

文章编号: 1004-0374(2009)01-0102-05

hTERT 的转录调控及其生物学特性

刘晓伟, 刘厚奇*

(第二军医大学发育生物学研究中心, 上海200433)

摘要: 端粒酶对维持端粒长度和基因组稳定起着决定作用。在干细胞、恶性肿瘤细胞内, 端粒酶的表达水平升高, 造成端粒长度保持不变, 甚至增长, 使得这些细胞永生化成为可能, 并且可以为肿瘤干细胞的形成创造条件。hTERT(human telomerase reverse transcriptase)是端粒酶的催化亚基, 它的表达与否对端粒酶的激活起着限制作用。有关hTERT基因转录调控机制的研究在近几年取得了较大进展, 这对揭示肿瘤发生过程有很大意义, 并且为肿瘤的定向治疗提供了一个有效的靶点。

关键词: hTERT; 转录; 端粒酶; 肿瘤干细胞

中图分类号: R73-3; R730.5 **文献标识码:** A

The regulation of hTERT's transcription and its biological properties

LIU Xiao-wei, LIU Hou-qi*

(Research Center of Developmental Biology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Telomerase plays a crucial role in keeping the length of telomere and the stabilization of the genome. It has been found that the expression of the telomerase is increased in stem cells and malignant tumor cells, which stabilizes the telomere's length or even prolongs it. This make it possible to ensure these cells' immortalization and circumstances for the initiation of cancer stem cells. As the subunit of the telomerase, hTERT determines the activity of the telomerase by its expression. We have made great advancements on researches of the regulation of hTERT gene's transcription in recent years. This is of great importance to reveal how the tumor is initiated, develops, and provides an effective target for targeting therapeutics.

Key words: hTERT; transcription; telomerase; cancer stem cell

随着对癌症研究的进一步深入, 肿瘤干细胞理论的提出为我们治疗癌症提供了一个很有前景的方向。通过调控肿瘤干细胞中端粒的长度, 我们可以诱导肿瘤干细胞的凋亡, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。端粒长度的调控有多种机制: 端粒自身结构的调控, 其3'端DNA-蛋白复合体可以限制端粒酶的进出而调控端粒的长度。TRF1(telomere binding protein 1)、TRF2(telomere binding protein 2)、TIN2(TRF1-imevacting nuclear protein 2)、端锚聚合酶等端粒相关蛋白在调控端粒长度方面也发挥重要作用^[1]。端粒酶由模板RNA(hTR)、催化亚单位(hTERT)、端粒酶相关蛋白1(TEP1)等3个亚单位组成, 在正常细胞和肿瘤细胞中, hTR、TEP1都有表达; hTERT仅在干细胞、肿瘤等细胞内才能检测到, 同时伴随

着端粒酶活性的增加^[2]。端粒酶阴性细胞可通过ALT(alternative lengthening of telomeres)机制延长端粒, 这仅在一些癌细胞和一小部分髓性起源(mesenchymal origin)的体细胞内存在, 大部分细胞端粒的延长仍然依靠端粒酶来实现^[3]。所以, 端粒酶作用仍是端粒延长的主要机制。

基于此, 端粒酶活性调控机制成为了肿瘤干细胞研究的关键。肿瘤干细胞理论日趋成熟, 作为端粒酶活性的核心, hTERT的调控机制揭示对于肿瘤干细胞起源、肿瘤发生的研究以及靶向治疗的重要

收稿日期: 2008-07-18; 修回日期: 2008-10-31

基金项目: 全军“十一五”科技攻关项目(06G62)

*通讯作者: houqiliu@126.com

性不言而喻。

1 hTERT 的转录激活

1.1 hTERT 的转录激活与端粒酶 hTERT 的转录起始是其激活端粒酶的关键^[4], 而 DNA 甲基化是调控基因转录的重要形式。HL60 经类视黄醇(ATRA)处理后, 其分化过程中有 3 个 DNA 甲基转移酶表达的改变, 同时伴随下位酰基化以及 hTERT 启动子的超甲基化。这些改变是和端粒酶活性抑制是相关的, 且 hTERT 的选择性剪辑并不参与端粒酶活性的调控^[5]。所以 hTERT 转录的抑制才是产生端粒酶活性抑制的根本原因^[6]。

1.2 hTERT 的启动子和 DNA 甲基化 hTERT 基因包含了 16 个外显子和 15 个内含子, 启动子区域内无 TATA 盒或者类似的结构。其近侧包含 CpG 岛, 该岛被认为是脱落再进行 DNA 甲基化的靶点, 甲基化程度可以调控 hTERT 转录, 部分核心启动子的低甲基化对于 hTERT 转录是必要的^[7]。CpG 岛内特定位点甲基化对 hTERT 转录影响的研究可能更具有意义。结肠直肠癌细胞恶化过程中, P1、P2 区域超甲基化诱导 hTERT 的表达, 而 G1 区域超甲基化则抑制 hTERT 的表达, 另有 3 个 CpG 岛内的特殊位点是和 hTERT 表达的升高密切相关的^[8]。

1.3 各位点及相应转录激活因子 目前已知的可以促进 hTERT 的转录激活因子有 c-Myc、SP1、HIF-1、AP2、ER、Ets、JunD 等, 而其中大部分都被证明可以在启动子或其附近区域找到特异性结合位点。

hTERT 启动子区域 ATG 上游包含可以结合多种转录因子的多个 SP-1 结合位点。SP-1 隶属于锌指蛋白转录因子家族, 可以与 GC 盒结合激活 hTERT 转录。AP-1 蛋白(JunD)与 HBZ 结合形成的异二聚体通过 hTERT 启动子近侧序列富含 GC 的 SP1 结合位点介导, 激活 hTERT 的转录^[9]; SP1e 结合位点可以和 HPV-16 产生的 E6、E7 癌蛋白结合, 促进 hTERT 转录; 将 5 个 SP-1 结合位点分别予以突变, 会导致启动子活性下降, 且下降程度和突变位点个数呈正相关^[10,11]。

Xiao 等^[12]的试验证明 Ets 在启动子区域内调控 hTERT 转录位点的存在。hTERT 启动子上 EtsA、EtsB 序列是 Ets2 结合位点, 任何一个发生突变都可降低 hTERT 启动子的活性。乳腺癌细胞 Ets2 沉默导致 hTERT 表达的降低。c-Myc 本身在启动子区域有特异结合位点, 它也可以和 Ets2 形成复合体, 通过相互作用调控转录。Ets2 免疫缺失或者 EtsA DNA

序列的突变, 可以阻止 c-Myc 结合到 E-box, c-Myc 的去除或者 E-box 的突变也影响 Ets2 结合到 EtsA^[13]。

雌激素作用下的子宫内膜癌上皮细胞内, hTERT 启动子内两个 EREs 可以特异性结合 ER- α , 使得 hTERT mRNA 增多^[14]。Egr-1(早期生长反应基因-1)是在不同刺激下, 15—30min 内触发下游基因转录的转录子。在 hTERT 启动子-273 到-281 区域内可能存在着 Egr-1 的结合位点, 在子宫颈癌细胞内两者都高表达, 但 Egr-1 过表达时, hTERT 的 mRNA 减少^[15]。肺癌细胞核内 hTERT 启动子 DNA-蛋白质复合体内检出 AP-2 β , AP-2 β 的异位表达可以重新激活 hTERT 启动子, 内源性 AP-2 β 的特异性抑制有力地减弱了 hTERT 启动子的转录。这些都充分说明了 AP 对 hTERT 的转录激活作用^[16]。

1.4 各位点和转录抑制因子 Mad、p53、WT1 是目前研究最多的 hTERT 转录的抑制因子。Oh 等^[17]证实, Mad 和 Myc 具有拮抗作用。后来研究证实, Mad1 可以直接干扰 UBF 抑制由 c-Myc 激活的 rDNA 转录^[17,18]。外源性伯基特淋巴瘤细胞或内源性野生型 MCF-7 乳腺癌细胞 p53 的激活都可导致 hTERT mRNA 水平的下调; hTERT 启动子和非突变型的野生型 p53 导入 HeLa 细胞后, hTERT 启动子的活性下降^[19]。p73(隶属 P53 家族)作用于 hTERT 核心启动子内 Sp1 位点, 它的表达造成端粒酶活性的下降, p73 突变型的肿瘤亚型导致 hTERT 过表达^[20]。WT1 可以作用于 hTERT 启动子区的 WT1 结合位点, 抑制 hTERT 的转录^[21]。MZF-2、E2F-1 以及反式激活细胞周期过程内涉及到的基因的 E2F 家族转录因子, 都可能在 hTERT 启动子区域结合并且抑制其活性^[22,23]。

通过基因屏蔽鉴定出的 menin 是 MEN1 的产物, 虽然过量的 menin 的表达以细胞型特异的形式降低 hTERT 的转录活性, 但多种癌细胞系和临床组织样本中, menin 和 hTERT mRNA 并没有显著相关性, 所以并不能就 menin 是 hTERT 的转录抑制因子下结论^[24]。但这提示我们可以利用基因屏蔽方法来鉴定更多具有价值的物质。

2 hTERT 和端粒酶

端粒酶能维持和延长端粒长度, 对细胞的复制和增殖产生影响。端粒酶的激活可以使细胞规避凋亡机制而发生永生, 它的表达往往和肿瘤的不良预后相关^[25]。目前针对 hTERT 的研究, 一般是通过实验室手段下调或者上调其活性, 然后观察端粒酶活性以及细胞状态的改变, 进而分析 hTERT 和端

粒酶功能的相关性。通过这些研究,我们对hTERT在端粒酶活性激活过程中的作用有了较深的认识。

2.1 hTERT和端粒酶 ALT机制是不同于端粒酶的另一种端粒长度调控机制,它以长的异质性端粒、多染色体端粒重复DNA以及ALT联合的前髓细胞性白血病小体(APBs)等为标志。人骨髓间充质干细胞(hMSCs)内,ALT这些标志并不明显,并且端粒酶表达呈阴性。当hTERT编码的蛋白和mRNA增加时,大股的处于S期的同步hMSCs也同时增多^[26]。将针对hTERT的pTZU6+1-shRNA-hTERT载体导入癌细胞系HepG2、SMMC-7721以及正常肝细胞L02内。实验组有效地抑制端粒酶的活性以及hTERT和c-myc的表达^[27]。针对hTERT稳定的RNAi使得两个人类恶性胶质瘤(TB10和U87MG)细胞内端粒酶活性受到抑制,被移植的裸鼠的皮下和颅内肿瘤的生长明显被抑制,同时恶性特征因血管发生减少以及大块坏死的缺失而降低^[28]。肿瘤的形成和发展依赖于端粒酶,而hTERT的表达对于端粒酶功能的实现起着重要作用。

2.2 细胞因子和hTERT 以前的研究认为,hTERT通过和端粒酶其他组分的相互作用实现端粒酶的作用调控,但近来的研究提示,调控机制可能更复杂。

IL-3、GM-CSF、Bcr-abl的表达可以抑制凋亡,促进细胞的生长;IL-6下调Bcl-2基因表达,促进细胞分化。单核细胞内hTERT的剔除造成了编码Bcl-2、c-Myc、GM-CSF、IL-3、Bcr-Abl基因的下调和IL-6基因上调。hTERT特异性siRNA转染的细胞内,编码IL-3、GM-CSF、c-Myc的基因显著下调,Bcl-2乙酰化组蛋白H3、H4翻译也显著的下调,50%的细胞表现出凋亡的特征^[29]。TNF- α 诱导鞘磷脂水解,产生神经酰胺,并且激活JNK(c-Jun N-terminal kinase),而这些组分是TNF- α 抑制hTERT基因的基础;GM-CSF通过干扰神经酰胺的产生对hTERT起保护作用^[30]。EGFR在多数恶性肿瘤组织中高表达,具受体酪氨酸激酶活性,可上调Bcl-2表达。膀胱癌细胞和HeLa细胞内沉默hTERT后,EGFR、Bcl-2表达均下调^[31,32]。人乳腺癌细胞内TGF- β 快速磷酸化导致Smad3进入核内与hTERT启动子结合抑制其转录^[33]。恶性卵巢上皮细胞内EGF通过中间体Pky2作用于hTERT启动子核心区域的Sp1和c-Myc结合位点,激活hTERT转录^[34]。HIF-1 α (缺氧诱导性因子-1 α)在hTERT转录调控中的具体作用仍存在争议,但有实

验证明缺氧处理显著增加了hTERT mRNA的表达以及端粒酶的活性^[35]。

各种细胞因子可以直接或间接地通过hTERT调控端粒酶活性,hTERT也可能是它们相互作用过程的中间体。很多单个细胞因子与hTERT的作用机制被揭示,但整体相互调控网络仍不清晰。

3 hTERT与肿瘤干细胞的关系

3.1 hTERT和细胞状态 hTERT的转录激活往往和细胞周期蛋白、细胞内通路相关联。人T细胞白血病病毒-1(HTLV-I)编码的病毒产物(Tax)在休眠的Kit225细胞内激活hTERT;增殖的Jurkat cells中,启动子的活性被Tax抑制。由Tax引起的上调或者是下调都是通过启动子内43bp介导,这提示它至少包含两个独立的、具有拮抗功能的元件,这两个元件联合不同的调控因子,而Tax通过NF- κ B介导Sp-1和c-Myc的激活已经被证明。由cyclin D2和cdk4或p130特异的shRNA注射诱导细胞从G1到S期,同时激活hTERT的启动子。这些证据提示,在静止期的Kit225内,hTERT的启动子激活和细胞周期相关联^[36]。正常或癌T淋巴细胞、成纤维细胞内,生长或者压力刺激可以通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联介导的H3上的ser10磷酸化,然后激活hTERT的转录和端粒酶活性;而封闭MAPK级联反应则该现象消失^[37]。TGF- β 也最终通过抑制hTERT的活性实现抑制细胞增殖,促进分化的功能^[34]。IL-2依赖的HTLV-I感染细胞和ATLL(成熟T细胞白血病/淋巴瘤)细胞内除了IL-2/IL-2R信号通路可以激活hTERT启动子外,还存在着通过介导WT1蛋白在胞质内积累激活hTERT启动子的PI3K通路,且PI3K通路在癌细胞内被普遍激活^[38]。

这些发现表明,细胞状态在很大程度上影响着hTERT的转录起始与否,而hTERT也可通过和调控细胞状态的因子作用,影响细胞的状态。hTERT转录后,其RNA选择性剪辑过程由细胞各种因素决定,细胞状态必然会对hTERT翻译产生影响,但目前尚无明确研究结果。

3.2 hTERT与细胞永生 正常体细胞缺乏端粒酶,其染色体复制时,末端不能完全复制,端粒不断缩短,一定程度时,缩短的端粒触发p53依赖的细胞凋亡通路,最终导致体细胞生长的阻滞和衰老,即使少数细胞能跳过该阶段,也会因为端粒严重缩短而引发基因组不稳定,最终死亡^[39]。而正常干细胞和肿瘤干细胞表达的端粒酶,使它们能摆脱

细胞周期的束缚, 拥有无限增殖的能力^[40]。间接的端粒酶调控通路和细胞周期检查点存在着明显的重叠, 其中的一些基本元件(p21、p53、hTERT)可以协同作用^[41]。尽管端粒酶并非癌基因, 但它的抑制与紧密调控却和抑制肿瘤发生的机制直接相关。作为端粒酶的核心元件, hTERT 的调控对于肿瘤发生的重要意义不言而喻。

3.3 肿瘤干细胞的起源与hTERT 作为肿瘤形成和发展的核心, 肿瘤干细胞类似于干细胞, 拥有自我更新与无限增殖的能力。虽然正常干细胞的各项特性在生长过程中被严格调控, 但基于调控过程中的突变却可能是导致它转变为肿瘤干细胞的关键^[42], 而且也是肿瘤形成最有效的方式。肿瘤干细胞的形成是很多次突变积累的结果, 与其他细胞起源假设相比, 起源于具有无限增殖特性的干细胞的可能性更大, 也可以解释肿瘤细胞的异质性^[43]。

肿瘤干细胞形成过程中, 干细胞基因组的不稳定对于转化的起始非常重要^[44], 具有稳定基因组的造血干细胞对于恶性转变具有很强的抵抗能力^[45]。但干细胞内的端粒酶可以稳定基因组, 对于转化起始很不利。因此肿瘤干细胞也可能起源于端粒酶活性较弱的各种祖细胞, 或者是无端粒酶活性的体细胞。鉴别这些理论的关键是揭示端粒酶在干细胞内调控的精细机制, 而 hTERT 很有可能是连接各种调控作用的关键元件。

4 问题与展望

在各种恶性肿瘤内, 肿瘤干细胞维持着肿瘤组织的特性和增生, 端粒酶活性的升高总是不良的预后和病情的恶化相关, 这已经被很多的研究证明。端粒酶的激活可能是导致正常细胞癌化的原因, 但具体的调控机制, 如正常细胞内端粒酶激活的途径, 其激活的起始事件和细胞周期联系的途径, 肿瘤干细胞维持 hTERT 持续高转录的机制仍不清晰。

正常干细胞和肿瘤干细胞都具有 hTERT 转录的持续激活, 但两者的结局却有巨大差异, 两种细胞内与 hTERT 相互作用的细胞组分、基因水平之间的差异可能是导致上述现象的决定因素。hTERT 的转录在正常干细胞内被激活, 而在由该干细胞分化而来的各种细胞内, 转录水平都受到限制或者完全没有; 同样的情况在肿瘤干细胞以及由其分化而来的各种肿瘤细胞内也存在。这提示我们, 在干细胞分化的垂直事件存在着基因水平上稳定的 hTERT 转录失活, 而该机制的揭示将对我们诱导肿瘤干细胞

正常分化提供思路。

[参 考 文 献]

- [1] 梁铮铮, 胡 剑. 端粒、端粒酶结构功能研究进展. 生物技术通讯, 2003, 14:312-5
- [2] Campbell LJ, Fidler C, Eagleton H, et al. hTERT, the catalytic component of telomerase, is downregulated in the haematopoietic stem cells of patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2006, 20:671-9
- [3] Henson JD, Neumann AA, Yeager TR, et al. Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. *Oncogene*, 2002, 21:598-610
- [4] Sun LB, Li CR, Wen JM, et al. Antisense hTERT inhibits gene expression and functional activity of telomerase in leukemia cell lines. *Chn J Pathol*, 2004, 33:454-7
- [5] Liu WJ, Zhang YW. Alternative splicing of human telomerase reverse transcriptase may not be involved in telomerase regulation during *all-trans*-retinoic acid-induced HL-60 cell differentiation. *J Pharm Sci*, 2004, 96:106-14
- [6] Love WK, Berletch JB, Andrews LG et al. Epigenetic regulation of telomerase in retinoid-induced differentiation of human leukemia cells. *Int J Oncol*, 2008, 32(3):625-31
- [7] Renaud S, Loukinov D, Abdullaev I, et al. Dual role of DNA methylation inside and outside of CTCF-binding regions in the transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(4):1245-56
- [8] Choi JH, Park SH, Borae JP, et al. Site-specific methylation of CpG nucleotides in the hTERT promoter region can control the expression of hTERT during malignant progression of colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(3):615-20
- [9] Kuhlmann AS, Villaudy J, Gazzolo L, et al. HTLV-1 HBZ cooperates with JunD to enhance transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene (hTERT). *Retrovirology*, 2007, 4:92
- [10] Liu XF, Roberts J, Dakic A, et al. HPV E7 contributes to the telomerase activity of immortalized and tumorigenic cells and augments E6-induced hTERT promoter function. *Virology*, 2008, 375(2):611-23
- [11] Lopez-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, et al. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein inactivates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene*, 2000, 19:4611-20
- [12] Xiao XD, Athanasiou M, Scidorov IA, et al. Role of Ets/Id proteins for telomerase regulation in human cancer cells. *Exp Mol Pathol*, 2003, 75(3):238-47
- [13] Xu D, Dwyer J, Li H, et al. Ets2 maintains hTERT gene expression and breast cancer cell proliferation by interacting with c-Myc. *J Biol Chem*, 2008, 283(35):23567-80
- [14] Boggess JF, Zhou CX, Bae-jump VL, et al. Estrogen receptor dependent regulation of telomerase activity in human endometrial cancer lines. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2):417-24
- [15] Akutagawa O, Nishi H, Kyo S, et al. Early growth response-

- 1 mediates downregulation of telomerase in cervical cancer. *Cancer Sci*, 2008, 99(7):1401-6
- [16] Deng WG, Jayachandran G, Wu GG, et al. Tumor-specific activation of human telomerase reverses transcriptase promoter activity by activating enhancer-binding protein-2 β in human lung cancer cells. *J Biol Chem*, 2007, 282(36):26460-70
- [17] Oh S, Song YH, Yim J, et al. Identification of Mad as a repressor of the human telomerase (hTERT) gene. *Oncogene*, 2000, 19:1445-90
- [18] Poortinga G, Hannan KM, Snelling H, et al. MAD1 and c-MYC regulate UBF and rDNA transcription during granulocyte differentiation. *EMBO J*, 2004, 23: 3325-35
- [19] Xu DW, Wang Q, Gruber A, et al. Downregulation of telomerase reverse transcriptase mRNA expression by wild type p53 in human tumor cells. *Oncogene*, 2000, 19:5123-33
- [20] Beitzinger M, Oswald C, Beinoraviciute-Kellner R, et al. Regulation of telomerase activity by the p53 family member p73. *Oncogene*, 2006, 25: 813-26
- [21] Akiyama M, Yamada O, Yanagisawa T, et al. Analysis of telomerase activity and RNA expression in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(4):506-11
- [22] Alonso M, Fueyo J, Shay JW, et al. Expression of transcription factor E2F1 and telomerase in glioblastomas: mechanistic linkage and prognostic significance. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:1589-600
- [23] Fujimoto K, Kyo S, Takahashi M, et al. Identification and characterization of negative regulatory elements of the human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter: possible role of MZF-2 in transcriptional repression of hTERT. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(13):2557-62
- [24] Hashimoto M, Kyo S, Hua XX, et al. Role of menin in the regulation of telomerase activity in normal and cancer cells. *Int J Oncol*, 2008, 33(2):333-40
- [25] Batinac T, Zamolo G, Hadzisejdic I. Telomerase in anti-tumor response. *Med Hypotheses*, 2007, 68:128-30
- [26] Zhao YM, Li JY, Lan JP, et al. Cell cycle dependent telomere regulation by telomerase in human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369:1114-9
- [27] Zhang PH, Zou L, Tu ZG, et al. RNAi-hTERT inhibition hepatocellular carcinoma cell proliferation via decreasing telomerase activity. *J Surg Res*, 2006, 131(1):143-9
- [28] Pallini R, Sorrentino A, Pierconti F, et al. Telomerase inhibition by stable RNA interference impairs tumor growth and angiogenesis in glioblastoma xenografts. *Int J Cancer*, 2006, 118(9):2158-67
- [29] Kaul D, Gautam A, Varma S, et al. Functional genomics of hTERT gene in leukemic myelopoiesis. *Mol Cell Biochem*, 2008; 314(1-2):19-23
- [30] Beyne-Rauzy O, Prade Houdellier N, Demur C, et al. Tumor necrosis factor- α inhibits hTERT gene expression in human myeloid normal and leukemic cells. *Blood*, 2005, 106: 3200-5
- [31] Kraemer K, Schmidt U, Fuessel S, et al. Microarray analyses in bladder cancer cells: inhibition of hTERT expression down-regulates EGFR. *Int J Cancer*, 2006, 119(6):1276-84
- [32] 王建, 任常山. hTERT基因沉默对Hela细胞癌症相关基因转录的影响. *山东医药*, 2008, 48(9):48-9
- [33] Li H, Liu JP. Mechanisms of action of TGF- β in cancer: evidence for Smad3 as a repressor of the hTERT gene. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1114:56-68
- [34] Bermudez Y, Yang H, Cheng JQ, et al. Pyk2/ERK 1/2 mediate Sp1- and c-Myc-dependent induction of telomerase activity by epidermal growth factor. *Growth Factors*, 2008, 26(1):1-11
- [35] Lou FL, Chen XX, Jalink M, et al. The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2 α on expression of telomerase reverse transcriptase. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(8):793-800
- [36] Hara T, Matsumura-Arioka Y, Ohtani K, et al. Role of human T-cell leukemia virus type I Tax in expression of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in human T-cells. *Cancer Sci*, 2008, 99(6):1155-63
- [37] Ge Z, Liu C, Bjorkholm M, et al. Mitogen-activated protein kinase cascade-mediated histone H3 phosphorylation is critical for telomerase reverse transcriptase expression/telomerase activation induced by proliferation. *Mol Cell Biol*, 2006, 26:230-7
- [38] Bellon M, Nicot C. Central role of PI3K in transcriptional activation of hTERT in HTLV-I-infected cells. *Blood*, 2008, 112(7):2946-55
- [39] Calvin BH. Telomerase and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(3):167-79
- [40] Li H, Zhou J, Miki J, et al. Telomerase-immortalized non-malignant human prostate epithelial cells retain the properties of multipotent stem cells. *Exp Cell Res*, 2008, 314(1):92-102
- [41] Lai SR, Phipps SM, Liu L, et al. Epigenetic control of telomerase and modes of telomere maintenance in aging and abnormal systems. *Front Biosci*, 2005, 10:1779-96
- [42] Martínez-Climent JA, Andreu EJ, Prosper F. Somatic stem cells and the origin of cancer. *Clin Transl Oncol*, 2006, 8(9): 647-63
- [43] Burns JS, Abdallah BM, Guldberg P, et al. Tumorigenic heterogeneity in cancer stem cells evolved from long-term cultures of telomerase-immortalized human mesenchymal stem cells. *Cancer Res*, 2005, 65(8):3126-35
- [44] Shiras A, Chettiar ST, Shepal V, et al. Spontaneous transformation of human adult nontumorigenic stem cells to cancer stem cells is driven by genomic instability in a human model of glioblastoma. *Stem Cells*, 2007, 25(6):1478-89
- [45] Krtočila A. Stem cell: balancing aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(5):935-41