

Ações da enzima telomerase frente ao exercício físico e envelhecimento Estudos do comportamento da telomerase em ações específicas impostas

Actions of telomerase enzyme against physical exercise and aging Studies of the behavior of telomerase in specific actions imposed

DOI:10.34119/bjhrv5n1-073

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 14/01/2022

Ana Beatriz Reis Casalicchio

Afiliação: Centro Universitário Claretiano- Rio Claro, SP

Leonardo Henrique Alcântara Seda

Afiliação: Centro Universitário Claretiano- Rio Claro, SP

Gabriella Soares de Souza

Afiliação: Centro Universitário Claretiano- Rio Claro, SP

RESUMO

A enzima telomerase é um alvo de grandes estudos atuais, principalmente por possuir grandes esperanças para o futuro terapêutico indutivo do próprio sistema imune dos pacientes com neoplasias malignas. Ela pode ser estudada em vários contextos e, no trabalho a seguir, temos como objetivo comparar a ação da telomerase em situações impostas, como na atividade física, na embriogênese e no processo de envelhecimento, para delinear se o exercício poderia mesmo contribuir na “prevenção” contra o câncer e se o envelhecimento seria mesmo um fator de risco. Para isso, foi feita uma seleção de artigos científicos publicados na plataforma PubMed com as palavras-chave câncer and telomerase and treatment.

Palavras-chave :câncer and telomerase and treatment.

ABSTRACT

The telomerase enzyme is a target of great current studies, mainly because it holds great hopes for the future therapeutic induction of the immune system itself in patients with malignant neoplasms. It can be studied in several contexts and, in the following work, our objective is to compare the action of telomerase in imposed situations, such as physical activity, embryogenesis and the aging process, to delineate if exercise could really contribute to "prevention" against cancer and if aging would really be a risk factor. For this, a selection of scientific articles published on the PubMed platform with the keywords cancer and telomerase and treatment was made.

Keywords : cancer and telomerases and treatment

1 INTRODUÇÃO

Para introduzir foram feitos tópicos norteadores a fim de entender qual o motivo que levaram os estudos da telomerase e sua relação com o câncer e posteriormente sua ação nas condições previamente mencionadas.

O que é câncer?

Em primeiro lugar, para se entender o câncer é necessário compreender que ele não é uma doença única, mas sim uma denominação que engloba um grupo de doenças que possuem um desarranjo de múltiplas células que compartilham um crescimento excessivo e não coordenado. Suas causas são multifatoriais, ou seja, podem ser causas internas (20 a 30% dos casos, dentre elas fatores genéticos, condições imunológicas e mutações gênicas) ou pode ser derivado ao estilo de vida que o indivíduo se encaixa (causas externas: trabalho, ambiente, alimentação, uso de medicamentos, exposição ao sol, que são 80 a 90% dos casos).²³ Esses agentes (internos e externos) agem no DNA da célula, causando mutações em seus genes, dentre elas translocações equilibradas (super expressão de um gene regulador por removê-lo de sua normalidade e deslocado sob o controle de um promotor inadequado e ativo), Deleções (perda parcial ou total de um segmento de cromossomos que pode gerar perda de genes importantes), Amplificação de genes, Aneuploidia, entre outros, que facilitam uma mutação e a formação de tumores malignos.²⁴ Esses tumores malignos possuem a característica de se metastatizar, ou seja, podem destruir estruturas adjacentes e se propagar para áreas distantes através de vasos linfáticos, sanguíneos e cavidades corpóreas – levando a morte. Entretanto, as neoplasias malignas nem sempre podem ser diagnosticadas apenas pela sua capacidade de metástase, existem características morfológicas, anatômicas e histológicas que auxiliam no seu reconhecimento. Por fim, quanto a nomenclatura, as neoplasias malignas podem ser chamadas de sarcomas (originados de tecido mesenquimais sólidos), carcinomas (surgem das células epiteliais), leucemias ou linfomas (tem como origem das células formadoras de sangue).²⁴

O Que, Geneticamente, é Câncer?

Primeiramente, para iniciar essa questão deve-se fazer duas perguntas iniciais: Qual a diferença entre uma célula normal e uma célula com características cancerígenas? E como uma célula normal recebe comandos divergentes para se tornar uma célula cancerígena?

As lesões nas células normais mencionadas na questão anterior, que denominam o aparecimento do câncer, causam um desequilíbrio no estado normal dos genes, afetando principalmente os Genes Reguladores Normais:

Proto-oncogenes: são mutações dos oncogenes, promotores de produção anormal ou em excesso de fatores de crescimento. (Com as células se replicando além do necessário, há mais probabilidades de haver mutações de genes).

Genes supressores de tumor: Responsáveis por controlar a ação dos proto-oncogenes, são reguladores do crescimento descontrolado.

Genes que regulam a apoptose: Indicam quando as células devem morrer.

Reparadores de DNA: Tem a função de reparar (ou tentar reparar) algumas lesões ou mutações no gene.²⁴

Nesse viés, após alterações no DNA e desequilíbrio de genes, os oncopromotores fazem com que as células recebam “comandos” diferentes e se inicia o processo de carcinogênese. Nesse processo as células adquirem atributos fenóticos como **crecimento excessivo, invasão local e capacidade metastática** que facilitam sua proliferação para um tecido e outras áreas do organismo. Também possuem outras características que possibilitam que ela forme sua própria rede de nutrição, além de conseguir “dominar” o sistema imunológico do hospedeiro, são elas: auto insuficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos inibidores de crescimento, **evasão da morte celular**, potencial ilimitado de replicação, angiogênese sustentada, capacidade de invadir e causar metástases, reprogramação do metabolismo de ATP, instabilidade genômica e inflamação promotora de tumor.²⁴ Portanto, podemos responder as perguntas iniciais através disso, em que são os genes reguladores normais e fatores internos ou externos que corroboram para alteração de comandos e a transformação de uma célula normal em uma célula cancerígena, que possui características que fazem com que esta seja de difícil identificação e destruição.

O que é telomerase?

A telomerase é uma enzima com a função de DNA polimerase que é capaz de produzir DNA usando RNA como molde. Ela age nos telômeros mais curtos, se ligando a uma molécula especial de RNA que contém um complemento a repetição já existente do telômero e adiciona sequências teloméricas no final da fase S do ciclo celular tornando os telômeros com comprimento maior, passíveis a realizar mais ciclos celulares.

Qual a Relação Telomerase e Câncer

A característica de evasão da morte celular, citada anteriormente, é de grande relevância nessa relação.

No processo de replicação do DNA, em condições normais, há uma fita líder (5' à 3') e uma fita tardia (3' à 5') a ser formada por Fragmentos de Okazaki. Tais fragmentos não cobrem uma parte final prolongada de DNA e não são copiados no processo, continuando a ser uma extensão de fita simples. Portanto, ao longo de cada ciclo celular essa fita vai se encurtando. Ela se liga aos telômeros e estes servem de proteção à fita e, conseqüentemente, também encurtam a cada ciclo celular.

Concluindo, as células somáticas normais são reguladas e encurtadas conforme a homeostase. A **telomerase** age nos telômeros junto com os reguladores negativos de telômero (TRF1) e (TRF2) que protege as extremidades e vão se encurtando. Já na célula cancerígena, há a manutenção do telômero e estabilização do cromossomo com a imortalização celular, as ligações são feitas através da sinalização de proteínas 14-3-3 que se ligam a TERT (proteína chave do complemento telomerase) que é mediada por catálise, fazendo com que os telômeros se estabilizem.²⁵

Desse modo, é comum dizer que as células malignas não morrem, possuem capacidade de evasão da morte celular justamente por esse motivo. A esperança de terapia seria interferir na divisão excessiva e no crescimento do tumor cancerígeno a fim de controlá-lo.²⁴

Telomerase como forma de terapia para o Câncer

As formas de terapia para o câncer vêm sendo estudadas e pesquisadas e a mais utilizada atualmente é a quimioterapia. Portanto, por não haver uma especificidade definida e causar muitos efeitos tóxicos no paciente quando administrado em altas doses limita tal utilidade. O principal obstáculo ao desenvolvimento é a capacidade ilimitada de proliferação, desse modo, há um grande envolvimento da enzima telomerase.

Estudos mais evoluídos apontam melhorias da sensibilidade para detecção de células malignas na urina, peritônio, líquido pleural, mas que devem evoluir com cuidado, pois essas células possuem diferenciação dos tipos celulares que expressam a telomerase. A maioria dos estudos possuem um direcionamento em detectar o comprimento dos telômeros em secções de tecidos, mas também são necessários alguns estudos adicionais que analisam e comparam a evolução histológica, atividade da proteína hTERT (proteína chave do complexo telomerase), grau de atividade da telomerase, tamanho dos telômeros e juntar tais informações a fim de definir qual a ação dos telômeros e da telomerase em cada estágio da neoplasia.

A telomerase só é necessária em células germinativas, em que catalisa a síntese de um novo telômero, nas células somáticas elas não são necessárias e isso é uma informação benéfica

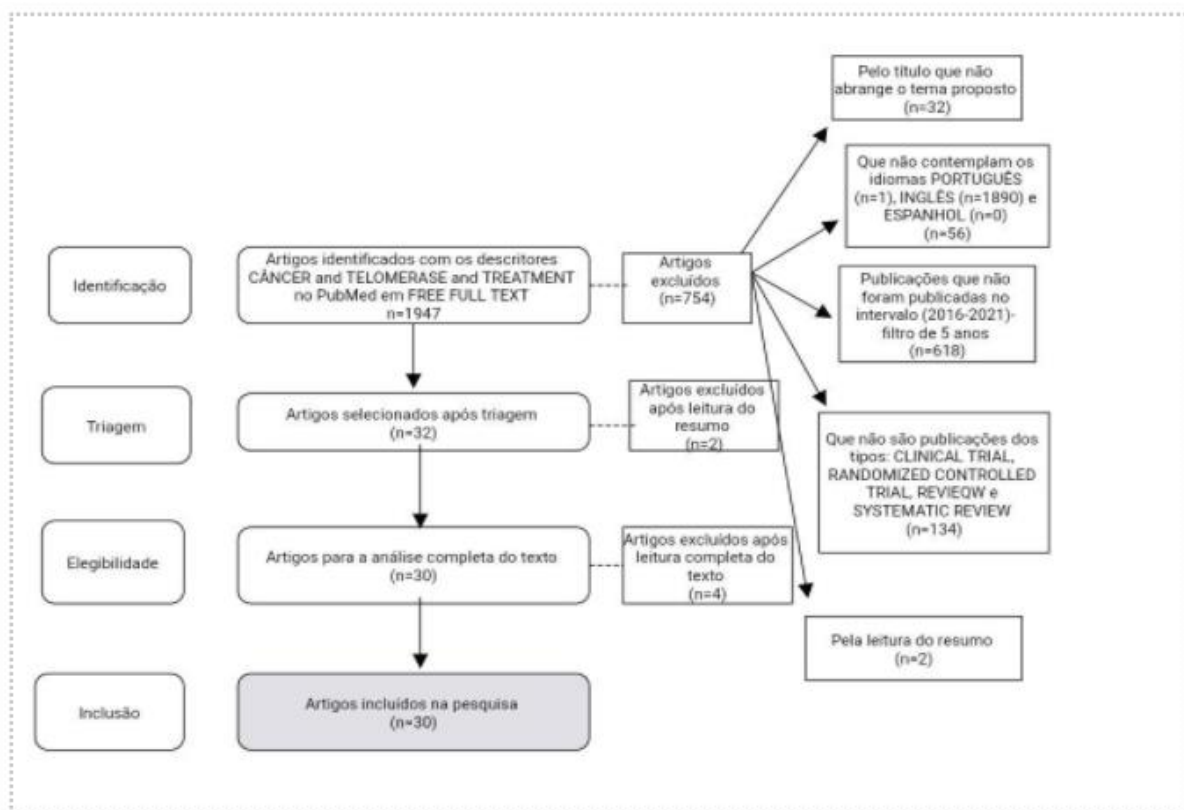
para a terapia que insiste em aumentar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos que o paciente em tratamento sofre.²⁶

2 OBJETIVO

O objetivo principal do trabalho a seguir é realizar uma comparação da ação da enzima telomerase-muito estudada para fins terapêuticos no tratamento do câncer- no exercício e no envelhecimento, permeando se haveriam melhorias com a prática da atividade física e se o envelhecimento poderia ser, de fato, considerado um fator de risco.

3 METODOLOGIA

Utilizamos artigos publicados na plataforma PubMed, com as palavras-chave **câncer and telomerase and treatment**, excluindo aqueles que abrangem tipos de câncer específicos ou que não se encaixam no propósito. O fluxograma a seguir ilustra a seleção de artigos feita:

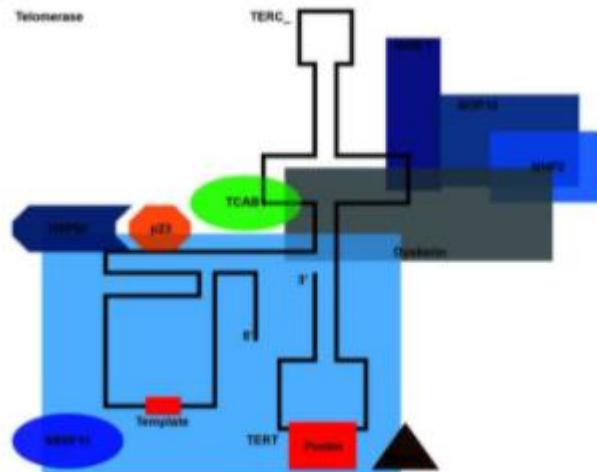


O Que é Telomerase, Telômero e sua estrutura

A telomerase é uma transcriptase reversa que possui complexos hTERT (proteínas) e hTERC (RNA) responsável por adicionar repetições de DNA de fita simples telomérica protetora TTAGGG nas extremidades dos cromossomos impedindo seu desgaste durante o ciclo celular, encaminhando a células à características de malignidade.⁵ Em

células normais a telomerase está silenciada ou presente em quantidades muito baixas e quando há uma modificação em sua quantidade ou ação pode-se presumir um processo neoplásico já que, diferente das células normais, a célula cancerígena possui uma presente e notável atividade da enzima. Ela pode ser reativada de várias maneiras, embora os mecanismos precisos pelos quais é ativado ainda são amplamente desconhecidos. Muitas vezes, porém, a telomerase pode ser ativada devido a mutações na região de não codificação do promotor hTERT.⁷ (Figura 1)

Figura 1: Estrutura da telomerase com seus sítios de ação.



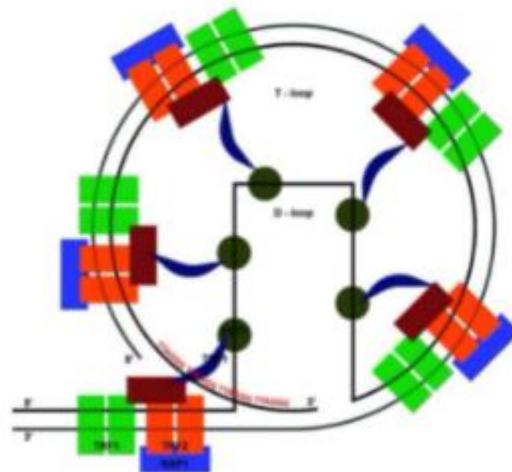
A enzima telomerase acrescenta novas sequências de telômeros às extremidades distais dos cromossomos através da adição de unidades da sequência repetida do núcleo do telômero, cada uma composta por seis nucleotídeos com a sequência TTAGGG. Além disso, ressalta-se que o principal componente da telomerase em humanos é uma ribonucleoproteína que consiste na proteína catalítica telomerase-reverse-transcriptase (hTERT) e o componente telomerase-RNA (denominado hTR ou hTERC), e cofatores adicionais.²

Devido a sua grande ação, é necessário estudar a fundo métodos para a quantificação precisa da telomerase, como ensaios *in vitro*, onde a enzima alvo é extraída das células e, em seguida, quantificada por várias abordagens de detecção, incluindo colorimétrica, fluorescente, espectroscopia de espalhamento Raman, eletroquimioluminescente e métodos quimioluminescentes.⁶ A abordagem dos métodos é ilustrada nas figuras 3, 4, 5, 6 e 7 na sequência: ensaio colorimétrico, ensaio fluorescente sem amplificação, ensaio baseado em espectroscopia de espalhamento Raman, ensaio único baseado em QD e ensaio eletroquímico.

Os telômeros são estruturas de nucleoproteína e são localizados nas extremidades de todos os cromossomos lineares que impedem a resposta a danos de DNA e perda progressiva de informações genômicas causadas pela replicação semi-conservadora do DNA. Entretanto, as células humanas não demonstram atividade da telomerase (TMM) resultando no encurtamento

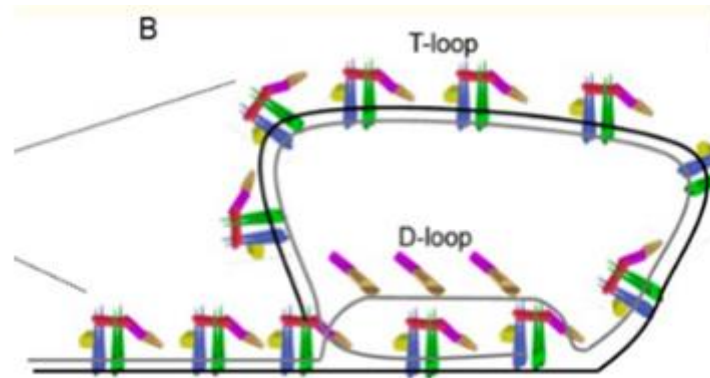
progressivo dos telômeros, os quais levam a um limite da capacidade de proliferação denominada senescência replicativa. Em contrapartida, as células cancerígenas tem uma alta atividade da enzima telomerase, sendo um fator chave essencial para que os tumores sobrevivam à crise celular e ganhem uma capacidade infinita de proliferação, tornando-os “imortais”.² Eles são essenciais para compensar o problema de replicação final, pois eles são sequências de DNA que tampam as extremidades dos cromossomos protegendo-os da degradação e dos danos da polimerase de DNA – sendo necessários para a proliferação celular. É importante ressaltar, que em mamíferos, os telômeros consistem em uma repetição de seis nucleotídeos, 5'-TTAGGG-3'. Já a enzima ribonucleoproteína telomerase consiste em três subunidades responsáveis por estender as repetições teloméricas – o RNA telomerase humano (hTERC), diskarina e a transcriptase reversa telomerase humana (hTERT), é o fator limitante na funcionalidade telomerase.³ (Figura 2)

Figura 2: Composição das estruturas T-loop e D-loop dos telômeros



Os telômeros tem papel importante nas atividades de recombinação, degradação e reparação do DNA, uma vez que eles formam uma estrutura heterocromática no final dos cromossomos lineares. Com isso, os telômeros são essenciais para garantir a estabilidade do cromossomo. Ademais, os telômeros apresentam repetições de DNA (TTAGGG) e são caracterizados pela presença de uma saliência de 3' de 3' de 3' de 3' de 3' de uma vertente rica em G (saliência de fios G), a qual pode-se dobrar para trás e invadir a região telemétrica de dois fios (formando o T-loop e um loop de deslocamento) que é responsável por proteger as extremidades do cromossomo.¹⁵ (Figura 3)

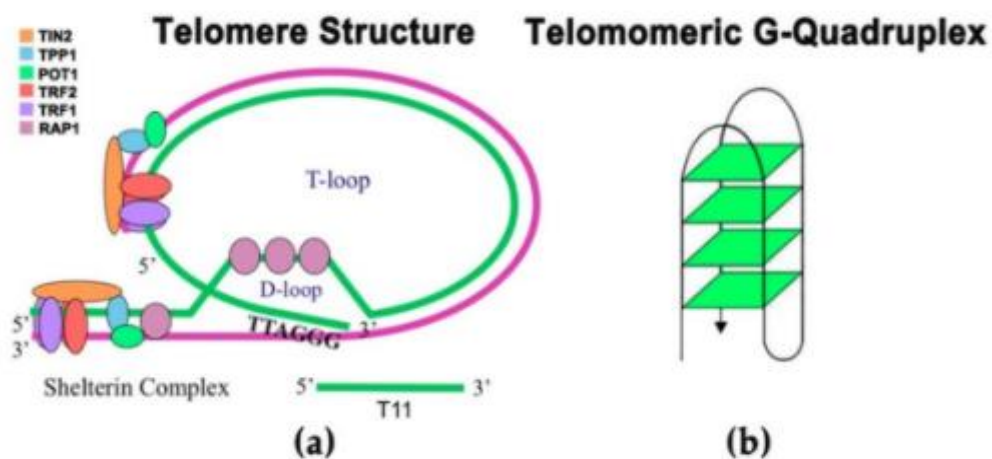
Figura 3: Complexo da configuração de loop T.



Atualmente, sabe-se que os telômeros apresentam um complexo conhecido como shelterin o qual tem a função de regular o comprimento do telômero e protegê-lo a danos de DNA. Este complexo é composto por seis proteínas – proteína repressora e ativadora (RAP1), fatores de ligação de repetição telomérica 1 e 2 (TRF1 e TRF2), TIN 2, proteção de telômeros proteína 1 (POT1), proteína interactora TRF1 2 (TIN2) e proteína de interação POT1 (TPP1).¹⁵

No fim do DNA telomérico há uma sequência rica em guanina 5'-GGGTTA-3', também conhecida como G-quadruplex e ela forma uma variedade de estruturas de quatro fitas contendo tétrades G chamadas de G-quadruplex. Ele protege essa extremidade 3' de ser acessada pela telomerase, protegendo-a, pois, as estruturas se estabilizam nela. Um estudo concluiu que uma acridina BRACO-19 restringe o acesso á telomerase e induz o desbloqueio do telômero com a fusão telomérica. Outro ligante (G4 RHPS4 RHPS4) pode possuir uma atividade antitumoral que induziu a sinalização de danos ao DNA, disfunção do telômero e toxicidade de células de melanoma, apenas. Por fim, outro composto *Streptomyces anulatus* 3533-SV4 também mostrou encurtamento do telômero e apoptose.⁸ (Figura 4)

Figura 4: Ilustra estrutura do telômero e G-quadruplex



As figuras 5,6,7,8 sequenciam a organização, função e associação dos telômeros com o câncer, incluindo complex shelterin, senescência celular e crise e telomerase. (Figuras 5,6,7,8)

Figura 5: Complexo shelterin

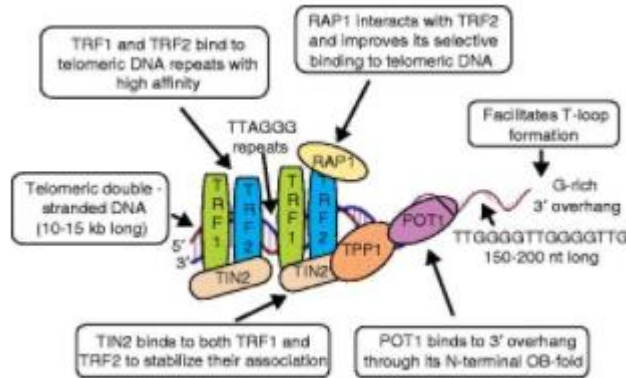


Figura 6: Ilustra a sequência cromossômica até chegar a crise dos telômeros.

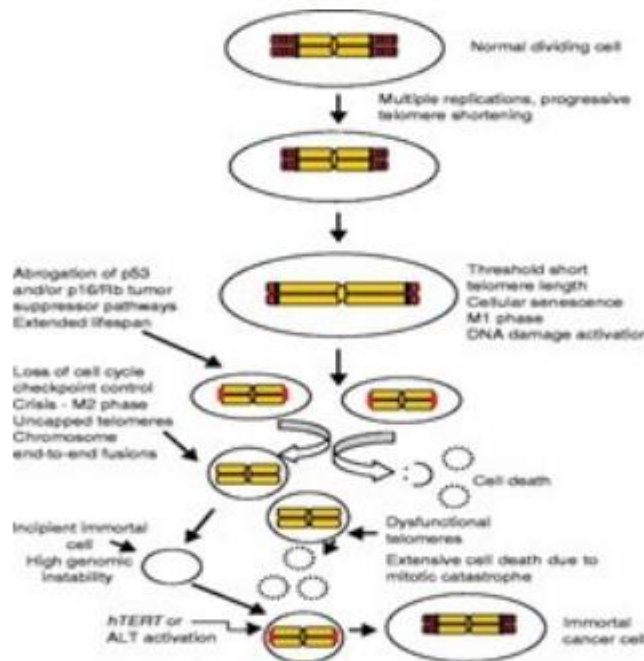


Figura 7: Estrutura da telomerase

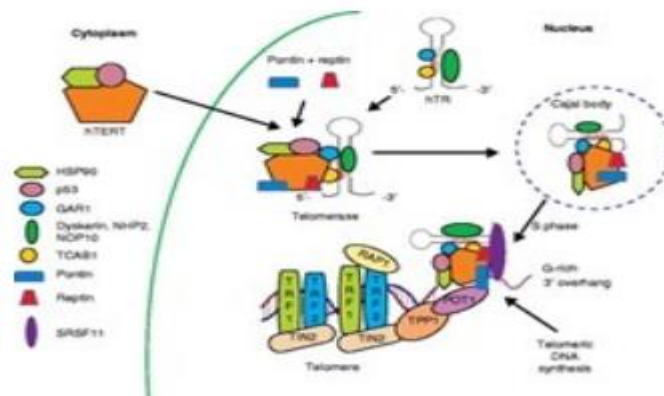
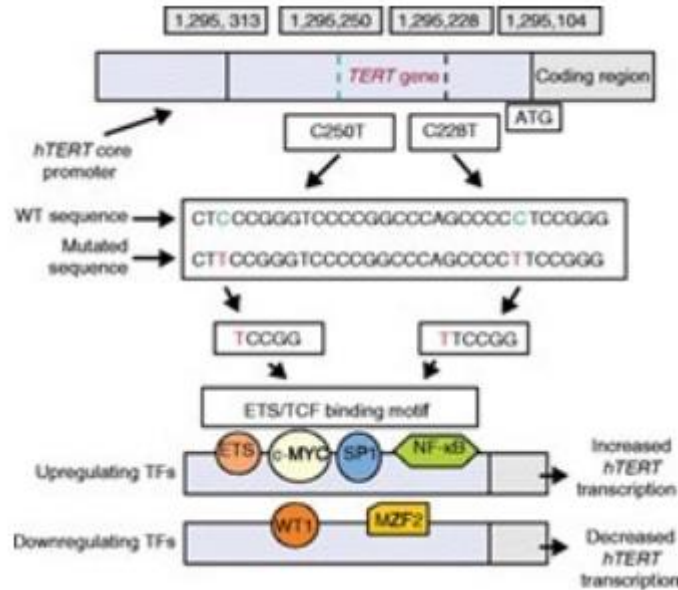


Figura 8: Sequência de transcrição



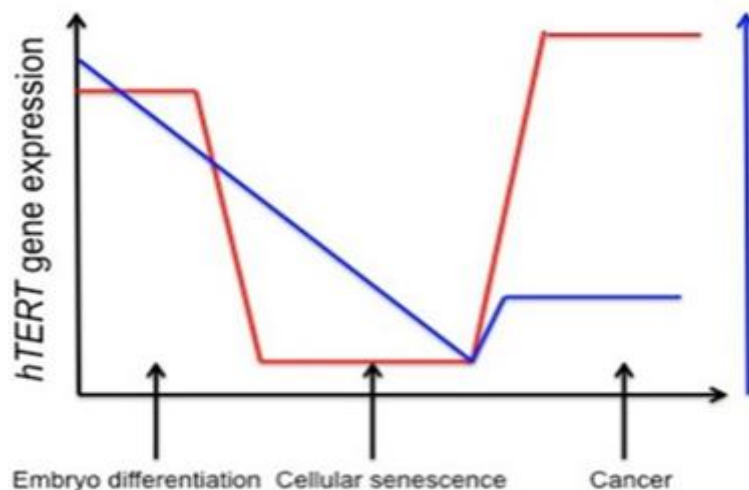
Após conhecer as estruturas podemos entender como eles se comportam no processo carcinogênico.

A relação entre telômero, telomerase no envelhecimento e exercício

Durante todo o ciclo celular, as células possuem tendência a senescência. Explicaremos como ela se porta na fase da embriogênese, envelhecimento, sob alterações fisiológicas no exercício e alimentação (compostos alimentares bioativos).

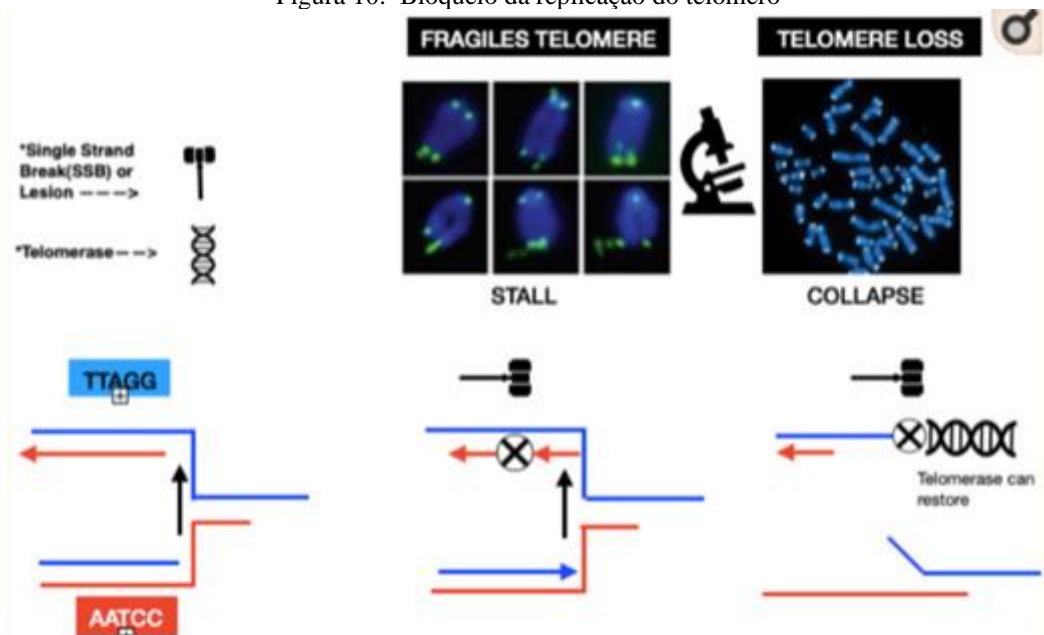
Na ausência de telomerase, aproximadamente 300 pares de DNA base são perdidos das extremidades dos cromossomos. Quando os telômeros ficam criticamente curtos, as células entram na senescência celular ou morrem pela via apoptótica. Há tendências gerais na transcrição genética reversa da telomerase humana (hTERT) e comprimento do telômero durante a embriogênese, senescência e câncer.³ (Figura 9)

Figura 9: Tendências gerais na transcrição genética reversa da telomerase humana (hTERT) e comprimento do telômero durante a embriogênese, senescência e câncer.



Também observamos que o envelhecimento leva a senescência celular, ou seja, causa deterioração da função biológica e a capacidade de adaptação ao estresse metabólico. Além disso, inúmeros cientistas começaram a investigar o porquê desse processo está presente em pacientes sobreviventes de câncer, uma vez que, inúmeras evidências sustentam a hipótese de que o próprio câncer e seu tratamento estão associados a esse processo fisiológico. Uma das teorias do envelhecimento gira em torno dos telômeros. Essas estruturas têm a capacidade de decidir o tempo máximo de vida de uma célula, porque, cada vez que há uma divisão celular ocorre o encurtamento do telômero e conseqüentemente a apoptose celular. Diante disso, pesquisas demonstram que o pré-requisito para a senescência celular, é um regulador transcricional chamado gene p53 que causa apoptose, para o ciclo celular, que reprime a mobilização das populações de células-tronco e progenitoras, resultando em um processo de envelhecimento acelerado. Para mais, este gene também reprime vias de proliferação não regulamentadas, levando ao fenótipo secreto associado à senescência (SASP) e à senescência celular. Além disso, também contribui para a resistência a drogas anticâncer.^{22;11} (Figura 10).

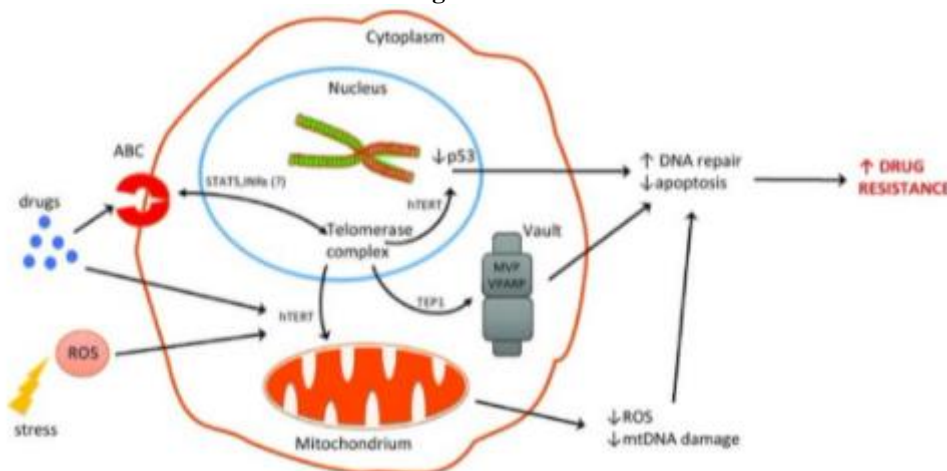
Figura 10: Bloqueio da replicação do telômero



Quando ele não está intacto, podem surgir anormalidades na função dos telômeros levam a rearranjos cromossômicos, ciclos de quebra-fusão-ponte (BFB) e geração de novas variantes cromossômicas. Foi estudado que potenciais interações entre a telomerase e resistência a drogas em células cancerosas através de inibição do bortezomibe da expressão de hTERT em células leucêmicas contribuiu para a disfunção dos telômeros e apoptose celular.^{22;11} O processo ocorre de maneira cíclica: Ou seja, quanto menor a atividade do

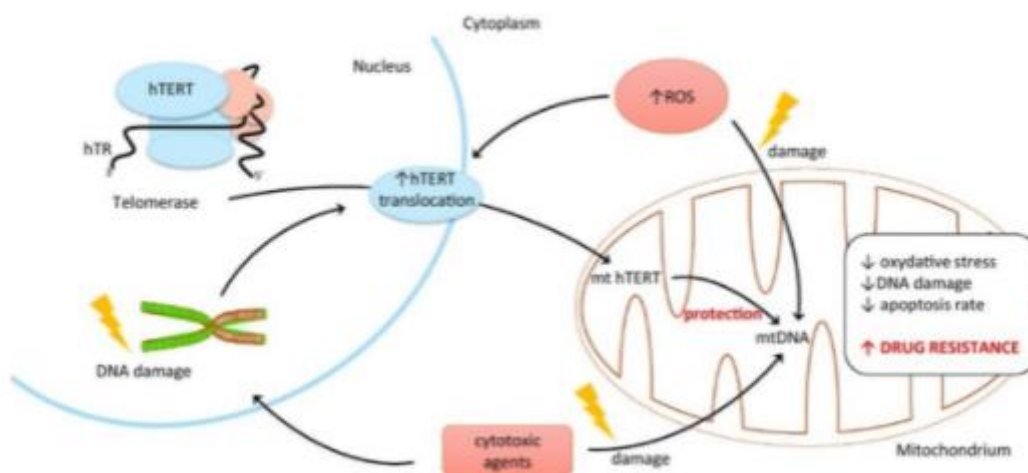
p53 à maior os reparos no DNA à menor a apoptose à maior resistência a drogas anticâncer.^{22;11} (Figuras 11,12)

Figura 11:



Esquemática: quanto menor a atividade do p53 à maior os reparos no DNA à menor a apoptose à maior resistência a drogas anti-câncer

Figura 12: Outra imagem que demonstra a atividade do p53



Fica explícito que a enzima telomerase é essencial para a sobrevivência celular, e consequentemente, previne o encurtamento do telômero. Diante disso, ao elevar a expressão e a reativação do complexo telomerase, as células cancerígenas contornam a senescência celular, ou seja, promovem a progressão e a imortalização do tumor.^{22;11}

Portanto, o gene p53 tem potencial para dificultar e agilizar os processos de envelhecimento celular, podendo ser utilizado em inúmeras terapias anti-cancer.^{22,11}

Em relação ao exercício, foi apresentado no esquema ao fim que resume muito bem a relação: Um estilo de vida sem exercícios leva um estresse oxidativo maior além de uma

inflamação crônica mais potente que reduz a atividade da telomerase e aumenta o atrito entre os telômeros, tendo uma suscetibilidade á neoplasia maligna.¹³

O comprimento dos telômeros (LT) está relacionado a várias doenças relacionadas à idade, tempo de vida e câncer. Telômeros estão no final do DNA e protegem as extremidades dos cromossomos do atrito terminal e a telomerase é um conjunto de subgrupos de proteínas especializadas da transcriptase reversa chamadas TERT (Telomerase Reverse Transcriptase), enzima responsável por sintetizar DNA no terminal do cromossomo, alongando-o ao adicionar RNA modelado ou repetido, fornecendo base molecular para potencial proliferativo ilimitado além de neutralizar a erosão dos telômeros em alguns momentos.¹³

Os telômeros se encurtam com a idade, a cada ciclo mitótico pois o DNA não consegue replicar, ler e copiar as extremidades (problema de replicação final) somado ao estresse oxidativo que induz danos ao DNA.¹³

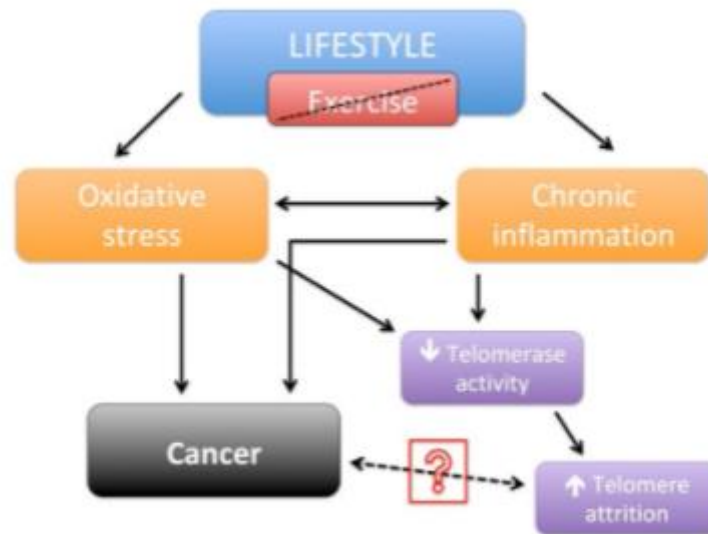
Já quanto ao exercício há indícios de que ele pode atenuar o atrito dos telômeros. Isso foi observado pois atletas de elite possuem telômeros mais longos do que seus colegas, e atletas em torno de 40 a 50 anos tem telômeros mais longos do que sedentários da mesma idade.¹³

Estudos em animais comprovaram que o aumento da PA (pressão arterial) está associado com a atividade maior da telomerase e supressão de proteínas de apoptose como o p16. Porém, exercício acima do limiar de lactato (mais intensos) mostraram diminuir a expressão de proteínas de proteção do telômero e isso pode ocorrer por conta de o ambiente equilibrado não achar necessidade de maior expressão das proteínas protetoras.¹³

Também foi revisado um estudo que compara o estresse oxidativo e a suscetibilidade ao câncer de mama e os resultados foram que há aumento moderado no risco de câncer de mama foi observado entre mulheres com telômeros mais curtos e com menor ingestão alimentar e suplementar de beta-caroteno, vitamina C ou vitamina E.¹³

Por fim, há evidências de que o exercício leva a menos atrito dos telômeros e o exercício também pode diminuir o risco de câncer, basta somar uma redução do estresse oxidativo e da inflamação crônica.¹³ (Figura 13)

Figura 13: Evidências de que o exercício leva a menos atrito dos telômeros e o exercício também pode diminuir o risco de câncer, basta somar uma redução do estresse oxidativo e da inflamação crônica.



Diante dos compostos dietéticos (componentes alimentares bioativos) e seus efeitos no promotor hTERT, observamos que seu consumo pode fazer alterações reversíveis no DNA, tendo capacidade de alterar o status da metilação de DNA e modificação de histonas. Diante disso, esses componentes podem induzir genes supressores tumorais ou inibir genes promotores de tumores. Entretanto, um benefício importante dos compostos bioativos é a capacidade de regulação genética e apoptose seletivamente em células cancerosas, em contrapartida nas células normais. Alguns exemplos desses alimentos incluem chá verde (polifenóis de chá), soja (genistein), uvas (resveratrol), vegetais crucíferos (sulforaphane) e cúrcuma (curcumina).³

Desse modo temos relação da carcinogênese com os 4 tópicos inicialmente citados.

4 CONCLUSÃO

Ao decorrer da revisão de literatura foi proposto que a telomerase é uma enzima na qual impede que os telômeros sejam progressivamente encurtados, desse modo, ela age telômeros mais curtos, se ligando a uma molécula especial de RNA que contém um complemento a repetição já existente do telômero e adiciona sequências teloméricas no final da fase S do ciclo celular tornando os telômeros com comprimento maior, passíveis a realizar mais ciclos celulares. A atividade física, quando comparada a essa ação há indícios de que ele pode atenuar o atrito dos telômeros, visto que um estilo de vida sem exercícios leva um estresse oxidativo maior além de uma inflamação crônica mais potente que reduz a atividade da telomerase, fazendo com que esteja presente um atrito progressivo entre os telômeros. Tais resultados foram indícios de pesquisas realizadas com atletas e estudos trabalhados com a regulação da pressão arterial. Comparado ao envelhecimento, fica explícito que a maior quantidade de ciclos de

divisão celular ao decorrer da vida causam um encurtamento progressivo dos telômeros, perdendo suas funções e ações mais refinadas, contudo, não se pode dizer realmente se o envelhecimento é um fator de risco para o câncer-pois depende de fatores individuais como a história genética + ação do gene TP53- porém, é sabido que ao comparar duas pessoas com patologias idênticas e nas mesmas condições de tratamento e oportunidades, aquela que é mais jovem possui melhores condições para um melhor prognóstico pois suas células possuem uma atividade e uma neuroplasticidade maior para se adaptar as novas condições previstas ou combater a doença em curso.

AGRADECIMENTOS

Esse artigo não possui conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Prasad, R., Pal, D. & Mohammad, W. Therapeutic Targets in Telomerase and Telomere Biology of Cancers. *Ind J Clin Biochem* **35**, 135–146 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00876-8>.
- Naderlinger E, Holzmann K. Epigenetic Regulation of Telomere Maintenance for Therapeutic Interventions in Gliomas. *Genes*. 2017; 8(5):145. <https://doi.org/10.3390/genes8050145>.
- Lewis Kayla A., Tollefsbol Trygve O. Regulation of the Telomerase Reverse Transcriptase Subunit through Epigenetic Mechanisms *Frontiers in Genetics* 7; 2016; 83. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2016.00083>.
- Dogan F, Forsyth NR. Telomerase Regulation: A Role for Epigenetics. *Cancers*. 2021; 13(6):1213. <https://doi.org/10.3390/cancers13061213>
- Xu Y, Goldkorn A. Telomere and Telomerase Therapeutics in Cancer. *Genes*. 2016; 7(6):22. <https://doi.org/10.3390/genes7060022>
- Sugarman, ET, Zhang, G, Shay, JW. In perspective: An update on telomere targeting in cancer. *Molecular Carcinogenesis*. 2019; 58: 1581-1588. <https://doi.org/10.1002/mc.23035>
- Trybek, T., Kowalik, A., Gózdź, S., & Kowalska, A. (2020). Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review). *Oncology Letters*, 20, 1015-1027. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11659>.
- Szostak JW, Blackburn EH. 1982 Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* **29**, 245–255. (doi:10.1016/0092-8674(82)90109-X) **Crossref, PubMed, ISI, Google Scholar.**
- Lee, J., Solomon, D.A. & Tihan, T. The role of histone modifications and telomere alterations in the pathogenesis of diffuse gliomas in adults and children. *J Neurooncol* **132**, 1–11 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2349-9>.