

# **A TELOMERASE E A TERAPÊUTICA DO CANCRO: FUTURAS PERSPECTIVAS**

## **Nuno Pedrosa**

Antigo aluno da licenciatura em Ciências Farmacêuticas  
Faculdade de Ciências da Saúde - UFP

## **Inês Lopes Cardoso**

Professora Associada  
Faculdade de Ciências da Saúde - UFP  
[mic@ufp.pt](mailto:mic@ufp.pt)

## **Joana Queiroz Machado**

Professora Auxiliar  
Faculdade de Ciências da Saúde - UFP  
[jqueiroz@ufp.pt](mailto:jqueiroz@ufp.pt)

## **RESUMO**

Os telómeros localizam-se nas terminações dos cromossomas, sendo essenciais para a manutenção da sua integridade, prevenindo fusões terminais. Grande parte das proteínas com localização nos telómeros foram recentemente identificadas, contudo muitas das suas funções continuam por esclarecer. Mutações em genes codificantes destas proteínas causam diversas síndromes genéticas raras, caracterizadas por instabilidade genética, cromossómica e predisposição para cancro. A compreensão do funcionamento biológico do telómero, permitirá o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico, prevenção e terapêuticas mais eficazes para cada síndrome.

**PALAVRAS-CHAVE:** Telómero; telomerase, ataxia telangiectasia, síndrome Nijmegen breakage, síndrome de Bloom, síndrome de Werner; Anemia de Fanconi.

## **ABSTRACT**

Telomeres are located at chromosomes ends, having essential roles in preventing terminal fusions. Several telomeric proteins were recently identified, however most of their functions are not yet understood. Mutations at the genes encoding these proteins cause a number of rare genetic syndromes, characterized by genetic and/or chromosome instability and predisposition to cancer. The understanding of the whole mechanism of operation of telomere biology, will enable the development of new methods of diagnosis, prevention and more effective treatment for each syndrome.

**KEY-WORDS:** Telomere; telomerase, ataxia telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome, Bloom syndrome, Werner syndrome; Fanconi anaemia.

## 1. INTRODUÇÃO

Os cromossomas eucariotas terminam no telómero, uma estrutura não linear que corresponde a DNA não codificante organizado num complexo nucleoproteico muito diferente da restante cromatina que participa em vários processos com grande relevância celular (Callén e Surrallés, 2004; Neidle e Parkinson, 2003). Na maioria do ciclo celular, o DNA telomérico é mantido numa estrutura em *loop* que serve para proteger as terminações vulneráveis dos cromossomas de exonucleases e de fusões terminais (Neidle e Parkinson, 2003). O DNA telomérico é caracterizado por ser uma cadeia dupla de DNA constituída por pequenas regiões repetitivas ricas em guanina. Em vertebrados consiste em sequências repetitivas de hexanucleótidos (TTAGGG)<sub>n</sub> (Callén e Surrallés, 2004; Rufier e Nabholz, 2003). Nas células humanas, os telómeros variam de tamanho entre 5.000 a 15.000 pares de bases. Este complexo proteico possui também um papel importante no posicionamento do cromossoma no núcleo interfásico, na segregação do cromossoma em anáfase e na recombinação de cromossomas homólogos em células meióticas. Os telómeros são fundamentais para a estabilidade do genoma e consequentemente para a viabilidade celular em todos os eucariotas. Alterações nas funções do telómero associadas a anomalias cromossómicas têm sido relacionadas com envelhecimento e cancro (Smogorzewska e Lange, 2004).

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. O MECANISMO DA REPLICAÇÃO FINAL

Na ausência de um sistema de manutenção dos telómeros, os humanos e ratinhos perdem aproximadamente 50-150 bp/divisão, o que sugere que nestes organismos as extremidades dos cromossomas podem ser activamente degradadas. Se a erosão dos telómeros não for compensada pelo seu alongamento, os telómeros vão progressivamente encurtando, eventualmente levando a instabilidade do cromossoma e à morte celular (Smogorzewska e Lange, 2004). Com a idade, os telómeros das células somáticas sofrem encurtamento progressivo no terminal 5' da cadeia descontínua em cada ciclo de replicação. Este mecanismo tem sido proposto como sendo o relógio mitótico que determina o limite de tempo de vida celular, ou seja, o número de vezes que uma célula se pode dividir antes de entrar em senescência (Liu, 1999). Este encurtamento dos cromossomas resulta do facto da DNA polimerase convencional apenas sintetizar DNA no sentido 5' → 3' e assim o terminal 5' da cadeia descontínua vai sendo encurtado (Callén e Surrallés, 2004).

### 2.2. FUNÇÃO DA TELOMERASE

A telomerase é uma DNA polimerase especializada, que adiciona sequências teloméricas no final da fase S do ciclo celular, compensando a natural perda telomérica. Esta enzima é composta por dois tipos de subunidades, uma subunidade proteica com actividade catalítica de transcriptase reversa (hTERT – *human Telomerase Reverse Transcriptase*) e uma subunidade de RNA (hTERC – *human Telomerase RNA Component*) com uma sequência complementar à sequência do telómero. Este componente de RNA é usado como molde para sintetizar de novo sequências teloméricas pela transcriptase reversa na extremidade 3' do cromossoma (Callén e Surrallés, 2004). Na verdade, a telomerase existe como um complexo tetramérico composto por duas subunidades de cada tipo (Hahn, 2003).

### 2.3. REGULAÇÃO DO TAMANHO DOS TELÓMEROS

A estrutura responsável pela manutenção do telómero é composta por um subconjunto de proteínas que se ligam directamente a essas estruturas e que têm um papel positivo ou negativo na regulação da telomerase. Uma falha numa destas proteínas leva a sérias desordens de instabilidade genética, e em último caso, a predisposição para cancro. Apesar de alguns autores pensarem que os terminais teloméricos naturais são, em alguns aspectos, semelhantes a quebras de cadeia dupla de DNA, o funcionamento celular responde de maneira muito diferente às duas estruturas. Assim, parece ser óbvio supor que a estrutura telomérica está organizada de forma que permite ser ignorada pela maquinaria de reparação de DNA (Callén e Surralés, 2004). Os membros nucleares da estrutura telomérica são um conjunto de proteínas, onde se incluem a TRF1 e a TRF2 (*telomere repeat factor 1 e 2*), que se ligam à cadeia simples de DNA da extremidade do telómero. Existem também muitas outras proteínas que se ligam directamente ou indirectamente a estas duas proteínas. O telómero é uma estrutura em *t-loop* que deve abrir para permitir a replicação do DNA num momento apropriado do ciclo celular e a telomerase deverá ter acesso ao telómero de modo controlado. Para além disso, o telómero precisa de interagir com outras estruturas nucleares, nomeadamente o telómero da cromátida irmã depois da replicação do DNA. Atendendo a estas funções, sugere que existe muito mais complexidade que continua por ser explorada, nomeadamente no que diz respeito aos elementos proteicos dos telómeros e o seu inter-relacionamento (Colgin e Reddel, 2004).

### 2.4. AS CONSEQUÊNCIAS DA DISFUNÇÃO DOS TELÓMEROS

Em contraste com as células somáticas, nas células tumorais os telómeros não diminuem de tamanho durante a replicação. Na maioria dos casos, esta estabilidade é acompanhada pela telomerase, que é expressa em mais de 80-85% das células tumorais em proliferação. A telomerase tem um papel chave na manutenção do fenótipo e malignidade, uma vez que estabiliza o comprimento e a integridade do telómero, constituindo uma das chaves para a imortalização celular e para o cancro. Isto levou ao aumento do interesse no estudo dos telómeros como potenciais alvos terapêuticos na oncologia. Contudo, a existência da telomerase nas linhas celulares estaminais e germinais é vital para que o DNA telomérico não sofra degradação, prevenindo deste modo perda de informação genética de geração em geração (Neidle e Parkinson, 2003). No entanto a activação da telomerase aumenta o risco de acumular mutações nos tumores (Callén e Surralés, 2004). A hTERC, a subunidade de RNA que providencia a cadeia molde para a reacção de síntese do telómero, é constantemente expressa na maioria das células de mamíferos. Contudo, a expressão da subunidade catalítica da telomerase, é restrita apenas às células que exibem actividade da telomerase, indicando que a hTERT é o componente limitante da enzima telomerase (Hahn, 2003). No idoso, o encurtamento dos telómeros é predictivo da diminuição da saúde e longevidade, e pelo menos uma síndrome de envelhecimento prematuro em humanos é associada com uma função comprometida do telómero. A diminuição da função do telómero nas fases tardias da vida pode mesmo promover a instabilidade no genoma e por essa razão contribuir para a alta incidência de cancro no indivíduo mais idoso (Smogorzewska e Lange, 2004).

### 2.5. CONSIDERAÇÕES DE DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICAS

A quimioterapia tem sido usada durante as últimas décadas como principal modalidade de tratamento no cancro. No entanto, por não haver um fármaco citotóxico com especificidade definida e a consequente presença de efeitos laterais tóxicos quando são administradas altas doses, muitas vezes limita a utilização desta modalidade terapêutica. O uso de fármacos com baixas doses restringe a sua eficácia e

na generalidade provoca a potencial recaída do paciente com aumento da resistência ao fármaco. Contudo, estudos usando culturas celulares cancerígenas demonstraram que a senescência celular pode ser conseguida usando concentrações relativamente mais baixas comparativamente as usadas para induzir a morte celular por apoptose. O objectivo será manter sob controlo a proliferação das células cancerígenas usando doses mais baixas de fármacos que são menos tóxicas para o paciente. Potencialmente, poder-se-ia imaginar que o principal obstáculo ao desenvolvimento das células cancerígenas seria a simples prevenção da capacidade ilimitada de proliferação que caracteriza estas células (Rebbaa, 2003).

## 2.6. ATAXIA TELANGIECTASIA – DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

A Ataxia telangiectasia (AT) é uma doença hereditária rara, pleiotrópica, de transmissão autossómica recessiva do gene ATM (ataxia telangiectasia mutated) com um fenótipo complexo (Jozwiak, 2005). Os seus principais sintomas aparecem normalmente no 2º ano de vida entre os quais se destaca a ataxia cerebral e a telangiectasia ocular. A nível celular ocorre instabilidade cromossómica, incapacidade de parar a síntese de DNA na presença de radiação, hipersensibilidade à radiação ionizante, deterioração dos pontos de controlo do ciclo celular, telómeros encurtados, resposta defeituosa a estímulos de crescimento, elevados níveis de espécies reactivas de oxigénio e fusões terminais particularmente nos linfócitos T (Callén e Surrallés, 2004; Metcalfe et al., 1996).

Os marcadores biológicos usados em laboratórios são importantes quer para o diagnóstico, quer para o prognóstico. Os marcadores mais comuns são os elevados níveis da alfa-fetoproteína, o antigénio carcino-embrionário e as anomalias cromossómicas especialmente as trocas e translocações envolvendo os cromossomas 7 e 14. A pesquisa de deficiências imunológicas e celulares, embora não específicas, podem conduzir a um diagnóstico mais precoce (Jozwiak, 2005).

Não existe uma cura para a AT, e actualmente não existe qualquer terapêutica que evite a progressão da doença. O tratamento é sintomático, de suporte e não é específico. A terapia ocupacional e física poderá ajudar a manter a flexibilidade e a terapia da fala poderá ser também útil e necessária. Injecções de gama-globulina poderão ajudar a complementar um sistema imunológico deficiente e também se poderá recorrer a regimes de altas doses de vitaminas. O prognóstico para doentes com AT é desanimador. Aqueles que têm a doença morrem muito jovens ou perto dos vinte anos (Ataxia Telangiectasia Information Page: National Institute of Neurological Disorders and Stroke). O tempo de vida destes pacientes tem sido prolongado à base de terapêutica com antibióticos e prevenindo infecções. Em alguns casos a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos, melhorará a capacidade de coordenação motora. Alguns estudos indicam que doses padrão de quimioterapia devem ser dadas a doentes com malignidades de tipo linfóide, enquanto outros recomendam que doses reduzidas, especialmente para agentes alquilantes, nomeadamente a bleomicina, a actinomicina D e a ciclofosfamida devem ser evitadas. Recentemente, a desferroxiamina demonstrou potencialidade para induzir um aumento na estabilidade das células AT e por isso poderá ser uma alternativa promissora no tratamento da AT (Jozwiak, 2005).

## 2.7. SÍNDROME NIJMEGEN BREAKAGE – DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

A Síndrome Nijmegen Breakage (SNB) é uma doença hereditária rara, com transmissão autossómica recessiva (Chzanowska, 2002). Esta síndrome caracteriza-se clinicamente por microencefalia, aparência facial típica (testa e mandíbula retraída e face proeminente), atraso no crescimento, imunodeficiência, atraso mental progressivo, forte predisposição para linfócitos malignos e infecções do tracto respiratório (Callén e Surrallés, 2004; Hiel et al., 2000). Em células de pacientes SNB, é observado quer o encurtamen-

to do telômero quer a senescência prematura, sendo que a reintrodução da sub-unidade hTERT não é suficiente para restaurar o defeito telomérico. A recuperação do fenótipo requer não só hTERT como a nibrina, o que sugere que a proteína do NBS1 desempenha um papel importante na extensão do telômero (Callén e Surrallés, 2004).

O diagnóstico é baseado nas características fenotípicas e nos resultados laboratoriais. Os estudos laboratoriais que ajudam no diagnóstico da SNB incluem: análises citogenéticas, avaliação da imunidade celular e humoral e testes de sensibilidade à radiação, no entanto, são as análises genéticas moleculares que proporcionam a confirmação definitiva. As análises citogenéticas permitem a detecção da instabilidade cromossômica, que é uma das características desta doença, contudo, a fraca resposta dos linfócitos T às substâncias mitogénicas muitas vezes dificultam o diagnóstico. Relativamente aos testes imunológicos, a deficiência conjunta de IgG e IgA, seguida de uma deficiência isolada em IgG. Visto, a imunidade das células T ser deficiente, observa-se linfopenia, que é expressa pela baixa percentagem de células T CD3<sup>+</sup>, uma baixa proporção de CD4<sup>+</sup> (células T helper) e uma diminuição da razão CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (Chzanowska, 2002).

Não existe um tratamento específico para a SNB (Chzanowska, 2002). O tratamento é difícil devido à hipersensibilidade induzida pela radiação ionizante, a fármacos radioeméticos que devem ser evitados ou usados em doses reduzidas. No entanto em alguns casos, utiliza-se quimioterapia com prednisona e vincristina, seguida de terapêutica de manutenção com metotrexato, sendo que este último deverá ser dado de forma descontínua passado 1 ano, devido à possível ocorrência de vômitos e perda de peso (Hiel *et al.*, 2000). Em doentes com agamaglobulinemia (baixa concentração em IgG) poderá haver uma terapêutica de substituição com imunoglobulinas, poderá ser necessário a administração profiláctica de antibióticos, como por exemplo em casos de infecções respiratórias recorrentes. Em alguns pacientes, é fundamental o transplante de medula óssea, porque os linfomas constituem a maior parte das malignidades em pacientes jovens (Chzanowska, 2002). Culturas de células de pacientes com SNB, quando tratadas com a reintrodução simultânea da NBS1 e da subunidade TERT da telomerase, têm demonstrado corrigir, quer os defeitos no comprimento dos telômeros, quer as deficiências na reparação do DNA (Blasco, 2005).

## 2.8. SÍNDROME BLOOM – DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

A Síndrome Bloom (SB) é uma desordem recessiva rara. Esta síndrome está associada a atraso no crescimento pré- e pós-natal, fotosensibilidade, lesões faciais cutâneas inclusive no queixo, imunodeficiência com aumento da susceptibilidade a infecções, em particular doenças respiratórias e um aumento da susceptibilidade a cancro, em particular à leucemia. As células com SB mostram instabilidade genómica marcada, apresentam uma característica citogénica típica que é a hiper-recombinação entre cromátídeos irmãos e cromossomas homólogos, apresentando ainda uma elevada frequência em mutações somáticas (Mohaghegh, 2001). Estas células exibem também inserções, deleções, perda da heterozigotia e associação de telômeros. As células SB são hipersensíveis à radiação UV, à hidroxiuréia, a agentes alquilantes e, em parte à radiação ionizante (Callén e Surrallés, 2004).

O diagnóstico da SB pode ser confirmado ou excluído por testes laboratoriais conhecidos por estudos cromossómicos, nos quais o sangue e as células cutâneas exibem a característica padrão da quebra e do rearranjo cromossómico. Os níveis de imunoglobulina devem ser determinados, sendo de esperar uma diminuição dos níveis de IgA e IgM, acompanhada de uma diminuição ou não dos níveis de IgG. O diagnóstico pré-natal é possível através da amniocentese, para uma cultura celular de fluido amniótico para verificar o número de trocas entre cromátídeos irmãos. No futuro, poderá estar disponível análise do DNA.

A SB não tem um tratamento específico, devendo ser evitada a exposição solar e ser recomendado o uso de protectores solares, o que poderá ajudar a prevenir algumas alterações cutâneas associadas com a fotosensibilidade sendo também conveniente adoptar acções que minimizem outras mutações causadas pelo ambiente (Bajoghli, 2005).

## 2.9. SÍNDROME WERNER – DIAGNÓSTICO E TERAPÉUTICA

A Síndrome Werner (SW) é uma doença autossómica recessiva (Yamamoto *et al.*, 2003). Esta síndrome é caracterizada por envelhecimento prematuro e sintomas associados em que os pacientes aparentam idade superior à idade cronológica, nomeadamente arteriosclerose, osteoporose, enfraquecimento do cabelo e desenvolvimento de cabelo grisalho, pele atópica, baixa estatura, *diabetes mellitus* tipo II, catarata ocular bilateral e alta incidência de diferentes tipos de tumores, particularmente sarcomas (Kipling e Faragher, 1997). A esperança média de vida para os pacientes é de 46 anos (Yamamoto *et al.*, 2003). As características marcantes das células de pacientes SW são a instabilidade genómica (translocação dos cromossomas, deleções, e rearranjos) e hipersensibilidade a certos agentes que danificam o DNA (Callén e Surrallés, 2004). Um dos efeitos pleiotrópicos na mutação do gene WRN é o aumento do tempo de vida do ciclo celular (Kipling e Faragher, 1997).

Esta síndrome não apresenta anomalias laboratoriais específicas e qualquer alteração poderá ser devida a alguma doença concomitante especialmente *diabetes mellitus*, arteriosclerose e hipogonadismo (Wozniacka, 2002). O seu diagnóstico baseia-se nos sintomas associados à SW e no exame físico. O diagnóstico poderá incluir exames radiológicos, estudo da excreção hormonal, biopsia da pele, teste da glicemia para testar a presença da *diabetes mellitus* e também por análise mutacional do gene WRN (Werner syndrome: Encyclopedia of Genetic Disorders).

Não existe um tratamento específico para a SW. Apenas é recomendado um tratamento sintomático dos distúrbios relacionados com a doença (Wozniacka, 2002). Neste contexto, as cataratas podem ser curadas por cirurgia e as úlceras de pele por transplantes de pele (Werner syndrome: Encyclopedia of Genetic Disorders). Estudos realizados com células de pacientes com SW, demonstraram que a reintrodução da telomerase poderá corrigir o comprimento dos telómeros e prolongar o tempo de vida das células (Blasco, 2005).

## 2.10. FUTURAS PERSPECTIVAS PARA O DIAGNÓSTICO

Uma das possíveis evoluções aponta para a melhoria da sensibilidade e da especificidade na detecção de células malignas em amostras citológicas, particularmente na urina, no líquido pleural e peritoneal e em lavagem bronco-alveolar. No entanto, devido a uma normal diferenciação dos tipos celulares que expressam a telomerase, a especificidade destes testes tem de evoluir cautelosamente. Por outro lado, nos linfócitos a regulação da hTERT e consequentemente da telomerase pode envolver modificações pós-transcricionais. A forma como ocorre a repressão da hTERT, como o cancro se inicia e progride, e em que altura a telomerase fica activa, isto são perguntas que continuam por esclarecer. Apesar dos métodos recentes para detectar o comprimento dos telómeros em secções de tecidos contribuírem para determinar a melhor maneira de usar a expressão da telomerase como ferramenta de diagnóstico, são necessários mais estudos para validar a hTERT como marcador de diagnóstico, estudos esses que simultaneamente comparem a evolução histológica, a actividade da telomerase, a expressão da proteína hTERT, o comprimento do telómero para esclarecer a relação entre estes parâmetros e para definir qual o papel que os telómeros e a telomerase têm em cada fase do desenvolvimento do cancro (Hahn, 2003).

## 2.11. FUTURAS PERSPECTIVAS PARA A TERAPÊUTICA

O facto da telomerase estar ausente e não ser necessária na maioria dos tecidos humanos somáticos, mas uma vez que é necessária para o crescimento do tumor poderá fazer desta enzima o alvo ideal da terapêutica anti-cancro. Um dos grandes desafios é conseguir um alto efeito terapêutico, maximizando as reacções desejadas e minimizando os efeitos secundários indesejáveis. Alguns parâmetros devem ser tidos em conta de forma a obter uma benéfica terapêutica anti-tumor *in vivo*: (1) introdução do agente anti-tumoral dentro da maioria e se possível em 100% das células tumorais; (2) o agente anti-tumoral deverá alcançar o alvo; (3) deve ser possível induzir a morte das células tumorais; (4) a toxicidade para as células normais deve ser mínima; (5) deverá haver ausência de efeito deletério da resposta imune humana (Dahse *et al.*, 1997). O desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras da transcriptase reversa (telomerase) parece ser promissora, se tivermos em conta que esta inibição já existe para as transcriptases reversas dos vírus. Para além das inibições específicas que têm como alvo o centro activo da telomerase, existem outras possibilidades de inibição da telomerase que também têm interesse clínico. Foi demonstrado que uma pequena nova molécula inibidora da telomerase, que previne o seu processamento e inibe também a sua actividade em linhas celulares cancerígenas, mostra também ser eficaz no bloqueamento de outras funções desta enzima (Hahn, 2003).

Outra possível forma de inibição da telomerase, é o bloqueio do acesso da telomerase ao telómero. *In vitro*, o DNA telomérico forma uma estrutura compacta constituída por quartetos de guanina (G). Experimentalmente, o DNA telomérico entrelaça-se nesta configuração, tornando-se um fraco substrato para o alongamento pela telomerase, apesar de actuar como substrato para a telomerase se ligar. O tratamento das células com oligonucleótidos específicos que formam estes quartetos de guanina torna mais difícil o acesso da telomerase ao telómero, resultando em inibição da telomerase em ensaios enzimáticos e no encurtamento dos telómeros em células tratadas. Também foi demonstrado, que a expressão de um mutante hTERC alterado em células humanas cancerígenas, resulta numa imediata degradação do telómero e conseqüente morte celular por apoptose, indicando que a indução de alterações específicas na estrutura do telómero pode constituir uma arma contra o desenvolvimento das células cancerígenas (Hahn, 2003).

Uma alternativa à inibição da telomerase é usar a telomerase como alvo da imunoterapia. No entanto, a telomerase é uma molécula intracelular, podendo o seu elemento proteico ser processado pelos proteossomas intracelulares presentes no complexo maior de histocompatibilidade como antigénios reconhecidos pelos linfócitos T citotóxicos. No entanto, esta terapêutica não está isenta de dificuldades, devido à variação do comprimento dos telómeros nas diferentes células cancerígenas e também por não se encontrar completamente esclarecido o mecanismo que controla o comprimento dos telómeros nas células cancerígenas (Hahn, 2003).

Outra importante questão é a presença de mecanismos não dependentes da telomerase, para manutenção do telómero. Se estes obstáculos fossem controlados e um promissor inibidor da telomerase identificado, a sua grande utilidade, quer como adjuvante na consolidação da terapêutica, quer na combinação com outras terapêuticas convencionais estaria comprovada. Recentes trabalhos demonstraram que as células cancerígenas em que a telomerase foi inibida, apresentaram maior sensibilidade à terapêutica, incluindo as tradicionais terapêuticas citotóxicas e radioterapia, do que à indução de danos no DNA. Deste modo, a combinação de estratégias tendo como alvo os telómeros ou a telomerase, com as terapêuticas tradicionais citotóxicas, ou com outros tratamentos moleculares direccionadas, pode levar a uma terapêutica de sinergismos (Hahn, 2003).

- Ataxia Telangiectasia Information Page:** National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Em linha]. Disponível em [http://www.ninds.nih.gov/disorders/a\\_t/a-t.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/a_t/a-t.htm). [Consultado em 18/12/05].
- BAJOGHLI, A.** (2005). Bloom Syndrome. [Em linha]. Disponível em <http://www.emedicine.com /DERM/topic54.htm>. [Consultado em 18/12/2005].
- BLASCO, M.** (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews*, 6, pp. 611-622.
- CALLÉN, E.; Surrallés, J.** (2004). Telomere dysfunction in genome instability syndromes. *Mutation Research*, 567 (7), pp. 85-104.
- COLGIN, L.; Reddel, R.** (2004). Telomere biology: a new player in the end zone. *Current Biology*, 14 (10), pp. 901-902.
- DAHSE, R.; Fiedler, W.; Ernst, G.** (1997). Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. *Clinical Chemistry*, 43 (5), pp. 708-714.
- HAHN, W.** (2003). Role of Telomeres and Telomerase in the Pathogenesis of Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21 (10/5), pp. 2034-2043.
- HIEL, J. et al.** (2000). Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Archives of Disease in Childhood*, 82, pp. 400-406.
- JOZWIAK, S.** (2005). Ataxia-Telangiectasia. [Em linha]. Disponível em <http://www.emedicine.com/derm/topic691.htm>. [Consultado em 18/12/2005].
- KIPLING, D.; Faragher, R.** (1997). Progeroid syndromes: probing the molecular basis of aging. *Journal of Clinical Pathology*, 50, pp. 234-241.
- LIU, J.** (1999). Studies of the molecular mechanisms in the regulation of telomerase activity. *Journal of Federation of American Societies for Experimental Biology*, 13, pp. 2091-2104.
- METCALFE, J.; Parkhill, J.; Campbell, L.; Stacey, M.; Biggs, P.; Byrd, P.; Taylor, A.** (1996). Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia. *Nature Genetics*, 13, pp. 350-353.
- MOHAGHEGH, P.** (2001). DNA helicase deficiencies associated with cancer predisposition and premature ageing disorders. *Human Molecular Genetics*, 10 (7/1), pp. 741-746.
- NEIDLE, S.; Parkinson, G.** (2003). The structure of telomeric DNA. *Current Opinion in Structural Biology*, 13, pp. 275 – 283.
- REBBAA, A.** (2005). Targeting senescence pathways to reverse drug resistance in cancer. *Cancer Letters*, 219 (2), pp. 1-13.
- RUFER, N.; Nabholz, M.** (2003). Télomérase, élixir de jeunesse des cellules humaines?. *Medecine/Sciences*, 19 (3), pp. 345-350.
- SMOGORZEWSKA, A.; Lange, T.** (2004). Regulation of Telomerase by Telomeric Proteins. *Annual Review Biochemical*, pp. 177-208.