

Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤

郝思雨, 于景翠

■背景资料

端粒是位于真核细胞线性染色体末端, 起保护作用的帽状结构, 由端粒DNA和端粒蛋白组成, 具有维持染色体稳定等多种功能。端粒蛋白包括端粒结合蛋白(与DNA双链连接)和端粒相关蛋白, 端粒结合蛋白的主要成分是Shelterin复合体, 他们相互联系构成复杂的蛋白网络, 与端粒酶及端粒延长替代机制(ALT机制)一起共同参与了端粒的调节。

郝思雨, 于景翠, 哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心 黑龙江省哈尔滨市 150081

郝思雨, 主要从事胃癌细胞中双微体与端粒关系方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 31171227

作者贡献分布: 本文综述由郝思雨完成; 于景翠负责审校。

通讯作者: 于景翠, 教授, 150081, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心。

yujingcui60@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-08-07 修回日期: 2012-10-21

接受日期: 2012-11-07 在线出版日期: 2012-11-18

Shelterin complex and digestive system tumor

Si-Yu Hao, Jing-Cui Yu

Si-Yu Hao, Jing-Cui Yu, Scientific Research Center, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of China, No. 31171227

Correspondence to: Jing-Cui Yu, Professor, Scientific Research Center, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. yujingcui60@yahoo.com.cn

Received: 2012-08-07 Revised: 2012-10-21

Accepted: 2012-11-07 Published online: 2012-11-18

Abstract

The Shelterin complex is the crucial components of telomere binding proteins. The regulation of this complex, together with telomerase and the alternative lengthening of telomeres (ALT mechanism), plays a critical role in maintaining telomere functions. Telomeres are DNA-protein complexes that contain short repeat sequences added on to the ends of chromosome by the telomerase for protecting the ends of chromosome and preventing chromosome fusion. The loss of protective function of telomeres is closely related to genome instability, and this is the molecular basis for tumor development. Thus, telomeres play key roles in the process of malignant tumor development. Many studies have shown that telomere binding proteins are associated with gastric, colorectal and liver cancers, and other digestive system tumors. This review will focus on the role of the shelterin complex in digestive system neoplasms to provide an insight into prevention and targeted therapy of these malignancies.

■同行评议者

刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学

Key Words: Shelterin complex; Digestive system tumor; Telomere binding protein

Hao SY, Yu JC. Shelterin complex and digestive system tumor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(32): 3124-3129

摘要

Shelterin复合体是端粒结合蛋白的核心成分, 他的复杂调控与端粒酶、端粒延长替代途径(ALT机制)在保护端粒功能中发挥重要的作用。端粒是包含一段重复序列的DNA-蛋白复合体, 通过端粒酶募集到染色体末端, 稳定染色体末端, 从而防止染色体融合。端粒的保护与基因组的稳定密不可分, 而基因组的不稳定是肿瘤形成的分子基础。目前, 恶性肿瘤已成为危害人类健康的主要疾病, 其中消化系恶性肿瘤的发病率和死亡率均位居前列。许多研究表明端粒结合蛋白在胃癌、大肠癌和肝癌等消化系肿瘤中发挥重要作用。本文着重总结Shelterin复合体在消化系恶性肿瘤中的作用, 为消化系恶性肿瘤的预防及靶向治疗提供重要依据。

关键词: Shelterin复合体; 消化系肿瘤; 端粒结合蛋白

郝思雨, 于景翠. Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3124-3129

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3124.asp>

0 引言

Shelterin复合体、附属因子和端粒酶共同构成了端粒结合蛋白, 其中Shelterin复合体是核心, 与端粒双链相结合维持端粒的稳定。端粒(telomere)是染色体末端的帽状结构, 由端粒结合蛋白和6个简单的重复DNA序列(5'-TTAGGG-3')组成, 其主要功能是防止染色体降解、融合并稳定染色体末端, 从而维持基因组的稳定性^[1]。目前保护端粒功能的途径主要是维持端粒长度即端粒酶^[2]和端粒延长替代途径(ALT机制)^[3,4], 但Brault等^[5]在研究中发现, 还有另外一种或几种

在端粒酶活性存在的情况下, 由端粒功能障碍引起的以重组为基础的端粒维持途径. 可见, 除了端粒长度之外, 端粒结构的破坏也会引起端粒功能障碍, 而端粒结构和功能的维持与Shelterin复合体密切相关. Shelterin复合体除了与一系列附属因子, 如TANK1、PINX1、Apollo、DNAPKcs、KU70/80、ERCC1/XPF等共同作用发挥复杂的端粒结构保护机制之外, 还与端粒酶相互作用调节端粒长度、维持端粒结构稳定, 并参与端粒酶调控、肿瘤耐药等过程. 肿瘤细胞正是通过这些复杂的机制维持端粒功能的完整性, 从而抵抗衰老达到永生化.

1 Shelterin复合体的结构和功能

正常情况下, 端粒DNA双链的3'突出端会形成环状回插入自身双链内部, 使DNA双链整体形成T-环(T-loop)、3'突出端单链形成D-环(D-loop)^[6], 二者与Shelterin复合体共同稳定端粒的结构. Shelterin复合体主要由6个核心蛋白组成: TRF1(telomeric repeat binding factor 1, 或TERF1)、TRF2(telomeric repeat binding factor 2, 或TERF2)、POT1(protection of telomeres protein 1)、TIN2(或TINF2)、RAP1(repressor-activator protein 1, 或TERF2IP)以及TPP1(TINT1, PTP或PIP1)^[7,8]. TRF1与TRF2直接与DNA双链相连, 是维持端粒稳定的关键因子; TIN2能同时结合到TRF1和TRF2上, 在2个分子之间架桥; 然后TIN2募集TPP1, 并通过与TPP1蛋白-蛋白相互作用募集POT1, 有报道显示POT1-TPP1复合体在端粒延长期间可以作为端粒酶加工因子^[9]还可以招募端粒酶^[10]; POT1能通过2个N-末端OB折叠结合端粒悬突, 与TTAGGG单链重复序列相连; 第6个Shelterin复合体成分RAP1以1:1络合于TRF2^[11]. 缺乏RAP1对于端粒的帽样作用无重要影响, 但却增强了端粒的重组和脆性^[12]. 最近研究表明RAP1在转录调节中也发挥一定作用^[12,13]. Diotti等^[14]提出Shelterin复合体在酶的调节上可能具有双重作用, 一种是通过蛋白计数机制的抑制作用(由POT1高度占领3'突出端妨碍其与端粒酶结合); 另一种是通过招募端粒酶到端粒上.

Shelterin复合体还会募集大量的附属因子到端粒上, 他们对于端粒来说虽然不是特异性的, 但是对于维持整个基因组的稳定, 发挥着重要作用. 如: TANK1、PINX 1、Apollo、PNUTS和MCPH 1、ORC复合体、MRN、KU70/80、ERCC1/XPF、WRN和BLM RecQ解旋酶、

FEN-1、SLX4和Mus81等^[14,15]. 其中大多数因子我们仅了解到他们能与Shelterin复合体相互作用, 具体机制尚不明确. 但是, 已经确定Shelterin复合体可以通过瞬时募集附属因子对端粒功能发挥作用, 这些因子作为装配平台与端粒的某些功能相关^[14]. 虽然已经确定了某些分子间的相互作用, 但是这些附属因子募集到端粒上的调节机制还是未知的. 例如, MRN复合物(Mre11-Rad50-NBS1)与重组、端粒悬突加工及端粒长度控制有关, 此复合物通过TRF2募集到端粒上^[16-19]. TRF2也可瞬时募集对于加工端粒、恢复悬突十分重要的一种核酸酶-Apollo^[20]. 与大多数Shelterin复合体附属因子不同, TANK1是核蛋白, 与TRF1连接并相互作用有助于端粒长度的维持^[21]. 还有实验表明KU70与TRF2相互作用^[22], KU80与TRF1相互作用^[23]以及在端粒酶阴性细胞中NBS1与TRF1共定位于PML小体等^[24]. 总之, Shelterin复合体构成了一个复杂的平台, 在这个平台上的相关因子动态结合, 介导染色体末端的保护和复制^[14].

2 Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤

消化系统包括食管、胃、肠、肝、胆、胰以及腹膜、肠系膜、网膜等脏器. 在我国, 胃癌和肝癌病死率在恶性肿瘤病死率中分别位于第2和第3位, 近年来大肠癌和胰腺癌发病率上升趋势也十分明显.

2.1 胃癌 胃癌的发生是一个多基因变化、多因素参与和多阶段发生的复杂过程. Shelterin复合体中各成分通过彼此间的相互作用影响端粒功能, 促进胃癌发生. Hu等^[25]在10例正常胃黏膜、15例癌前病变、20例胃癌患者(淋巴结转移癌5例)中发现: 在癌前病变和胃癌中端粒长度明显缩短, 端粒长度与Shelterin复合体TRF1/TRF2/TIN2/TERT及附属因子KU70的表达量成反比, TRF1/TRF2/TIN2在胃癌和癌旁组织中的表达量明显高于正常黏膜; TERT/KU70的表达在胃癌中最高, 癌旁次之, 正常黏膜最低, 并出现附属因子BRCA1转移(正常胃黏膜中, BRCA1定位于细胞核而在癌前病变和胃癌组织中BRCA1定位于细胞质), 表明Shelterin复合体TRF1/TRF2/TIN2/TERT/KU70过表达与BRCA1转移的共同作用缩短了端粒长度, 有助于胃癌的多阶段致癌. 另外, 在胃癌中一些附属因子与Shelterin复合体或端粒酶也相互影响. 如TANK1是TRF1的附属因子, 有研究表明: 在不影响端粒

■研发前沿

端粒可以保持染色体的完整性, 并可使肿瘤细胞得到永生, 因此一直是研究的热点. 但研究大多针对于维持端粒长度的端粒酶, 端粒酶是目前已知的广谱肿瘤分子标志物, 以端粒酶为靶点的抗肿瘤治疗多数引起了耐药机制, 那么针对端粒长度之外的其他因素显得日趋重要. 作为稳定端粒结构的重要成分, Shelterin复合体从端粒结构层面, 目前已经被更多的专家学者所重视.

■相关报道

有研究介绍介绍了shelterin复合体6个蛋白组分的结构及功能,并且还将主要的双链结合蛋白TRF1/TRF2与相关附属因子的相互作用也做了详尽的说明。

酶活性的情况下,抑制TANK1可以协同端粒酶抑制剂共同缩短端粒长度。由于TRF1与TANK1是相互抑制的,当TANK1受到抑制时,TRF1相应增高,导致端粒酶与端粒的结合降低使端粒缩短,所以TRF1是不依赖端粒酶的端粒长度负性调节因子^[26]。TANK1除了可以通过调节端粒酶活性延长端粒外,他的表达还与肿瘤的组织学分化和肿瘤分期相关,并被认为是可以作为胃癌的生物学指标,为肿瘤治疗提供靶点^[27]。MRE11复合体(MRE11, RAD50, NBS1)是DNA双链断裂修复的重要因子,他也具有调节端粒长度的功能。Matsutani等^[28]在20例胃癌组织中发现,与非癌组织相比MRE11、RAD50、NBS1、Sir2和RAP1高表达率分别占65%、70%、80%、60%和65%,并且在TRF1高表达的样本中MRE11表达量比TRF1低表达的样本要高,同样在TRF2高表达的样本中MRE11、NBS1和RAP1的表达量也比TRF2低表达的样本中高。结果表明胃癌中TRF1/TRF2的高表达也许需要大量的MRN11复合体和RAP1;通过Shelterin复合体和DNA双链断裂修复蛋白调节端粒长度和端粒末端结构在细胞永生中发挥重要作用。

Shelterin复合体成分TRF2与胃癌的发生及耐药密切相关,TRF2可直接与DNA双链相连。Dong等^[29]在对30例胃癌和相应的非胃癌组织的研究中发现:与非胃癌组织相比,胃癌组织中的TRF2表达明显增高,并且TRF2的甲基化形式分别占正常胃组织和胃癌组织的60%和20%,低甲基化与TRF2表达增高显著相关,推测TRF2在胃癌组织中的上调与其低甲基化关系密切,可能在胃癌的发病机制中发挥重要作用。Gao等^[30]对36例胃癌组织和邻近正常组织中的TRF2表达进行对比分析,发现TRF2的表达与肿瘤大小相关:肿瘤越大TRF2表达量越高,反之亦然。此外,在肿瘤细胞耐药性研究中,Ning等^[31]证明与DNA损伤应答的早期类似,化疗或放疗诱发的DNA双链断裂可增加TRF2表达,从而抑制ATM介导的DNA损伤应答网络的激活,由此推测TRF2除了是端粒结合蛋白之外,还可能是一个普遍的DNA修复因子。用阿霉素和依托泊苷处理的多重耐药胃癌细胞发现端粒长度增加,然而药物处理本身没有影响到端粒长度。耐药之后,端粒酶活性和TRF2表达增高,TRF2抑制依赖ATM途径的DSB应答的基因,用RNAi抑制耐药细胞TRF2的表达,则部分逆转了他的耐药表型。三氧化二砷(As_2O_3)是一种抗肿瘤药物,Zhang等^[32]用

As_2O_3 处理胃癌MGC803细胞发现:TRF1/TRF2/P53表达量上调(但并未出现端粒长度缩短和端粒酶抑制现象)以及细胞的G₂/M期抑制和凋亡;流式细胞仪分析表明TRF1和TRF2的上调与 As_2O_3 的氧化应激反应相关;作者认为由 As_2O_3 引发的细胞生长抑制和凋亡涉及到一个新的通路,该通路通过改变端粒状态直接导致P53的活化,这不同于之前的T-loop结构保护端粒的观点,但其中TRF1和TRF2发挥的作用不容小觑。总之,TRF2在DNA损伤应答中扮演重要角色,在胃癌的发生发展中起重要作用,并且涉及到胃癌细胞耐药机制。

Shelterin复合体成分POT1是胃癌发生发展过程中的关键因子。POT1是结合在端粒3'突出端的蛋白质,有2个主要功能:(1)调节端粒酶的募集;(2)保护3'突出端使其免受降解或DNA修复所导致的缩短^[33,34]。Kondo等^[35]使用端粒酶抑制剂AZT处理胃癌细胞(MKN28/MKN74)中发现POT1受抑制后端粒长度缩短、3'突出端信号减弱、后期桥频率增加,提示POT1在保护端粒中也发挥重要作用。利用RT-PCR检测胃癌组织,发现POT1表达水平随肿瘤恶性程度的升高而增高,III-IV期胃癌中POT1表达高于I-II期,因此认为POT1可能在晚期胃癌中参与了端粒保护。Gao等^[30]也支持这种观点,利用RT-PCR检测36例胃癌组织和邻近正常组织中发现POT1的表达在有淋巴结转移的胃癌组织中明显增高,而且POT1表达与端粒酶活性呈正相关。关于胃癌中POT1表达和临床病理的关系存在争议。Fujii等^[36]免疫组织化学结果表明:III-IV期胃癌中POT1表达低于I-II期,POT1表达低的患者其胃癌进展的风险也大大增加,但他们仍然肯定了POT1在维持端粒长度中的重要作用,抑制POT1将导致端粒功能失调。此外,Ning等^[37]在胃癌BGC803细胞中使用siRNA干扰技术(RNAi)沉默POT1基因,结果导致了多核巨细胞的增加以及细胞增殖和集落形成能力的降低、细胞衰老凋亡、端粒长度缩短、TRF1表达量上调和TRF2/TANK1/TERT表达量下调等一系列细胞生存能力降低的现象。Wan等^[38]利用RNAi干扰胃癌SGC7901细胞的POT1基因,促进了细胞凋亡,抑制了细胞的扩增和侵略表型,并且PinX表达上调、TERT表达下调,这也进一步说明POT1与端粒酶之间的正相关关系。POT1可能是良好的细胞特异性端粒长度检测指标,也许会成为胃癌发生发展的生物学标志以及诊断治疗的新靶点。

2.2 大肠癌与肝癌 Shelterin复合体的调节在大肠癌及肝癌的发生、发展及预后中发挥重要作用。Hastie等和Kim等^[39,40]首次报道大肠癌与肺癌样本相比端粒缩短, 并且80%的结肠癌患者显示端粒酶活性, 但是具有较高端粒酶活性的结肠癌患者常常预后较差^[41]。Garcia-Aranda等^[42]在91例结肠癌样本中研究也发现: 大多数样本具有端粒酶活性, 这些样本中端粒较长且预后较差。相反, 过表达TRF1的样本端粒长度较短, 这些患者有较好的临床病程, 并且TRF1/TRF2/TIN2在结肠癌中mRNA表达水平明显增高。Da-Silva等^[43]在对溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的对比中得出: TRF2 mRNA水平降低与溃疡性结肠炎病程延长有关, 其结果可导致染色体不稳定和结肠癌风险, 而4, 5-对氨基水杨酸钠在治疗溃疡性结肠炎中可以通过增加RAP1/TRF2/TIN2的表达, 稳定RAP1/TRF2/TIN2亚复合体, 提供更好的端粒动力学, 也揭示了5-对氨基水杨酸钠临床治疗有效性的机制。在我国, 80%以上肝癌是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的^[44]。肝癌的早期阶段常伴有端粒的缩短, 而端粒缩短引起的染色体不稳定正是HBV引起肝癌的一个重要因素。此外, TRF1/TRF2/TIN2的mRNA表达水平明显升高涉及到肝癌的多级致癌过程^[45,46], 其中TRF1在肝癌发生中似乎发挥着致癌和抑癌的双重作用^[47]。

Shelterin复合体成分POT1调节的3'突出端长度可能是大肠癌与肝癌治疗的新靶点。Kojima等^[48]用106例大肠癌和相应的非癌黏膜(noncancerous mucosa, NCM)样本作对比, 发现在大肠癌中, 除POT1之外的其他Shelterin复合体成分表达皆下调。端粒酶阳性肿瘤存活率分析显示3'突出端较短导致端粒酶失活的样本明显高于3'突出端未缩短而端粒酶有活性的样本。3'突出端与POT1相关, 端粒酶延长3'突出端受POT1调节, 可能有助于增加大肠癌的恶性潜能。由此, 认为端粒酶的活性不能充分代表大肠癌恶性增殖阶段的进程, 其他维持或恢复3'突出端的因素对于恶性程度的发生也是必要的。Lee等^[49]在41例HBV相关的肝细胞癌(hepatocellular carcinomas, HCCs)患者中标本以及邻近的非肝细胞癌组织中检测hTERT、POT1、TRF1和细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)的表达, 发现在端粒酶阴性的肝炎或肝硬化细胞中3'突出端的侵蚀与细胞分裂密切相关; 在端粒酶阳性的HCCs中, 改变3'突出端影响HBV相关肝癌的发生。TRF1、

TRF2和TIN2表达增高以及这些基因的上游调节与肝癌发生多级步骤中的端粒缩短联系紧密。也就是说, 与端粒长度相似, 3'突出端长度缩短是晚期肿瘤高发生率的一个关键因素, 那么与3'突出端结合并发挥稳定单链作用的POT1则显得尤为重要。

2.3 食管癌与胰腺癌 Hsu等^[50]研究74例食管鳞状细胞癌样本中的端粒酶活性和调节端粒限制性片段长度(terminal restriction fragment length, TRFL)相关基因的关系得出: 在食管癌组织中随着TRFL的逐渐缩短, TERT、TERC和TRF1合并调节端粒酶的表达。然而, 当端粒酶的表达被激活时, TRF1的表达被抑制, 以防止其干扰端粒酶结合, 但TRF2持续表达。因此, 推断除端粒长度之外, TRF2在食管癌细胞的衰老过程中也起着决定作用。而在胰腺癌中, Yajima等^[51]认为在调节端粒酶活性方面除了TERT之外, TRF1也发挥重要作用。

3 结论

Shelterin复合体作为端粒结合蛋白的核心成分, 在端粒保护方面越来越受到人们的重视。端粒维持基因组稳定的作用已经得到肯定, 肿瘤细胞会通过某种机制来维持自身端粒的稳定以达到永生。因此, 以端粒为目标的临床治疗成为肿瘤治疗的重要部分。端粒酶和ALT机制通过延长端粒长度来稳定端粒, 而在大多数(85%-90%)肿瘤细胞中是通过端粒酶活性发挥作用的。端粒酶是目前已知的广谱肿瘤分子标志物, 大多以端粒酶为靶点的抗肿瘤治疗引起了耐药机制, 那么针对端粒长度之外的其他因素显得日趋重要。端粒结合蛋白正是从另一个角度, 即端粒结构入手稳定端粒。目前的研究大多集中于维持端粒双链结构稳定的Shelterin复合体的6个成分TRF1/TRF2/POT1/TINT1/TINF2及其与附属因子间的相互作用。在消化系恶性肿瘤中, 端粒末端结构—可以形成T-loop结构的3'突出端, 所发挥的作用与端粒长度的维持同样重要, 维持端粒末端结构3'突出端稳定的POT1蛋白以及与其结合蛋白或附属因子间相互作用的研究前景十分广阔。此外, 虽然POT1-TPP1复合体有招募端粒酶的功能, 但POT1又能与3'突出端充分结合从而竞争性抑制其与端粒酶结合; TRF2可以在端粒酶受到抑制时继续发挥作用维持端粒长度等, 似乎暗示Shelterin复合体既可以在端粒酶存在的情况下通过辅助端粒酶或者与端粒酶相互

■创新盘点

本文着重总结Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤的联系, 并强调了双链结合蛋白TRF2和单链结合蛋白POT1在Shelterin复合体的结构以至消化系恶性肿瘤中发挥的重要作用, 以Shelterin复合体为目标进行靶向治疗也许可以避免端粒酶带来的耐药机制。

应用要点

Shelterin复合体与端粒酶相互作用维持端粒稳定,随着对Shelterin复合体研究的不断深入,他将成为有助于阐明肿瘤发生机制的新靶点,为相关研究提供方向和思路,为消化系统恶性肿瘤的诊断、治疗和预后提供强有力的理论基础。

竞争稳定端粒,又可以在缺少端粒酶的情况下起到稳定端粒作用,提示我们端粒酶与Shelterin复合体之间既是互补互助又是相互竞争的复杂关系。因此,随着对Shelterin复合体研究的不断深入,他和端粒酶在消化系统恶性肿瘤中作用的研究将有助于阐明肿瘤发生的机制,为消化系统恶性肿瘤的诊断、治疗和预后提供理论基础。

参考文献

- Rai R, Zheng H, He H, Luo Y, Multani A, Carpenter PB, Chang S. The function of classical and alternative non-homologous end-joining pathways in the fusion of dysfunctional telomeres. *EMBO J* 2010; 29: 2598-2610
- Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu J. The RNA component of human telomerase. *Science* 1995; 269: 1236-1241
- Wu XM, Tang WR, Luo Y. [ALT--alternative lengthening of telomere]. *Yi Chuan* 2009; 31: 1185-1191
- Cesare AJ, Griffith JD. Telomeric DNA in ALT cells is characterized by free telomeric circles and heterogeneous t-loops. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 9948-9957
- Brault ME, Autexier C. Telomeric recombination induced by dysfunctional telomeres. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 179-188
- Longhese MP, Anbalagan S, Martina M, Bonetti D. The role of shelterin in maintaining telomere integrity. *Front Biosci* 2012; 17: 1715-1728
- Sfeir A, de Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end-protection problem. *Science* 2012; 336: 593-597
- de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19: 2100-2110
- Wang F, Podell ER, Zaug AJ, Yang Y, Baciú P, Cech TR, Lei M. The POT1-TPP1 telomere complex is a telomerase processivity factor. *Nature* 2007; 445: 506-510
- Wang F, Lei M. Human telomere POT1-TPP1 complex and its role in telomerase activity regulation. *Methods Mol Biol* 2011; 735: 173-187
- Denchi EL. Give me a break: how telomeres suppress the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)* 2009; 8: 1118-1126
- Martinez P, Thanassoulas M, Carlos AR, Gómez-López G, Tejera AM, Schoeftner S, Dominguez O, Pisano DG, Tarsounas M, Blasco MA. Mammalian Rap1 controls telomere function and gene expression through binding to telomeric and extratelomeric sites. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 768-780
- Teo H, Ghosh S, Luesch H, Ghosh A, Wong ET, Malik N, Orth A, de Jesus P, Perry AS, Oliver JD, Tran NL, Speiser LJ, Wong M, Saez E, Schultz P, Chanda SK, Verma IM, Tergaonkar V. Telomere-independent Rap1 is an IKK adaptor and regulates NF-kappaB-dependent gene expression. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 758-767
- Diotti R, Loayza D. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus* 2011; 2: 119-135
- de Lange T. How shelterin solves the telomere end-protection problem. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2010; 75: 167-177
- Deng Y, Guo X, Ferguson DO, Chang S. Multiple roles for MRE11 at uncapped telomeres. *Nature* 2009; 460: 914-918
- Wu Y, Xiao S, Zhu XD. MRE11-RAD50-NBS1 and ATM function as co-mediators of TRF1 in telomere length control. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 832-840
- Zhu XD, Küster B, Mann M, Petrini JH, de Lange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. *Nat Genet* 2000; 25: 347-352
- Wang RC, Smogorzewska A, de Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres. *Cell* 2004; 119: 355-368
- Wu P, van Overbeek M, Rooney S, de Lange T. Apollo contributes to G overhang maintenance and protects leading-end telomeres. *Mol Cell* 2010; 39: 606-617
- Dynek JN, Smith S. Resolution of sister telomere association is required for progression through mitosis. *Science* 2004; 304: 97-100
- Song K, Jung D, Jung Y, Lee SG, Lee I. Interaction of human Ku70 with TRF2. *FEBS Lett* 2000; 481: 81-85
- Hsu HL, Gilley D, Galande SA, Hande MP, Allen B, Kim SH, Li GC, Campisi J, Kohwi-Shigematsu T, Chen DJ. Ku acts in a unique way at the mammalian telomere to prevent end joining. *Genes Dev* 2000; 14: 2807-2812
- Wu G, Lee WH, Chen PL. NBS1 and TRF1 colocalize at promyelocytic leukemia bodies during late S/G2 phases in immortalized telomerase-negative cells. Implication of NBS1 in alternative lengthening of telomeres. *J Biol Chem* 2000; 275: 30618-30622
- Hu H, Zhang Y, Zou M, Yang S, Liang XQ. Expression of TRF1, TRF2, TIN2, TERT, KU70, and BRCA1 proteins is associated with telomere shortening and may contribute to multistage carcinogenesis of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1407-1414
- Zhang H, Yang MH, Zhao JJ, Chen L, Yu ST, Tang XD, Fang DC, Yang SM. Inhibition of tankyrase 1 in human gastric cancer cells enhances telomere shortening by telomerase inhibitors. *Oncol Rep* 2010; 24: 1059-1065
- Gao J, Zhang J, Long Y, Tian Y, Lu X. Expression of tankyrase 1 in gastric cancer and its correlation with telomerase activity. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 685-690
- Matsutani N, Yokozaki H, Tahara E, Tahara H, Kuniyasu H, Kitadai Y, Haruma K, Chayama K, Tahara E, Yasui W. Expression of MRE11 complex (MRE11, RAD50, NBS1) and hRap1 and its relation with telomere regulation, telomerase activity in human gastric carcinomas. *Pathobiology* 2001; 69: 219-224
- Dong W, Wang L, Chen X, Sun P, Wu Y. Upregulation and CpG island hypomethylation of the TRF2 gene in human gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 997-1003
- Gao J, Zhang J, Long Y, Lu X. Expression of telomere binding proteins in gastric cancer and correlation with clinicopathological parameters. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011; 7: 339-345
- Ning H, Li T, Zhao L, Li T, Li J, Liu J, Liu Z, Fan D. TRF2 promotes multidrug resistance in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 950-956
- Zhang Y, Cao EH, Qin JF. Up-regulation of telomere-binding TRF1, TRF2 related to reactive oxygen species induced by As(2)O(3) in MGC-803 cells. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 1-9

- 33 Baumann P, Cech TR. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans. *Science* 2001; 292: 1171-1175
- 34 Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001; 106: 661-673
- 35 Kondo T, Oue N, Yoshida K, Mitani Y, Naka K, Nakayama H, Yasui W. Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 523-529
- 36 Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Oue N, Yasui W, Kuniyasu H. Protection of telomeres 1 protein levels are associated with telomere length in gastric cancer. *Int J Mol Med* 2008; 21: 599-604
- 37 Ning X, Yang S, Wang R, Zhang R, Guo L, Tie J, Cheng Y, Wang G, Wan S, Fang D. POT1 deficiency alters telomere length and telomere-associated gene expression in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 345-351
- 38 Wan SM, Tie J, Zhang YF, Guo J, Yang LQ, Wang J, Xia SH, Yang SM, Wang RQ, Fang DC. Silencing of the hPOT1 gene by RNA interference promotes apoptosis and inhibits proliferation and aggressive phenotype of gastric cancer cells, likely through up-regulating PinX1 expression. *J Clin Pathol* 2011; 64: 1051-1057
- 39 Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG, Thompson AM, Green DK, Allshire RC. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* 1990; 346: 866-868
- 40 Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-2015
- 41 Tatsumoto N, Hiyama E, Murakami Y, Imamura Y, Shay JW, Matsuura Y, Yokoyama T. High telomerase activity is an independent prognostic indicator of poor outcome in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2696-2701
- 42 Garcia-Aranda C, de Juan C, Diaz-Lopez A, Sanchez-Pernaute A, Torres AJ, Diaz-Rubio E, Balibrea JL, Benito M, Iniesta P. Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric-repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 541-551
- 43 Da-Silva N, Arasaradnam R, Getliffe K, Sung E, Oo Y, Nwokolo C. Altered mRNA expression of telomere binding proteins (TPP1, POT1, RAP1, TRF1 and TRF2) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 544-548
- 44 Zhai Y, Zhou G, Deng G, Xie W, Dong X, Zhang X, Yu L, Yang H, Yuan X, Zhang H, Zhi L, Yao Z, Shen Y, Qiang B, He F. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2006; 130: 2001-2009
- 45 Oh BK, Jo Chae K, Park C, Kim K, Jung Lee W, Han KH, Nyun Park Y. Telomere shortening and telomerase reactivation in dysplastic nodules of human hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2003; 39: 786-792
- 46 Zaugg RH, King LC, Klotz IM. Acylation of hemoglobin by succinylaldisalicylate, a potential crosslinking reagent. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 64: 1192-1198
- 47 Igarashi M, Suda T, Hara H, Takimoto M, Nomoto M, Takahashi T, Okoshi S, Kawai H, Mita Y, Waguri N, Aoyagi Y. Interferon can block telomere erosion and in rare cases result in hepatocellular carcinoma development with telomeric repeat binding factor 1 overexpression in chronic hepatitis C. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5264-5270
- 48 Kojima K, Hiyama E, Otani K, Ohtaki M, Fukuba I, Fukuda E, Sueda T, Hiyama K. Telomerase activation without shortening of telomeric 3'-overhang is a poor prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 330-335
- 49 Lee JE, Oh BK, Choi J, Park YN. Telomeric 3' overhangs in chronic HBV-related hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 264-272
- 50 Hsu CP, Lee LW, Shai SE, Chen CY. Clinical significance of telomerase and its associate genes expression in the maintenance of telomere length in squamous cell carcinoma of the esophagus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6941-6947
- 51 Yajima T, Yagihashi A, Kameshima H, Kobayashi D, Hirata K, Watanabe N. Telomerase reverse transcriptase and telomeric-repeat binding factor protein 1 as regulators of telomerase activity in pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* 2001; 85: 752-757

■同行评价

本综述对Shelterin复合体在消化系统恶性肿瘤中的作用进行了全面的概括总结, 文献引用充实新颖, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息, 具有一定的理论价值和临床应用价值。

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)