

مقاله آموزشی

تلومراز، هدفی نوین در درمان سرطان

سید مرتضی جوادی، کامران قانیدی*

چکیده

تلومرها توالی‌های حفاظت‌شده‌ای در انتهای کروموزوم‌های انسان هستند که جهت ثبات کروموزوم‌ها ضروری‌اند. مجموعه ریبونوکلوپروتئینی تلومراز، در یوکاریوت‌ها جهت حفظ طول تلومرها در سلول‌های بنیادین به کار می‌رود. این مجموعه آنزیمی در بیشتر تومورهای انسانی فعال، ولی در سلول‌های طبیعی غیرفعال است. این نحوه فعالیت انتخابی، تلومراز را به هدفی جهت درمان سرطان تبدیل کرده است. مهار هر یک از زیرواحدهای پروتئینی یا ریبونوکلوپروتئینی آنزیم تلومراز با حساسیت و ویژگی بالا ممکن است هدف مناسبی در طراحی داروهای ملکوولی برای درمان بدخیمی در انسان باشد. این داروها به دلیل عملکرد اختصاصی خود سمیت پایینی دارند و با توجه به خواص سینترژیستی ممکن است به درمان سرطان کمک فراوانی کنند. در این مقاله تلاش شده است آخرین پیشرفت‌ها در این مورد، به همراه معایب و مزایای هر کدام، ارائه شود. واژه‌های کلیدی: تلومراز؛ تلومر؛ سرطان

مقدمه

با غلبه بر بیماری‌های قلبی در سال‌های اخیر، سرطان به یک علت قابل توجه مرگ تبدیل شده است. به علاوه، بیشتر روش‌های شیمی‌درمانی آثار جانبی زیادی بر سلول‌های طبیعی دارند. بنابراین روش‌های درمانی با آثار جانبی کمتر مورد توجه خاص دانشمندان هستند و در این میان، روش‌های ملکوولی، به دلیل ویژگی بالا در هدفگیری تومور، از جالب‌ترین روش‌های درمانی سرطان به شمار می‌آیند (۱). یکی از عواملی که در بیشتر سلول‌های سرطانی بیان می‌شود، اما در سلول‌های طبیعی غیرفعال است، آنزیم تلومراز است (۲).

تلومرها و تلومراز

تلومرها ساختارهای ویژه‌ای در انتهای کروموزوم‌های خطی یوکاریوت‌ها هستند که برای نخستین بار، در سال ۱۹۳۸، توسط مولر^۱ مشاهده شدند

* کامران قانیدی، Ph.D.

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک- گروه سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان، پایگاه تحقیقاتی اصفهان

تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۳۲۴۷۹ / E.mail: kamranghaedi@yahoo.com

و سپس به عنوان مجموعه‌های حاوی پروتئین که نقش حفاظت‌کنندگی انتهای کروموزوم‌های خطی را به عهده دارند، معرفی شدند (۳). تلومرها با جلوگیری از عمل نوکلئازها^۲ و ریکامینازها^۳ مانع تخریب انتهای خطی کروموزوم‌ها می‌شوند و از طرف دیگر، با افزایش طول کروموزوم‌های خطی به سلول قدرت تقسیم شدن و بقاء می‌دهند (۴). گریفیث^۴ و همکارانش، در سال ۱۹۹۹، با عکس‌برداری از تلومرهای خالص شده نشان دادند که تلومرها ساختارهای حلقوی خاصی به نام لوپ‌های تلومر^۵ دارند که حاصل حمله توالی‌های تکرار شده تکراری سرشار از گوانین است. نقش لوپ‌های تلومر مهر و موم کردن انتهای کروموزوم‌ها و حفاظت آنها است (۵). ساختار DNA در نواحی تلومری به صورت توالی‌های تکراری از هگزامرها^۶ TTAGGG است که پشت سرهم قرار گرفته‌اند و اندازه آنها بین ۱۵ تا ۲۰ کیلوباز در ابتدای تولد فرد تا کمتر از ۵ کیلوباز در بیماری‌های مزمن است (۶). در انتهای کروموزوم‌ها و پس از این ناحیه تکراری شش‌تایی، تکرارهایی از گوانین به طول

1. Muller
3. Recombinase
5. Telomere Loops (T-Loops)

2. Nuclease
4. Griffith