

ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΑΝΘΡΩΠΙΣΤΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

Μετάφραση και σχολιασμός του άρθρου *Telomeres and Telomerase: Molecular Views and Perspectives* από το επιστημονικό περιοδικό *Advances in Aging Research*, σ. 91-111

Ονοματεπώνυμο: Ζωή Σακκά

Αριθμός Μητρώου: Ξ2017143

Εξάμηνο: Η' εξάμηνο

Ηλεκτρονική διεύθυνση: zoisakka99@gmail.com

Επιτροπή εποπτείας:

κ. Σωτήριος Κεραμίδας

κα. Αναστασία Παριανού

ΚΕΡΚΥΡΑ 2021

Μετάφραση και σχολιασμός του άρθρου *Telomeres and Telomerase: Molecular Views and Perspectives* από το επιστημονικό *Advances in Aging Research*, σ. 91-111

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	5
Πρωτότυπο κείμενο	5
Telomeres and Telomerase: Molecular Views and Perspectives	5
Μετάφρασμα	5
Σχολιασμός.....	27
Ανάλυση του κειμένου-πηγή.....	27
Εξωκειμενικά χαρακτηριστικά.....	27
Ενδοκειμενικά χαρακτηριστικά.....	27
Μεταφραστικά ζητήματα	28
Ακρωνύμια	28
Επίπεδο λέξης και ειδική ορολογία.....	29
Επίπεδο σύμφρασης και σύμπλοκοι όροι.....	30
Μεταφορές	31
Πραγματολογικό επίπεδο	31
Επαναληψιμότητα	32
Επίλογος	32
Βιβλιογραφία και αναφορές	36
Παράλληλα κείμενα	36
Ιστογραφία.....	37

Πρόλογος

Ο τομέας της γενετικής συνεχίζει να εμφανίζει άνθιση ιδιαίτερα ως προς την εύρεση θεραπειών διαφόρων γενετικών ασθενειών, εκφυλιστικών νόσων και καρκίνων. Το τελομερές αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι του χρωμοσώματος που μπορεί να αποτελέσει το κλειδί στο πώς προκύπτουν, εξελίσσονται και μεταλλάσσονται τέτοιες ασθένειες και το πώς γερνάει ο οργανισμός. Συνεπώς, μελλοντικά αν αποκωδικοποιήσουμε τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το τελομερές θα μπορούν να προληφθούν αυτές οι ασθένειες ή να επιτευχθεί ακόμα και η αθανασία.

Το παρόν κείμενο αποτελεί λοιπόν μια εισαγωγή στον ρόλο του τελομερούς και της τελομεράσης, ενός ενζύμου το οποίο βοηθάει στην προστασία και επιμήκυνση του τελομερούς και στο πώς αυτά συμβάλλουν στη γήρανση και την ογκογένεση. Έχει δημοσιευτεί σε ένα δίμηνο επιστημονικό περιοδικό «Advances in Aging Research (AAR)» το οποίο είναι προσβάσιμο μέσω της ιστοσελίδας του εκδοτικού οίκου «Scientific Research Publishing (SCIRP)».

Η εν λόγω πτυχιακή εργασία δομείται γύρω από την μετάφραση και τον σχολιασμό των μεταφραστικών ζητημάτων που προέκυψαν. Ως μεταφραστική εντολή θεωρείται η παραγωγή μιας ομοιολειτουργικής μετάφρασης, η οποία τοποθετείται χρονικά την ίδια περίοδο με το πρωτότυπο αλλά και με τον ίδιο σκοπό, να πληροφορήσει το αναγνωστικό κοινό. Με αυτόν τον τρόπο δίνεται έμφαση στο περιεχόμενο (Reiss, 2014, p. 27).

Πρωτότυπο κείμενο

[Telomeres and Telomerase: Molecular Views and Perspectives](#)

Μετάφρασμα

Τελομερή και τελομεράση: Μοριακές απόψεις και προοπτικές

Περίληψη

Το τελομερές, η δομή των νουκλεοπρωτεϊνών στο τέλος των ευκαρυωτικών γραμμικών χρωμοσωμάτων, είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της σταθερότητας του γονιδιώματος. Η απώλεια του τελομερικού DNA είναι εμφανής σε κάθε κυτταρική διαίρεση, η οποία σηματοδοτεί το τέλος της αόριστης αντιγραφής του κυττάρου προκαλώντας αναπαραγωγική γήρανση που μπορεί να οδηγήσει στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Η απώλεια τελομερών είναι φυσιολογική στην κυτταρική διαίρεση και ως εκ τούτου μετά από 20 - 40 διαιρέσεις, το τελομερές γίνεται πολύ μικρό για να διευκολύνει την καλυπτική λειτουργία. Το τελομερές χωρίς κάλυμμα ή το χρωμοσωμικό ελεύθερο άκρο αποτελεί μια πιθανή απειλή για τη γονιδιωματική σταθερότητα και συνεπώς οδηγεί στη συσσώρευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών που είναι γνωστό ότι παίζουν ρόλο στη γήρανση και τον καρκίνο. Η τελομεράση, το σύμπλεγμα ριβονουκλεοπρωτεϊνών και οι βοηθητικές πρωτεΐνες της είναι απαραίτητες

για τη διατήρηση της αλληλουχίας τελομερών. Η τελομεράση παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση του μήκους των τελομερών προσθέτοντας επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες πλούσιες σε G. Η δραστηριότητά της έχει βρεθεί ότι είναι αρκετά υψηλή στους γαμέτες, στα βλαστοκύτταρα και κυρίως τα καρκινικά κύτταρα. Σχεδόν το 85% των καρκινικών κυττάρων εξισορροπούν την απώλεια τελομερών που υποβοηθούμενο από το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που σχετίζεται με την τελομεράση και το σύμπλεγμα σελτερίνης ή τελόσωμα. Ωστόσο, το 5% - 10% των κυττάρων υφίστανται μηχανισμό ανεξάρτητο από την τελομεράση. Αυτή η ανασκόπηση παρουσιάζει τη μοριακή άποψη του τελομερούς και της τελομεράσης μαζί με τις σχετικές σύνθετες δομές της. Συζητά επίσης τον αντίθετο ρόλο του στην πρόκληση κυτταρικής γήρανσης και στην προώθηση της ογκογένεσης.

Λέξεις-κλειδιά

Τελομερές, Τελομεράση, Γήρανση, Ογκογένεση, Μηχανισμός συντήρησης τελομερών, Σελτερίνη

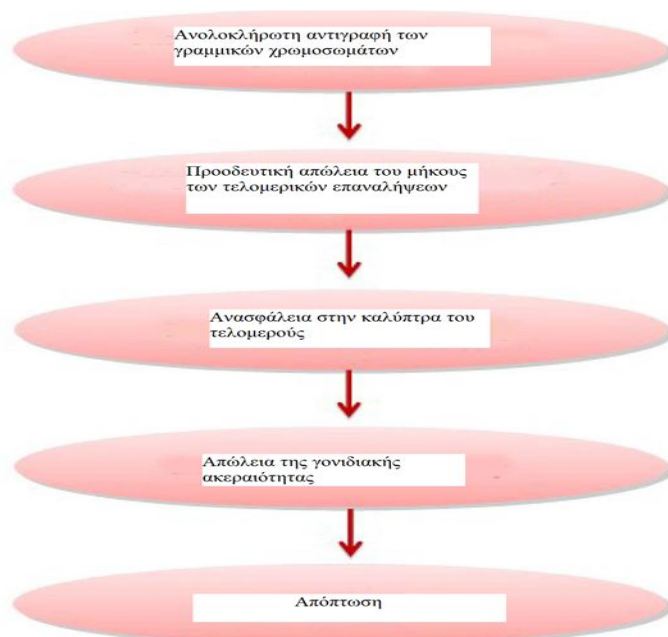
Εισαγωγή

Τα τελομερή είναι δομές χρωματίνης που καλύπτουν και προστατεύουν το τέλος των χρωμοσωμάτων. Είναι το τέλος των ευκαρυωτικών γραμμικών χρωμοσωμάτων, που αποτελούνται από μη διαδοχικές ακολουθίες πλούσιες σε G που προστατεύουν το γονιδίωμα από την εκφύλιση. Ένα μεγάλο μέρος του τελομερούς των σπονδυλωτών σχηματίζει στενά νουκλεοσώματα [1]. Στα θηλαστικά, τα τελομερή αποτελούνται από χιλιάδες διαδοχικές επαναλήψεις της ολιγονουκλεοτιδικής αλληλουχίας TTAGGG, που σχετίζονται με διάφορες ειδικές πρωτεΐνες. Οι τελομερικές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ και εντός των ειδών [2]. Στην περίπτωση των ανθρώπων, το μήκος των τελομερικών επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών έχει αναφερθεί έως και 15 kb (κιλοβάσεις) [3]. Το τελομερές παίζει απαραίτητο ρόλο στην προστασία των χρωμοσωμικών άκρων από τη σύντηξη και την εκφύλιση. Κατά την κυτταρική διαίρεση, το τελομερές εξισορροπεί την απώλεια DNA και κατά συνέπεια τη συρρίκνωση του τελομερούς [4].

Το τελομερές παίζει καθοριστικό ρόλο στη γήρανση. Στα ανθρώπινα σωματικά κύτταρα, η συρρίκνωση των τελομερών εμφανίζεται με κάθε κυτταρική διαίρεση [5] Δεδομένου ότι οι πολυμεράσες του DNA δεν μπορούν να αναπαράγουν πλήρως τα γραμμικά χρωμοσώματα, τα τελομερή χάνουν προοδευτικά τις τελομερικές επαναλήψεις [2]. Η προοδευτική συρρίκνωση των τελομερών επηρεάζει τη χρωμοσωμική καλύπτρα, γεγονός το οποίο οδηγεί περαιτέρω σε χρωμοσωμική αστάθεια, σύντηξη από άκρο σε άκρο και τελικά σε κυτταρικό θάνατο [1] [6]. Η άκρο προς άκρο σύντηξη των χρωμοσωμάτων λόγω της σταδιακής συρρίκνωσης των τελομερών μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό δικεντρικών χρωμοσωμάτων, τα οποία σηματοδοτούν μια πιθανή απειλή για την κυτταρική βιωσιμότητα. Η χρωμοσωμική αστάθεια που προκαλείται λόγω απώλειας τελομερών συνδέεται άμεσα με την απόπτωση (Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) όπως φαίνεται στην Εικόνα 1. Κανονικά, το τελομερές διαβρώνεται μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση¹

[1] Blackburn, E.H. (2001) Switching and Signaling at the Telomere. Cell, 106, 661-673.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00492-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00492-5)

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής που αντικατοπτρίζει τη σχέση μεταξύ απώλειας τελομερών και απόπτωσης.



που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια περίπου 50 – 200 bps (ζευγών βάσεων). Σταδιακά, λόγω της τελομερικής διάβρωσης, το τελομερικό μήκος καθίσταται πολύ μικρό για να καλυφθεί το χρωμόσωμα και παρέχει μια πλατφόρμα για τον σχηματισμό συμπλέγματος νουκλεοπρωτεϊνών. Περαιτέρω, το χρωμόσωμα δεν είναι πλέον ικανό να δεσμεύσει τη σελτερίνη ή τις σχετικές πρωτεΐνες, και έτσι συμβαίνει η αποκόλληση των τελομερών. Το αποκολλημένο τελομερές επηρεάζει την γονιδιωματική ακεραιότητα και ανοίγει το δρόμο για το κύτταρο προς τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο [7]. Σύμφωνα με τον Hayflick (1998), η κυτταρική διαίρεση σταματά μετά από έναν ορισμένο αριθμό κύκλων μετά τους οποίους μπαίνουν σε ένα στάδιο μη αναστρέψιμης αναστολής του κυτταρικού κύκλου ή κυτταρικής γήρανσης [8]. Η γήρανση των κυττάρων ενεργοποιείται μέσω του μονοπατιού σηματοδότησης του τελομερούς, η οποία περιλαμβάνει την πρωτεΐνη p53 και τον πρωτεϊνικό παράγοντα του ρετινοβλαστώματος (RB) [9]. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πρωτογενείς κυτταρικές σειρές με ανεπάρκεια p53 και RB υποδεικνύουν την εμφάνιση μιας κρίσης σε αυτά τα κύτταρα, μια περίοδο κατά την οποία τέτοια κύτταρα

-
- [2] Lansdorp, P.M. (2005) Major Cutbacks at Chromosome Ends. Trends in Biochemical Sciences, 30, 388-395.
- [3] Liew, L.P. and Norbury, C.J. (2009) Telomere Maintenance: All's Well That Ends Well. Archives of Toxicology, 83, 407-416.
<https://doi.org/10.1007/s00204-009-0423-1>
- [4] Harley, C.B., Futcher, A.B. and Greider, C.W. (1990) Telomeres Shorten during Ageing of Human Fibroblasts. Nature, 345, 458-460.
<https://doi.org/10.1038/345458a0>
- [5] Allison, L.A. (2007) Fundamental Molecular Biology. Blackwell Publishing, Malden, MA, 138-149.
- [6] McEachern, M.J., Krauskopf, A. and Blackburn, E.H. (2000) Telomeres and Their Control. Annual Review of Genetics, 34, 331-358.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genet.34.1.331>

συνεχίζουν να αναπτύσσονται, να διαιρούνται, να ξεπερνούν το όριο του Hayflick και να καταλήγουν σε μια ακραία συρρίκνωση του τελομερούς που οδηγεί περαιτέρω σε γενετική αστάθεια και τελικά στην μαζική απόπτωση [10]. Έτσι, η διάβρωση του τελομερούς είναι ένας από τους σημαντικούς μηχανισμούς που περιορίζουν το πολλαπλασιαστικό δυναμικό των μεμονωμένων κυττάρων.

Η σταδιακή απώλεια τελομερικών επαναλήψεων στα χρωμοσωμικά άκρα επηρεάζει τη λειτουργία των κυττάρων κατά τη γήρανση. Συνήθως, τα ανθρώπινα άκρα ενός χρωμοσώματος έχουν 2-10 ζεύγη κιλοβάσης ανιχνεύσιμων τελομερικών επαναλήψεων ανάλογα με τον τύπο του ιστού, την ηλικία του δότη και το αναπαραγωγικό ιστορικό των κυττάρων. Τα ανθρώπινα χρωμοσωμικά άκρα δείχνουν αξιοσημείωτη διακύμανση στο μέσο μήκος των τελομερών, για παράδειγμα, το χρωμόσωμα 17p έχει μία από τις πιο σύντομες συστοιχίες επαναλήψεων.

Η δραματική επίδραση της απώλειας τελομερών είναι συχνά εμφανής σε καρκινικά κύτταρα όπου η σταδιακή απώλεια τελομερών θεωρείται ως θραύσεις διπλής έλικας (Double-stranded breaks). Αυτή η κατάσταση προκύπτει από την απώλεια ογκοκατασταλτικών αλληλόμορφων και οδηγεί τα κύτταρα στην αθανασία [12]. Μελέτες που έγιναν σε κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου έδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του τελομερικού μήκους και της ηλικίας [13]. Για τα κύτταρα περιφερικού αίματος, το μήκος των τελομερών φαίνεται να είναι ένας προγνωστικός δείκτης της εξαρτώμενης από την ηλικία θνησιμότητας [14]. Για να εξισορροπηθεί η απώλεια τελομερών, είναι αναγκαία η τελομεράση και ένα πολύπλοκο δίκτυο πρωτεϊνών που σχετίζονται με το τελομερές. Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό της δομής νουκλεοπρωτεϊνών που βρίσκεται στο άκρο των χρωμοσωμάτων είναι η προστασία των χρωμοσωμικών άκρων και η αποτροπή τους από το να θεωρηθούν ως θραύσεις διπλής έλικας.

Δομές που σχετίζονται με το τελομερές

Το τελομερές προστατεύει τα χρωμοσωμικά άκρα σχηματίζοντας διάφορες δομές ανώτερης τάξης. Οι δομές υψηλής τάξης που σχετίζονται με το τελομερές επιφέρουν σοβαρές προκλήσεις για τη διατήρηση της πιστότητας κατά τη διάρκεια της αντιγραφής, της επισκευής και του ανασυνδυασμού του DNA που μπορεί να προκαλέσουν πιθανές απειλές για τη σταθερότητα των τελομερών [3]. Η κάλυψη των τελομερών στα άκρα του χρωμοσώματος βοηθά στην αποφυγή ανεπιθύμητης σύντηξης από άκρο σε άκρο και διατηρεί έτσι την κυτταρική βιωσιμότητα. Το τελομερές αποτελείται από αρκετές κιλοβάσης κυρίως δίκλωνης αλληλουχίας (για παράδειγμα, TTAGGG στην περίπτωση των ανθρώπων) και καταλήγει σε ένα μονόκλωνο 3' άκρο, το οποίο διπλώνεται πίσω σε διπλό τελομερικό DNA και αναδιατάσσεται με συμπληρωματικές αλληλουχίες πλούσιες σε C σε γειτονικό τελομερικό τμήμα για να σχηματίσει έναν ελεύθερο βρόχο που ονομάζεται «τελομερικός βρόχος» [15].

Ο τελομερικός βρόχος είναι μία από τις σύνθετες δομές της υψηλότερης τάξης που τα τελομερή επιτυγχάνουν για να εκτελέσουν μια αξιοσημείωτη λειτουργία προστασίας του χρωμοσώματος απομονώνοντας το ελεύθερο άκρο του. Εικόνα 2 (α). Δεδομένου

²ότι απομονώνονται, τα χρωμοσωμικά ελεύθερα άκρα δεν αναγνωρίζονται ως θραύσεις διπλής έλικας του DNA και έτσι περιορίζεται η εμφάνιση ανεπιθύμητων αποκρίσεων βλάβης του DNA [7]. Ένα πολυμερές πρωτεϊνικό σύμπλεγμα, η σελτερίνη, (ονομάζεται επίσης τελόσωμα) προάγει το σχηματισμό του τελομερικού βρόχου. Η σελτερίνη είναι ένα σύμπλεγμα έξι πρωτεϊνικών υπομονάδων και περιλαμβάνει τις TRF1 και TRF2 (τελομερικός παράγοντας πρόσδεσης 1 και 2), POT1 (προστασία του τελομερούς), RAP1 (μεταγραφικός καταστολέας / ενεργοποιητής πρωτεΐνης 1), TIN2 (TFR1 αλληλεπιδρούσα πυρηνική πρωτεΐνη 2) και TPP1 (πρωτεΐνη οργάνωσης POT1 και TIN2) [16]. Οι TRF1 και TRF2 είναι διμερή που σχετίζονται με τα τελομερή που αναφέρονται ότι περιορίζουν την επιμήκυνση των τελομερών από την τελομεράση και επομένως ονομάζονται αρνητικοί ρυθμιστές του τελομερικού μήκους [16] [17]. Η σελτερίνη συνδέεται συγκεκριμένα με το τελομερικό DNA και παρέχει ένα προστατευτικό κάλυμμα στο χρωμοσωμικό άκρο. Οι τελομερικές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες προετοιμάζουν το έδαφος για την εξειδίκευση της σελτερίνης έναντι του τελομερικού DNA. Οι TRF1, TRF2 και POT1 είναι τα πρώτα τρία συστατικά της σελτερίνης που αναγνωρίζουν τις επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες TTAGGG και συνδέονται συγκεκριμένα με αυτήν. Οι TRF1 και TRF2 συνδέονται με το δίκλωνο τελομερικό DNA ενώ η POT1 συνδέεται με το μονόκλωνο 3' άκρο καθώς και με το βρόχο εκτόπισης (D-loop) [16]. Ο βρόχος εκτόπισης σχηματίζεται ως αποτέλεσμα της εισβολής του 3' άκρου, πλούσιου σε G και έπεται από τον υβριδισμό του με συμπληρωματικές αλληλουχίες πλούσιες σε C που βρίσκονται κοντά μεταξύ τους [17]. Μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα αποκαλύπτουν αρκετά αντικρουόμενα χαρακτηριστικά του συμπλέγματος της σελτερίνης, των TRF1 και TRF2. Από τα

² [7] Conomos, D., Pickett, H.A. and Reddel, R.R. (2013) Alternative Lengthening of Telomeres: Remodeling the Telomere Architecture. *Frontiers in Oncology*, 3, 27.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00027>

[8] Hayflick, L. (1998) How and Why We Age. *Experimental Gerontology*, 33, 639-653.

[https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(98\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(98)00023-0)

[9] Shay, J.W., Pereira-Smith, O.M. and Wright, W.E. (1991) A Role for Both RB and p53 in the Regulation of Human Cellular Senescence. *Experimental Cell Research*, 196, 33-39.

[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(91\)90453-2](https://doi.org/10.1016/0014-4827(91)90453-2)

[10] Counter, C.M., Avilion, A.A., LeFeuvre, C.E., Stewart, N.G., Greider, C.W., Harley, C.B. and Bacchetti, S. (1992) Telomere Shortening Associated with Chromosome Instability Is Arrested in Immortal Cells Which Express Telomerase Activity. *The EMBO Journal*, 11, 1921-1929.

[11] Hayflick, L. and Moorhead, P.S. (1961) The Serial Cultivation of Human Diploid Cell Strains. *Experimental Cell Research*, 25, 585-621.

[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)

[12] Maser, R.S. and DePinho, R.A. (2002) Connecting Chromosomes, Crisis, and Cancer. *Science*, 297, 565-569.

<https://doi.org/10.1126/science.297.5581.565>

[13] Chang, E. and Harley, C.B. (1995) Telomere Length and Replicative Aging in Human Vascular Tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92, 11190-11194.

[14] Cawthon, R.M., Smith, K.R., O'Brien, E., Sivatchenko, A. and Kerber, R.A. (2003) Association between Telomere Length in Blood and Mortality in People Aged 60 Years or Older. *The Lancet*, 361, 393-395.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12384-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12384-7)

[15] Palm, W. and de Lange, T. (2008) How Shelterin Protects Mammalian Telomeres. *Annual Review of Genetics*, 42, 301-334.

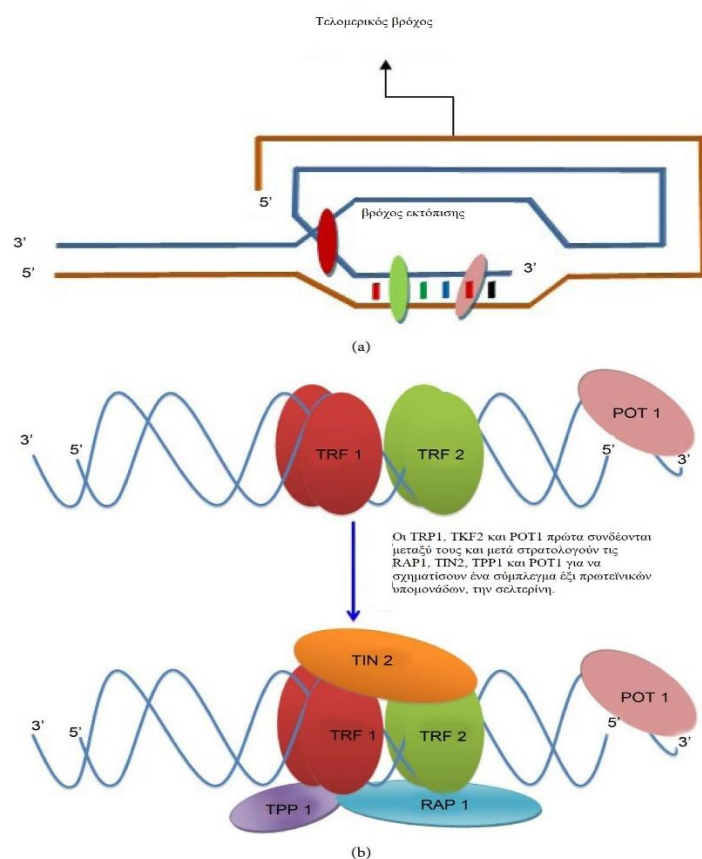
<https://doi.org/10.1146/annurev.genet.41.110306.130350>

συστατικά του συμπλέγματος της σελτερίνης, οι TRF1 και TRF2 μοιράζονται ορισμένα κοινά δομικά χαρακτηριστικά (παρόμοιος τομέας ομολογίας) που ονομάζονται τομέας TRFH και δεσμευτικός τομέας DNA π.χ. myb [15] [19]. Σε μελέτες με αδρανοποιήσεις γονιδίων, έχει αποδειχθεί ότι η διακοπή των TRF2 και Ku70 οδηγεί στο σήμα βλάβης του DNA, την διαδικασία του ομόλογου τελομερικού ανασυνδυασμού και την ανταλλαγή των αδελφών χρωματίδων [20] [21]. Ο ρόλος της TRF2 σε συνδυασμό με την RAP1 είναι κρίσιμος στην αναστολή της διαδικασίας του ομόλογου ανασυνδυασμού. Ομοίως, η διακοπή της POT1 έχει επίσης αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί την κινάση ATR (αταξία, τελαγγειεκτασία και πρωτεϊνικοί παράγοντες της RAD3) οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο DNA και να οδηγήσουν τελικά σε τελομερικές συντήξεις [22] [23]. Επιπλέον, το γονίδιο p53 παίζει δυναμικό ρόλο στην προστασία του σχηματισμού του τελομερικού βρόχου. Ο Stansel et al. (2002) σε μια *in vitro* μελέτη έδειξε τη συγγένεια του p53 προς την περιοχή του 3' άκρου η οποία δεν ήταν σχετιζόταν με την αλληλουχία [24]. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η αποτελεσματικότητα του σχηματισμού του τελομερικού βρόχου διπλασιάστηκε όταν καταλύθηκε από το TRF2 παρουσία του p53, το οποίο απεικονίζει σαφώς τον μοναδικό ρόλο του p53 στο σχηματισμό του τελομερικού βρόχου [24]. Ωστόσο, ο λεπτομερής μοριακός μηχανισμός που σχετίζεται με τον τελομερικό βρόχο, τη δυναμική του και τον τρόπο που επιμένει καθ' όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου δεν είναι ακόμη σαφής.

Ο λεπτομερής σχηματισμός του πρωτεϊνικού συμπλέγματος της σελτερίνης απεικονίζεται στην Εικόνα 2 (β). Εκτός από το σύμπλεγμα της σελτερίνης, τα τελομερή των θηλαστικών έχουν επίσης

3

-
- [16] Gomez, D.E., Armando, R.G., Farina, H.G., Menna, P.L., Cerrudo, C.S., Ghiringhelli, P.D. and Alonso, D.F. (2012) Telomere Structure and Telomerase in Health and Disease (Review). *International Journal of Oncology*, 41, 1561-1569.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1611>
 - [17] Pfeiffer, V. and Lingner, J. (2013) Replication of Telomeres and the Regulation of Telomerase. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5, a010405.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010405>
 - [18] Nandakumar, J. and Cech, T.R. (2013) Finding the End: Recruitment of Telomerase to Telomeres. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14, 69-82.
<https://doi.org/10.1038/nrm3505>
 - [19] Konig, P., Fairall, L. and Rhodes, D. (1998) Sequence-Specific DNA Recognition by the Myb-Like Domain of the Human Telomere Binding Protein TRF1: A Model for the Protein-DNA Complex. *Nucleic Acids Research*, 26, 1731-1740.
<https://doi.org/10.1093/nar/26.7.1731>
 - [20] Celli, G.B. and de Lange, T. (2005) DNA Processing Is Not Required for ATM-Mediated Telomere Damage Response after TRF2 Deletion. *Nature Cell Biology*, 7, 712-718.
<https://doi.org/10.1038/ncb1275>
 - [21] Celli, G.B., Denchi, E.L. and de Lange, T. (2006) Ku70 Stimulates Fusion of Dysfunctional Telomeres yet Protects Chromosome Ends from Homologous Recombination. *Nature Cell Biology*, 8, 885-890.
<https://doi.org/10.1038/ncb1444>
 - [22] Guo, X., Deng, Y., Lin, Y., Cosme-Blanco, W., Chan, S., He, H., Yuan, G., Brown, J.E. and Chang, S. (2007) Dysfunctional Telomeres Activate an ATM-ATR-Dependent DNA Damage Response to Suppress Tumorigenesis. *The EMBO Journal*, 26, 4709-4719.



Εικόνα 2. Δομή νουκλεοπρωτεϊνών του τελομερούς στα θηλαστικά. (α) Σχηματική αναπαράσταση της δομής του τελομερικού βρόχου και των συναφών πρωτεϊνικών παραγόντων. Ο σχηματισμός του ελεύθερου βρόχου οφείλεται στο τύλιγμα του τελομερικού DNA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η επέκταση κλώνου 3' G να εισβάλλει στις διμερείς τελομερικές επαναλήψεις και στον σχηματισμό του βρόχου εκτόπισης (D-loop). (β) Το δίκλωνο τελομερικό DNA περιβάλλεται από τη σελετερίνη, ένα σύμπλεγμα πολλαπλών πρωτεϊνών που περιλαμβάνει τις (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, RAP1 και TPP2). Οι TRF1, TRF2 και POT1 στρατολογούνται πρώτα όπου οι TRF1 και TRF2 προσδένονται στην δίκλωνη περιοχή του τελομερούς και η POT1 στο άκρο του ενός κλώνου. Οι POT1 και TPP συνδυάζονται για να σχηματίσουν ένα ετεροδιμερές σύμπλοκο και προσδένονται στο μονόκλωνο τελομερικό DNA. Στη συνέχεια, άλλες τρεις πρόσθετες πρωτεΐνες (RAP1, TIN2 και Trp1) στρατολογούνται για να σχηματίσουν μια ένα σύμπλοκο έξι υπομονάδων, τη σελετερίνη.

<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601893>

Return to text

[23] Denchi, E.L. and de Lange, T. (2007) Protection of Telomeres through Independent Control of ATM and ATR by TRF2 and POT1. *Nature*, 448, 1068-1071.

<https://doi.org/10.1038/nature06065>

[24] Stansel, R.M., Subramanian, D. and Griffith, J.D. (2002) p53 Binds Telomeric Single Strand Overhangs and t-Loop Junctions in Vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 11625-11628.

<https://doi.org/10.1074/jbc.C100764200>

[25] Bidzinska, J., Cimino-Reale, G., Zaffaroni, N. and Folini, M. (2013) G-Quadruplex Structures in the Human Genome as Novel Therapeutic Targets. *Molecules*, 18, 12368-12395.

<https://doi.org/10.3390/molecules181012368>

[26] Williamson, J.R. (1994) G-Quartet Structures in Telomeric DNA. *Annual Review of Biophysics*

συσχετιστεί με άλλους βοηθητικούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την tankyrase 1 και 2, την πολυμεράση της πολυ (ADP-ριβόζης) 1 (PARP-1), τη μεταλλαγμένη κινάση αταξία-τηλαγγειεκτασία (ATM) και τη σχετιζόμενη με την Rad3 (ATR), καθώς και με τους γενικούς παράγοντες αντιγραφής και επισκευής ή ανασυνδυασμού του DNA [25]. Αυτοί οι παράγοντες περιορίζουν το τελομερικό DNA από το να αναγνωριστεί ως κατεστραμμένο DNA και προάγει τη σωστή τελομερική αντιγραφή. Η σελετερίνη προάγει τον σχηματισμό του τελομερικού βρόχου και επομένως εμφανίζει ανασταλτική δραστηριότητα αναστέλλοντας τη σύντηξη χρωμοσωμικών άκρων.

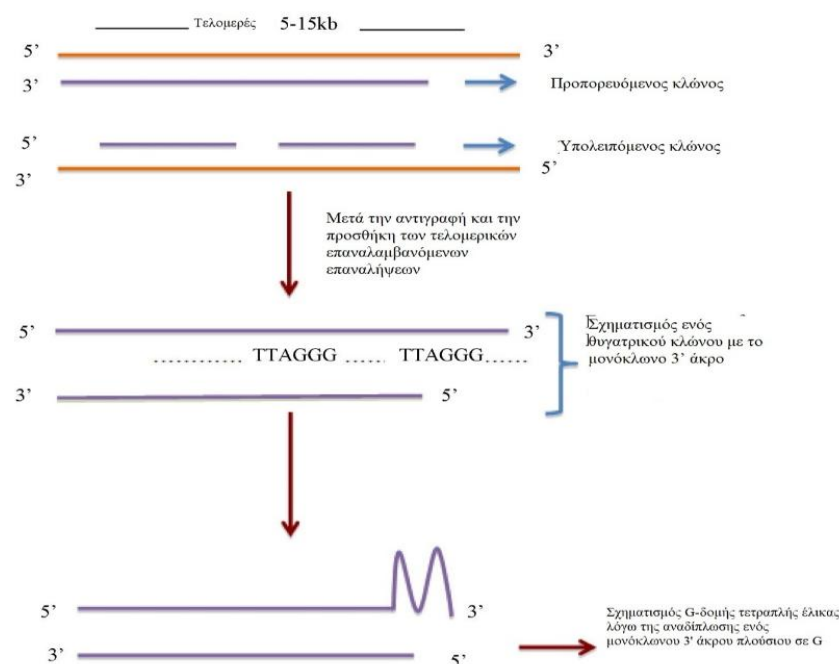
Στον άνθρωπο, το μονόκλωνο τελομερές με το άκρο 3' G προκαλεί το σχηματισμό άλλων δομών ανώτερης τάξης, τις G-δομές τετραπλής έλικας [26]. Αυτές είναι πολύ σταθερές δευτερεύουσες επίπεδες δομές και σχηματίζονται οπουδήποτε κατά μήκος του μακρύ πλούσιου σε G κλώνου. Η επίπεδη δομή των G-δομών τετραπλής έλικας σχετίζεται με την παρουσία των τεσσάρων βάσεων γουανίνης που διασυνδέονται με τα ζεύγη των δεσμών υδρογόνου τύπου Hoogsteen και στοιβάζονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν την G-τετράδα [18]. Η παρουσία της ηλεκτροαρνητικής ομάδας καρβονυλίου O-6 γουανίνης προς το κέντρο κάθε τετράδας παρέχει το περιβάλλον για την αλληλεπίδραση μικρών ιόντων όπως ιόντων Na + ή ιόντων K + που προκαλεί υψηλή σταθερότητα στις G-δομές τετραπλής έλικας [27]. In vitro μελέτη σχετικά με την τελομεράση του Oxytrich που υποδηλώνει ότι η σταθερότητα της δομής συνάγεται από τη δέσμευση ιόντων K + [28]. Οι συντεταγμένες των ιόντων K + μεταξύ των γειτονικών κλώνων και των «βάσεων G» στις G-δομές τετραπλής έλικας, χρησιμεύουν τόσο ως δότης όσο και ως αποδέκτης για τον σχηματισμό ενός δεσμού υδρογόνου και έτσι οι G-δομές τετραπλής έλικας περιλαμβάνουν την ενδο- ή διαμοριακή αλληλεπίδραση των πλούσιων σε G μονόκλωνων τελομερικών ακρών. Στους ανθρώπους, οι λειτουργικοί ρόλοι των G-δομών τετραπλής έλικας περιλαμβάνουν την προστασία των τελομερών, την καταστολή του ανασυνδυασμού, της γονιδιακής έκφρασης και την αναστολή της εξαρτώμενης από την τελομεράση επέκτασης και συντήρησης των τελομερών [29] [30]. Ο σχηματισμός της G-δομής τετραπλής έλικας προκαλεί την αδυναμία της ελεύθερης τελομερικής περιοχής του άκρου 3' να προσδεθεί με το πρότυπο RNA της τελομεράσης και συνεπώς εμποδίζει την καταλυτική δραστηριότητα του ενζυμικού σύμπλοκου [28]. Ο σχηματισμός μιας G-δομής τετραπλής έλικας είναι επίσης ένα από τα πολλά πιθανά εμπόδια που θέτουν τα τελομερή στο DNA κατά την αντιγραφή. Ως εκ τούτου, απαιτείται ξετύλιγμα της G-δομής τετραπλής έλικας για τη σύνδεση της τελομεράσης και την εκτέλεση της καταλυτικής της δραστηριότητας [31] [32]. Έτσι, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η σταθεροποίηση της G-δομής τετραπλής έλικας αναστέλλει τη δράση της τελομεράσης. Οι παράγοντες όπως τα μικρά μόρια, τα οποία ευνοούν τη σταθερότητα, αποδεικνύονται ότι είναι ένας επιλεκτικός στόχος αθανатоποιημένων κυττάρων όπου η ενεργή τελομεράση είναι σε αρκετά υψηλά επίπεδα. Η σχετική προσέγγιση έχει οδηγήσει σε ευρεία ανάπτυξη αντικαρκινικών θεραπευτικών παραγόντων, όπως οι BRACO-19 και RHPS4, η τελομεστατίνη και η τετρα-υποκατεστημένη ναφθαλενοδιαμίνη που αποδεικνύονται ότι είναι αποτελεσματικοί υπονήφιοι κατά των καρκινικών κυττάρων μεταβάλλοντας τη συντήρηση των τελομερών [33] [34] [35]

[36]. Ένα σχηματικό μοντέλο που αντιπροσωπεύει το σχηματισμό της G-δομής τετραπλής έλικας στην Εικόνα 3.⁴

-
- ⁴ [25] Bidzinska, J., Cimino-Reale, G., Zaffaroni, N. and Folini, M. (2013) G-Quadruplex Structures in the Human Genome as Novel Therapeutic Targets. *Molecules*, 18, 12368-12395.
<https://doi.org/10.3390/molecules181012368>
- [26] Williamson, J.R. (1994) G-Quartet Structures in Telomeric DNA. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 23, 703-730.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bb.23.060194.003415>
- [27] Parkinson, G.N., Lee, M.P. and Neidle, S. (2002) Crystal Structure of Parallel Quadruplexes from Human Telomeric DNA. *Nature*, 417, 876-880.
<https://doi.org/10.1038/nature755>
- [28] Zahler, A.M., Williamson, J.R., Cech, T.R. and Prescott, D.M. (1991) Inhibition of Telomerase by G-Quartet DNA Structure. *Nature*, 350, 718-720.
<https://doi.org/10.1038/350718a0>
- [29] Lipps, H.J. and Rhodes, D. (2009) G-Quadruplex Structures: In Vivo Evidence and Function. *Trends in Cell Biology*, 19, 414-422.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.05.002>
- [30] Rhodes, D. and Lipps, H.J. (2015) G-Quadruplexes and Their Regulatory Roles in Biology. *Nucleic Acids Research*, 43, 8627-8637.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv862>
- [31] Xu, Y. (2011) Chemistry in Human Telomere Biology: Structure, Function and Targeting of Telomere DNA/RNA. *Chemical Society Reviews*, 40, 2719-2740.
<https://doi.org/10.1039/c0cs00134a>
- [32] Kaushik, M., Kaushik, S., Bansal, A., Saxena, S. and Kukreti, S. (2011) Structural Diversity and Specific Recognition of Four Stranded G-Quadruplex DNA. *Current Molecular Medicine*, 11, 744-769.
<https://doi.org/10.2174/156652411798062421>
- [33] Burger, A.M., Dai, F., Schultes, C.M., Reszka, A.P., Moore, M.J., Double, J.A. and Neidle, S. (2005) The G-Quadruplex-Interactive Molecule BRACO-19 Inhibits Tumor Growth, Consistent with Telomere Targeting and Interference with Telomerase Function. *Cancer Research*, 65, 1489-1496.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2910>
- [34] Phatak, P., Cookson, J.C., Dai, F., Smith, V., Gartenhaus, R.B., Stevens, M.F.G. and Burger, A.M. (2007) Telomere Uncapping by the G-Quadruplex Ligand RHPS4 Inhibits Clonogenic Tumour Cell Growth in Vitro and in Vivo Consistent with a Cancer Stem Cell Targeting Mechanism. *British Journal of Cancer*, 96, 1223-1233.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603691>
- [35] Tauchi, T., Shin-Ya, K., Sashida, G., Sumi, M., Okabe, S., Ohyashiki, J.H. and Ohyashiki, K. (2006) Telomerase Inhibition with a Novel G-Quadruplex-Interactive Agent, Telomestatin: In Vitro and in Vivo Studies in Acute Leukemia. *Oncogene*, 25, 5719-5725.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209577>
- [36] Cuenca, F., Greciano, O., Gunaratnam, M., Haider, S., Munnur, D., Nanjunda, R., Wilson, W.D. and Neidle, S. (2008) Tri- and Tetra-Substituted Naphthalene Diimides as Potent G-Quadruplex Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 1668-1673.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.050>
- [37] Feng, J., Funk, W.D., Wang, S.S. and Weinrich, S.L. (1995) The RNA Component of Human Telomerase. *Science*, 269, 1236-1241.
<https://doi.org/10.1126/science.7544491>
- [38] Martínez, P. and Blasco, M.A. (2015) Replicating through Telomeres: A Means to an End. *Trends in Biochemical Sciences*, 40, 504-515.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.06.003>
- [39] Wyatt, H.D., West, S.C. and Beattie, T.L. (2010) InTERTpreting Telomerase Structure and Function. *Nucleic Acids Research*, 38, 5609-5622.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkq370>
- [40] Ly, H. (2011) Telomere Dynamics in Induced Pluripotent Stem Cells: Potentials for Human Disease Modeling. *World Journal of Stem Cells*, 3, 89-95

Τελομεράση - Μια μοριακή ματιά

Η ανθρώπινη τελομεράση είναι ένα ριβονουκλεοπρωτεϊνικό ολοενζυμικό σύμπλοκο που αποσκοπεί στην επέκταση του τελομερικού DNA και την αντιστάθμιση της απώλειας τελομερών [6]. Η τελομεράση αποτελείται από μια καταλυτική υπομονάδα πρωτεΐνης που ανήκει στην οικογένεια της αντίστροφης



Εικόνα 3. Σχηματισμός της G-δομής τετραπλής έλικας: Ως αποτέλεσμα της αντιγραφής και της προσθήκης τελομερικών επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών από την τελομεράση, ένας από τους θυγατρικούς κλώνους (υπολειπόμενος κλώνος) μικραίνει και έτσι, έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός μονόκλωνου 3' άκρου πλούσιου σε G.

μεταγραφάσης (hTERT) που κωδικοποιείται από το γονίδιο hTERT στον άνθρωπο. Περιλαμβάνει επίσης την περιοχή hTR, που κωδικοποιείται από το γονίδιο TERC το οποίο λειτουργεί ως πρότυπο κατά τη διαδικασία της συντήρησης τελομερών [4] [10] [37]. Οι σχετιζόμενες πρωτεΐνες δυσκερίνη, NOP10, NHP2, GAR1, TCAB1 και αρκετοί άλλοι συμπαράγοντες σχετικοί με το είδος έχουν βρεθεί ότι εμπλέκονται στο ολοενζυμικό σύμπλοκο [38] [39]. Το γονίδιο hTERT (κωδικοποιεί TERT) που χρησιμοποιεί την hTR, ενεργεί ως το πρότυπο RNA για την αντίστροφη μεταγραφή των επαναλήψεων του τελομερικού DNA. Από τις τέσσερις λειτουργικές περιοχές της hTR, όπως ο τομέας CR4-CR5, η περιοχή του ψευδοβρόχου, ο τομέας Box H / ACA και CR7 προσδένονται με την πρωτεΐνη TERT και απαιτούνται για την ενζυματική δραστηριότητα του συμπλόκου [14]. Οι σχετιζόμενες με την τελομεράση πρωτεΐνες, δηλαδή, δυσκερίνη, NOP10 και NHP2 εμπλέκονται στην παροχή σταθερότητας και στην προώθηση της εμπλοκής της hTR [16]. Άλλες βοηθητικές πρωτεΐνες όπως απεικονίζονται στο Εικόνα 4 (b) απαιτούνται για τη σωστή συγκρότηση και λειτουργία του συμπλόκου της τελομεράσης που περιλαμβάνουν τις δυσκερίνη, NOP10, NHP2

και GAR1 [40]. Οι Gomez et al. (2012) προέβαλαν ένα τρέχον μοντέλο για το σχηματισμό του ολοκληρωμένου ριβονουκλεοπρωτεϊνικού συμπλόκου, το οποίο ξεκινά, με τον σχηματισμό ενός ικριώματος [16]. Ο σχηματισμός του ικριώματος περιλαμβάνει τρεις κρίσιμους πρωτεϊνικούς παράγοντες, τη δυσκερίνη, την ποντίνη και τη ρεπτίνη που παρέχουν μια πλατφόρμα για την πρόσληψη της hTR και άλλων ⁵βοηθητικών πρωτεϊνικών παραγόντων. Εικόνα 4 (α). Η πρόσληψη της hTR από τους σχετικούς πρωτεϊνικούς παράγοντες

-
- ⁵ [41] Reste, J., Zvigule, G., Zvagule, T., Kurjane, N., Eglite, M., Gabruseva, N., Berzina, D., Plonis, J. and Miklasevics, E. (2014) Telomere Length in Chernobyl Accident Recovery Workers in the Late Period after the Disaster. *Journal of Radiation Research*, 55, 1089-1100.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rru060>
- [42] Hug, N. and Lingner, J. (2006) Telomere Length Homeostasis. *Chromosoma*, 115, 413-425.
<https://doi.org/10.1007/s00412-006-0067-3>
- [43] Greider, C.W. and Blackburn, E.H. (1987) The Telomere Terminal Transferase of Tetrahymena Is a Ribonucleoprotein Enzyme with Two Kinds of Primer Specificity. *Cell*, 51, 887-898.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90576-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90576-9)
- [44] Wright, W.E., Piatyszek, M.A., Rainey, W.E., Byrd, W. and Shay, J.W. (1996) Telomerase Activity in Human Germline and Embryonic Tissues and Cells. *Developmental Genetics*, 18, 173-179.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6408\(1996\)18:2<173::AID-DVG10>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6408(1996)18:2<173::AID-DVG10>3.0.CO;2-3)
- [45] Elwood, N. (2004) Telomere Biology of Human Hematopoietic Stem Cells. *Cancer Control*, 11, 77-85.
<https://doi.org/10.1177/107327480401100214>
- [46] Hodes, R.J., Hathcock, K.S. and Weng, N.P. (2002) Telomeres in T and B Cells. *Nature Reviews Immunology*, 2, 699-706.
<https://doi.org/10.1038/nri890>
- [47] Masutomi, K., Evan, Y.Y., Khurts, S., Ben-Porath, I., Currier, J.L., Metz, G.B., Brooks, M.W., Kaneko, S., Murakami, S., DeCaprio, J.A. and Weinberg, R.A. (2003) Telomerase Maintains Telomere Structure in Normal Human Cells. *Cell*, 114, 241-253.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00550-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00550-6)
- [48] Blackburn, E.H. (2000) Telomere States and Cell Fates. *Nature*, 408, 53-56.
<https://doi.org/10.1038/35040500>
- [49] Cheng, G., Kong, F., Luan, Y., Sun, C., Wang, J., Zhang, L., Jiang, B., Qi, T., Zhao, J., Zheng, C. and Xu, D. (2013) Differential Shortening Rate of Telomere Length in the Development of Human Fetus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 442, 112-115.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.11.022>
- [50] Sanders, J.L. and Newman, A.B. (2013) Telomere Length in Epidemiology: A Biomarker of Aging, Age-Related Disease, Both, or Neither? *Epidemiologic Reviews*, 35, 112-131.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxs008>
- [51] Aubert, G. and Lansdorp, P.M. (2008) Telomeres and Aging. *Physiological Reviews*, 88, 557-579.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2007>
- [52] Comolli, L.R., Smirnov, I., Xu, L., Blackburn, E.H. and James, T.L. (2002) A Molecular Switch Underlies a Human Telomerase Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 16998-17003.
<https://doi.org/10.1073/pnas.262663599>
- [53] Shay, J.W. and Bacchetti, S. (1997) A Survey of Telomerase Activity in Human Cancer. *European Journal of Cancer*, 33, 787-791.
- [54] Cao, Y., Bryan, T.M. and Reddel, R.R. (2008) Increased Copy Number of the TERT and TERC Telomerase Subunit Genes in Cancer Cells. *Cancer Science*, 99, 1092-1099.
<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00815.x>
- [55] Kim, N.W., Piatyszek, M.A., Prowse, K.R., Harley, C.B., et al. (1994) Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer. *Science*, 266, 2011-2015.
<https://doi.org/10.1126/science.7605428>



[56] Vulliamy, T., Marrone, A., Goldman, F., Dearlove, A., Bessler, M., Mason, P.J. and Dokal, I. (2001) The RNA Component of Telomerase Is Mutated in Autosomal Dominant Dyskeratosis Congenita. *Nature*, 413, 432-435.
<https://doi.org/10.1038/35096585>

[57] Garcia, C.K., Wright, W.E. and Shay, J.W. (2007) Human Diseases of Telomerase Dysfunction: Insights into Tissue Aging. *Nucleic Acids Research*, 35, 7406-7416.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkm644>

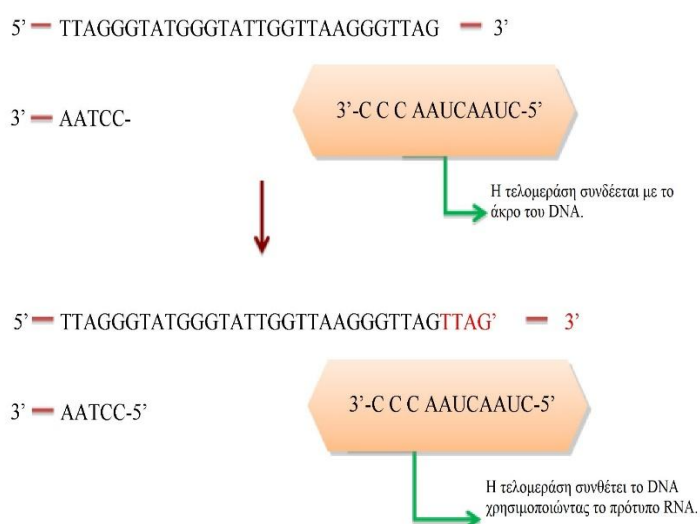
[58] Nakamura, T.M., Morin, G.B., Chapman, K.B., Weinrich, S.L., Andrews, W.H., Lingner, J., Harley, C.B. and Cech, T.R. (1997) Telomerase Catalytic Subunit Homologs from Fission Yeast and Human. *Science*, 277, 955-959.
<https://doi.org/10.1126/science.277.5328.955>

[59] Lingner, J. and Cech, T.R. (1996) Purification of Telomerase from *Euplotes aediculatus*: Requirement of a Primer 3' Overhang. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 10712-10717.

[60] Jentsch, J.D., Redmond, D.E., Elsworth, J.D., Taylor, J.R., Youngren, K.D. and Roth, R.H. (1997) Enduring Cognitive Deficits and Cortical Dopamine Dysfunction in Monkeys after Long-Term Administration of Phencyclidine. *Science*, 277, 953-955.
<https://doi.org/10.1126/science.277.5328.953>

διευκολύνει τον σχηματισμό και τη σταθερότητα του ριβονουκλεοπρωτεϊνικού συμπλόκου που ακολουθείται από τη διάσπαση της ποντίνης και της ρεπτίνης όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4 (β).

Το τελομερές θεωρείται ένα εσωτερικό ρολόι που τερματίζει τη ζωή ενός κυττάρου [41]. Η τελομεράση αντισταθμίζει την απώλεια των αλληλουχιών των τελομερικών άκρων κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης προσθέτοντας συγκεκριμένες επαναλήψεις DNA στα χρωμοσωμικά άκρα 3' [42]. Συνθέτει και διατηρεί τελομερικές μονάδες για να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της αντιγραφής των άκρων προσθέτοντας μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία στο 3' άκρο του χρωμοσωμικού DNA [43]. Η διαδικασία επιμήκυνσης τελομερών περιλαμβάνει διάφορα στάδια όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 5. Η αλληλουχία του προτύπου των έντεκα συμπληρωματικών νουκλεοτιδίων που βρίσκονται εντός της περιοχής RNA του ριβονουκλεοπρωτεϊνικού συμπλόκου της τελομεράσης υβριδοποιείται με τις δύο συμπληρωματικές τελομερικές επαναλήψεις που βρίσκονται στο άκρο 3'



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση της συντήρησης τελομερών από την τελομεράση. 11 συμπληρωματικά νουκλεοτίδια στην περιοχή RNA της τελομεράσης δρουν ως πρότυπο επιμήκυνσης των τελομερών. Υβριδοποιείται με τις δύο συμπληρωματικές τελομερικές επαναλήψεις που βρίσκονται στο άκρο 3' του τελομερικού DNA. Το κενό που σχηματίζεται στο 3' άκρο καλύπτεται από την hTERT, συστατικό της τελομεράσης.

του τελομερικού DNA που ακολουθείται από τη σύνθεση νουκλεοτιδικών αλληλουχιών από την hTERT. Τα κενά που βρίσκονται στο άκρο του προτύπου καλύπτονται και ολοκληρώνεται η σύνθεση της εξανουκλεοτιδικής επανάληψης. Η ολοκλήρωση του σχηματισμού εξανουκλεοτιδίων ακολουθείται από τη συνθετική μετατόπιση κλώνου στο άκρο 5', η οποία προκαλεί το σχηματισμό ενός νέου κενού. Το νέο κενό καλύπτεται με τα ίδια βήματα και ο κύκλος συνεχίζει να επαναλαμβάνεται για να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο μήκος [38].

Κανονικά, η δραστηριότητα της τελομεράσης παρατηρείται σε αυτούς τους τύπους κυττάρων που αναπαράγονται επιτυχώς και το πιο σημαντικό σε αυτούς που εμφανίζουν αναγεννητική δραστηριότητα, όπως τα σπερματοζώαρια [44], τα βλαστοκύτταρα [45] και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα [46]. Κατά τη φάση S στα περισσότερα σωματικά κύτταρα, εκφράζεται παροδικά κάποια δραστηριότητα τελομεράσης [47] και είναι κρίσιμη για τη διέλευση του κυτταρικού κύκλου και για την πρόληψη ή καθυστέρηση της κυτταρικής γήρανσης. Η τελομεράση υποστηρίζει το πολλαπλασιαστικό δυναμικό των κυττάρων.

Το τελομερικό μήκος χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης του ιστορικού του πολλαπλασιασμού των σωματικών κυττάρων. Αρκετές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι στιγμής υποδεικνύουν ότι το τελομερικό μήκος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατος δείκτης για διάφορους άλλους ιστούς με βάση τη διερευνηθείσα μέτρηση του μήκους τελομερών στα λευκά αιμοσφαίρια [48]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, έχει αποδειχθεί ότι τα δύο βασικά συστατικά της τελομεράσης, δηλαδή η hTERT και το γονίδιο hTERC υφίστανται σταδιακή μείωση στην έκφραση με την πάροδο του χρόνου [49]. Όσον αφορά τη συνοχή του τελομερικού μήκους, οι μελέτες που έγιναν σε λευκά αιμοσφαίρια διαπίστωσαν ότι συνάδει με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή, αλλά δεν έχει βρεθεί σύνδεση της συνοχής του τελομερικού μήκους στα λευκά αιμοσφαίρια με άλλους φαινοτύπους, όπως το κάπνισμα, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η εκπαίδευση, η κατανάλωση αλκοόλ, ο δείκτης μάζας σώματος, επίπεδα λιπιδίων, ο γλυκαιμικός δείκτης, σωματική δραστηριότητα, η διατροφή και η αρτηριακή πίεση [50].

TERC και TERT γονίδια

Το γονίδιο hTERT βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5p15.33 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται hTERT η οποία αποτελείται από 1.132 αμινοξέα (αντίστροφη μεταγραφάση) και σχηματίζει την καταλυτική υπομονάδα της τελομεράσης. Το γονίδιο hTERC που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q21-q28, κωδικοποιεί την τελομεράση του RNA και αποτελείται από 451 νουκλεοτίδια [51]. Χρησιμεύει ως πρότυπο RNA που σχετίζεται με την οικογένεια αντίστροφης μεταγραφάσης και σχηματίζει το ριβονουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλεγμα της τελομεράσης [52]. Το hTERT έχει βρεθεί ότι εκφράζεται μόνο στα τελομεράση θετικά κύτταρα [44] [53]. Στον άνθρωπο, το hTERC έχει αποδειχθεί ότι εκφράζεται ευρέως σε κυτταρικές γραμμές των μικροβίων και στα βλαστοκύτταρα [37]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι στους περισσότερους ανθρώπινους όγκους, είναι συχνότερα τα χρωμοσωμικά κέρδη και η γονιδιακή ενίσχυση που περιλαμβάνουν τον χρωμοσωμικό βραχίονα 3q (TERT και TERC γονίδια της υπομονάδας της τελομεράσης) [54] [55]. Μελέτες δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο hTERC πυροδοτούν μια σειρά από ανθρώπινες ασθένειες, για παράδειγμα, την αυτοσωμική κυρίαρχη συγγενή δυσκεράτωση στους ανθρώπους [56]. Η χρωμοσωμική αστάθεια και η επιταχυνόμενη κυτταρική γήρανση έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς που πάσχουν από συγγενή δυσκεράτωση και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, ειδικά σε ιστούς με υψηλή πολλαπλασιαστική δραστηριότητα [57].

hTERT και hTERC - Συστατικά της τελομεράσης⁶

- ⁶ [61] Sharma, G.G., Gupta, A., Wang, H., Scherthan, H., Dhar, S., Gandhi, V., Iliakis, G., Shay, J.W., Young, C.S. and Pandita, T.K. (2003) hTERT Associates with Human Telomeres and Enhances Genomic Stability and DNA Repair. *Oncogene*, 22, 131-146.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206063>
- [62] Smogorzewska, A. and de Lange, T. (2004) Regulation of Telomerase by Telomeric Proteins. *Annual Review of Biochemistry*, 73, 177-208.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.071403.160049>
- [63] Chang, J.T.-C., Chen, Y.-L., Yang, H.-T., Chen, C.-Y. and Cheng, A.-J. (2002) Differential Regulation of Telomerase Activity by Six Telomerase Subunits. *The FEBS Journal*, 269, 3442-3450.
<https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03025.x>
- [64] Holt, S.E., Aisner, D.L., Baur, J., Tesmer, V.M., Dy, M., Ouellette, M., Trager, J.B., Morin, G.B., Toft, D.O., Shay, J.W., Wright, W.E. and White, M.A. (1999) Functional Requirement of p23 and Hsp90 in Telomerase Complexes. *Genes & Development*, 13, 817-826.
<https://doi.org/10.1101/gad.13.7.817>
- [65] Liu, X., Bishop, J., Shan, Y., Pai, S., Liu, D., Murugan, A.K., Sun, H., El-Naggar, A.K. and Xing, M. (2013) Highly Prevalent TERT Promoter Mutations in Aggressive Thyroid Cancers. *Endocrine-Related Cancer*, 20, 603-610.
<https://doi.org/10.1530/ERC-13-0210>
- [66] Zhou, X., Zhu, H. and Lu, J. (2015) PTEN and hTERT Gene Expression and the Correlation with Human Hepatocellular Carcinoma. *Pathology-Research and Practice*, 211, 316-319.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.11.016>
- [67] Kyo, S., Kanaya, T., Takakura, M., Tanaka, M. and Inoue, M. (1999) Human Telomerase Reverse Transcriptase as a Critical Determinant of Telomerase Activity in Normal and Malignant Endometrial Tissues. *International Journal of Cancer*, 80, 60-63.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990105\)80:1<60::AID-IJC12>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990105)80:1<60::AID-IJC12>3.0.CO;2-E)
- [68] Poole, J.C., Andrews, L.G. and Tollefsbol, T.O. (2001) Activity, Function, and Gene Regulation of the Catalytic Subunit of Telomerase (hTERT). *Gene*, 269, 1-12.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(01\)00440-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00440-1)
- [69] Chiodi, I. and Mondello, C. (2012) Telomere-Independent Functions of Telomerase in Nuclei, Cytoplasm, and Mitochondria. *Frontiers in Oncology*, 2, 133.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00133>
- [70] Masutomi, K., Possemato, R., Wong, J.M., Currier, J.L., Tothova, Z., Manola, J.B., Ganesan, S., Lansdorp, P.M., Collins, K. and Hahn, W.C. (2005) The Telomerase Reverse Transcriptase Regulates Chromatin State and DNA Damage Responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 8222-8227.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0503095102>
- [71] Park, J.-I., Venteicher, A.S., Hong, J.Y., Choi, J., Jun, S., Shkreli, M., Chang, W., Meng, Z., Cheung, P., Ji, H., McLaughlin, M., et al. (2009) Telomerase Modulates Wnt Signalling by Association with Target Gene Chromatin. *Nature*, 460, 66-72.
<https://doi.org/10.1038/nature08137>
- [72] Maida, Y., Yasukawa, M., Furuuchi, M., Lassmann, T., Possemato, R., Okamoto, N., Kasim, V., Hayashizaki, Y., Hahn, W.C. and Masutomi, K. (2009) An RNA Dependent RNA Polymerase Formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature*, 461, 230-235.
<https://doi.org/10.1038/nature08283>
- [73] Bellot, G.L. and Wang, X. (2013) Extra-Telomeric Effects of Telomerase (hTERT) in Cell Death. In: Rudner, J., Ed., *Apoptosis*, InTech.
- [74] Ge, Z., Liu, C., Bjorkholm, M., Gruber, A. and Xu, D. (2006) Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade-Mediated Histone H3 Phosphorylation Is Critical for Telomerase Reverse Transcriptase Expression/Telomerase Activation Induced by Proliferation. *Molecular and Cellular Biology*, 26, 230-237.
<https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.230-237.2006>
- [75] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144, 646-674.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Η ύπαρξη της καταλυτική υπομονάδας hTERT και της υπομονάδας RNA hTERC είναι απαραίτητη για τη δραστηριότητα της τελομεράσης για την αντίστροφη μεταγραφή [58] [59]. Μελέτες που έχουν γίνει μέχρι στιγμής για να κατανοηθούν η δομή και η λειτουργία της TERT αποκαλύπτουν ότι τα ομόλογα της TERT μοιράζονται μια κοινή δομή τομέα. Η καταλυτική υπομονάδα της TERT (127 κιλοντάλτον), βρίσκεται στην C-τερματική περιοχή της πρωτεΐνης [16]. Η TERT, όπως και άλλες πολυμεράσες, περιέχει μια τριάδα απολύτως διατηρημένων υπολειμμάτων ασπαρτικού οξέος και το διατηρημένο υπόλειμμα ασπαρτικού οξέος απαιτείται για τη σύνδεση μετάλλων και τη χημεία ενζύμων [59].

Η ανθρώπινη αντίστροφη μεταγραφάση της τελομεράσης είναι ένα καταλυτικά ενεργό συστατικό του συμπλόκου τελομεράσης και παίζει καθοριστικό ρόλο στην κατάλυση της διαδικασίας της επιμήκυνσης της τελομεράσης, της σταθερότητας του γονιδίου και της βελτιωμένης επιδιόρθωσης του DNA [60] [61]. Η hTERT σε συνδυασμό με ένα μόριο προτύπου RNA (hTERC) και έναν αριθμό πρωτεϊνών που σχετίζονται με την τελομεράση σχηματίζουν ένα ενεργό σύμπλοκο ενζύμων και εκτελούν την κανονική τους λειτουργία, την προστασία της τελομεράσης [37] [62] [63] [64]. Μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει σταθερή μείωση στο επίπεδο έκφρασης του γονιδίου hTERC και hTERT κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης ηλικίας κύησης των 6 - 11 εβδομάδων [65].

Η δραστηριότητα της τελομεράσης εξαρτάται ιδιαίτερα από την hTERT, το καταλυτικό συστατικό της τελομεράσης και θεωρείται ότι είναι το συστατικό που περιορίζει τη δραστηριότητα της τελομεράσης [66] [67] [68]. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια και καλλιέργειες κυττάρων, με την απουσία ενζυματικής δραστηριότητας της τελομεράσης, αποκάλυψαν νέες λειτουργίες της τελομεράσης και της λειτουργικής της υπομονάδας TERT εκτός από τον κανονικό της ρόλο στη συντήρηση των τελομερών. Έχει βρεθεί ότι η τελομεράση σε συνεργασία με την TERT εκτελεί κάποια ανεξάρτητη

[76] Klapper, W., Qian, W., Schulte, C. and Parwaresch, R. (2003) DNA Damage Transiently Increases TRF2 mRNA Expression and Telomerase Activity. *Leukemia*, 17, 2007-2015.
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403086>

[77] Ning, H., Li, T., Zhao, L., Li, T., Li, J., Liu, J., Liu, Z. and Fan, D. (2006) TRF2 Promotes Multidrug Resistance in Gastric Cancer Cells. *Cancer Biology & Therapy*, 5, 950-956.

[78] Heselmeyer-Haddad, K., Sommerfeld, K., White, N.M., Chaudhri, N., Morrison, L.E., Palanisamy, N., Wang, Z.Y., Auer, G., Steinberg, W. and Ried, T. (2005) Genomic Amplification of the Human Telomerase Gene (TERC) in Pap Smears Predicts the Development of Cervical Cancer. *The American Journal of Pathology*, 166, 1229-1238.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62341-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62341-3)

[79] Heselmeyer-Haddad, K., Janz, V., Castle, P.E., Chaudhri, N., White, N., Wilber, K., Morrison, L.E., Auer, G., Burroughs, F.H., Sherman, M.E. and Ried, T. (2003) Detection of Genomic Amplification of the Human Telomerase Gene (TERC) in Cytologic Specimens as a Genetic Test for the Diagnosis of Cervical Dysplasia. *The American Journal of Pathology*, 163, 1405-1416.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63498-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63498-0)

[80] Bryan, T.M., Englezou, A., Gupta, J., Bacchetti, S. and Reddel, R.R. (1995) Telomere Elongation in Immortal Human Cells without Detectable Telomerase Activity. *The EMBO Journal*, 14, 4240-4248.

[81] Henson, J.D., Neumann, A.A., Yeager, T.R. and Reddel, R.R. (2002) Alternative Lengthening of Telomeres in Mammalian Cells. *Oncogene*, 21, 598-610.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205058>

από τα τελομερή δραστηριότητα. Η ανεξάρτητη από τελομερή δραστηριότητα της τελομεράσης περιλαμβάνει ενίσχυση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, παρέχοντας αντίσταση στην κυτταρική γήρανση [69]. Παίζει επίσης πιθανό ρόλο στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης DNA [70], στην ενίσχυση σήματος μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού wnt [71], λειτουργία της εξαρτώμενης από το RNA, RNA πολυμεράσης [72]. Επιπλέον, η TERT παίζει επίσης καθοριστικό ρόλο στην παραγωγή μιτοχονδριακών δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species) και συμμετέχει ενεργά στον μεταβολισμό των μιτοχονδρίων [73].

Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν τον ενεργό ρόλο της TERT στα καρκινικά κύτταρα. Δεδομένου ότι η συντήρηση των τελομερών είναι ένα από τα βασικά γεγονότα στον καρκίνο, αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση του γονιδίου hTERT με την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης [74] [75]. Οι Reste et al. (2014) υπαινίσσονται στη μελέτη τους ότι για να ξεκινήσει η αυξορρύθμιση του γονιδίου της τελομεράσης, απαιτείται η συνδυασμένη συμβολή πολλών καταστάσεων, δηλαδή απαιτείται ταυτόχρονα ένας συγκεκριμένος συνδυασμός ρυθμιστικών κυτοκινών και μια ορισμένη επιβεβαίωση των τελομερών άκρων [41]. Η αυξορρύθμιση της δραστηριότητας της τελομεράσης είναι εν μέρει ανεξάρτητη από την έκφραση του hTERT mRNA, καθώς σε ορισμένες μελέτες το τελευταίο αποδείχθηκε ότι παρέμεινε ανεπηρέαστο [76] [77]. Έχει προταθεί ότι η περίσσεια της γονιδιακής δόσης TERC είναι επιβλαβής και μπορεί να παίζει ρόλο στην προώθηση του καρκίνου [54] [78] [79]. Η δραστηριότητα του TERT έχει μελετηθεί εκτενώς κατά την τελευταία δεκαετία, αλλά πολλές ερωτήσεις παραμένουν αναπάντητες. Η ενεργοποίηση της ρύθμισης του γονιδίου hTERT εξακολουθεί να είναι ασαφής.

Τελομεράση: Κατεύθυνση προς την ογκογένεση

Μετά από κάθε διαίρεση των σωματικών κυττάρων, η συρρίκνωση των τελομερών συμβαίνει λόγω της αδυναμίας της DNA πολυμεράσης να αναπαράγει πλήρως τα χρωμοσωμικά άκρα. Τα κύτταρα περιορίζονται έτσι ώστε να υποβάλλονται σε έναν πεπερασμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, σηματοδοτώντας ένα σημείο ελέγχου για τη δημιουργία της γονιδιακής αστάθειας και τον κακοηθή σχηματισμό [25]. Όπως εξηγήθηκε και προηγουμένως, το τελομερές αποτρέπει την εσφαλμένη αναγνώριση των χρωμοσωμικών άκρων ως θραύσεις στη διπλή έλικα (double-strand breaks). Η απώλεια αυτής της λειτουργίας είναι η βάση των κακοηθών κυττάρων όπου η προοδευτική συρρίκνωση των τελομερών δημιουργεί άκρα DNA τα οποία δεν μπορούσαν να διακριθούν από τις θραύσεις στη διπλή έλικα. Αυτή συνεπώς προκαλεί την απώλεια των ογκοκατασταλτικών αλληλόμορφων και τον σχηματισμό γονιδίων σύντηξης που έχουν αλλοιωμένη λειτουργία λόγω χρωμοσωμικής αστάθειας και ανευπλοειδίας, και τελικά οδηγεί στο μοριακό μονοπάτι προς την ογκογένεση [3]. Έχει βρεθεί ότι τα κύτταρα αθανатоποιούνται και αρχίζουν να υφίστανται ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό αποκτώντας έναν μηχανισμό συντήρησης τελομερών (telomere maintenance mechanism), ο οποίος βοηθά τέτοια κύτταρα να αποτρέψουν την επαγωγή της γήρανσης. Κυρίως, έχει παρατηρηθεί ο ενεργός ρόλος της τελομεράσης στον μηχανισμό συντήρησης τελομερών σε σχεδόν όλους τους καρκίνους του ανθρώπου. Όμως, περίπου το 5% - 10% των αθανатоποιημένων κυττάρων ξεφεύγουν από την κρίση μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται εναλλακτικός μηχανισμός επιμήκυνσης των τελομερών (ALT) [80] [81]. Μελέτες που έγιναν σε ποντικούς με ανεπαρκή RNA-

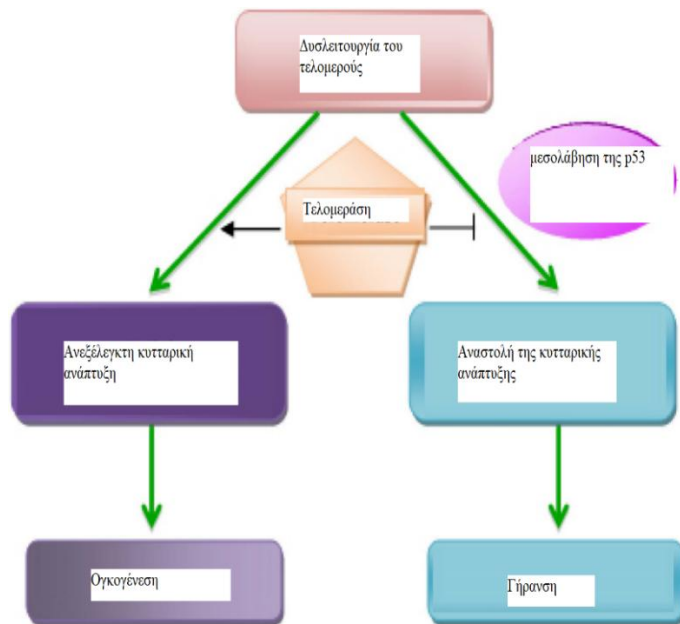
τελομεράση, ζυμομύκητες που τους λείπει η τελομεράση και σε κουνούπια (*Anopheles gambiae*) και μύγες (*Drosophila melanogaster*) υποστηρίζουν την εμφάνιση εναλλακτικών μηχανισμών επιμήκυνσης των τελομερών σε τέτοια κύτταρα [82] [83] [84] [85]. Τέτοια αθανатоποιημένα κύτταρα διατηρούν το μήκος των τελομερών χωρίς τη βοήθεια της τελομεράσης και είναι πιο κοινά σε όγκους που προέρχονται από μεσεγχυματικά κύτταρα [81]. Τα κύτταρα εναλλακτικών μηχανισμών επιμήκυνσης των τελομερών έχουν χαρακτηριστεί με μακρά και ετερογενή τελομερή (2 - 20 kb), μακρές και εξωχρωμοσωμικές τελομερικές επαναλήψεις και την παρουσία σωμάτων οξείας προμυελωτικής λευχαιμίας (ABPs) που σχετίζονται με τους εναλλακτικούς μηχανισμούς επιμήκυνσης των τελομερών [86].

Η αστάθεια της τελομεράσης ανοίγει ένα μοριακό μονοπάτι προς τον καρκίνο. Στην κυτταρική βιολογία, ο ρόλος της τελομεράσης είναι πολύπλοκος. Η δραστηριότητα της τελομεράσης είναι γνωστό ότι απουσιάζει στα περισσότερα ανθρώπινα σωματικά κύτταρα, ως αποτέλεσμα των οποίων είναι γνωστό ότι συμβαίνει η συρρίκνωση των τελομερών και έτσι δημιουργεί ένα εμπόδιο στην ανάπτυξη όγκων και σηματοδοτεί ένα μοριακό μονοπάτι προς τη γήρανση. Όμως, στην πλειονότητα των κακοηθών κυττάρων όπου η συρρίκνωση των τελομερών αποκόπτεται ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των τελομερών, η δραστηριότητα της τελομεράσης έχει βρεθεί ότι είναι υψηλή. Αυτές οι αντιφατικές προσεγγίσεις απεικονίζονται σχηματικά στην Εικόνα 6.

Μεταξύ των περισσότερων ανθρώπινων όγκων, το χρωμοσωμικό κέρδος και η γονιδιακή ενίσχυση που περιλαμβάνει τον χρωμοσωμικό βραχίονα 3q είναι συχνότερα και σηματοδοτούν τη συμμετοχή των σχετιζόμενων με την τελομεράση υπομονάδων στο σχηματισμό κακοηθειών [54] [55]. Μελέτες υποδεικνύουν ότι το hTERT εκφράζεται συχνά κατά την πρόωμη ανάπτυξη του όγκου και επιτρέπει στον κλώνο να παρακάμψει τη μιτωτική διάσπαση και την αναπαραγωγική γήρανση προκαλώντας έτσι τον κακοηθή όγκο να αποθανατιστεί [87] [88]. Η δραστηριότητα hTERT είναι ένα βασικό βήμα για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, την απόπτωση και την αθανασία [89]. Οι πρόσφατες μελέτες σχετικά με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και τους προκαρκινικούς ιστούς, καταδεικνύουν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων έκφρασης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου φωσφατάση και ομόλογου τενσίνης (PTEN) και της δραστηριότητας της τελομεράσης. Το PTEN, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο με δραστηριότητα της φωσφατάσης διπλής

εξειδίκευσης, είναι ένα κρίσιμο σηματοδοτικό μόριο στην αυξορρόθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι το PTEN και το hTERT έχουν αντίθετους ρόλους στην ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Έχει παρατηρηθεί ότι το επίπεδο έκφρασης της πρωτεΐνης hTERT ήταν εξαιρετικά υψηλότερο στο καρκίνωμα αυτό σε σύγκριση με εκείνο των αντίστοιχων προκαρκινικών ιστών που υποδηλώνουν ότι το hTERT δρα ως καρκινικός δείκτης [66].

⁷ [81] Henson, J.D., Neumann, A.A., Yeager, T.R. and Reddel, R.R. (2002) Alternative Lengthening of Telomeres in Mammalian Cells. *Oncogene*, 21, 598-610.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205058>



- [82] Liu, Y., Snow, B.E., Hande, M.P., Yeung, D., Erdmann, N.J., Wakeham, A., Itie, A., Siderovski, D.P., Lansdorp, P.M., Robinson, M.O. and Harrington, L. (2000) The Telomerase Reverse Transcriptase Is Limiting and Necessary for Telomerase Function in Vivo. *Current Biology*, 10, 1459-1462. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00805-8](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00805-8)
- [83] Lundblad, V. and Blackburn, E.H. (1993) An Alternative Pathway for Yeast Telomere Maintenance Rescues *est1⁻* Senescence. *Cell*, 73, 347-360. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90234-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90234-H)
- [84] Roth, C.W., Kobeski, F., Walter, M.F. and Biessmann, H. (1997) Chromosome End Elongation by Recombination in the Mosquito *Anopheles gambiae*. *Molecular and Cellular Biology*, 17, 5176-5183. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.9.5176>
- [85] Pardue, M.L., Rashkova, S., Casacuberta, E., DeBaryshe, P.G., George, J.A. and Traverse, K.L. (2005) Two Retrotransposons Maintain Telomeres in *Drosophila*. *Chromosome Research*, 13, 443-453. <https://doi.org/10.1007/s10577-005-0993-6>
- [86] Cesare, A.J. and Griffith, J.D. (2004) Telomeric DNA in ALT Cells Is Characterized by Free Telomeric Circles and Heterogeneous t-Loops. *Molecular and Cellular Biology*, 24, 9948-9957. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.22.9948-9957.2004>
- [87] Artandi, S.E. and DePinho, R.A. (2000) A Critical Role for Telomeres in Suppressing and Facilitating Carcinogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development*, 10, 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(99\)00047-7](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(99)00047-7)
- [88] Rudolph, K.L., Millard, M., Bosenberg, M.W. and DePinho, R.A. (2001) Telomere Dysfunction and Evolution of Intestinal Carcinoma in Mice and Humans. *Nature Genetics*, 28, 155-159. <https://doi.org/10.1038/88871>
- [89] Zhang, P.-H., Zou, L. and Tu, Z.-G. (2006) RNAi-hTERT Inhibition Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation via Decreasing Telomerase Activity. *Journal of Surgical Research*, 131, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2005.09.017>
- [90] Campanella, N.C., Celestino, R., Pestana, A., Scapulatempo-Neto, C., De Oliveira, A.T., Brito, M.J., Gouveia, A., Lopes, J.M., Guimaraes, D.P., Soares, P. and Reis, R.M. (2015) Low Frequency of TERT Promoter Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *European Journal of Human Genetics*, 23, 877-879. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.195>
- [91] Huang, D.S., Wang, Z., He, X.J., Diplas, B.H., Yang, R., Killela, P.J., Meng, Q., Ye, Z.Y., Wang, W., Jiang, X.T., Xu, L., et al. (2015) Recurrent TERT Promoter Mutations Identified in a Large-Scale Study of Multiple Tumour Types Are Associated with Increased TERT Expression and Telomerase Activation. *European Journal of Cancer*, 51, 969-976. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.010>

Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση της τελομερικής επίδρασης σε δύο αντιθέτες πλευρές που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των τελομερών.

Έχει αναφερθεί ο πιθανός ρόλος της καταλυτικής υπομονάδας του ενζύμου της τελομεράσης, στην προώθηση της ογκογένεσης. Σε αρκετούς ανθρώπινους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων του γλοιώματος, του μελανώματος και της ουροδόχου κύστης, οι σωματικές μεταλλάξεις στην περιοχή υποκινητή του TERT έχουν αναφερθεί συγκεκριμένα στα -124, -146 bp που βρίσκονται στην άνω περιοχή της περιοχής έναρξης της μεταγραφής [90]. Σε πολλές από τις πρόσφατες μελέτες σχετικά με τη μετάλλαξη, έχει αναφερθεί ότι η μετάλλαξη στην περιοχή υποκινητή του γονιδίου TERT σχετίζεται με έναν αριθμό κακοηθειών. Η μετάλλαξη στον υποκινητή αυξάνει την μεταγραφική αποτελεσματικότητα του γονιδίου TERT. Οι Huang et al. (2015) ανέφεραν την εκ νέου δημιουργία μοτίβων για μεταγραφικούς παράγοντες ETS (E-twenty-six) ως αποτέλεσμα της μετάλλαξης στην περιοχή υποκινητή TERT για την προώθηση της μεταγραφικής αποτελεσματικότητας [91]. Μελέτες μεταλλάξεων που έχουν γίνει μέχρι στιγμής, έχουν αναφέρει τις ακόλουθες μεταλλάξεις στην περιοχή υποκινητή του hTERT: C228T, C250T, A161C, C158A, G149T, C242T + C243T, G245A T198G, C193T, C190T + C184T και C250T + C242T + C243T. Από τις 11 αναφερόμενες μεταλλάξεις, οι C228T και C250T βρέθηκαν να είναι οι πιο συχνές μεταλλάξεις [91]. Πρόσφατα, οι Huang et al. (2015) ανέφεραν 4 νέες μεταλλάξεις (T198G, C193T, C190T + C184T και C250T + C242T + C243T και με βάση το πρωτόκολλο ανάλυσης TRAP ισχυρίζονται ότι υπάρχει ένας θετικός συσχετισμός μεταξύ της μετάλλαξης του υποκινητή TERT και της ενεργοποίησης της τελομεράσης [91]. Επιπλέον, οι Killela et al. (2013) προτείνουν ότι ο όγκος θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί σε δύο κατηγορίες με βάση τη συχνότητα μετάλλαξης του υποκινητή του γονιδίου TERT (TPMF), δηλαδή τους χαμηλής TPMF (<15%) και υψηλής συχνότητας όγκους TPMF (≥15%) [92]. Μεταλλάξεις που σχετίζονται με την περιοχή υποκινητή του TERT περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Έχει επίσης προταθεί μέσω των μελετών που έχουν γίνει μέχρι στιγμής ότι η καρκινογένεση μπορεί να προαχθεί αυξάνοντας τη δόση του γονιδίου TERC, πιθανώς μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού που είναι ανεξάρτητος από την τελομεράση. Ο αριθμός αντιγραφής γονιδίου TERC αποδεικνύεται ότι είναι μια πιθανή εξήγηση για τον αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών που εντοπίζονται σε άτομα με ανευπλοειδία [102]. Μια μελέτη υπαινίσσεται ότι στα κύτταρα του αμνιακού υγρού, που ανακτήθηκαν από έμβρυα με διάφορες ανευπλοειδίες, ο αριθμός αντιγραφής TERC βρέθηκε να είναι παράμετρος της γενετικής αστάθειας [102].

Μια μελέτη σε ποντικούς χωρίς τελομεράση έδειξε μια ταχεία μείωση στο μήκος του τελομερούς κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής διαδικασίας της πρώιμης διάσπασης, η οποία αποτελεί απόδειξη ότι ο μηχανισμός που βασίζεται στον ανασυνδυασμό και όχι η τελομεράση είναι υπεύθυνος για την επιμήκυνση των τελομερών κατά τους πρώτους κύκλους της διάσπασης μετά τη γονιμοποίηση [103]. Η τελομεράση διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στην αθανατοποίηση των κυττάρων και έτσι αποδεικνύεται ότι είναι ένας ελκυστικός αντικαρκινικός στόχος. Ως εκ τούτου, οι αναστολές συντήρησης τελομερών έχουν σημαντικό ενδιαφέρον ως παράγοντας ευρέος φάσματος θεραπείας του καρκίνου [104]. Ωστόσο ο μηχανισμός συντήρησης τελομερών, καθώς και ο εναλλακτικός μηχανισμός επιμήκυνσης των τελομερών,

⁸συνεχίζουν να ξεδιπλώνουν τα σταυροδρόμια προς την επίλυση των μοριακών ερωτημάτων σχετικά με τον καρκίνο.

-
- [92] Killela, P.J., Reitman, Z.J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz, L.A., Friedman, A.H., Friedman, H., Gallia, G.L., Giovannella, B.C., Grollman, A.P., et al. (2013) TERT Promoter Mutations Occur Frequently in Gliomas and a Subset of Tumors Derived from Cells with Low Rates of Self-Renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 6021-6026.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1303607110>
- [93] Huang, F.W., Hodis, E., Xu, M.J., Kryukov, G.V., Chin, L. and Garraway, L.A. (2013) Highly Recurrent TERT Promoter Mutations in Human Melanoma. *Science*, 339, 957-959.
<https://doi.org/10.1126/science.1229259>
- [94] Simon, M., Hosen, I., Gousias, K., Rachakonda, S., Heidenreich, B., Gessi, M., Schramm, J., Hemminki, K., Waha, A. and Kumar, R. (2014) TERT Promoter Mutations: A Novel Independent Prognostic Factor in Primary Glioblastomas. *Neuro-Oncology*, 17, 45-52.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nou158>
- [95] Horn, S., Figl, A., Rachakonda, P.S., Fischer, C., Sucker, A., Gast, A., Kadel, S., Moll, I., Nagore, E., Hemminki, K., Schadendorf, D. and Kumar, R. (2013) TERT Promoter Mutations in Familial and Sporadic Melanoma. *Science*, 339, 959-961.
<https://doi.org/10.1126/science.1230062>
- [96] Chen, Y.-L., Jeng, Y.-M., Chang, C.-N., Lee, H.-J., Hsu, H.-C., Lai, P.-L. and Yuan, R.-H. (2014) TERT Promoter Mutation in Resectable Hepatocellular Carcinomas: A Strong Association with Hepatitis C Infection and Absence of Hepatitis B Infection. *International Journal of Surgery*, 12, 659-665.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.05.066>
- [97] Rachakonda, P.S., Hosen, I., de Verdier, P.J., Fallah, M., Heidenreich, B., Ryk, C., Wiklund, N.P., Steineck, G., Schadendorf, D., Hemminki, K. and Kumar, R. (2013) TERT Promoter Mutations in Bladder Cancer Affect Patient Survival and Disease Recurrence through Modification by a Common Polymorphism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 17426-17431.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1310522110>
- [98] Griewank, K.G., Murali, R., Puig-Butlle, J.A., Schilling, B., Livingstone, E., Potrony, M., Carrera, C., Schimming, T., Moller, I., Schwamborn, M., Sucker, A., et al. (2014) TERT Promoter Mutation Status as an Independent Prognostic Factor in Cutaneous Melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 106, 1-13.
<https://doi.org/10.1093/jnci/dju246>
- [99] Xing, M., Liu, R., Liu, X., Murugan, A.K., Zhu, G., Zeiger, M.A., Pai, S. and Bishop, J. (2014) BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Cooperatively Identify the Most Aggressive Papillary Thyroid Cancer with Highest Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 2718-2726.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5094>
- [100] Ma, X., Gong, R., Wang, R., Pan, Y., Cai, D., Pan, B., Li, Y., Xiang, J., Li, H., Zhang, J., Sun, Y. and Chen, H. (2014) Recurrent TERT Promoter Mutations in Non-Small Cell Lung Cancers. *Lung Cancer*, 86, 369-373.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.10.009>
- [101] Hosen, I., Rachakonda, P.S., Heidenreich, B., Sitaram, R.T., Ljungberg, B., Roos, G., Hemminki, K. and Kumar, R. (2015) TERT Promoter Mutations in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Cancer*, 136, 2448-2452.
<https://doi.org/10.1002/ijc.29279>
- [102] Biron-Shental, T., Kitay-Cohen, Y., Tene, T., Sharony, R. and Amiel, A. (2012) Increased TERC Gene Copy Number in Amniocytes from Fetuses with Trisomy 18 or a Sex Chromosome Aneuploidy. *Gene*, 506, 46-49.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.072>
- [103] Liu, L., Bailey, S.M., Okuka, M., Munoz, P., Li, C., Zhou, L., Wu, C., Czerwicz, E., Sandler, L., Seyfang, A., Blasco, M.A. and Keefe, D.L. (2007) Telomere Lengthening Early in Development. *Nature Cell Biology*, 9, 1436-1441.

Πίνακας 1. Αναπαριστά τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την περιοχή υποκινητή του TERT σε διάφορους καρκίνους.

Τύπος όγκου Μεταλλάξεις περιοχή Συχνότητα Αναφορές

1. Περιοχή υποκινητή ανθρώπινου μελανώματος της hTERT 70% [93]
2. Περιοχή υποκινητή πρωτοβάθμιου γλοιοβλαστώματος TERT 80,3% [94]
3. Περιοχή υποκινητή μεταστατικού μελανώματος TERT 85% [95]
4. Περιοχή υποκινητή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος TERT 29,2% [96]
5. Καρκίνωμα ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης περιοχή υποκινητή TERT 65,4% [97]
6. Περιοχή υποκινητή δερματικού μελανώματος TERT 43% [98]
7. Περιοχή υποκινητή καρκίνου του θηλώδους θυρεοειδούς 11,7% TERT [99]
8. Περιοχή υποκινητή καρκίνου του πνεύμονα TERT 2,57% [100]
9. Καθαρό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ccRCC) Περιοχή υποκινητή TERT 6,4% [101]

Συμπέρασμα

Η κάλυψη των τελομερών παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση των γραμμικών χρωμοσωμάτων, παρέχοντας προστασία και σταθεροποίηση. Η δραστηριότητα της τελομεράσης έχει βρεθεί ότι είναι υψηλή σε σχεδόν όλα τα κακοήγη κύτταρα που οδηγούν σε δυσλειτουργία των τελομερών και έτσι ανοίγει ένα μοριακό μονοπάτι προς την ανακάλυψη των τελομερών και των σχετικών απαραίτητων παραγόντων συντήρησης των τελομερών. Η μελέτη που σχετίζεται με την τελομεράση έχει ακόμα χρόνια, καθώς η μοριακή δυναμικότητα και οι βοηθητικοί πρωτεϊνικοί παράγοντες δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί. Οι δομές τελομερικού βρόχου και G-δομές τετραπλής έλικας που παρέχουν σταθερότητα στο τελομερικό άκρο μπορεί να είναι το επίκεντρο για τη θεραπεία του καρκίνου. Η διερεύνηση των εξωτελομερικών λειτουργιών της καταλυτικής υπομονάδας της τελομεράσης, του TERT, έριξε φως στο ρόλο της τελομεράσης στην κυτταρική βιολογία. Επιπλέον, εκτός από το ρόλο του στον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης μέσω της απόπτωσης, οι αντιαποπτωτικές λειτουργίες του TERT πρέπει να διερευνηθούν μεθοδικά. Το πιο σημαντικό, η συμβολή των κυττάρων του εναλλακτικού μηχανισμού επιμήκυνσης των τελομερών στην ογκογένεση παραμένει να είναι ένας συναρπαστικός και σημαντικός τομέας για περαιτέρω έρευνα.

Συγκρούσεις κινήτρων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν συγκρούσεις κινήτρων σχετικά με τη δημοσίευση αυτού του άρθρου.

<https://doi.org/10.1038/ncb1664>

[104] Ruden, M. and Puri, N. (2013) Novel Anticancer Therapeutics Targeting Telomerase. Cancer Treatment Reviews, 39, 444-456.

<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.007>

Σχολιασμός

Ανάλυση του κειμένου-πηγή

Δεδομένου ότι γνωρίζουμε ότι το κείμενο-πηγή αποτελεί ένα επιστημονικό δηλαδή ένα τεχνικό κείμενο και χωρίς να παραλείψουμε το σκοπό του ίδιου του κειμένου αλλά και του μεταφράσματός μας, είναι πιο εύκολο να επικεντρωθούμε στο να μεταδώσουμε την πληροφορία με βάση βέβαια τις υφολογικές συμβάσεις και τις νόρμες της γλώσσας-στόχου. Επιπλέον, δίνεται έμφαση στα σημασιολογικά, γραμματικά και υφολογικά χαρακτηριστικά έτσι ώστε να μεταδοθεί με ακρίβεια η πληροφορία (Reiss, 2014, σελ. 28). Με βάση αυτήν την κειμενική τυπολογία αλλά και το μοντέλο της Nord (1991) διακρίνουμε τα εξωκειμενικά και ενδοκειμενικά χαρακτηριστικά.

Εξωκειμενικά χαρακτηριστικά

Ο εκδότης του κειμένου είναι το «Scientific Research Publishing (SCIRP)» και πιο συγκεκριμένα το παρόν κείμενο έχει δημοσιευτεί στην ηλεκτρονική ιστοσελίδα του. Το SCIRP αποτελεί ένας ακαδημαϊκός εκδότης, ανοιχτά προσβάσιμος σε όλους, ενεργός από το 2007 και καλύπτει θεματικές από διάφορους τομείς κυρίως των θετικών επιστημών.

Η πρόθεση του εκδότη είναι η πληροφόρηση σχετικά με διάφορους επιστημονικούς φορείς, στην εξυπηρέτηση των ακαδημαϊκών κοινοτήτων παγκοσμίως με συνέπεια την εξέλιξη και εφαρμογή διάφορων επιστημονικών μεθόδων. Οι παραλήπτες είναι κυρίως γνώστες των διαφόρων εξειδικευμένων κειμένων αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί να διαβαστεί κι από ένα γενικό κοινό. Και στο κείμενο-πηγή αλλά και στο κείμενο-στόχο οι παραλήπτες είναι οι ίδιοι εφόσον και τα δύο επιτελούν την ίδια λειτουργία.

Αναφορικά με το μέσο της δημοσίευσης, πρόκειται για μια διαδικτυακή έκδοση, έτσι ώστε να είναι προσβάσιμο στους χρήστες του διαδικτύου από όλο τον κόσμο. Το άρθρο έχει δημοσιευτεί τον Σεπτέμβριο του 2018 χωρίς όμως να γίνεται κάποια χρονική αναφορά στο κείμενο. Συνεπώς ως χρόνος μετάφρασης θεωρείται ο χρόνος της δημοσίευσης και όχι το παρόν. Άλλο ένα στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι το παρόν κείμενο περιέχει κυρίως εισαγωγικά στοιχεία για το τελομερές, την τελομεράση και τις λειτουργίες που επιτελούν.

Ο στόχος του κειμένου είναι η πληροφόρηση του αναγνώστη η οποία συνδέεται σαφώς και με την λειτουργία την οποία επιτελεί (αναφορική λειτουργία) (Nord, 2014, σελ. 98) αλλά και με την πρόθεση του εκδότη και συνεπώς του συγγραφέα.

Ενδοκειμενικά χαρακτηριστικά

Η κύρια θεματική σύμφωνα με την Nord (1991: 85) είναι «ιδιαίτερα σημαντική για την κειμενική ανάλυση καθώς αυτή δείχνει αν το κείμενο έχει συνοχή». Αυτή αποτελεί έναν μπούσουλα για τον μεταφραστή σχετικά με την ορολογία αλλά και το περιεχόμενο

του κειμένου αλλά και το ποσοστό της έρευνας που θα πρέπει να διεξάγει για να επιτύχει το καλύτερα δυνατό αποτέλεσμα. Στο παρόν κείμενο, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, η κύρια θεματική είναι πληροφορίες σχετικά με το τελομερές και την τελομεράση.

Το περιεχόμενο το οποίο αποτελεί υποσύνολο αναφέρεται στην λειτουργία του τελομερούς και της τελομεράσης και το πώς αυτά παίζουν ρόλο στη γήρανση και την ογκογένεση.

Σχετικά με τις προαπαιτούμενες γνώσεις, υπάρχουν αναφορές σε όρους κυρίως της ιατρικής γενετικής, οι οποίοι για να γίνουν κατανοητοί, απαιτούνται ειδικές γνώσεις. Δεδομένου ότι και τα δύο κείμενα που αναλύονται στην παρούσα πτυχιακή είναι τεχνικά που γράφτηκαν από ειδικούς για ειδικούς ή γνώστες του αντικειμένου, τότε οι περιττοί όροι και οι πλεονασμοί θα πρέπει να είναι ελάχιστοι.

Αναφορικά με τη δομή του κειμένου, συναντάμε μακροσκελείς και πυκνογραμμένες παραγράφους οι οποίες βρίθουν από τεχνικούς όρους. Επιπλέον περιέχει εικόνες που αναπαριστούν τα λεγόμενα των συγγραφέων αλλά και πίνακες με ποσοστά για την τεκμηρίωση των στοιχείων που παρουσιάζονται. Αξίζει να σημειωθεί ότι το παρόν άρθρο εφόσον είναι επιστημονικό περιέχει περίληψη, εισαγωγή και συμπέρασμα αλλά και σημείωση των συγγραφέων.

Αναφορικά με το γλωσσικό μητρώο και την δομή των προτάσεων παρατηρείται ειδικό και σύνθετο λεξιλόγιο, συνεχής χρήση ειδικής ορολογίας, καθώς και συχνή χρήση ακρωνυμίων.

Μεταφραστικά ζητήματα

Ακρωνύμια

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω υπάρχει συχνή χρήση ακρωνυμίων κυρίως πρωτεϊνών, ενζύμων και διάφορων διαδικασιών κυρίως για λόγους συντομίας και αμεσότητας. Έτσι, κρίθηκε καταλληλότερο να παραμείνουν τα ακρωνύμια τα οποία έχουν περάσει στην ελληνική γλώσσα και τα υπόλοιπα να αποδοθούν στα ελληνικά. Παραδείγματος χάριν το ακρωνύμιο «TMM» (telomere maintenance mechanism) το απέδωσα ως «μηχανισμός συντήρησης τελομερών» ωστόσο εφόσον η χρήση αυτού δεν είναι διαδεδομένη δεν το μετέφερα στο ΚΣ. Στην περίπτωση του ακρωνυμίου «DSB» όμως, ενώ το συναντάμε και στα ελληνικά παράλληλα κείμενα, θεώρησα ότι δεν χρειάζεται να προστεθεί εφόσον πιο συχνή είναι η ελληνική του απόδοση (θραύσεις στη διπλή έλικα/διπλής έλικας). Την ίδια πρακτική υιοθέτησα και με τα ακρωνύμια «ATM», «PARP1», «ROS», «ABPs», «ccRCC» διότι δεν θεωρώ λογικό σε ένα τόσο μακροσκελές κείμενο να υπάρχουν τόσα πολλά ακρωνύμια κι εφόσον το κοινό στο οποίο αναφερόμαστε περιλαμβάνει και τον καθημερινό αναγνώστη, είναι πιο εύλογο να τους αποδώσουμε στα ελληνικά. Παρόλα αυτά την πρώτη φορά που έγινε αναφορά αυτών των όρων στο κείμενο προτέθηκαν και τα ακρωνύμιά τους σε εισαγωγικά σε περίπτωση που κάποιος αναγνώστης αναγνωρίζει περισσότερο το ακρωνύμιο. Τα «hTERT», «hTR» και «TERC» τα οποία αναφέρονται πιο συχνά στο κείμενο τα

διατήρησα αυτούσια επεξηγώντας βέβαια την πρώτη φορά τι σημαίνουν. Τα «TRF1» and «TRF2» διατηρούνται κι αυτά αυτούσια λόγω της συχνότητάς σε αυτήν τη μορφή στα παράλληλα κείμενα. Τα «kb» και «bps» αποτελούν μονάδες μέτρησης κι έτσι παρέμειναν αυτούσια. Τα ακρωνύμια «POT1», «RAP1», «TIN2» και «TPP1» διατηρήθηκαν αυτούσια ωστόσο στο ΚΠ γίνεται η επεξήγηση αυτών. Συνεπώς στο ΚΣ αποδόθηκαν οι επεξηγήσεις σε παρένθεση έτσι ώστε να γίνει και πιο κατανοητός ο ρόλος τους. Λόγω της θεματικής του κειμένου αλλά και του εξειδικευμένου λεξιλογίου δημιουργήθηκε ένα γλωσσάρι ακρωνυμίων στο τέλος του εγγράφου για την βέλτιστη δυνατή κατανόηση από το κοινό.

Επίπεδο λέξης και ειδική ορολογία

Ένα από τα ζητήματα που έχει να αντιμετωπίσει ένας μεταφραστής ειδικά τεχνικών κειμένων είναι η «ορολογική αβεβαιότητα» (Κεραμίδας, 2015, σελ. 58) ειδικότερα όταν ο όρος έχει πολλαπλές αποδόσεις. Άλλος ένας προβληματισμός είναι ότι εφόσον το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας των περισσότερων επιστημών είναι στα αγγλικά παρατηρείται η εισροή δανείων από τα αγγλικά ή ακόμα και η αυτούσια χρήση των όρων από τα αγγλικά. Αυτό το συμπέρασμα μπορούμε να το συνάψουμε κυρίως με τα ακρωνύμια όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω. Έτσι έχουμε την υποχρέωση να λάβουμε υπόψη την χρήση, την συχνότητα και την σημασία της κάθε απόδοσης. Ενώ διευκολυνόμαστε πολλές φορές από τα αντιδάνεια τα οποία μπορούμε εύκολα να ελληνοποιήσουμε π.χ. hybridization-υβριδοποίηση, telomeres-τελομερές, telomeric-τελομερικός, catalyzed-καταλύεται, dyskerin-δυσκερίνη, pontin-ποντίνη, reptin-ρεπτίνη κ.α., υπάρχουν και άλλες περιπτώσεις που μπορούν να προβληματίσουν έναν μεταφραστή (immortalization-αθανατοποίηση). Στο παρόν κείμενο συναντούμε πολλούς όρους που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν μια διαδικασία οι οποίοι έχουν πολλαπλές αποδόσεις. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό θεώρησα να αποδώσω τους όρους αυτούς με βάση τον «βαθμό αποδοχής» δηλαδή την συχνότητα της χρήσης της απόδοσης σε άλλα κείμενα του ιδίου αντικειμένου (Κεραμίδας, 2014, σελ. 70). Για παράδειγμα η λέξη «degradation» η οποία έχει πολλαπλές αποδόσεις στα ελληνικά (εκφύλιση, αποδόμηση, αποσύνθεση, υποβάθμιση, φθορά, ελάττωση) και η λέξη «shortening» (συρρίκνωση, συστολή, βράχυνση, σμίκρυνση, κόντεμα), ωστόσο λαμβάνοντας υπόψη το συγκεκριμένο, απέδωσα τον πρώτο ως εκφύλιση π.χ. του γονιδιώματος, των χρωμοσωμικών άκρων (κι όχι ως εκφυλισμός καθώς η εκφύλιση είναι ο ιατρικός όρος) και τον δεύτερο ως «συρρίκνωση» κι όχι «σμίκρυνση» π.χ. του τελομερούς καθώς δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά όσο η πρώτη αλλά ούτε και η λέξη «κόντεμα» η οποία δεν ταιριάζει υφολογικά. Ένα ακόμη ζήτημα αποτέλεσε η απόδοση της λέξης «capping» (κάλυμμα, στεγανοποίηση, πωμάτισμα, καλύπτρα), η οποία συνοδευόταν συνήθως στο κείμενο με την λέξη function ή ως το σύμπλοκο «telomere capping» ή ως «telomere uncapping». Σε όλες τις περιπτώσεις και ανάλογα με το συγκεκριμένο τα απέδωσα διαφορετικά εφόσον το «capping» ως γερούνδιο μπορεί να αποδοθεί και ως μετοχή, και ως ρήμα και ως ουσιαστικό. Στην πρώτη περίπτωση δηλαδή το απέδωσα ως «καλυπτική λειτουργία», στην δεύτερη ως «η κάλυψη των τελομερών» και στην τρίτη ως το «Το τελομερές χωρίς κάλυμμα». Ενδεικτικά παραδείγματα αποτελούν οι όροι «formation»-σχηματισμός, διαμόρφωση, κατασκευή, φορμάρισμα, οργάνωση, οργανοποίηση, δομή, «repeat»-επαναλαμβανόμενος,

επαναληπτικός, επαναλήψεις, «elongation»-επιμήκυνση, μήκυνση, αύξηση του μήκους, «recombination»- ανασυνδυασμός, ανασύνδεση, επανασύνδεση, «replication»-αντιγραφή, αναπαραγωγή, «sequester»- απομονώνω, απομακρύνω, «maintenance»-συντήρηση, επισκευή, «presence»- παρουσία, ύπαρξη, «adjacent»- διπλανός, γειτονικός, παρακείμενος, δίπλα, «sequence»-σειρά, ακολουθία, διαδοχή, αλληλουχία, «encode»-κωδικοποιώ, κρυπτογραφώ, «inhibit»-περιορίζω, συγκρατώ, καταστέλλω, «associate»-συνδέω, συσχετίζω, «fusion»-σύντηξη, τήξη, συγχώνευση.

Ένας ακόμη προβληματισμός που προκύπτει είναι ο όρος telomeric και telomere οι οποίοι χρησιμοποιούνται εναλλακτικά αλλά έχουν στην ουσία και με βάση το συγκείμενο το ίδιο σημασιολογικό περιεχόμενο (Κεραμίδας, 2015, σελ. 156). Συνεπώς προσπάθησα να διατηρήσω τον διαχωρισμό όπου ήταν δυνατόν δηλαδή στους όρους π.χ. «telomere uncapping» και «telomere sequence» το απέδωσα με χρήση της γενικής πτώσης δηλαδή «του τελομερούς». Ωστόσο, συναντάμε στο κείμενο και σύμπλοκους όρους με το επίθετο «telomeric» όπως για παράδειγμα «telomeric DNA», «telomeric fusions», «telomeric length», «telomeric repeat sequence». Παρατηρούμε ότι συναντούμε τον τελευταίο όρο και με την λέξη «telomere». Αυτό δημιουργεί σύγχυση ως προς την απόδοση του όρου ως τελομερικός ή ως του τελομερούς. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η στρατηγική που ακολούθησα ήταν η διατήρηση και των δύο μορφών στο μετάφρασμα έτσι ώστε να μην υπάρξουν παρανοήσεις ή ακόμα και λάθη.

Επίπεδο σύμφρασης και σύμπλοκοι όροι

Αλλα σημεία στα οποία μπορεί ένας μεταφραστής να συναντήσει δυσκολίες είναι οι σύμπλοκοι όροι. Συνήθως ένας μεταφραστής επιλέγει την σύνθεση ως την κύρια διαδικασία απόδοσης όρων, ωστόσο στο παρόν κείμενο υπάρχουν και πάρα πολυλεκτικοί όροι οι οποίοι αποδίδονται πολλές φορές επεξηγηματικά αυξάνοντας τον αριθμό λέξεων και το μήκος του κειμένου. Το παρόν κείμενο βρίσκεται από σύμπλοκους όρους. Για παράδειγμα οι όροι «lariat structure» (ελεύθερος βρόχος), «T-loop structure» (τελομερικός βρόχος), D-loop (βρόχο εκτόπισης), Pseudoknot region (περιοχή του ψευδοβρόχου) όπου απέδωσα το «structure», το «loop» και το «region» ως βρόχο λαμβάνοντας υπόψη τα παράλληλα κείμενα αλλά και το γεγονός ότι θεώρησα περιττό να αποδοθεί η λέξη «structure». Επιπλέον ανέλυσα τα αρχικά γράμματα από τις λέξεις «T-loop» και «D-loop» για να επεξηγήσω τον ρόλο που επιτελούν. Για την λέξη Pseudoknot το απέδωσα ως «ψευδοβρόχος» διευκολυνόμενη από το ελληνικό πρόσφυμα «pseudo». Άλλες δυσκολίες που μπορεί να αντιμετωπίσει ένας μεταφραστής είναι τα σύμπλοκα τα οποία δεν μπορούν να αποδοθούν μονολεκτικά στα ελληνικά όπως για παράδειγμα τους σύμπλοκους όρους «C-rich complementary sequences»- συμπληρωματικές αλληλουχίες πλούσιες σε C, «knockout studies»-Μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα, «sequence specific»-σχετίζονταν με την αλληλουχία, «DNA damage signal»-σήμα βλάβης του DNA, «G-quadruplexes»-G-δομές τετραπλής έλικας, «hoogsteen hydrogen bonds»-δεσμοί υδρογόνου τύπου Hoogsteen, «rate-limiting component»-περιορίζει τη δραστηριότητα της τελομεράσης. Πιο συγκεκριμένα απέδωσα τους όρους «C-rich complementary sequences», «knockout studies», «G-quadruplexes», «rate-limiting component», «hoogsteen hydrogen bonds»-δεσμοί

υδρογόνου τύπου Hoogsteen επεξηγηματικά εφόσον δεν υπάρχει κάποια ακριβής απόδοση και επιπλέον περιέχουν λέξεις οι οποίες δεν μπορούν να αποδοθούν μονολεκτικά.

Υπάρχουν όμως που οι όροι αυτοί αποδίδονται αυτολεξεί ως νεολογισμοί από τα αγγλικά είτε διότι προέρχονται από τα ελληνικά είτε ως μεταφραστικά δάνεια. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι «six protein subunit complex» σύμπλεγμα έξι πρωτεϊνικών υπομονάδων, «heterodimer complex»-ετεροδιμερές σύμπλοκο, «coplanar structure»-επίπεδη δομή, «tetra substituted naphthalenediamide»-τετρα-υποκατεστημένη ναφθαλενοδιαμίνη, «ribonucleoprotein holoenzyme complex»-ριβονουκλεοπρωτεϊνικό ολοενζυμικό σύμπλοκο, «synthesized strand translocation»-συνθετική μετατόπιση κλώνου, «tumor suppressor alleles»-ογκοκατασταλτικά αλληλόμορφα, «crossroad pathways»-σταυροδρόμια, «wnt pathway»-σηματοδοτικό μονοπάτι wnt, «gestational age»-ηλικία κύησης, «canonical function»-κανονική λειτουργία, «broad-spectrum cancer therapy agent»- παράγοντας ευρέος φάσματος θεραπείας του καρκίνου. Στο σύμπλοκο «single stranded 3' overhang» (μονόκλωνο 3' άκρο) παρατηρούμε ότι το «single stranded» αποδόθηκε στα ελληνικά μονολεκτικά ως μονόκλωνο το ίδιο και με τον όρο «tumor suppressor» ως ογκοκατασταλτικά αλληλόμορφα. Ο όρος «tetra substituted naphthalenediamide» αποδόθηκε αυτολεξεί ως τετρα-υποκατεστημένη ναφθαλενοδιαμίνη. Η ουσία αυτή δεν υπήρχε σε παράλληλα κείμενα ούτε σε κάποιο λεξικό παρόλα αυτά μας διευκολύνει το γεγονός ότι προέρχεται από τα ελληνικά. Ο όρος «de novo» τον απέδωσα ως «εκ νέου» και δεν το διατήρησα διότι δεν θεωρώ ότι η συγκεκριμένη λατινογενής φράση είναι τόσο διαδεδομένη στα ελληνικά σε σχέση με άλλες.

Μεταφορές

Παρόλο που το παρόν κείμενο αποτελεί ένα τεχνικό κείμενο δεν σημαίνει ότι δεν εντοπίζουμε τη συνυποδηλωτική χρήση της γλώσσας. Για παράδειγμα εντοπίζουμε μεταφορές κυρίως στην εισαγωγή και στον επίλογο για να τονιστεί η σημασία του αντικειμένου που έχει μελετηθεί. Οι φράσεις «has offered new insights», «unravel the crossroad», «marks an endpoint», «play a key role» αποτελούν ποιητική λειτουργία της γλώσσας κι έχουν αποδοθεί ως «έριξε φως», «ξεδιπλώνουν τα σταυροδρόμια», «σηματοδοτεί το τέλος», «παίζει βασικό ρόλο».

Πραγματολογικό επίπεδο

Ένας μεταφραστής προσβλέποντας στην κατανόηση και τον καθορισμό του επικοινωνιακού σκοπού, καλείται να αναλύσει διάφορες παραμέτρους (Μπατσαλιά, 2001-2003, σελ. 283). Μια από αυτές τις παραμέτρους είναι και η πραγματολογική διάσταση, η οποία βρίσκεται στο κέντρο κατά την μεταφραστική διαδικασία ειδικών κειμένων. Μάλιστα, τέτοια κείμενα αποκαλούνται συχνά ως «πραγματολογικά κείμενα» επειδή επιτελούν κυρίως αναφορική λειτουργία (Scarpa, 2019). Βέβαια ο κύριος στόχος είναι να γεφυρωθούν οι αποστάσεις των εννοιών από την μια γλώσσα στην άλλη ο οποίος στα τεχνικά κείμενα είναι πιο εφικτός σε σχέση με άλλα ειδικά κείμενα. Η ομοιογένεια και η καθολικότητα τέτοιων κειμένων διευκολύνουν σε μεγάλο

βαθμό το έργο του μεταφραστή αλλά και επιτυγχάνεται ισοδυναμία. Ένα όμως ζήτημα το οποίο παραμένει, αποτελεί η ασάφεια και η ακρίβεια του ζεύγους της αγγλικής και της ελληνικής (Vagueness-specificity variable) (Sidiropoulou, 2019). Η δυσκολία επιλογής ή του οριστικού ή αόριστου άρθρου από τους μεταφραστές της ελληνικής δημιουργεί ζητήματα κυρίως νοηματικά στο ΚΣ. Στην συγκεκριμένη περίπτωση θεώρησα καταλληλότερο να χρησιμοποιήσω περισσότερο το οριστικό άρθρο βασιζόμενη όμως στο συγκεκριμένο και στο ΚΠ.

Επαναληψιμότητα

Η συνέπεια είναι καθοριστική στην αξιοπιστία ενός επιστημονικού κειμένου και ειδικότερα της ορολογίας. Σε διάφορα σημεία κυρίως στα κείμενα που επεξηγούσαν τις εικόνες υπήρχε επαναληψιμότητα με το κείμενο έτσι ώστε να υπάρχει αμεσότητα για την καλύτερη κατανόηση των διαφόρων θεματικών.

Επίλογος

Εν κατακλείδι, η μετάφραση ενός τεχνικού κειμένου δεν είναι μια μηχανική διαδικασία ή ένα ζήτημα απλώς εύρεσης της ορολογίας. Το καθήκον ενός μεταφραστή είναι η εκπλήρωση του σκοπού του ΚΣ (στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι ίδιος με αυτόν του ΚΠ). Οι δυσκολίες και οι προκλήσεις είναι πολλές αλλά συγκεκριμένες. Η ελληνική παρουσιάζει ελλείψεις ως προς την απόδοση εννοιών λόγω της ισχύς της αγγλικής. Ένας μεταφραστής επιπλέον οφείλει να λάβει υπόψη διάφορες παραμέτρους, όπως το ύφος την πραγματολογία, το συγκεκριμένο και το περικείμενο, τις νόρμες και τις συμβάσεις της γλώσσας-στόχου βρίσκοντας συναφείς λύσεις ως προς την μετάφραση ενός τέτοιου κειμένου.

ΓΛΩΣΣΑΡΙ ΟΡΩΝ

ΟΡΟΣ	ΣΗΜΑΣΙΑ	ΠΗΓΗ
τελομερές	Τα ακραία τμήματα των χρωμοσωμάτων.	https://www.drtsoukalas.com/analisi_telomeron-sa-8.html
τελομεράση	Ένα ένζυμο που αναστέλλει τη συρρίκνωση των τελομερών.	https://www.drtsoukalas.com/to_enzimo_tis_athanasias-su-81.html
τελόσωμα/σελτερίνη	Ένα εξαμερές σύμπλοκο πρωτεϊνών.	https://acta.hms.org.gr/wp-content/uploads/2019/01/5-26.pdf
κυτταρική γήρανση	Η διακοπή του κυτταρικού κύκλου και η μη αναστρέψιμη διακοπή της πολλαπλασιαστικής ικανότητας του κυττάρου, ενώ παραμένει μεταβολικά ενεργό.	https://www.msc.biochemistry.chem.upatras.gr/attachments/article/47/%CE%93%CE%9D%CE%A9%CE%A1%CE%99%CE%9C%CE%99%CE%91%20%CE%9C%CE%95%20%CE%A4%CE%97%CE%9D%20%CE%9A%CE%A5%CE%A4%CE%A4%CE%91%CE%A1%CE%99%CE%9A%CE%97%20%CE%93%CE%97%CE%A1%CE%91%CE%9D%CE%A3%CE%97.pdf
όριο του Hayflick	Ο αριθμός των διαιρέσεων που μπορούν να πραγματοποιήσουν τα κύτταρα και ο οποίος προσδιορίζει τη διάρκεια ζωής μας.	https://www.drtsoukalas.com/to_enzimo_tis_athanasias-su-81.html
θραύσεις διπλής έλικας	Οι θραύσεις διπλής έλικας είναι οι βλάβες στο DNA οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε χρωμοσωμική αστάθεια.	https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/18600
αντίστροφη μεταγραφάση (hTERT)	Η αντίστροφη μεταγραφάση είναι ένζυμο (πρωτεϊνικής φύσεως), το οποίο απομονώθηκε από RNA-ιούς και συγκεκριμένα ρετροϊούς, που μπορεί να συνθέσει το DNA χρησιμοποιώντας ως καλούπι το RNA του ιού κατά τη διαδικασία της αντίστροφης μεταγραφής.	https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BD%CF%84%CE%AF%CF%83%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%B7_%CE%BC%CE%B5%CF%84%CE%B1%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AC%CF%83%CE%B7
εναλλακτικός μηχανισμός επιμήκυνσης τελομερών των	Ένας μηχανισμός που διατηρεί το μήκος των τελομερών και ρυθμίζει τον μεταβολισμό τους.	https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/2879269/theFile
κιλοβάση	Η κιλοβάση (kb) είναι μια μονάδα μέτρησης στη μοριακή βιολογία ίση με 1.000 ζεύγη βάσεων DNA ή RNA. Επιπλέον περιγράφει το μήκος ενός μορίου.	http://archive.eclass.uth.gr/eclass/modules/document/file.php/SEYC147/%CE%94%CE%B9%CE%B1%CE%BB%CE%AD%CE%BE%CE%B5%CE%B9%CF%82%20%CE%9C%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%AC%CF%84%CE%BF%CF%82/%CE%95%CE%99%CE%A3%CE%91%CE%93%CE%A9%CE%93%CE%97%20%20%CE%A3%CE%A4%CE%97%CE%9D%20%20%CE%9C%CE%9F%CE%A1%CE%99%CE

		E%91%CE%9A%CE%97%20%20%CE%9C%CE%99%CE%9A%CE%A1%CE%9F%CE%92%CE%99%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%91.pdf
μεταγραφικοί παράγοντες ETS	Ο μεταγραφικός παράγοντας Ets-2 είναι μέλος της οικογένειας Ets, μιας οικογένειας συντηρημένων γονιδίων, που συμμετέχουν στη μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων και εμπλέκονται σε βασικές βιολογικές διεργασίες, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μίτωση, την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, την απόπτωση και τη ρύθμιση της ανοσίας.	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/10862/1/%CE%94%CE%AC%CE%B2%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%BF%CF%85%20%CE%A0%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CE%B3%CE%B9%CF%8E%CF%84%CE%B1.pdf
υποκινητής TERT	Ο υποκινητής του γονιδίου TERT ελέγχει την έκφραση της αντίστροφης μεταγραφάσης TERT, η οποία αποτελεί την κινητήρια μηχανή της ριβονουκλεϊνικής πρωτεΐνης τελομεράσης.	https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/el/browse/2940207
γονίδιο TERC	Αποτελεί συστατικό της τελομεράσης και εξασφαλίζει την καταλυτική δραστηριότητα της τελομεράσης.	https://repo.lib.duth.gr/jspui/bitstream/123456789/12743/1/KouliP_2019.pdf
ανευπλοειδία	Η ανευπλοειδία είναι μια αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία στην οποία υπάρχει ένα επιπλέον ή ένα λιγότερο χρωμόσωμα.	https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BD%CE%B5%CF%85%CF%80%CE%BB%CE%BF%CE%B5%CE%B9%CE%B4%CE%AF%CE%B1

ΓΛΩΣΣΑΡΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ

ΑΚΡΩΝΥΜΙΟ	EN	EL
TMM	telomere maintenance mechanism	μηχανισμός συντήρησης τελομερών
DSB	Double-stranded breaks	θραύσεις στη διπλή έλικα/διπλής έλικας
ATM	Ataxia-telangiectasia mutated	μεταλλαγμένη κινάση αταξία- τηλεαγγειεκτασία
PARP1	Poly (ADP-ribose) polymerase 1	πολυμεράση 1 της πόλυ-(ADP-ριβόζης)
hTERT	human reverse transcriptase	αντίστροφη μεταγραφάση (hTERT)
hTR	human telomerase RNA	RNA της τελομεράσης
TERC	Telomerase RNA component	συστατικό του RNA της τελομεράσης
ROS	Reactive Oxygen Species	δραστικές μορφές οξυγόνου

ALT	Alternate Lengthening of the Telomeres	εναλλακτικός μηχανισμός επιμήκυνσης των τελομερών
ABPs	ALT-associated promyolytic leukemia bodies	σώματα οξείας προμυελωτικής λευχαιμίας
HCC	hepatocellular carcinoma	ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	φωσφατάση και ομόλογο τενσίνης
kb	kilobase	κιλοβάση
bps	base pairs	ζευγών βάσεων
ETS	E-twenty-six transcription factors	μεταγραφικοί παράγοντες ETS
TRF1 and TRF2	telomeric repeat binding factors	τελομερικός παράγων πρόσδεσης 1 και 2
POT1	protection of telomeres	POT1 (προστασία του τελομερούς)
RAP1	transcription repressor/activator protein 1	RAP1 (μεταγραφικός καταστολέας / ενεργοποιητής πρωτεΐνης 1)
TIN2	TRF1 interacting protein 2	TIN2 (TFR1 αλληλεπιδρούσα πυρηνική πρωτεΐνη 2)
TPP1	POT1 and TIN2-organizing protein	TPP1 (πρωτεΐνη οργάνωσης POT1 και TIN2)
ccRCC	Clear cell retinal cell carcinoma	καθαρό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Βιβλιογραφία και αναφορές

- Κεντρωτής, Δ. Γ. (1996). Θεωρία και πράξη της μετάφρασης. Αθήνα : Διάυλος
- Κεραμίδας, Σ. Γ. (2015), Ζητήματα ορολογίας στην τεχνική μετάφραση. Αθήνα : Διάυλος
- Μπατσαλιά, Φ. (2001-2003), ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΓΛΩΣΣΟΛΟΓΙΑ, Παρουσία, ΙΕ-ΙΣΤ΄, Αθήνα, σελ. 279-291
- Baker, M. (2001). In other words, A coursebook on Translation. Routledge. London and New York.
- Krein-Kühle M. (2003). Equivalence in Scientific and Technical Translation: A Text-in-Context-based Study. PhD thesis, Salford, UK: University of Salford.
- Munday, J. (2004). Μεταφραστικές σπουδές: θεωρίες και εφαρμογές. Μεταίχμιο. Αθήνα.
- Nord, C. (2014). Η μετάφραση ως στοχευμένη δραστηριότητα : εισαγωγή στις λειτουργικές προσεγγίσεις. (Μετάφραση, προσαρμογή Γραμμενίδης Σ. Π.). Διάυλος. Αθήνα.
- Nord, C. (1991). Text analysis in translation: Theory, methodology, and didactic application of a model for translation-oriented text analysis. Amsterdam: Rodopi.
- Reiss, K. (2014). Translation Criticism- Potentials and Limitations: Categories and Criteria for Translation Quality Assessment. Hoboken: Taylor and Francis.
- Tipton, R., & Desilla, L. (2019). The Routledge Handbook of Translation and Pragmatics (Routledge Handbooks in Translation and Interpreting Studies) (1st ed.). Routledge, Chapter 14 Vagueness-specificity in English-Greek Scientific Translation, Maria Sidiropoulou, Chapter 15 Pragmatic Aspects of Scientific and Technical Translation, Federica Scarpa.

Παράλληλα κείμενα

- GUMBINGER ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ-ΤΗΛΕΜΑΧΟΣ-ΚΩΣΤΑΣ, (2018). Μεταλλάξεις του υποκινητή της τελομεράσης στον καρκίνο του θυρεοειδούς στον Ελληνικό πληθυσμό, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- NUSSBAUM, L. R., MCINNES, R. R., HUNTINGTON, W. F. (2011). ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ (THOMPSON AND THOMPSON), ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
- ΕΥΜΟΡΦΟΠΟΥΛΟΥ Θ. (2019). Διερεύνηση της δομής και της λειτουργίας των τελομερών στη νεοπλασία, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, <https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/50159/18744.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ΚΑΤΣΙΦΑ Α. (2005). ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΥΤΙΚΗΣ ΥΠΟΜΟΝΑΔΑΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ (hTERT) ΣΕ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ C, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Κορδίνας, Β. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ, <https://acta.hms.org.gr/wp-content/uploads/2019/01/5-26.pdf>

Κορδίνας, Β. (2012). ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΕ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕ ΆΛΛΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Κυριακού Η. (2016). Ανάπτυξη μεθόδων ανάλυσης DNA / RNA, Πανεπιστήμιο Πατρών, <https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/handle/10889/11194>

Ρούκος Β. (2007). Μελέτη του παράγοντα αδειοδότησης Cdt1 και του αρνητικού του ρυθμιστή Geminin σε αποπτωτικά κύτταρα, Πανεπιστήμιο Πατρών.

Ρουσσίδης, Α. Ε. (2010). Βιοχημική, κυτταρική και μοριακή μελέτη της έκφρασης και της ενδοκυττάριας σηματοδότησης των υποδοχέων c-Kit και PDGF-R στον καρκίνο του μαστού. Αξιολόγηση του ως πιθανοί στόχοι μοριακής θεραπείας και δράση του μοριακού αναστολέα STI571, Πανεπιστήμιο Πατρών, <http://hdl.handle.net/10889/3390>

Σταματιάδη Μ. (2016). Μελέτη πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων ανθρώπινης αγγειογενίνης με μεθόδους πρωτεομικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΤΣΙΟΜΗΤΑ Σ. (2018). Διερεύνηση του ρόλου του Μεταγραφικού Παράγοντα Ets2 Repressor Factor (ERF) κατά την ωρίμανση και ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Τσουκαλάς Δ. (2009). Το Ένζυμο της Αθανασίας, από την ηλεκτρονική του ιστοσελίδα.

Τσουκαλάς Δ. (2009). Ανάλυση Τελομερών, από την ηλεκτρονική του ιστοσελίδα.

Ιστογραφία

IATE («Interactive Terminology for Europe» – Διαδραστική ορολογία για την Ευρώπη)-ορολογική βάση δεδομένων της ΕΕ.

Wordreference- Αγγλοελληνικό διαδικτυακό λεξικό

Glosbe-Αγγλοελληνικό διαδικτυακό λεξικό

Linguee- Αγγλοελληνικό διαδικτυακό λεξικό

ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ Ι. Γ. (2005), Αγγλοελληνικό ελληνοαγγλικό λεξικό των ιατρικών όρων, ιατρικές εκδόσεις ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΡΑΣ.