

DOI: 10.13376/j.cbls/2014114

文章编号: 1004-0374(2014)08-0804-05

端粒酶逆转录酶在泌尿生殖系肿瘤中的研究进展

王倚天¹, 张 蒙¹, 王 波¹, 蔡志明^{1*}, 吴 松^{1,2*}

(1 安徽医科大学深圳市第二人民医院临床医学院, 深圳 518000; 2 中山大学中山医学院, 广州 510000)

摘 要: 端粒酶和端粒长短的变化与人类肿瘤的发生发展息息相关。其中, 发生在端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子区域的体细胞突变对泌尿生殖系统肿瘤的发生具有重大影响。此外, TERT 的表达已被证明与肿瘤患者预后不佳相关。旨在总结 TERT 在泌尿生殖系肿瘤发生发展中可能的作用以及揭示 TERT 作为判断疾病预后的生物标志物和肿瘤靶向治疗新靶点的巨大潜能。

关键词: 端粒酶逆转录酶; 泌尿生殖肿瘤; 靶向治疗

中图分类号: Q55; R737.1 **文献标志码:** A

Research progress of telomerase reverse transcriptase in urogenital carcinoma

WANG Yi-Tian¹, ZHANG Meng¹, WANG Bo¹, CAI Zhi-Ming^{1*}, WU Song^{1,2*}

(1 Clinical Medical College, Shenzhen Second People's Hospital, Anhui Medical University, Shenzhen 518000, China;
2 Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China)

Abstract: Telomerase and the control of telomere length are closely related to the development of human cancer. Mutations in the promoter region of telomerase reverse transcriptase (TERT) will have an enormous impact on the tumorigenesis process of urogenital tumour. In addition, the expression of TERT has also been proved to have correlations with poor prognosis. This article summarizes the current potential roles of TERT in the tumorigenesis and development of urogenital carcinoma, suggests that TERT holds promise as a biomarker for the evaluation of prognosis, and has great potential as the basis for targeted therapies.

Key words: telomerase reverse transcriptase; urogenital carcinomas; targeted therapy

端粒存在于真核生物染色体末端, 是由串联重复的 DNA (TTAGGG) 序列及其相关蛋白质所组成。除了提供非转录 DNA 的缓冲物外, 端粒还能保护染色体末端免于融合和降解, 在染色体定位、复制、保护和控制细胞生长及寿命方面具有重要作用^[1]。端粒酶是一种由蛋白质和 RNA 构成的核糖核蛋白体, 为 RNA 依赖的 DNA 聚合酶, 能将端粒片段加至端粒的末端。已发现端粒酶的存在与细胞凋亡、细胞转化和永生密切相关^[2]。而上述提及的功能, 则是由端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 和端粒酶 RNA 组分通过在染色体末端合成端粒重复序列完成的。

据研究表明, 人们在超过 90% 的人类恶性肿瘤中检测到端粒酶的表达, 而在正常组织或者良性肿瘤中, 端粒酶的活性通常都比较低, 亦或是难以检

测到^[3]。其中, 作为端粒酶蛋白催化亚基的人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 常常只在增殖的细胞中表达, 是端粒酶活化和细胞癌变的限速步骤, 也能在多数人类肿瘤组织学分型中检测到^[4]。最近, 人们把研究的热点转移到了 TERT 启动子的突变方面。在此基础之上, 已有研究发现, TERT 基因表达的上调与一些特定的泌尿生殖系肿瘤的病理分级、临床分期相关联^[5]。

收稿日期: 2014-03-14; 修回日期: 2014-04-12

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2014CB745200); 国家自然科学基金项目(81301740); 深圳市基础研究项目(JCYJ20130401114928183, JCYJ20130401114715714)

*通信作者: E-mail: doctor_wusong@126.com(吴松); 547349961@qq.com(蔡志明)

虽然关于此方面的研究已有深入进展, 但是 TERT 突变在泌尿生殖系肿瘤发生发展中的作用至今尚待阐明。因此, 本文意在阐述 TERT 在泌尿生殖系肿瘤发生发展中发挥的作用, 并对其可能的临床意义及应用作大胆的猜想。

1 TERT与泌尿生殖肿瘤

1.1 TERT在膀胱癌诊断中的应用

在近 90% 的膀胱癌患者中检测到 hTERT 和端粒酶的存在^[6], 然而, 这种存在并非恶性肿瘤所特有。研究表明, hTERT 的表达水平与肿瘤的病理分级和临床分期相关^[5]。在临床实践中, 对膀胱冲洗液中收集的剥脱细胞端粒酶活性的检测可以作为一种有前景的膀胱癌诊断方式^[7]。最近已有研究将尿液中 TERT 启动子的突变作为诊断膀胱癌复发的辅助手段^[8]。尿液中的端粒酶活性与肿瘤的分级、大小或分期无关, 这种活性的存在可能是检测过程中脱落细胞裂解或者是其他酶类干扰的假阳性结果^[9]。作为替代方法, 对于常见移行细胞肿瘤的诊断, 尿液 hTERT 检测要比端粒酶更加敏感^[10]。近年来的研究普遍强调了 TERT 应用于膀胱癌诊断的价值。TERT 用于诊断膀胱癌的依据主要来自下面两个方面的研究。

其一, 在多数恶性移行细胞癌中可以检测到 TERT 启动子突变及 TERT mRNA 表达。对不同肿瘤组织和正常组织进行对比研究, 发现 TERT 启动子的高频突变只存在于肿瘤组织, 在正常组织中并未发现, 如在近 66% 的膀胱癌患者肿瘤组织中检测到了 TERT 启动子的突变; 而在匹配的正常组织中并未发现^[11-13]。研究人员最初是在黑色素瘤组织中发现了这个突变, 随后在其他肿瘤中也发现了它的存在^[14]。除了膀胱癌之外, 在肾癌 (8.3%; 2/24)、肾盂癌 (63.7%; 7/11) 等泌尿生殖系统肿瘤中也发现了 TERT 启动子的突变, 但在前列腺癌 (0%; 0/13)、睾丸癌 (0%; 0/17) 中并未发现^[13]。尽管有人提出启动子突变所产生的额外 ETS (E-twenty six) 转录因子结合位点可以提高 TERT 的表达, 但是在荧光素酶基因报告系统下观察到的结果显示表达水平的提高并不明显^[14-15]。

其二, De Kok 等^[6]采用 RT-PCR 技术发现, hTERT mRNA 的表达水平与膀胱癌的分级和分期有着密切的关系。此外, 几乎所有的膀胱癌组织中都能检测到 hTERT 亚组的表达, 这在正常组织中却很少见^[16]。虽然在近 90% 的膀胱癌患者中能够检

测到端粒酶活性, 但是在肿瘤脱落细胞中检测到的端粒酶活性与临床分期、分级的关联性不强^[17]。将 hTERT 与细胞学的结合明显提升了细胞学检测的敏感性^[18]。有人提出基于端粒酶 RNA (human telomerase RNA, hTR) 的量化分析可以用于膀胱癌的诊断, 但是无法避免尿液白细胞的干扰^[19]。然而, 这并不能否定 hTERT mRNA 在检测膀胱癌分级和分期中的价值。

2 TERT表达促进ER阳性卵巢癌的发生

在美国, 卵巢癌是最致命的妇产科肿瘤之一, 在女性致死性肿瘤中位居第四^[20]。与此同时, 在近 70% 的低恶性潜质的卵巢肿瘤中可检测到中等程度的 hTERT 免疫反应活性, 而在 86% 的恶性卵巢癌中的 hTERT 免疫反应活性则较强, 但在正常卵巢、卵巢囊肿组织中并未发现 TERT 的表达^[21]。Brustmann^[22]发现这种表达与分级有关, 但与恶性肿瘤的分期无明显联系。此外, hTERT 表达的上调在卵巢癌的发生过程中起到了重要的作用。近期的研究表明雌激素可以通过改变其靶细胞中的端粒的长度来调节细胞的增殖, 这是通过对 TERT 进行时空调控而完成的^[23]。

越来越多的研究发现雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 介导的雌激素活动可以促进卵巢肿瘤的发生发展^[24]。此外, 在 ER 阳性的肿瘤细胞系中, 雌激素能够刺激 TERT 启动子活动和基因转录^[25]。随后的基因表达分析证明了这种说法, 在此次分析试验中, 人们发现 ER 阴性的肿瘤细胞端粒酶活性及 TERT 参与的端粒维持活动都受到明显的抑制, 而随后的雌激素替代疗法则使得端粒酶、TERT 的表达有了显著增加^[26]。因此, 雌激素的过度表达在卵巢组织老化或肿瘤发生过程中具有重要意义。

研究人员并未发现 hTERT mRNA 的表达与卵巢癌的国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期、组织学、分级或患者年龄之间的关联, 所以他们认为 hTERT 的表达与疾病的预后无关^[27]。然而, 有研究发现未发生 hTERT 甲基化的卵巢癌患者存活率更高。因此, hTERT 可以作为判断卵巢癌患者预后的有效指标之一。

在肿瘤治疗方面, 目前已有使用腺病毒为载体, hTERT 启动子为靶点的肿瘤基因靶向治疗案例。与此同时, 在对小鼠的研究中发现, TERT 基因的表达水平与转录因子 SP1、SP3 和 c-Myc 的表达密切

相关^[28]。在对人类的研究中, c-Myc 与 hTERT 启动子的结合在调节 hTERT 表达过程中至关重要^[29]。因此, 采用 TERT 基因启动子为目标基因的靶向治疗将为人类攻克卵巢癌提供新的方向。

2.1 TERT与肾细胞癌

肾细胞癌(简称肾癌)在我国泌尿生殖系统肿瘤中占第二位, 仅次于膀胱肿瘤, 占成人恶性肿瘤的2%~3%, 具有较高的死亡率^[30]。肾癌是一种异质性很高的肿瘤, 其预后往往不可预知^[31]。数据表明, hTERT 是体细胞永生化的关键因素之一^[32], 其表达水平可以决定端粒酶的活性水平^[33], 并且 hTERT 的表达可能是推动肾癌发生的重要因素。因此, 探讨肾癌组织中 hTERT mRNA 的表达水平对解释肾癌的发生、发展具有重要意义。

在一项关于肾癌的研究中, 对 36 例肾癌组织和相对应的正常相邻组织的 TERT 的表达水平进行检测, 发现 36 例肿瘤组织中有 31 例存在 TERT mRNA 的表达, 在 32 例正常组织中有 5 例存在 TERT mRNA 的表达, 并且其表达与端粒酶活性密切相关^[35]。然而, 在这项研究中, hTERT 的表达与任何临床病理特征之间无关联。还有研究人员对散发性肾细胞癌的 hTERT 基因表达水平进行了研究^[34]。在根据组织类型对端粒酶进行表达分析时, 肾透明细胞癌与其他散发型肾细胞癌之间存在显著差异。在肾透明细胞癌的研究中, hTERT 基因表达与肿瘤分期显著相关。此外, 研究人员还认为原癌基因等其他机制也可能参与了 hTERT 在肾透明细胞癌发生过程中的调控^[36]。

hTERT 基因的核心启动子和上游序列包含大量促进和抑制转录调控的结合位点, 这是一个复杂的调控系统^[37]。许多因素可以直接或间接地调节 hTERT 启动子, 包括活化因子 c-Myc、ER、低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等, 以及 Wilms 瘤易感基因 1 (Wilms tumor type 1, WT1)、P53、锌指蛋白等都会影响肾细胞癌的发生^[38]。

HIF-1 α 参与了 hTERT 基因表达和端粒酶活性的调控, 是细胞转化和永生化的重要因素^[39]。还有研究指出, HIF-2 α 也参与了 hTERT 的调控过程。异常表达的 HIF-1 α 或 HIF-2 α 强烈刺激 A498 细胞系和 Caki-2 细胞系中 hTERT 启动子的活化^[40]。很显然 HIF-1 α 和 HIF-2 α 能够上调肾癌细胞的 hTERT 基因的表达, 促进肾癌的发展。

在肾透明细胞癌患者中, *WT1* 基因的表达和 *hTERT* 的转录活性之间具有一定的功能联系^[41]。此

外, 该研究还发现在肾透明细胞癌患者中 *WT1* 基因可以充当肿瘤抑制基因调控 hTERT 的表达。

肾母细胞瘤患者的复发风险和端粒酶 RNA 表达水平呈正相关, 这更加验证了端粒酶的高表达与肿瘤预后不良的关系^[42]。

2.2 TERT与前列腺癌

前列腺癌死亡率较高, 且诊断特异性相对不足。在西方国家, 前列腺癌是仅次于肺癌的第二大高致命性癌症^[40]。当前已经明确端粒酶与肿瘤的发生密切相关。下调的 *hTERT* 基因表达水平可以在短期内影响肿瘤细胞的生长, 然而, 这与端粒的缩短并无关联^[43]。端粒酶催化亚单位 *hTERT* 基因的剪接模式可以由一个寡聚体介导的方法调节, 并且可以使前列腺癌细胞的端粒酶催化活性减弱^[44]。将肽核酸 (peptide nucleic acid, PNA) 导入前列腺癌 DU145 细胞系中可以影响端粒酶的活性^[44]。除了端粒酶的激活之外, 调节细胞周期的基因失调在前列腺癌的发生过程也起到一定的推动作用。p21 是细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 (CDK interacting protein/kinase inhibitory protein, CIP/KIP) 家族的成员, 这种蛋白通过降低 *hTERT* 基因表达活性, 从而抑制肿瘤的发展。*hTERT* 基因的改变只存在于 30% 的前列腺癌患者中^[43]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p75 蛋白 (cyclin-dependent kinase inhibitor p57, p57kip2a) 是一种新型蛋白, 它能够在前列腺癌发生的早期阶段抑制 TERT 的活性, 一旦肿瘤完全形成其作用即消失, 即 hTERT 逃脱 p57kip2a 控制可能是前列腺癌发生的一个潜在原因^[45]。

前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 对前列腺癌的早期诊断具有重要意义。最近, 研究人员在局部或者局部晚期的前列腺癌患者血液内检测到 hTERT mRNA 和 PSA 的表达。尽管 PSA 的敏感性非常高 (100% vs. 83%), 血液中 hTERT mRNA 显示出更高的特异性 (87% vs. 43%), ROC 曲线下面积 (hTERT : PSA=0.911 : 0.757)^[46]。因此, 对于局部或者局部晚期的肿瘤, 血浆中 hTERT mRNA 表达的定量分析可以作为一种非侵入性的诊断标志物, 可以在分子水平上评价肿瘤的复发情况^[47]。跨膜丝氨酸蛋白酶 2-ETS 转录因子 (transmembrane serine protease 2-ETS transcription factor, TMPRSS2-ERG) 是前列腺癌最常见的融合基因, 而端粒酶的激活是多数恶性肿瘤具有的共同特征, 有研究将 TMPRSS2-ERG 融合基因和 hTERT 基因的表达进行检测分析, 作为前列腺癌根治术后复发早期预测

的有价值的诊断方式^[48]。最新的证据表明, hTERT可能是抗肿瘤增殖的最合适靶点。一些实验研究发现长时间抑制端粒酶的活性, 缩短端粒的长度可以阻滞肿瘤细胞的生长^[49-50]。相反, 利用反义寡核苷酸介导抑制 hTERT 表达可诱导前列腺癌细胞生长快速下降或细胞凋亡, 但在此类细胞中未发现端粒缩短的现象^[51]。

3 结论

当前已经明确 TERT 在泌尿生殖系肿瘤发生发展中的重要作用。以 TERT 为抗肿瘤靶点的靶向治疗正在进一步研究中。同时, 将 TERT 基因表达检测联合 PSA 或其它生化检查等手段来早期诊断泌尿生殖系肿瘤有待进一步探索。相信在未来, 与 TERT 基因相关的诊断试剂、靶向治疗药物将会出现在临床应用中。

[参 考 文 献]

- [1] 张如刚, 王兴旺, 谢弘. 端粒酶激活机制研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2000, 26(6): 602-5
- [2] 任建国, 周军, 戴尧仁. 端粒及端粒酶的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 1999, 26(5): 415-9
- [3] Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 1994, 266(5193): 2011-5
- [4] 夏云, 林汝仙, 郑素军, 等. 靶向端粒酶逆转录酶(hTERT)RNAi载体的构建及活性评价. 生物化学与生物物理进展, 2004, 31(12): 1079-84
- [5] Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(3): 161-76
- [6] De Kok JB, Schalken JA, Aalders TW, et al. Quantitative measurement of telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA in urothelial cell carcinomas. *Int J Cancer*, 2000, 87(2): 217-20
- [7] Yoshida K, Sugino T, Tahara H, et al. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer*, 1997, 79(2): 362-9
- [8] Allory Y, Beukers W, Sagraera A, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 360-6
- [9] Kavalier E, Landman J, Chang Y, et al. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer*, 1998, 82(4): 708-14
- [10] Melissourgos N, Kastrinakis NG, Davilas I, et al. Detection of human telomerase reverse transcriptase mRNA in urine of patients with bladder cancer: evaluation of an emerging tumor marker. *Urology*, 2003, 62(2): 362-7
- [11] Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 6021-6
- [12] Lotsch D, Ghanim B, Laaber M, et al. Prognostic significance of telomerase-associated parameters in glioblastoma: effect of patient age. *Neuro Oncol*, 2013, 15(4): 423-32
- [13] Wu S, Huang P, Li C, et al. Telomerase reverse transcriptase gene promoter mutations help discern the origin of urogenital tumors: a genomic and molecular study. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 274-7
- [14] Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*, 2013, 339(6122): 957-9
- [15] Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*, 2013, 339(6122): 959-61
- [16] Suzuki T, Suzuki Y, Fujioka T. Expression of the catalytic subunit associated with telomerase gene in human urinary bladder cancer. *J Urol*, 1999, 162(6): 2217-20
- [17] Gelmini S, Crisci A, Salvadori B, et al. Comparison of telomerase activity in bladder carcinoma and exfoliated cells collected in urine and bladder washings, using a quantitative assay. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(7): 2771-6
- [18] Eissa S, Motawi T, Badr S, et al. Evaluation of urinary human telomerase reverse transcriptase mRNA and scatter factor protein as urine markers for diagnosis of bladder cancer. *Clin Lab*, 2013, 59(3-4): 317-23
- [19] Weikert S, Krause H, Wolff I, et al. Quantitative evaluation of telomerase subunits in urine as biomarkers for non-invasive detection of bladder cancer. *Int J Cancer*, 2005, 117(2): 274-80
- [20] Prat J. *Pathology of the ovary*[M]. Philadelphia: Elsevier, 2004
- [21] Kyo S, Kanaya T, Takakura M, et al. Expression of human telomerase subunits in ovarian malignant, borderline and benign tumors. *Int J Cancer*, 1999, 80(6): 804-9
- [22] Brustmann H. Immunohistochemical detection of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and c-kit in serous ovarian carcinoma: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol*, 2005, 98(3): 396-402
- [23] Li H, Simpson ER, Liu JP. Oestrogen, telomerase, ovarian ageing and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(1): 78-82
- [24] Li YF, Hu W, Fu SQ, et al. Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(4): 600-14
- [25] Ling S, Zhou L, Li H, et al. Effects of 17 β -estradiol on growth and apoptosis in human vascular endothelial cells: influence of mechanical strain and tumor necrosis factor-alpha. *Steroids*, 2006, 71(9): 799-808
- [26] Bayne S, Li H, Jones ME, et al. Estrogen deficiency reversibly induces telomere shortening in mouse granulosa cells and ovarian aging *in vivo*. *Protein Cell*, 2011, 2(4): 333-46
- [27] Widschwendter A, Muller HM, Hubalek MM, et al. Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase in ovarian and cervical cancer. *Gynecol*

- Oncol, 2004, 93(2): 407-16
- [28] Nozawa K, Maehara K, Isobe K. Mechanism for the reduction of telomerase expression during muscle cell differentiation. *J Biol Chem*, 2001, 276(25): 22016-23
- [29] Si SY, Song SJ, Zhang JZ, et al. Cloning of mouse telomerase reverse transcriptase gene promoter and identification of proximal core promoter sequences essential for the expression of transgenes in cancer cells. *Oncol Rep*, 2011, 26(2): 377-82
- [30] 赵振威, 李延江. 肾细胞癌流行病学研究进展. *山东医药*, 2013, 53(7): 95-7
- [31] Tian D, Sun Y, Yang Y, et al. Human telomerase reverse-transcriptase promoter-controlled and herpes simplex virus thymidine kinase-armed adenoviruses for renal cell carcinoma treatment. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 419-26
- [32] Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, et al. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature*, 1999, 400(6743): 464-8
- [33] Xu D, Gruber A, Bjorkholm M, et al. Suppression of telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in differentiated HL-60 cells: regulatory mechanisms. *Br J Cancer*, 1999, 80(8): 1156-61
- [34] Kanaya T, Kyo S, Takakura M, et al. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. *Int J Cancer*, 1998, 78(5): 539-43
- [35] Paradis V, Bieche I, Dargere D, et al. hTERT expression in sporadic renal cell carcinomas. *J Pathol*, 2001, 195(2): 209-17
- [36] Kozma L, Kiss I, Nagy A, et al. Investigation of c-myc and K-ras amplification in renal clear cell adenocarcinoma. *Cancer Lett*, 1997, 111(1-2): 127-31
- [37] Takakura M, Kyo S, Kanaya T, et al. Cloning of human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter and identification of proximal core promoter sequences essential for transcriptional activation in immortalized and cancer cells. *Cancer Res*, 1999, 59(3): 551-7
- [38] Cukusic A, Skrobot Vidacek N, Sopta M, et al. Telomerase regulation at the crossroads of cell fate. *Cytogenet Genome Res*, 2008, 122(3-4): 263-72
- [39] Lou F, Chen X, Jalink M, et al. The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2alpha on expression of telomerase reverse transcriptase. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(8): 793-800
- [40] Zhang H, Gao P, Fukuda R, et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell*, 2007, 11(5): 407-20
- [41] Sitaram RT, Degerman S, Ljungberg B, et al. Wilms' tumour 1 can suppress *hTERT* gene expression and telomerase activity in clear cell renal cell carcinoma via multiple pathways. *Br J Cancer*, 2010, 103(8): 1255-62
- [42] Dome JS, Chung S, Bergemann T, et al. High telomerase reverse transcriptase (hTERT) messenger RNA level correlates with tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor. *Cancer Res*, 1999, 59(17): 4301-7
- [43] Brambilla C, Folini M, Gandellini P, et al. Oligomer-mediated modulation of hTERT alternative splicing induces telomerase inhibition and cell growth decline in human prostate cancer cells. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(14): 1764-74
- [44] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300
- [45] Atasoy P, Yilmaz E, Bozdogan O, et al. Expression profile and prognostic importance in prostate lesions of the reverse transcriptase component of human telomerase (hTERT) and of cyclin-dependent kinase inhibitor p57 (p57kip2a). *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(1): 55-60
- [46] March-Villalba JA, Martinez-Jabaloyas JM, Herrero MJ, et al. Plasma hTERT mRNA discriminates between clinically localized and locally advanced disease and is a predictor of recurrence in prostate cancer patients. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12 (Suppl 1): S69-77
- [47] Folini M, Bandiera R, Millo E, et al. Photochemically enhanced delivery of a cell-penetrating peptide nucleic acid conjugate targeting human telomerase reverse transcriptase: effects on telomere status and proliferative potential of human prostate cancer cells. *Cell Prolif*, 2007, 40(6): 905-20
- [48] Sabaliauskaite R, Jarmalaite S, Petroska D, et al. Combined analysis of TMRSS2-ERG and TERT for improved prognosis of biochemical recurrence in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(8): 781-91
- [49] Corey DR. Telomerase inhibition, oligonucleotides, and clinical trials. *Oncogene*, 2002, 21(4): 631-7
- [50] Kelland LR. Telomerase: biology and phase I trials. *Lancet Oncol*, 2001, 2(2): 95-102
- [51] Folini M, Brambilla C, Villa R, et al. Antisense oligonucleotide-mediated inhibition of hTERT, but not hTERC, induces rapid cell growth decline and apoptosis in the absence of telomere shortening in human prostate cancer cells. *Eur J Cancer*, 2005, 41(4): 624-34