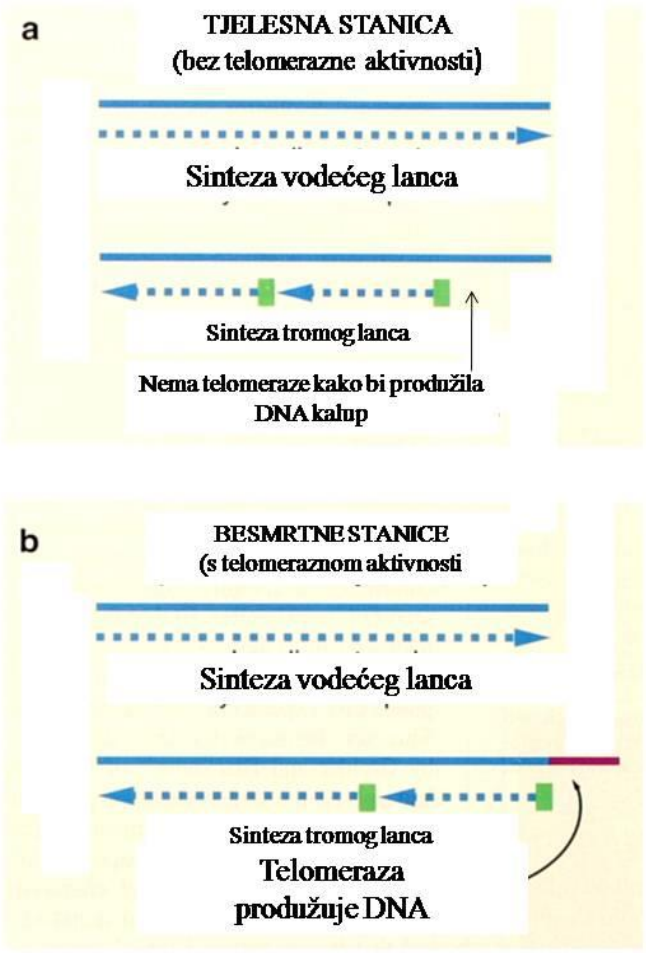
1. Uvod

Za razliku od prokariotskih kružnih genoma, genom čovjeka i ostalih eukariota organiziran je u linearne kromosome koji na krajevima imaju jedinstvenu telomernu sekvencu. Telomere su specifične DNA-proteinske strukture koje se sastoje od TTAGGG ponavljajućih sljedova nukleotida i pružaju zaštitu kromosomima od mehanizma popravka (Ayouaz i sur. 2008).

Osim zaštitne uloge, telomere imaju i ulogu u regulaciji staničnih procesa. Naime, svakom staničnom diobom one se skraćuju za 50-200 parova baza zbog nemogućnosti repliciranja 3' krajeva tromog lanca tijekom DNA sinteze. Kada se telomere dovoljno skrate, stanica ulazi u proces senescencije. U većini slučajeva, stanice ulaze u ovaj proces prije nego što su u mogućnosti akumulirati dovoljnu količinu mutacija da postanu kancerozne, tako da ovaj proces može predstavljati potencijalni antitumorski mehanizam (Shay i sur. 2001).

Dok somatske stanice stare uslijed skraćivanja telomera, postoje stanice koje mogu izbjeći proces starenja, produžavati svoje telomere i postati besmrtne. Radi se o tumorskim stanicama koje karakterizira neograničen broj dioba što im omogućuje aktivnostenzima telomeraza (Slika 1). Osim u tumorskim, aktivnost telomeraze prisutna je kod stanica s regeneracijskim potencijalom kao što su spolne stanice, hematopoetske matične stanice, endometrijske stanice, stanice bazalnog sloja kože itd. Telomeraza nije onkogen koji transformira zdrave stanice u maligne, već im ona samo omogućava neograničeni broj dioba (Counter i sur. 1992).

Upravo zbog toga, duljina telomera se sve više proučava kao mogući marker za različite bolesti poput raka dojke, pluća i tako dalje.

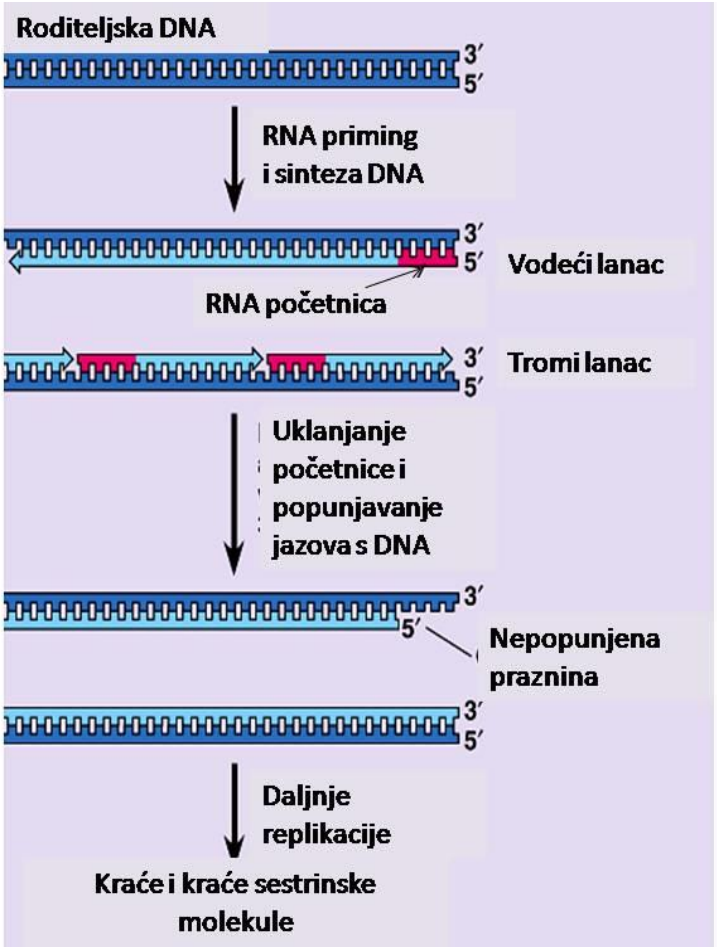


Slika 1. Aktivnost telomeraze u somatskim i tumorskim stanicama (preuzeto i prilagođeno prema Shay 1995).

2. Problem replikacije telomerne DNA

Enzim DNA-polimeraza ne može započeti sintezu novog lanca na kraju linearne DNA molekule, tako da se sami krajevi linearnih kromosoma ne mogu replicirati normalnom aktivnošću DNA-polimeraze (Cooper 2004). James Watson je 1972. opisao ovaj proces poznat pod nazivom engl. „*end replication problem*“ (Slika 2). Mehanizam DNA replikacije kod linearnih kromosoma je drugačiji zaoba lanca. Na tromom lancu replikacija se ne dovršava do kraja na 5'kraju. Naime, tromi lanac usmjeren je od 3‘ kraja prema 5‘ kraju. Kako bi se sintetizirao potrebno je stvaranje petlje koja omogućuje sintezu u 5‘-3‘ smjeru (Shay 1995).

Sinteza tromog lanca odvija se putem sinteze Okazakijevih fragmenata koja se inicirapomoću enzima primaze. Budući da DNA-polimeraza ne može započeti sintezu DNA *de novo* primaza će sintetizirati kratke fragmente RNA koji će služiti kao početnice za daljnju sintezu DNA pomoću polimeraze kao i kod vodećeg lanca (Cooper 2004). Pripajanjem zadnje početnice, DNA-polimeraza i DNA-ligaza zajedno prevode RNA u DNA i povezuju fragmente. DNA polimeraza koristi svoju 5'-3' egzonukleaznu aktivnost za odstranjivanje RNA-početnice koja se nalazi ispred polimerizacijskog mjesta. Dolaskom replikacijske rašlje do kraja kromosoma, kalup za daljnju sintezu nedostaje te 5'-kraj novosintetiziranog lanca ostaje nedovršen (Berg i sur. 2012).



Slika 2. Problem replikacije telomerne DNA(preuzeto i prilagođeno prema Web 1. http://www.hammiverse.com/lectures/16/4.html).

3. Struktura telomera

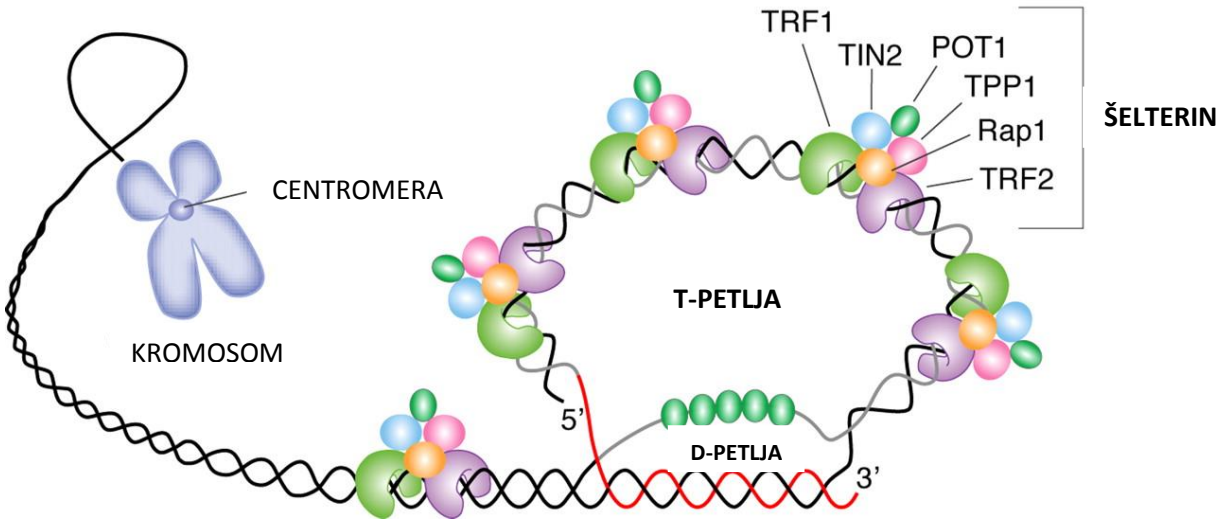
Kako ih stanice ne bi prepoznale kao dvolančani lom, telomere imaju specifičan oblik i strukturu. Šest proteina specifični za telomere udruženi su u kompleks nazvan šelterin, čija je glavna uloga zaštita krajeva kromosoma (Slika 3). Bez šelterina, telomere nisu zaštićene od oštećenja te se krajevi kromosoma nepravilno procesiraju putevima popravka DNA. Šelterin utječe na strukturu telomerne DNA stvarajući T petlju. Ona nastaje tako što jednolančani produžetak, na 3' kraju, bogat gvaninom napada dvolančanu telomernu DNA. Telomerni proteini se sepcifično vežu za dvolančanu ili jednolančanu telomernu sekvencu i tako stabiliziraju T petlju (Karlseder i sur. 2002). Do danas su identificirana dva glavna telomerna DNA vezujuća proteina, TRF1 (engl. *telomeric repeat-binding factor 1*) i TRF2 (engl. *telomeric repeat-binding factor 2)* (Slika 3). Oba proteina su eksprimirani u svim ljudskim stanicama i utječu na duljinu telomera direktno ili preko interakcije s ostalim faktorima(Shay i sur. 2001).

3.1. TRF1

Humani TRF1 protein uspješno je izoliran zbog svoje specifičnosti vezanja *in vitro* za dvolančana TTAGGG ponavljanja(Zhong i sur. 1992; Chong i sur. 1995). Zbog mogućnosti savijanja, ima sposobnost sparivanja telomernih ponavljanja što potiče pakiranje telomera *in vitro*. Osim toga, sprječava pristup telomerazi te se tako ponaša kao negativni regulator održavanja dužine telomera (Bianchi i sur. 1997; Griffith i sur. 1998)

3.2. TRF2

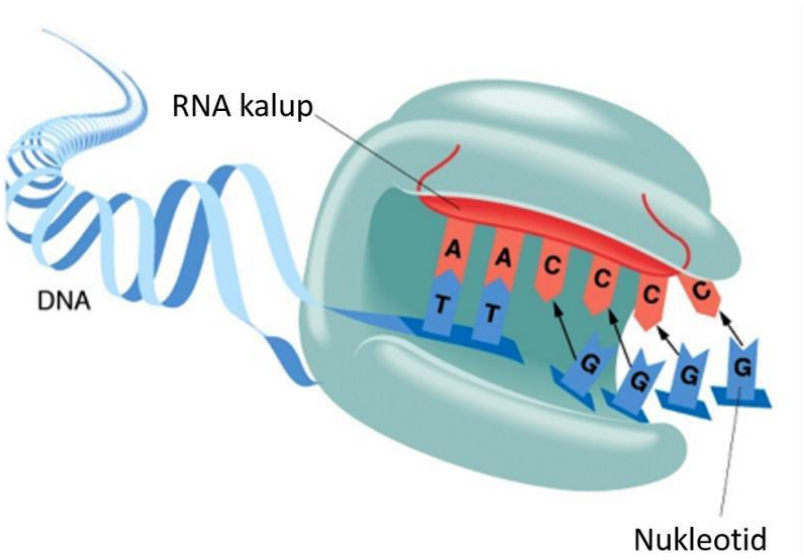
Protein TRF2 sudjeluje u kompleksiranju humanih telomera u svim stadijima staničnog ciklusa, te se zato smatra glavnim faktorom u zaštiti telomera. Uslijed njegova nedostatka dolazi do molekularnih i kromosomskih oštećenja te do velikih promjena u rastu stanice. Ovisno o tipu stanica, odgovor može biti apoptoza ili starenje stanice (Bilaud i sur. 1997; Broccoli i sur. 1997).



Slika 3. Shematski prikaz telomerne strukture (preuzeto i prilagođeno prema Calado i Young 2008).

4. Struktura telomeraza

Telomeraza je ribonukleoprotein koji se sastoji od dvije podjedinice. RNA podjedinica koja služi kao kalup za produljenje telomerne DNA, dok sintezu telomerne DNA obavlja podjedinica reverzne transkriptaze (Slika 4). Za punu aktivnost telomeraze zaslužan je protein TP1 (engl. *transition protein 1*) koji veže RNA (Greider i Blackburn 1985), a upravo RNA kalup koju telomeraza posjeduje omogućuje lancu DNA produženje u 5' smjeru (O'Reilly i sur. 1999).

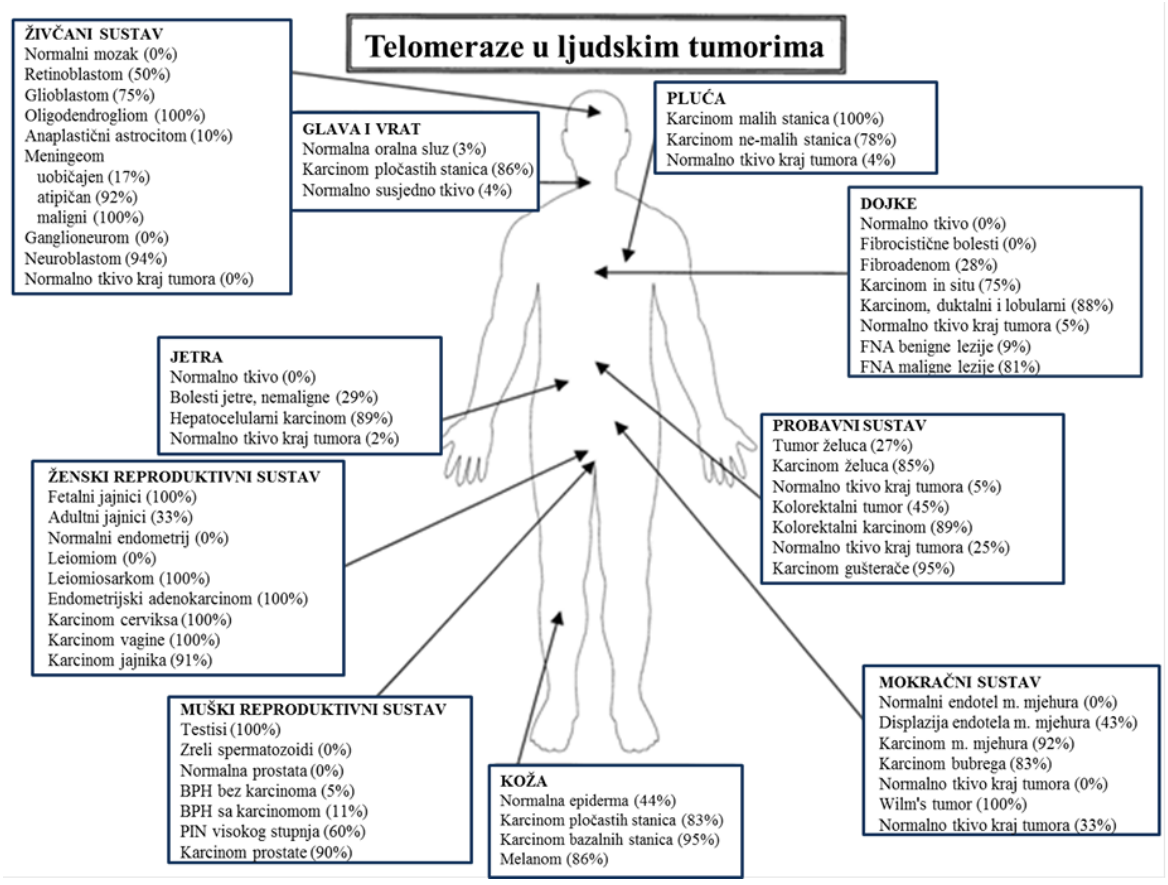


Slika 4. Struktura telomeraze (preuzeto i prilagođena s Web 2).

5. Tumori

Odsutnost telomeraza u somatskim stanicama uzrokuje njihovo skraćivanje iz diobe u diobu i približavanje procesu senescencije. U procesu onkogeneze dolazi do izbjegavanja tih procesa. Izbjegavanje senescencije osigurava telomeraza u 85% ljudskih tumora. Ostalih 15% svoju duljinu telomera održavaju ALT mehanizmom (engl. *alternative legthening of telomeres*) (Reddel 2000).

Granger i sur. (2002) napravili su opsežan pregled prisutnosti telomeraze u brojnim ljudskim tumorima (Slika 5).



Slika 5. Pregled ekspresije telomerazne aktivnosti u humanim tumorima (preuzetoi prilagođeno prema Granger2002).

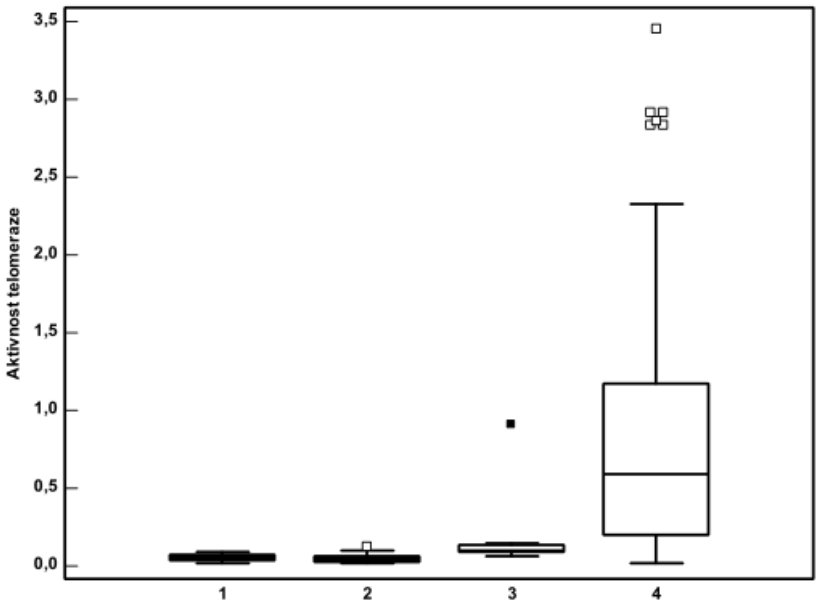
Shay i suradnici (1995) testirali su aktivnost telomeraze u zdravim, beningnim i malignim tkivima. Rezultati ukazuju da je telomeraza eksprimirana u većini tumorskih tkiva (Tablica 1). Kod tumora, poput neuroblastoma, slaba aktivnost telomeraze utvrđena je u ranim stadijima razvoja tumora, dok je visoka aktivnost uočljiva u kasnom razvojnom stadiju. Isto tako, preživljavanje pacijenta s visokom aktivnošću telomeraze, kod neuroblastoma i tumora probavnog sustava, je značajno manje u odnosu na pacijente kod kojih je niska razina aktivnosti.

Tablica 1. Telomerazna aktivnost u zdravim, ne-malignim i malignim tkivima (Tablica preuzeta i prilagođena prema Shay 1995).

TKIVO	BROJ TESTIRANIH TKIVA	BROJ POZITIVNIH	POSTOTAK POZITIVNIH (%)
ZDRAVO			
Ovariji i testisi	4	4	100
Somatska tkiva	78	0	0
NE-MALIGNI (Benigni i pre-maligni)	352	84	24
MALIGNI	1056	906	86

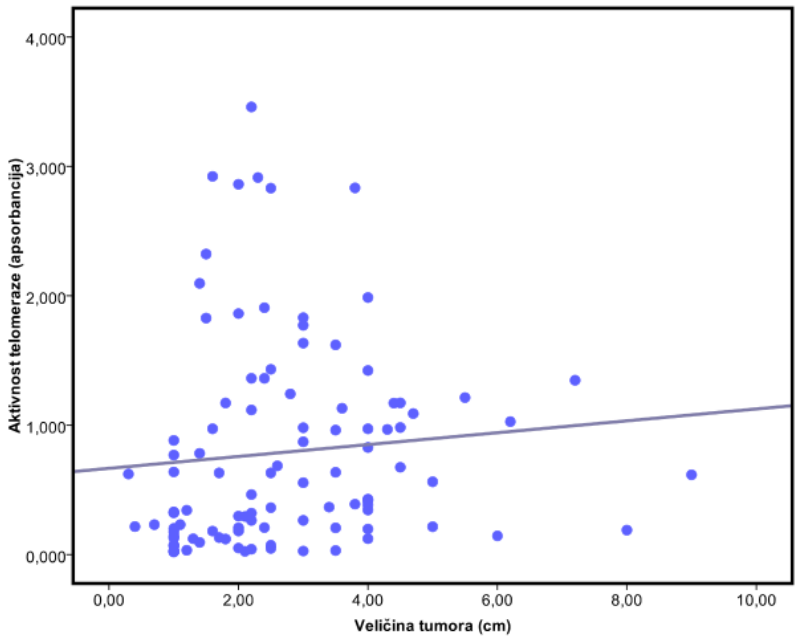
5.1. Tumor dojke

Tumor dojke najčešća je zloćudna bolest žena u razvijenom svijetu. 2010. godine Ana Kulić (2010) sprovela je istraživanje, na Zavodu za patologiju KBC Rebro, u kojem se ispitivala poveznicu aktivnosti telomeraze s pojavom tumora dojke. U ovoj studiji korišteno je 102 malignih, 40 benignih (20 s fibrocističnim promjenama i 20 fibroadenoma) i 20 zdravih tkiva dojke. Prisutnost telomeraze utvrđena je u 77 malignih tumora dojke (75,49%), dok u benignim i zdravim stanicama njena aktivnost nije bila prisutna (Slika 6).

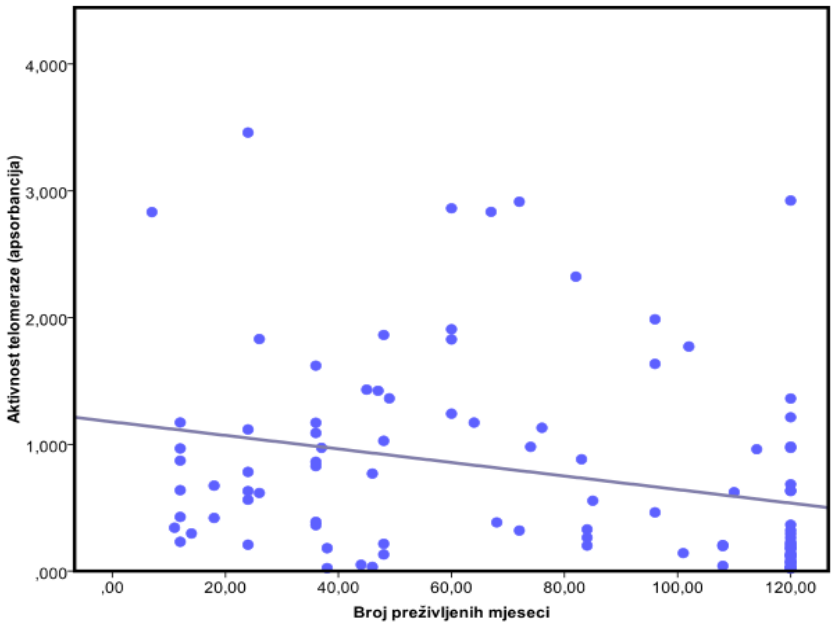


Slika 6. Aktivnost telomeraze u različitim tkivima dojke (1-zdravo tkivo, 2-fibrocistične promjene, 3-fibroadenomi, 4-maligno tkivo) (preuzeto i prilagođeno prema Kulić2010).

U disertaciji Kulić (2010), također se ispitivala povezanost aktivnosti telomeraze s brojnim drugim prognostičkim čimbenicima karcinoma dojke. Utvrđeno je da se aktivnost telomeraze povećava s veličinom tumora (Slika 7). Isto tako, što je veća telomerazna aktivnost, manji je broj preživjelih mjeseci pacijenta od trenutka postavljanja dijagnoze (Slika 8).



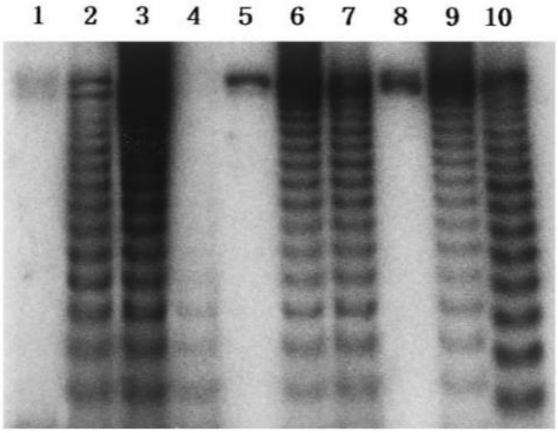
Slika 7. Povezanost aktivnosti telomeraze i veličine tumora(preuzeto i prilagođeno prema Kulić 2010).



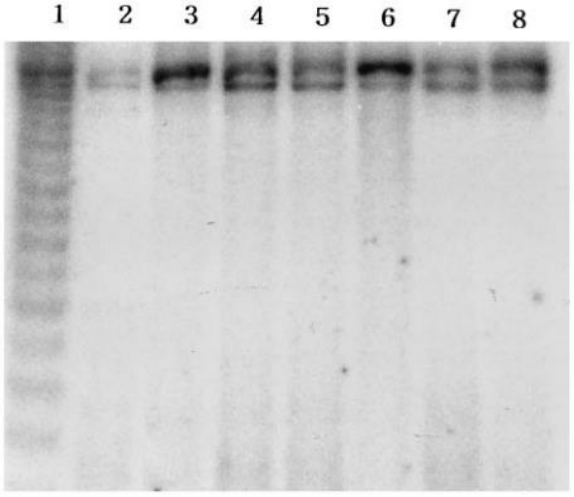
Slika 8. Povezanost aktivnosti telomeraze s brojem preživjelih mjeseci(preuzeto i prilagođeno prema Kulić 2010).

5.2. Tumor pluća

Tumor pluća najčešći je uzrok smrti od tumora kod muškaraca i žena. Fernandez i sur. (2015) mjerili su duljinu telomera u ukupno 284 uzorka plućnog tkiva: 142 uzoraka tumora pluća velikih stanica (NSCLC) i 142 uzoraka zdravih tkiva. U tumorskim tkivima telomere su bile znatno kraće, a telomerazna aktivnost dokazana je u 123 (86,6%) tkiva (Slika 9 i 10). Telomerazna aktivnost potvrđena je kao prognostički marker u NSCLC te prema rezultatima ovog rada, funkcija telomera predstavlja koristan molekularni alat koji bi omogućio uspostavu personaliziranih terapijskih protokola.



Slika 9. Telomerazna aktivnost u stanicama ljudskog tumora (1-negativna kontrola; 2-10-stanice tumora)(preuzeto i prilagođena prema Lee i sur. 1998).



Slika 10. Telomerazna aktivnost u normalnim stanicama pluća (1-pozitivna kontrola, 2-8-normalne stanice)(preuzeto i prilagođena prema Lee i sur. 1998).

5.3. Neuroblastom

Od svih tumora na mozgu, neuroblastom je onaj u kojem se aktivnost telomeraze najbolje uočava. Neuroblastom je najčešće se javlja kod djece mlađe od 5 godina, zahvaćajući 1 od 7000 pojedinaca u ovoj dobnoj grupi. Ovajoblik neoplazme je nepredvidiv i pojava spontane regresije je puno veća nego u ostalim ljudskim tumorima. Uočeno je da su za oba tipa neuroblastoma, agresivni i regresivni, karakteristične kratke telomere. Pretpostavka je da je u agresivnom neuroblastomu, ekspresija telomeraze visoka, a u regresivnom niska (Falchetti i sur. 2002).

Hiyama i suradnici (1995) istraživali su ekspresiju telomeraza i duljinu telomera na uzorcima neuroblastoma i rezultati potvrđuju ovu pretpostavku. 94% neuroblastoma pokazalo je telomeraznu aktivnost, ali ne i benigni ganglioneurom te susjedna nadbubrežna tkiva. Od ne-tretiranih neuroblastoma, 75% tumora s visokom aktivnošću imalo je lošu prognozu, 97% s niskom aktivnošću imalo je dobru prognozu, a 100% tumora s ne detektiranom telomeraznom aktivnošću su regresirali.

S toga, postoje dva mehanizma nastanka neuroblastoma. Prvi koji uključuje retenciju telomerazne aktivnosti u matičnim stanicama, koje su prekursorske stanice za nastanak ove bolesti. Za neuroblastome, nastale ovim mehanizmom, karakteristična je niska telomerazna aktivnost. Drugi mehanizam uključuje reaktivaciju telomeraze zbog događaja poput onkogene ekspresije. Ovi neuroblastomi pokazuju visoku razinu telomerazne aktivnosti. Upravo različitmehanizam nastanka neuroblastoma, mogu objasniti različite ishode bolesti (Falchetti i sur. 2002).

5.4. Melanom

Najveći organ ljudskog tijela, koža, zbog izloženosti štetnim UV zračenjima pod rizikom je za pojavu melanoma, jednog od najzloćudnijih tumora kože. Za nastanak su odgovorne pigmentne stanice, melanociti, koje maligno alteriraju te su sklone limfogenom i hematogenom metastaziranju. Nastaje iz pigmentnih stanica melanocita koji maligno alteriraju a imaju sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. U Republici Hrvatskoj godišnje se otkrije oko 580 novootkrivenih melanoma (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010).

Klinička dijagnoza melanome moguća je u 80-90% slučajeva. Za poboljšanje dijagnoze, patolozi trebaju neoplastične markere. RNA kalup hTR podjedinice može se koristiti za *in situ*razlikovanje tumorskih i normalnih stanica kod čovjeka. Također, razina telomerazne aktivnosti korelira sa stupnjem hTR. Prema tome, *in situ* tehnika može se primjeniti za lociranje telomeraze u stanicama melanoma čime se potencijalno pomaže u dijagnozi (Ramirez i sur. 1999).

Ramirez i sur. (1999) došli su do rezultata koji ukazuju na povećanje ekspresije telomeraze s povećanjem malignosti melanoma. Parris i sur. (1999) potvrdili su aktivaciju telomeraze u premalignim lezijama na koži te svim oblicima raka kože. Ueda i sur. (1997)dokazali su aktivnost u malignim (91%), benignim (60%) i premalignim (89%) tumorima kože. Rezultati studija ukazuju da je aktivacija telomeraze važna biološka faza za karcinogenezu melanoma kod ljudi.

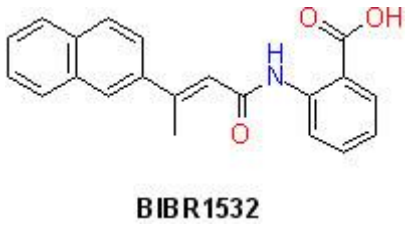
6. Inhibitori telomeraze

S obzirom da telomeraza omogućuje stanicama raka beskonačno repliciranje, došlo je do razvoja telomeraznih inhibitora koji to sprječavaju. Niska razina telomeraze se uočava u normalnim stanicama, ali zato uz tumorske, postoje i matične i germinativne stanice za koje su karakteristične visoke razine telomeraze. Pitanje koje se postavlja je: hoće li inhibitori negativno utjecati na ove tipove stanica? Odgovor leži u činjenici da, bez obzira na visoke razine telomeraze, sama duljina telomera je drugačija i veća u odnosu na one u tumorskim stanicama (Eskandari-Nasab i sur. 2015).

Postoje dvije generalne strategije za inhibiciju telomeraze u tumorskim stanicama. Direktna strategija u kojoj se koriste tvari koje inhibiraju telomerazu na način da inhibiraju katalitičku podjedinicu hTERT, RNA kalup (hTR) ili telomernu strukturu. Indirektna strategija blokira pristup telomeraze telomerama koristeći G-kvadrupleks stabilizator ili inhibirajući telomerne vezujuće proteine što vodi ka apoptozi (Eskandari-Nasabi sur. 2015).

TERT katalitička podjedinica je glavna meta antitumorskih lijekova zbog njene velike koncentracije u gotovo svim tumorskim stanicama, ovisnosti karcinoma o TERT aktivnostima i nedostatku TERT-a u većini normalnih stanica. Noviji pristup se oslanja na korištenje malih

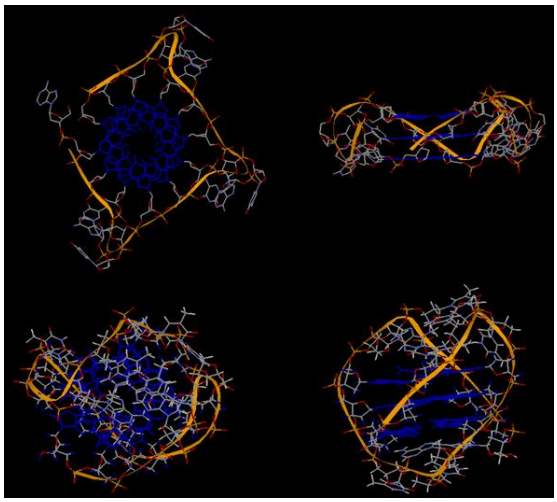
interferirajućih RNA molekula (siRNA) koje bi inhibirale TERT podjedinicu. Ova tehnika uključuje sintetske nukleinske kiseline koje se mogu vezati za specifičnu ciljnu mRNA i učinkovita je u antikarncerogenom pristupu za TERT ekspresiju. Mali ne-nukleozidni sintetski spojevi pokazuju učinkovitost u inhibiranju katalitičke aktivnosti TERT komponente. Jedan spoj, koji se posebno istaknuo, je BIBR1532 (Slika 11) koji *in vitro* inhibira aktivnost telomeraze. Inhibicija TERT aktivnosti s BIBR1532 odvija se ovisno o dozi, a veće koncentracije inhibitora pokazale su se citotoksične za stanice raka hematopoetskog sustava, kao što su HL-60 stanice, s malim učinkom na normalne stanice (Andrews i Tollesbol 2008).



Slika 11. Struktura BIBR1532
(preuzeto s Web 3. http://drugdiscoveryopinion.com/tag/telomerase/).

RNA komponenta telomeraze isto je popularna meta inhibicije telomerazne aktivnosti u tumorima. U ovom pristupu koristi se 2',5'-oligoadenilat (2-5A) antisense sustav kao posrednik interferonskih djelovanja. Rezultat je cijepanje jednolančanih predložaka. Antikancerogeni učinak dokazan je i *in vitro* i *in vivo*. Isto tako, „hammerhead“ ribozimi i RNAi mogu biti usmjereni na RNA komponentu te ju degradirati. Tako dolazi do inhibicije rasta tumorskih stanica neovisno o njihovoj duljini telomera (Andrews i Tollesbol 2008).

3' kraj ljudskih telomera bogat je gvaninom i može formirati karakterističnu sekundarnu strukturu u specifičnim fiziološkim ionskim uvjetima, to je G-kvadrupleks. Kako bi telomeraza mogla vršiti svoju funkciju, G-kvadrupleks se mora raspasti. Stoga se razvijaju male molekule koje stabiliziraju ovu strukturu i sprječavaju proliferaciju tumorskih stanica. Tri najpoznatija G-kvadrupleks stabilizatora su telomestatin, BRACO-19 i RHPS4 (Eskandari-Nasab 2015).



Slika 12. Struktura G-kvadrupleksa
(preuzeto s Web 4. http://people.bss.phy.cam.ac.uk/~jlh29/).

Problem s telomeraznim inhibitorima je poznat pod nazivom engl. „*phenotypic lag*“. Naime, inhibitori uzrokuju eroziju telomerne sekvence tijekom stanične diobe sve dok one ne postanu kritično kratke te dođe do apoptoze stanice. Kod većine tumora vrijeme udvostručenja traje nekoliko tjedana, stoga su potrebni mjeseci da inhibitori počnu djelovati. Praktičniji pristup bi bio stvaranje kvantitativnih proba za mjerenje najkraćih telomera u tumorskoj populaciji te bi tako onkolog mogao odabrati pacijenta koji ima velike šanse za dobar odgovor na telomerazne inhibitore (Eskandari-Nasab 2015).

7. Zaključak

Od vremena, kada je Elizabeth Blackburn identificirala strukturu telomere i telomeraze, do danas, postignut je značajan napredak u istraživanjima kako telomera i telomeraze, tako i njihovih uloga u biologiji starenja i biologiji tumora. Budući da je telomeraza eksprimirana u 85% tumorskih stanica, njezina supresija može se smatrati glavnim ciljem u postupcima liječenja tumora. Do sada su razvijene razne metode za supresiju telomerazne aktivnosti, a obećavajući rezultati ukazuju na potrebu daljnjeg razvoja ovih antitumorskih terapija.

8. Literatura

Andrews, L. G., Tollesbol, O. T. (2008) Methods of telomerase inhibition. Methods in Molecular Biology 405: 1-8.

Ayouaz, A., Raynaud, C., Heride, C., Revaud, D. i Sabatier, L., (2008) Telomeres: Hallmarks of radiosensitivity. Biochimie 90(1): 60-72.

Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2013) Biokemija, 1. izdanje. Zagreb, Školska knjiga.

Bianchi, A., Smith, S., Chong, L., Elias, P., de Lange, T. (1997) TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA. The EMBO Journal 16: 1785-1794.

Bilaud, T., Brun, C., Ancelin, K., Koering, C. E., Laroche, T., Gilson, E. (1997) Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein. Nature Genetics 17: 236-239.

Broccoli, D., Smogorzewska, A., Chong, L., de Lange, T. (1997) Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins. TRF1 and TRF2. Nature Genetics 17: 231-235.

Calado, T. R., Young, N. S. (2008) Telomere maintenance and human bone marrow failure. Blood Journal 111: 4446-4455.

Chong, L., van Steensel, B., Broccoli, D., Erdjument- Bromage, H., Hanish, J., Tempst, P., de Lange, T. (1995) A human telomeric protein. Science 270: 1663-1667.

Cooper, G. M., Hausmann, R. E. (2004) Stanica: Molekularni pristup, 3. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada.

Counter, C. M., Avilion, A. A., LeFeuvre, C. E., Stewart, N. G., Greider, C. W., Harley, C. B., Bacchetti, S. (1992) Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cell which express telomerase activity. The EMBO Journal 11: 1921-1929.

Eskandari-Nasab, E., Dahmardeh, F., Rezaeifar, A. ,Dahmardeh, T. (2015) Telomere and telomerase: from discovery to cancer treatment . Gene, Cell and Tissue 2(3): e28084.

Falchetti, M. L., Larocca, L. M., Pallini, R. (2002) Telomerase in brain tumors. Child's Nervous System 18: 112-117.

Fernandez-Marcelo, T., Gómez, A., Pascua, I., de Juan, C., Head, J., Hernando, F., Jarabo, J. R., Calatayud, J., Torres-García, A. J., Iniesta, P. (2015.) Telomere length and telomerase activity in non-small cell lung cancer prognosis: clinical usefulness of a specific telomere status. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 34: 78.

Granger, M. P., Wright, W. E., Shay, J. W. (2002) Telomerase in cancer and aging. Critical Reviews in Oncology/Hematology 41: 29-40.

Greider, C. W. i Blackburn, E. H. (1985) Indentification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. Cell 43: 405-413.

Griffith, J., Bianchi, A., de Lange, T. (1998) TRF1 promotes parallel pairing of telomeric tracts in vitro. Journal of Molecular Biology 278: 79-88.

Hiyama, E., Hiyama, K., Yokoyama, T., Matsuura, T., Piatyszek, M. A, Shay, J. W. (1995) Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. Nature Medicine 1: 249-255.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2010) Incidencija raka u Hrvatskoj, Zagreb , Bilten br. 33.

Karlseder, J., Smogorzewska, A., de Lange, T. (2002) Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. Science 295: 2446-2449.

Kulić, A. (2010) Uloga i značenje telomeraze u raku dojke. Disertacija. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb.

Lee, J. C., Jong, H. S., Yoo, C. G., Han, S. K., Shim, Y. S., Kim, Y. W. (1998) Telomerase activity in lung cancer cell lines and tissues. Lung Cancer 21(2): 99-103.

Marcelo, F. i sur. (2015) Telomere length and telomerase activity in non-small cell lung cancer prognosis: clinical usefulness of a specific telomere status. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 34-78.

O'Reilly, M., Teichmann, S. A., Rhodes, D. (1999) Telomerases. Current Opinion in Structural Biology 9: 56-65.

Parris, C. N., Jezzard, S., Silver, A., Mackie, R., Mcgregor, J. M., Newbold, R. F. (1999) Telomerase activity in melanoma and non-melanoma skin cancer. British Journal of Cancer 79: 47-53.

Ramirez, R. D., D'Atri, S., Pagani, E., Faraggiana, T., Lacal, P. M., Taylor, R. S., Shay, J. W. (1999) Progressive increase in telomerase activity from benign melanocytic conditions to malignant melanoma. Neoplasia 1(1): 42-49.

Reddel, R. R. (2000) The role of senescence and immortalization in carcinogenesis. Carcinogenesis 21: 477-484.

Shay, J. W., Zou, Y., Hiyama, E., Wright, W. E. (2001) Telomerase and cancer. Human Molecular Genetics 10: 677-685.

Shay,J. W. (1995) Aging and cancer: are telomeres and telomerase the connection? Molecular Medicine Today 1(8): 378-384.

Ueda, M., Ouhtit, A., Bito, T., Nakazawa, K., Lübbe, J., Ichihashi, M., i sur. (1997) Evidence for UV associated activation of telomerase in human skin. Cancer Research 57: 370-374.

Zhong, Z., Shiue, L., Kaplan, S., de Lange, T. (1992) A mammalian factor that binds telomeric TTAGGG repeats in vitro. Molecular and Cellular Biology. 12: 4834-4843.

Web 1. Hammack's universe of ideas.
http://www.hammiverse.com/lectures/16/4.html (25.4.2018.)

Web 2. Sgugenetics.
http://sgugenetics.pbworks.com/w/page/24720996/Let%20us%20%22telo%22%20you%20something%20about%20your%20Chromosomes%20Telomere%20and%20Telomerase%202009%20Nobel%20Prize (27.4.2018.)

Web 3. DDO Limited: Consultancy for Biotech and Pharma
http://drugdiscoveryopinion.com/tag/telomerase/ (20.05.2018.)

Web 4. University of Cambridge.
http://people.bss.phy.cam.ac.uk/~jlh29/ (20.05.2018.)