



# Telomere

[Kovács Árpád Ferenc]



-2012-

# Telomér az élet kulcsa?

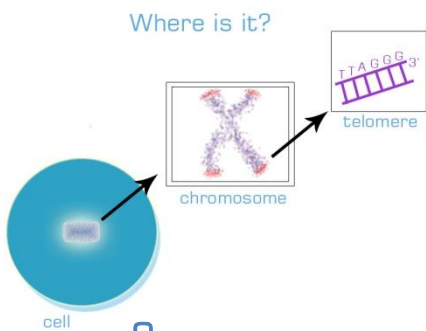
Kovács Árpád Ferenc

A DNS magában rejtő örökségünk, létünk valamint öregedésünk titkait, s e lánc megfejtésének kulcsárát képezheti a telomér struktúra. A telomér görög eredetű szó, a „telos” véget, a „meros”

## Telomere

[special nucleoprotein structure]

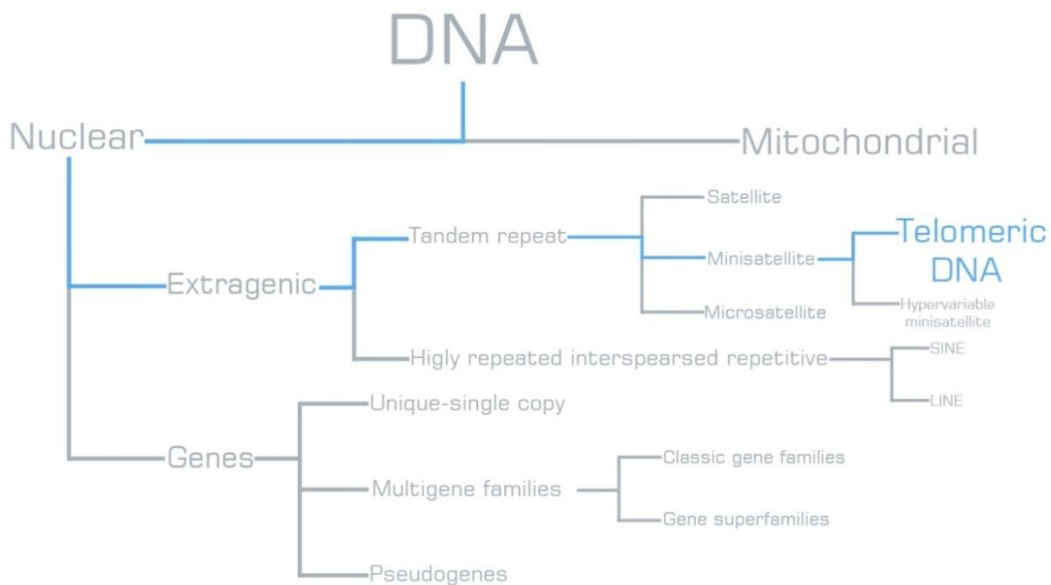
Telomeric structure   
 — DNA component   
 — Protein component



2. ábra Telomér felépítése

részt jelent. A telomér megtalálható minden ép kromoszóma két végén. Egy olyan nukleoprotein szerkezet, mely biztosítja a kromoszómák épségét és fenntartja a genom stabilitását, valamint mitotikus óráként is működik. Két fő rész alkotja: a telomérikus DNS rész és a fehérje rész.

A nukleáris DNS két típusát különböztetjük meg: a géneket és az extragénikus DNSt (junk DNA). Egy része az extragénikus DNSnek a tandem ismétlődő DNS szekvenciák, melyek három alcsoportba oszthatók: szatellit, miniszatellit és mikroszatellit DNS. A miniszatellit DNSt két rövid tandem ismétlődő DNS képezi : a hipervariabilis miniszatellit és a telomérikus DNS<sup>[1]</sup>.



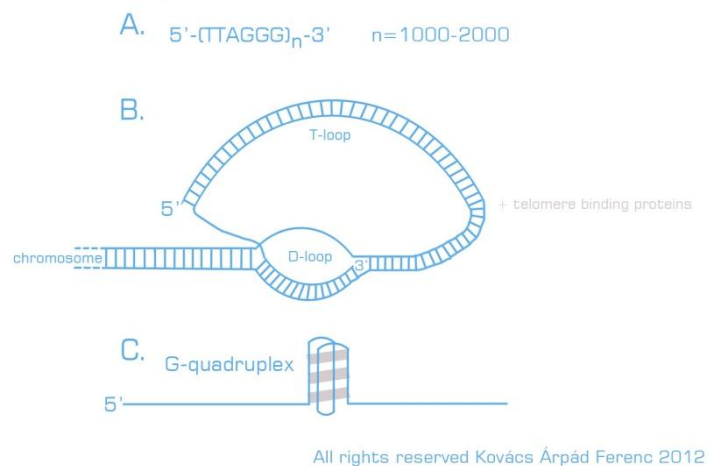
1. ábra DNS osztályozása

All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

A telomérikus DNS egy hexanukleotid ismétlődés, azaz TTAGGG ismétlődése, amely egy 10-15 kb hosszúságú DNS szakaszt eredményez. Kétláncú,

guaninban gazdag nem kodogén DNSből áll, mely 100-200 nukleotid hosszú egyláncú guanin résszel végződik. Az egyláncú rész térben a G-quadruplex szerkezetet veheti fel, ami szekunder szerkezetnek felel meg. A DNS replikáció során a késésben levő lánc 5' végét nem képes a DNS polimeráz teljesen replikálni.

### DNA component structure



3. ábra Telomérikus DNS szerkezete

Ennek két oka van: az egyik az, hogy DNS polimeráz csak 5'-3' irányba képes szintetizálni, másrészt nem képes összekötni az első két különálló nukleotidot. Ezt nevezik vég replikációs problémának és ez okozza a telomérek fokozatos rövidülését<sup>[2]</sup>.

A telomérikus fehérjék (shelterin komplex) megvédik a kromoszóma végeket, sérült DNS szituszként való felismerésüktől és szabályzó szerepet játszanak a telomeráz enzim vezényelt telomér hossz fenntartásban.

A telomeráz enzim elsősorban a telomér hossz fenntartását biztosítja, másodsorban megtartja az egészséges sejt működést és a hosszú távú immunműködést. Aktiválódása megállítja a sejt „mitótikus óráját”. Az aktív telomeráz megfigyelhető a csírasejtekben, egyes őssejtekben, hematopoetikus sejtvonalakban, epidermis bazális sejtrétegét alkotó sejtekben és a rákos sejtek 90%-ban. Két fő komponens alkotja: a TERC (RNS rész), mely sablonként szolgál és a TERT (reverz transzkriptáz). Ez utóbbi egy katalikus alegység mely alapvetően szükséges az új telomérikus DNS szintéziséhez. További komponense a dyskerin fehérje és a NHP2, NOP10, GAR1 asszociált fehérjék<sup>[3]</sup>. A telomeráz telomérhez való kötődése egy stabil asszociációhoz vezet amely az enzim és az egyláncú telomérikus DNS 3' vége között alakul ki, lehetővé téve az enzim számára a nukleotid addíciót.

A telomeráz nagy hűséggel bíró enzim, képes többszörös azonos DNS ismétlődések hozzáadására a kromoszóma végeken<sup>[8]</sup>. Az osztódó sejtek legnagyobb részében inaktív a telomeráz enzim, ennek következtében a telomér hossz csökken minden mitotikus osztódás során 50-100 bázispárral. Amikor eléri a kritikus 1,5 kb hosszúságot ("Hayflick limit") a p53 vagy p16<sup>INK4a</sup> útvonal aktiválódik és a programozott sejthalál lép funkcióba.

Átlagban a sejtek 50-60. osztódásukat követően feltételezhető, hogy eléri a "Hayflick limit"-et<sup>[4]</sup>.

A telomeráz működését befolyásolják a genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok. Azon mutációk, melyek csökkentik vagy elhallgattatják a telomeráz gének hatását nagyobb mértékű telomér hossz rövidülést és korai öregedést okoznak. Számos polimorfizmust írtak le a TERT promoter régiójában és a telomeráz asszociált fehérjéket kódoló génekben. Az epigenetikai változások, beleértve a CpG metilációkat, hiszton metilációkat és acetilációkat, mind fontosak a TERT transzkripció szabályzásában. Jó néhány felmérés mutatja, hogy egy egészséges életmód bevezetése, akár három hónap alatt is képes növelni a telomeráz aktivitást. Ugyanakkor a telomeráz aktivitás poszttranszlációs szabályozás alatt is áll. Az Akt útvonal az egyik mechanizmusnak. Az Akt fehérje foszforilációja számos folyamatra hat a sejt működésében: stimulálja a fehérjeszintézist, glükóz metabolizmusát, sejt proliferációt, gátolja az apoptózist és egyéb funkciókra is hat. Néhány gyógyszer, mint a Resveratrol (szívvédő hatás főként) a növekedett Akt foszforiláció által megnövelte a telomeráz aktivitást. Az ACEI elősegítik az endoteliális sejt-túlélést és az előbbihez hasonló módon hatnak a telomeráz aktivitásra<sup>[4]</sup>. Létezik még egy ún. ALT útvonal, mely telomeráz független módon képes a telomér fenntartásban, mely nagyrészt a rekombináción alapul<sup>[8]</sup>. A telomér működés további fontos szerkezeti paramétere a telomérikus RNS (TERRA - telomér ismétlést tartalmazó RNS). Azon szubtelomérikus régiók, melyek promoter aktivitást mutatnak, a CpG szigetek transzkripciójával létrehozzák a TERRA-t. A TERRA átlagban négy kb hosszú UUAGGG hexanukleotid ismétlődés, melynek egy része poliadenilált (poszttranszlációs változások). Szerepet játszik a telomérikus heterokromatin kialakulásában/ fenntartásában, a telomér megvédésében, és a telomeráz negatív szabályzásában<sup>[7]</sup>.

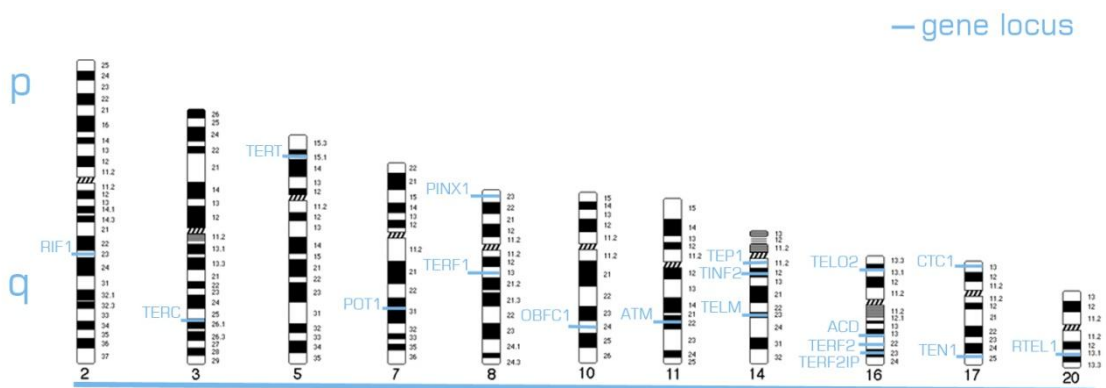
A DNS egyik fő funkciója a heterokatalitikus szerep, amely két lépésben valósul meg: a transzkripcióban, és az ezt követő transzlációban.

# Telomere associated genes

Official symbol	Official full name	Gene locus	Gene type	MIM	NCBI code	Summary
POT1	protection of telomeres 1	7q31.33	protein coding	606478	25913	protein involved in telomere maintenance
TELM	telomere length	14q23.2	unknown	609113	550641	-
TERC	telomerase RNA component	3q26	miscRNA	602322	7012	encoding telomerase RNA component
RTEL1	regulator of telomere elongation helicase 1	20q13.3	protein coding	608833	51750	human ortholog of the mouse Rtel gene
TELO2	telomere maintenance 2	16p13.3	protein coding	611140	9894	protein that functions as an S-phase checkpoint in the cell cycle
CTC1	telomere maintenance complex component 1	17p13.1	protein coding	613129	80169	telomere-associated complex with OBFC1 and TEN1
ATM	ataxia telangiectasia mutated	11q22-23	protein coding	607585	472	protein is an important cell cycle checkpoint kinase
RIF1	RAP1 interacting factor	2q23.3	protein coding	608952	55183	protein localizes to aberrant telomeres
TEN1	telomerase capping complex subunit	17q25.1	protein coding	613130	100134934	function in a telomere-associated complex with STN1 and CTC1
OBFC1	oligonucleotide/saccharide-binding fold containing 1	10q24.33	protein coding	613128	79991	function in a telomere-associated complex
TERF2	telomeric repeat binding factor 2	16q22.1	protein coding	602027	7014	protein plays a key role in the protective activity of telomeres
TERF1	telomeric repeat binding factor 1	8q13	protein coding	600951	7013	encodes a telomere specific protein
TERF2IP	telomeric repeat binding factor 2, interacting protein	16q23.1	protein coding	605061	54386	protein involved in telomere length regulation
TINF2	TERF1-interacting nuclear factor 2	14q12	protein coding	604319	26277	gene encodes one of the proteins of the shelterin(telosome)
ACD	adrenocortical dysplasia	16q22.1	protein coding	609377	65057	protein is one of six core proteins in the telosome
TERT	telomerase reverse transcriptase	5p15.33	protein coding	187270	7015	encoding telomerase protein component with reverse transcriptase activity
PINX1	PIN2/TERF1 interacting, telomerase inhibitor 1	8p23	protein coding	606505	54984	-
TEP1	telomerase-associated protein 1	14q11.2	protein coding	601686	7011	component of the ribonucleoprotein complex responsible for telomerase activity

1. táblázat Legfontosabb telomér asszociált gének, lokuszai, általuk kódolt polipeptidek szerepe

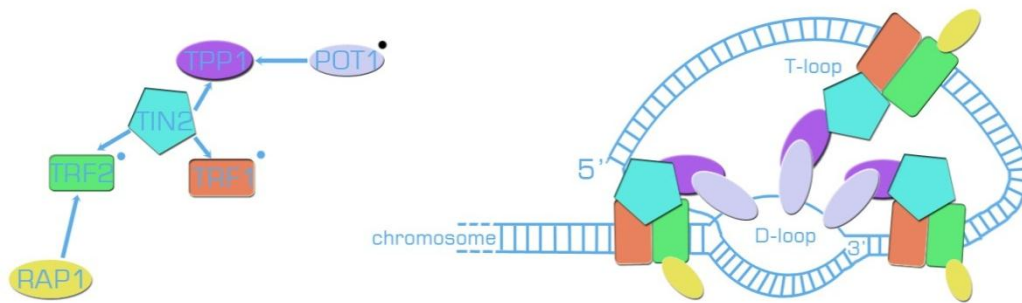
A telomér asszociált gének expressziója biztosítja a telomér szerkezetét, stabilitását és helyes működését. Ezen gének közé tartoznak a shelterin fehérje komplexet kódoló gének, a telomeráz enzimhez kapcsolódó fehérjestruktúrákat, illetve a telomeráz aktivitását szabályzó fehérjéket kódoló gének. Továbbá olyan fehérjéket kódoló gének, amelyek produktumai a telomér hossz szabályzásban, telomér működésben játszanak szerepet (MIM- OMIM adatbázis kód, génkereső= [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/NCBI code](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/NCBI%20code)). A 14. és 16. kromoszómán helyezkedik el a legtöbb telomér asszociált gén.



4. ábra Telomér asszociált gének lokuszai a megfelelő kromoszómákon

A telomér struktúra nélkülözhetetlen eleme a shelterin fehérje komplex. A telomérikus DNS alkotta „T-loop” stabilitása

## The shelterin complex



binds to:

- dsDNA
- ssDNA

All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

### 5. ábra A shelterin fehérje komplex felépítése és a polipeptidek egymás közötti viszonya

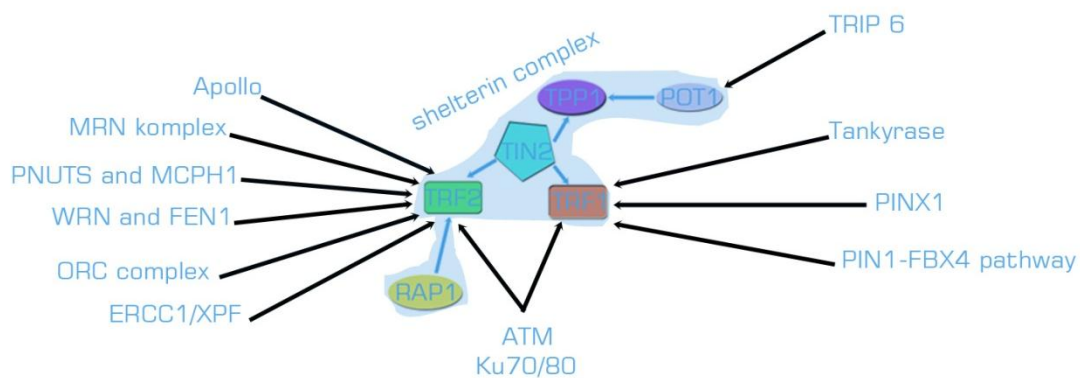
nagymértékben a shelterin komplexumtól függ.

Központi komponense a TIN2 fehérje, amely kapcsolódik a TRF1, TRF2 és TPP1 fehérjékhez. A TRF1 és TRF2 a kétláncú DNS részhez kapcsolódnak és szabályozzák a telomér homeosztázist. A TRF1 gátolja az elongációt, amikor a telomér hossz eléri a Hayflick limit-et. A TRF2 gátolja a kromoszóma végek fúzióját. A POT1 egyrészt a telomérikus DNS végét alkotó egyláncú DNShez kapcsolódik, másrészt közvetlenül kapcsolódik a TPP1-es fehérjéhez. POT1 szerepet játszik a G-quartet és a D-loop kicsavarodásában. A shelterin komplex kialakulása: először a TRF1 és TRF2 magas affinitással a kétláncú telomérikus DNShez kötődik, majd sorrendbe a következő polipeptidek csatlakoznak a komplexumhoz: RAP1, TIN2, TPP1 és végül a POT1.

A telomér működésre kifejtett hatásokban szerepet játszanak a shelterin komplex kiegészítő faktorai is. Tulajdonképpen a shelterin egy komplex alapot képez, amihez e faktorok dinamikusan kötődnek és közvetítik a kromoszóma végek megőrzését és replikációját. Ezen faktorok három nagy csoportba sorolhatók: TRF1, TRF2 és POT1-hez elsődleges interakciót mutató faktorok. A TRF1 egyik legfontosabb asszociált faktora a tankiráz amely szerepe egyrészt a testvér telomérek megfelelő időben való szétválásához kötött és gátolja a

telomérikus genetikai állomány cserét (T-SCE). Másrészt egy pozitív telomér hossz szabályozó, azáltal hogy leválasztja a TRF1-et a telomérikus DNS-ről. Továbbá a PINX1 magas specificitással kötődik a TRF1-hez. TRF1 asszociált telomeráz inhibitor szereppel bír és részt vesz a TRF1 közvetített telomér hossz szabályozásban. A TRF1 stabilitás szabályozásában szerep van a PIN1-FBX4 útvonalnak. Az Apollo és az MRN komplex TRF2 fehérjével áll kapcsolatba, és befolyásolja a vezér telomérikus lánc visszahajlásának (overhang) a képződését. Az MRN komplex elősegítheti a telomér hosszabbodást a TRF1 mennyiségének csökkentésével (downregulation). A WRN funkcionálisan együttműködik a TRF2 és POT1 fehérjékkel. Ugyanakkor részt vesz a telomér feldolgozásban az S fázis alatt és lehetséges szereppel bír az ALT útvonalba. Werner szindrómába megfigyelhetők a WRN lokusz mutációi. E kórkép fő jellemzői mellett (korai öregedés, magas diabétesz és kardiovaszkuláris incidencia) megfigyelhető magas fokú kromoszómái instabilitás és telomér diszfunkció. A Ku komplex a

## Accessory factors



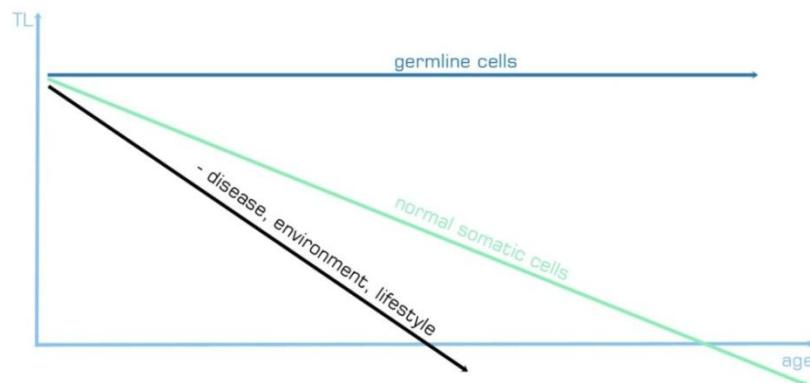
All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

**6. ábra** A shelterin komplex fehérjéit direkt módon befolyásoló kiegészítő faktorok

TRF1 és TRF2-vel is kapcsolatban áll és esszenciális a sejtek túlélésében, mivel szerepe van a gyors telomér deléció gátlásában. Proteomikai felmérések szerint közel 300 aktivitás vesz részt a telomér működésben és ezáltal befolyásolják a telomérek hosszát<sup>[7]</sup>.

A telomér hossz fenntartása egy döntő lépést jelent a sejt túlélésében és osztódásában. E hossz dinamikája egy egyensúly a nem teljes DNS replikáció és a telomér hosszabbodás (telomeráz/alternatív útvonal) között<sup>[12]</sup>. A telomér hossz nagy részben örökölt (40-80%), de számos

### Telomere lenght



7. ábra Telomér hossz változása

All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

felmérés eredménye alátámasztja, hogy az életmód és környezeti hatások befolyásolják a telomér hosszat az élet során. A telomér hossz eléggé magas heterogenitást mutat egy sejt kromoszómái között és ugyanazon szövet sejtjei között<sup>[7]</sup>. Számos felmérés bizonyította, hogy a perifériás vérsejtek telomér hossza (LTL) csökken az életkor előrehaladásával. Az agyalapi mirigy sejtjei mutatják a legkisebb telomér hossz változásokat az élet során<sup>[6]</sup>. A nem is szerepet játszik, habár születéskor nincs telomér hossz különbség a két nem között. Később a nőknél kisebb mértékben csökken a telomér hossz az évek során és ezt az ösztrogén szinttel hozták kapcsolatba. In vitro felmérések mutatják az ösztrogén által kiváltott gyors felgyorsulását a telomeráz génexpressziójának és aktivitásának.<sup>[4,5,22]</sup>

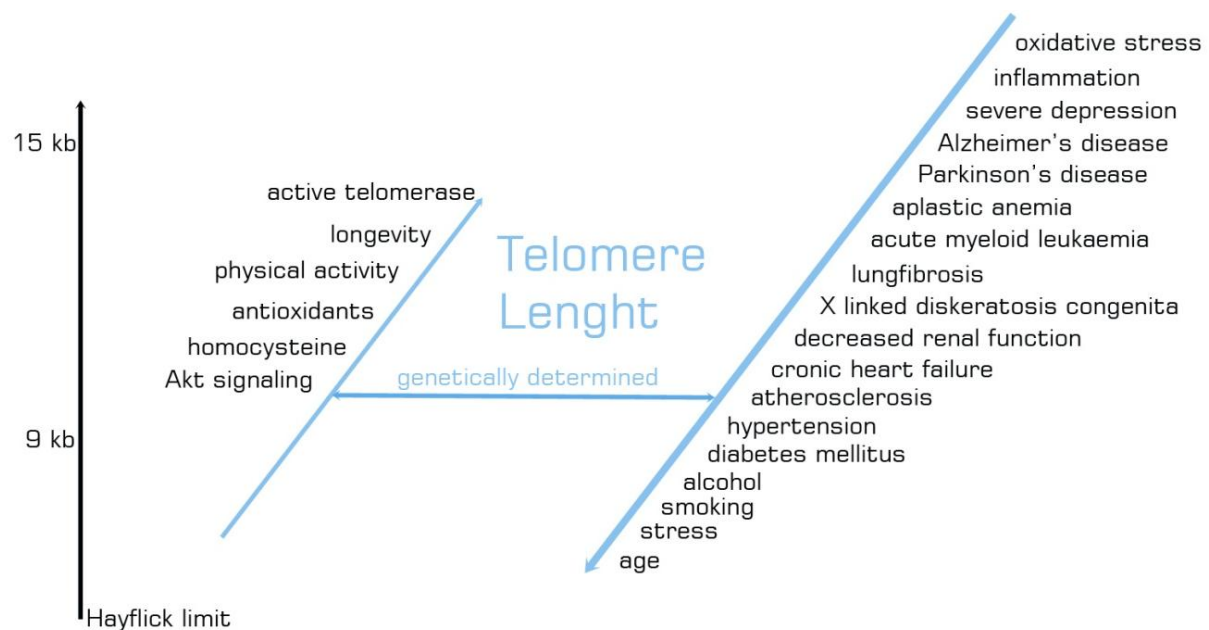
Számos felmérés utal a vérsejt telomér hossza és különböző betegségek (diabétesz, hipertónia, atheroszklerózis, krónikus szívelégtelenség, rák, obesitás) közötti összefüggésekre<sup>[5]</sup>. Úgy a rövidebb, mint a hosszabb telomér méret növekedett rizikót jelenthet bizonyos betegségekre. Számos karcinómában észleltek megrövidült teloméereket: tüdő, mell, vastagbél, prosztatata karcinómákban és egyes leukémiaformákban<sup>[13]</sup>. Vannak felmérések, melyek azon következtetésre jutottak, hogy maga a hosszabb telomér asszociált bizonyos TERC polimorfizmusokkal és kapcsolatot találtak a kolorektális karcinómával (retrospektív felmérések)<sup>[10]</sup>. A felmérések többségében azonban a



karcinómákban rövidebb teloméreket aktív telomeráz enzimmel társítottak.

A stressz és az életmód is befolyásolja a telomér rövidülés ütemét. Dohányzás adag-függően csökkenti a telomér hosszát. Ugyanakkor a fizikai aktivitás, antioxidánsok pozitívan hatnak a telomér hosszra<sup>[4]</sup>.

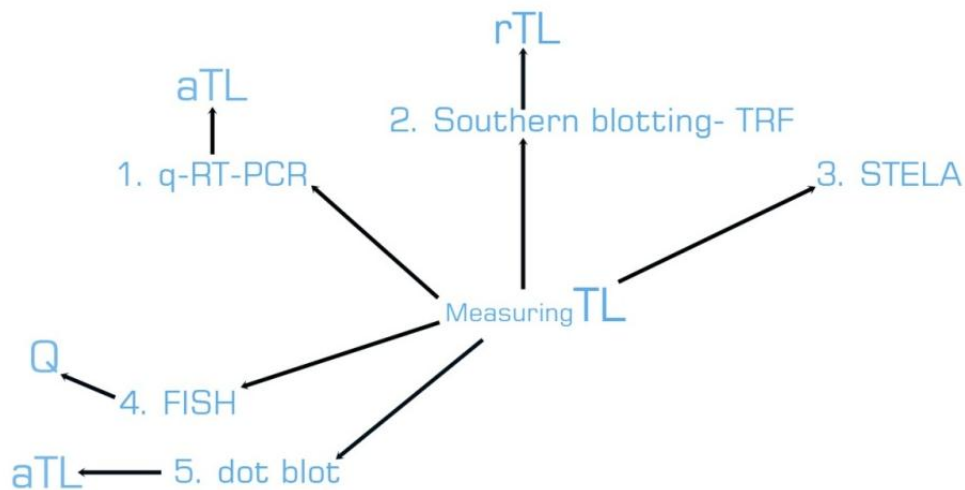
A DNS-re ható oxidatív stressz kísérleti körülmények között elősegítheti a telomér vesztés felgyorsulását. A telomér érzékeny az



All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

8. ábra Telomér hosszát befolyásoló legfontosabb tényezők

oxidatív stresszre, mivel DNS komponense guaninban gazdag, így a hexanukleotid ismétlődésekben levő guanin a reaktív oxigén (ROS) hatására 8-oxiguanozinná változhat. Ez a bázisváltozás felgyorsíthatja a telomér rövidülést a telomérhez kapcsolt fehérjék leválásának következtében<sup>[3]</sup>. E hatások kifejezettebbek azon szövetekben, melyeket magas sejt turnover jellemez. Néhány felmérésben összefüggést találtak a telomér rövidülés és a mitokondriális számbeli/funkciózavar között. A kapcsolatot a telomér rövidülés okozta p53 aktiváció kiváltotta PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  expressziójának a csökkenése jelenti. Az egyes szervekben és szövetekben változik a p-53 közvetített útvonalak relatív fontossága, következésképpen elképzelhető, hogy az öregedés folyamata nem egy egyforma ütemet mutat a szervezetben, hanem bizonyos szövetek más ütemben és más mechanizmusok által haladnak az apoptózis felé<sup>[9]</sup>. Egy felmérésben sikerült bizonyítani a telomér hossz és aneuploidia kapcsolatát az embriógenézis ideje alatt<sup>[11]</sup>.



9. ábra Telomér hossz mérésének módszerei

All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

Az abszolút telomér hossz (aTL) mérésének egyik lehetősége a qPCR módszer. A módszer előnye az, hogy kis mennyiségű DNS mintára van szükség és könnyen elvégezhető nagy kapacitású formátumban. Az aTL mérés bármilyen sejtpopuláción elvégezhető, melyből nagy minőségű nem sérült DNS szerezhető. Az in vivo felmérések fehérvérsejtjei vizsgálata során eltérések jelenthetnek meg a sejtek aTL között, mivel a limfocita, monocita, bazofil és granulocita arány eltérő és egyénenként változhat az év és egészségi állapot függvényében. Az in vivo felmérések során a figyelembe kell venni az egyének születési időpontját (anyai és apai életkor a születésnél), nem, kórelőzmény, gyógyszerelés, dohányzás, kémiai rákkeltő és sugárzásra való kitétel, pszichikai stressz, BMI, étrendi szokások, B vitaminok és homo cisztein plazmakoncentráció, CRP, genotípus. A módszer pontossága tesztelhető a standard módszerrel, terminális restrikciós fragmentum analízissel (TRF), összevetve <sup>[13]</sup>. A telomér hossz/ DNS mennyiség mérésének módszerei közül a qPCR és a Southern blotting – TRF képezik az alaptermékakat az epidemiológiai kutatásokban. A Southern blotting módszer eredménye pontos ám hátránya, hogy nagy mennyiségű DNS-t igényel, munkaigényes és drága. A qPCR módszer előnyei közé sorolhatók a könnyebb kivitelezés, relatív olcsóság, kevés DNS mennyiség igényelése. A FISH módszer feltétele az ép sejtmag és a minták gyors idő alatti feldolgozása. A STELA módszer nagy pontosságú, ám elvégzésének bonyolultsága miatt korlátozott az alkalmazása a nagyméretű epidemiológiai felmérésekben és a klinikai felhasználásban<sup>[14]</sup>.

A diabetes mellitus (DM) és telomér hossz vizsgálata aránylag új a telomér kutatásban és a téma nagy része nincs kimerítve.

A diabetes mellitus egy anyagcserezavar, mely központjába a szénhidrát-anyagcsere zavara áll és a kórfolyamat következményeként érintett a zsír- és fehérje-anyagcsere. A kór alapvető oka az inzulin relatív/ abszolút hiánya, vagy az inzulinhatás elmaradása<sup>[15]</sup>.

Type	Genetic factors	Lifestyle	Telomere length
I A	+++ *	+	shorter <sup>[21]</sup> .
I B	++	++	shorter <sup>[21]</sup> .
II	++	+++	shorter <sup>[18,21]</sup> .
Gestational	++	++	shorter <sup>**[20]</sup> .
Other	+ / +++	+ / +++	no studies yet

2. táblázat Diabetes mellitus osztályozása

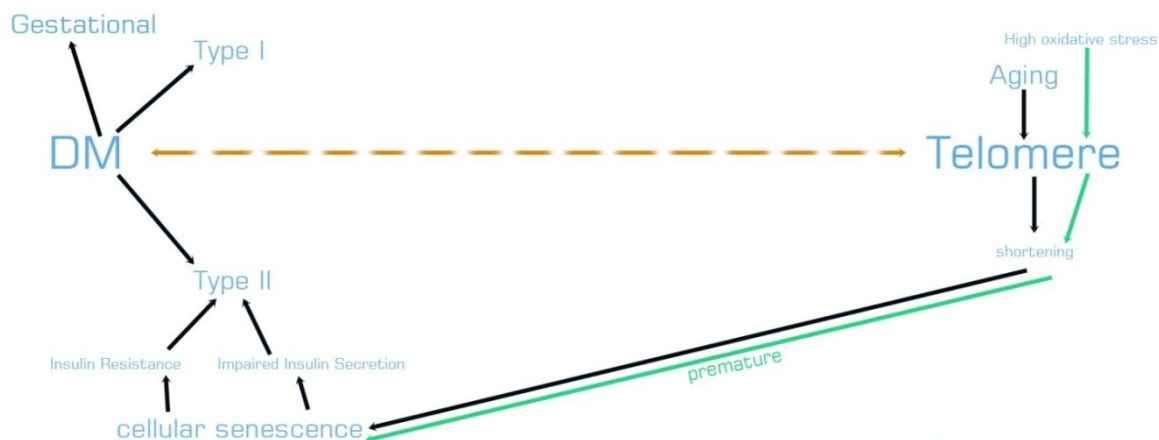
\* IDDM 1-18 gene locus , HLA class II  
\*\* further studies needed

Az I A típusú DM poligén betegségként írják le. A további típusokban is szerepet játszanak a genetikai faktorok, viszont szükséges bizonyos környezeti hatások jelenléte, vagy egészségtelen életmóddal a kór kialakulásához. A II típusú DM kezdetén kialakul az inzulinrezisztencia, mely társulhat elégtelen inzulin elválasztással is, ép  $\beta$ -sejt tömeg mellett. A kór, illetve komplikációinak minőségi/ mennyiségi megjelenésekor a telomér hossz rövidülése volt észlelhető<sup>[16,17]</sup>. Ezen betegek átlagosan 780 bázispárral rövidebb telomerekkel rendelkeznek, mint az egészséges viszonyított egyének, amely körülbelül 24 év „biológiai lyukat” jelent<sup>[18]</sup>. Felmérésekből származó adatok mutatják, hogy a rövid telomér hossz befolyásolja a béta-sejt metabolizmust, akár változatlan ép  $\beta$ -sejt szám esetén is<sup>[19]</sup>.

A pre-eklampszia egy terhességi szövődmény, a terhességben kialakuló hipertóniát jelenti, melyet proteinuria is követ. A pre-eklampsziás állapothoz társul a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának növekedett rizikója illetve az oxidatív stressz markerei növekedést mutatnak. Több felmérésben rövidebb telomér hosszat mértek a pre-eklampsziás nők placenta sejtjeiben, ám az összefüggés a telomér hossz és pre-eklampszia között nem bizonyított<sup>[20]</sup>.

Ugyanakkor a prediabetest és a metabolikus szindrómát kapcsolatba hozták a növekedett oxidatív stresszrel. A növekedett glukóz és inzulin szintet jó pár felmérésben összefüggésbe hozták a telomér hossz csökkenéssel és az alacsony telomeráz aktivitással<sup>[20]</sup>. A magasabb glukóz szintet kapcsolatba hozták az alacsonyabb plazma teljes antioxidáns státuszával (TAOS), amely megegyezik a plazma magasabb

## Telomere and diabetes mellitus



10. ábra Diabétesz és a telomér közötti kapcsolatok

All rights reserved Kovács Árpád Ferenc 2012

oxidatív státuszával. Felmérték a funkcionális UCP2 változatok hatását is. Az UCP2 egy negatív szabályzója a mitokondriális ROS túlermelésnek és szerepet tulajdonítottak a diabétesz kialakulásában is<sup>[18]</sup>. Hozzávetőleg a telomér rövidülést összekapcsolták a diabétesz szövődményeivel is, mint a diabéteszes nefropátia, mikroalbuminuria és epiteliális karcinómák, míg a jól kezelt-kontrolált diabéteszes páciensek telomér rövidülés üteme csökkenést mutat<sup>[21]</sup>. Néhány felmérés áll rendelkezésre, mely szerint a telomér rövidülés jóval nagyobb azon páciensekben, akik egyaránt diabéteszben szenvednek és az atheroszklerózis is kialakult, mint azokban, akik vagy diabéteszben, vagy csak más kardiovaszkuláris betegségben szenvednek.

Iker-testvér felmérések mutatják a telomér hossz nagyfokú öröklődését. Ezt összevetve néhány felméréssel felvetette azt a hipotézist, mely szerint a diabéteszre és/ vagy kardiovaszkuláris betegségekre való fogékonyság kifejeződik a veleszületett rövidebb telomér hosszban. Később felnőttkorban a férfiak rövidebb telomérekkel rendelkeznek és a telomér rövidülés üteme is nagyobb a női nemhez képest. Bizonyos degeneratív, kardiovaszkuláris kórképeket és a diabéteszt összefüggésbe hozták rövidebb telomérekkel, és valóban ezen betegségek prevalenciája nagyobb a férfiak esetében (DM prevalenciája 2009-ben ♂=6.6%, ♀=5.9%, <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>)<sup>[22,23]</sup>. A számos felmérés ellenére azonban hiányoznak azon felmérések, amelyek bizonyítanák, hogy maga a telomér rövidülés ok vagy következmény a diabetes mellitusban.

## BIBLIOGRÁFIA

- [1].Peter Turnpenny, Sian Ellard. (2011) – Emery's elements of medical genetics 14<sup>th</sup> edition, Elsevier kiadó
- [2].Robert Brooker. (2009) – Genetics analysis & principles 3<sup>rd</sup> edition, McGraw-Hill Irvin kiadó
- [3].Erin Buckingham, Aloysius Klingelhutz. (2011) – The role of telomeres in the ageing of human skin
- [4].Haidong Zhu, Matthew Belcher et al. (2011) – Healthy aging and disease: role for telomere biology?
- [5].Ulrika Svenson, Katarina Nordfjäll et al. (2011) – Blood cell telomere length is a dynamic feature
- [6].Naoshi Ishikawa, Ken-Ichi Nakamura et al. (2011) – Telomere length dynamics in the human pituitary gland: robust preservation throughout adult life to centenarian age
- [7].Raffaella Diotti, Diego Loayza. (2011) – Shelterin complex and associated factors at human telomeres
- [8].Mark Mason, Anthony Schuller et al. (2010) – Telomerase structure function
- [9].Sahin et al. (2011) – Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise
- [10].A M Jones, A D Beggs et al. (2011) – TERC polymorphisms are associated both with susceptibility to colorectal cancer and with longer telomeres
- [11].Nathan Treff, Jing Su et al. (2011) – Telomere DNA Deficiency is associated with development of human embryonic aneuploidy
- [12].John D, Michael T. (2002) – Telomeres and Telomerase, Humana Press kiadó

- [13].Nathan J, Michael F. (2011) – A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length
- [14].Masayuki K, Abraham A. (2011) – Measurement of telomere DNA content by dot blot analysis
- [15].Tulassay Zsolt. (2011) – A belgyógyászat alapjai, Medicina kiadó
- [16].Hindrik Mulder. (2010) – Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic?
- [17].Testa, Olivieri et al. (2011) – Leukocyte telomere length is associated with complications of Type 2 diabetes mellitus
- [18].Klelia S, Philippa T et al. (2010) – Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation
- [19].Nini G, Erin P et al. (2011) – Short telomeres compromise  $\beta$ -cell signaling and survival
- [20].Emily Harville et al. (2010) – Telomere length, pre-eclampsia and gestational diabetes
- [21].Klelia S, Steve H. (2010) – Telomere length in atherosclerosis and diabetes
- [22].Barret E, Richardson D. (2011) – Sex differences in telomeres and lifespan
- [23].Sarah Wild, Gojka Roglic et al. (2004) – Global Prevalence of Diabetes