

Revisión de tema

ROL DE LA TELOMERASA EN LA CARCINOGENESIS Y EN EL ENVEJECIMIENTO PREMATURO

Víctor Mihdí Orozco Flórez¹, Camilo Alberto Caicedo Montaña²

1. Estudiante IV semestre medicina Fundación Universitaria Sanitas

2. MD, docente Facultad de Medicina Fundación Universitaria Sanitas

RESUMEN

La telomerasa es una enzima compuesta principalmente por una transcriptasa inversa y una plantilla de ARN que previene el acortamiento crítico de los extremos de los cromosomas. Este documento de revisión no-sistemática presenta y analiza la función biológica de la telomerasa en relación con la longitud de los telómeros, exponiendo su importancia para la homeostasis del contenido de los cromosomas, la capacidad regenerativa de las células madre, la regulación de la función mitocondrial, el desarrollo de tumores y otras patologías, y el envejecimiento prematuro. Se describió además otra vía para el mantenimiento de los telómeros, que también tiene una relación con la carcinogénesis. Se concluye que a pesar de los resultados obtenidos por distintos experimentos en animales que han mostrado opciones de posibles aplicaciones terapéuticas, aún es necesario indagar más acerca de los mecanismos moleculares que encierra la telomerasa.

Palabras clave: Telomerasa, Telómero, Envejecimiento, Homeostasis del Telómero, Tumor, Terapia Genética.

TELOMERASE ROLE IN CARCINOGENESIS AND PREMATURE AGING

ABSTRACT

Telomerase is an inverse transcriptase enzyme with an RNA template, which prevents the critical shortening of the ends of the chromosomes. This non-systematic review document presents and analyses the biological role of telomerase with regards to the length of the telomeres, highlighting its importance for chromosomal content homeostasis, the regenerating ability of stem cells, regulation of the mitochondrial function, the development of tumors and other pathologies, and premature aging. Furthermore, another pathway was described for maintaining telomere length that is also related to carcinogenesis. The con-

Recibido: 21 de julio de 2015

Aceptado: 7 de marzo de 2016

Correspondencia a: cacaicedo@unisanitas.edu.co

clusion is that despite the results obtained through different animal experiments showing alternative therapeutic applications, it is still necessary to further investigate the molecular mechanisms of telomerase

Keywords: Telomerase, Telomere, Aging, Telomere Homeostasis, Tumor, Gene Therapy.

INTRODUCCIÓN

La telomerasa es la enzima encargada de evitar el acortamiento crítico de los telómeros, manteniendo la homeostasis del contenido de los cromosomas, está compuesta principalmente por una transcriptasa inversa y una plantilla de ARN. Sobre esta enzima se ha demostrado con experimentos en ratones que el déficit de telomerasa lleva al acumulamiento de telómeros cortos ocasionando inestabilidad genómica y alteraciones del funcionamiento mitocondrial como protección ante el estrés oxidativo; además, este déficit podría ser necesario para el crecimiento de ciertos tipos de tumores. La telomerasa promueve el desarrollo de cáncer al evitar la inducción de senescencia y apoptosis celular, por lo que algunos mecanismos como la activación de oncogenes pueden relacionarse con la actividad de la telomerasa. Asimismo, el papel de la telomerasa en el envejecimiento guarda relación con la capacidad proliferativa de células madre (Tabla 1). Este documento de revisión no sistemática presenta un análisis de estas características.

LOS TELÓMEROS Y LA TELOMERASA

Los telómeros son las regiones de los extremos de los cromosomas y están compuestos por repeticiones de ADN que están asociados a un complejo de proteínas denominado shelterina (*shelterin*) que junto a una estructura denominada el bucle telomérico (*telomere loop*) se encargan de evitar aberraciones en la estructura del telómero. La telomerasa es una ribonucleoproteína con la función de mantener el largo de los telómeros en los cromosomas de las células de todos los tejidos, proceso que realiza mediante la transcripción inversa de plantillas de ARN por medio de la telomerasa transcriptasa inversa (*Telomerase Reverse Transcriptase*, TERT) para agregar secuencias repetitivas de ADN a los extremos 3' de los cromosomas, contrarrestando parcialmente el acortamiento de los telómeros en cada división celular, manteniendo la homeostasis del contenido de los cromosomas (1,2) (Figura 1), dicho concepto ha sido redefinido como el de 'homeostasis del telómero' y está indexado como un término MeSH desde 2012 e incluido en múltiples bases de datos genómicas (3,4) (Tabla 2).

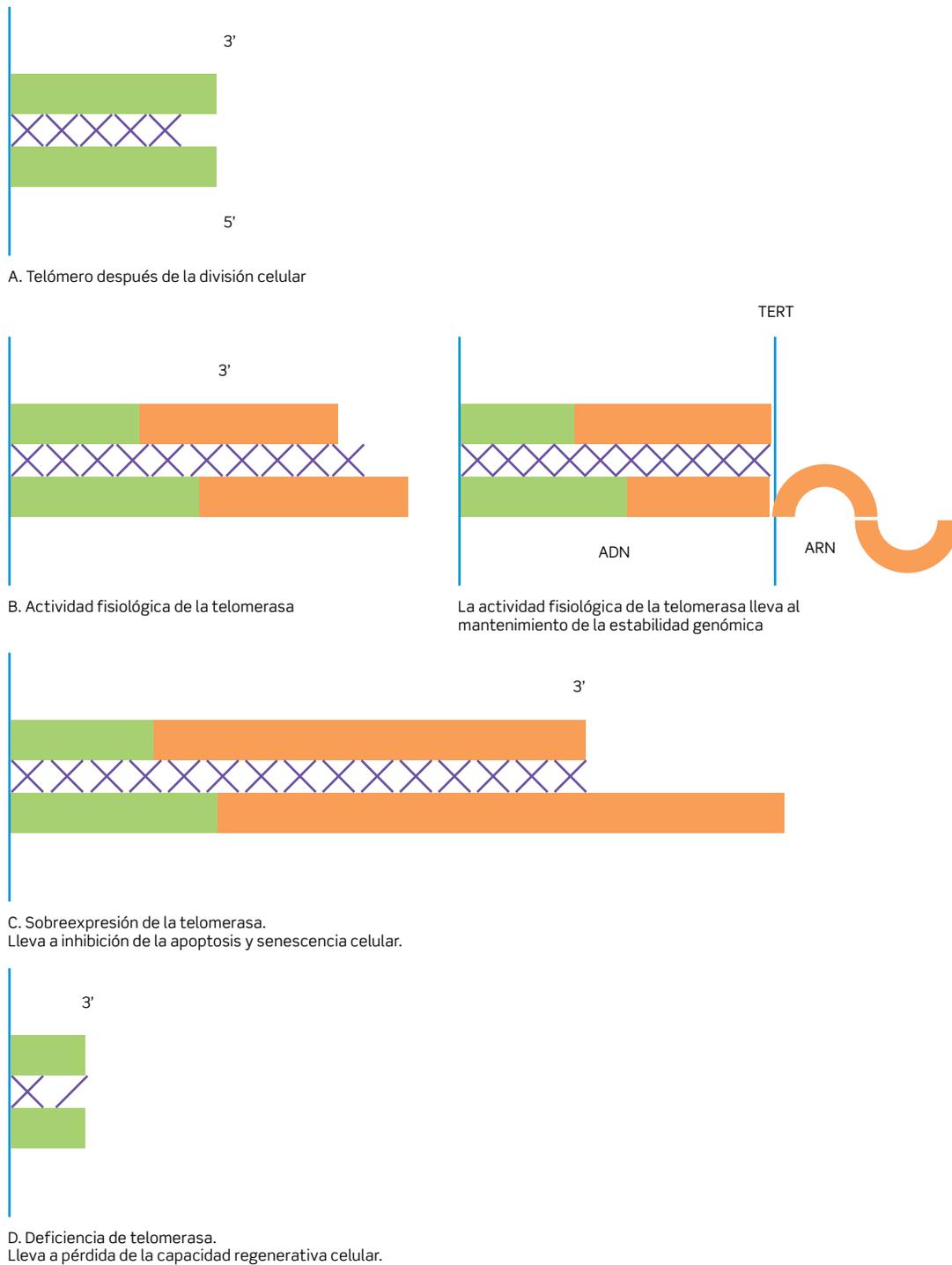
La telomerasa está compuesta principalmente por dos unidades básicas: una plantilla de ARN relativamente corta que es el molde para la adición de secuencias ricas en guanina y una transcriptasa inversa especializada que transcribe la plantilla de ARN a ADN para su posterior anexo a los finales 3' de los cromosomas, esto con el objetivo de evitar que los telómeros se acorten demasiado rápido (1,5). Además se sabe que la maquinaria de replicación del ADN humano es incapaz de replicar completamente los telómeros en condiciones naturales, tanto en tejidos proliferativos como no proliferativos, sin embargo ciertos tipos celulares tienen mayor capacidad para mantener el largo de los telómeros como es el caso de las células madre (5).

TABLA 1. CONSECUENCIAS DE LA ACTIVIDAD DE LA TELOMERASA

ESTADO DE LA TELOMERASA	CONSECUENCIAS
Expresión deficiente	Inestabilidad cromosómica.
	Alteración del funcionamiento mitocondrial.
	Desarrollo de tumores y cáncer (requiere sinergia con mutaciones en genes supresores tumorales)
	Reducción de la capacidad regenerativa de células madre.
	Patologías ligadas al envejecimiento prematuro.
Sobreexpresada	Pérdida de la función de los telómeros.
	Aumento en la incidencia de tumores espontáneos.
	Inhibición de la apoptosis y senescencia celular llevando a mayor riesgo de carcinogénesis.

Elaboración propia de los autores a partir de información disponible de D'Souza (1).

FIGURA 1. Relación de la telomerasa y la longitud del telómero



Elaborado por los autores a partir de información disponible en Aubert (2). La telomerasa actúa en el telómero agregando secuencias repetitivas de ADN a partir de una plantilla de ARN (parte A), esto gracias a la actividad de la telomerasa transcriptasa inversa (TERT), para mantener parcialmente el largo del telómero después de una división celular y así generar estabilidad genómica (parte B). Cuando la telomerasa se expresa de forma excesiva, da como resultado telómeros inusualmente largos lo que bloquea procesos de control de proliferación celular tales como la senescencia y la apoptosis celular, dando paso a patologías como cáncer (parte C).

En cambio, cuando la actividad de la telomerasa es deficiente o nula se genera una pérdida de la capacidad regenerativa de los tejidos, lo que conlleva a patologías ligadas al envejecimiento y a inestabilidad cromosómica (parte D).

TABLA 2. GENÓMICA DE LA TELOMERASA Y SUS MUTACIONES

NOMBRE DEL GEN	ACRÓNIMO	SINÓNIMOS	LOCUS	FENOTIPOS RELACIONADOS	CÓDIGO OMIM	TIPO DE HERENCIA
Telomerasa Transcriptasa Inversa	TERT	EST2, hEST2, TCS1, TP2, TRT	5p15.33	Disqueratosis congénita AD (5)	613989	AD, AR
				Disqueratosis congénita AR (7)	613989	AD, AR
				Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	601626	AD
				Melanoma (14)	615134	Multifact.
				Fibrosis pulmonar o falla medular relacionada con telómeros (1)	614742	AD
Componente ARN de la Telomerasa <i>(antes ARN-19 pequeño y específico de los cuerpos de Cajal)</i>	TERC	hTR, SCARNA19, TR, TRC3	3q26.2	Disqueratosis congénita AD (1)	127550	AD
				Anemia aplásica	614743	AD
				Susceptibilidad a fibrosis pulmonar idiopática, Susceptibilidad a fibrosis hepática, Cardiomiopatía, Resistencia a la insulina	614743	AD

Elaboración propia de los autores a partir de información disponible de D'Souza (1), OMIM (3), GeneNames (4), Bernardes de Jesus (5), Calado (7) y Morrish (14).

AD: Autosómica dominante, AR: Autosómica recesiva, Multifact.: Multifactorial, OMIM: Herencia Mendeliana en el hombre (por su acrónimo en inglés; *Mendelian Inheritance in Man*), ARN: Ácido ribonucleico, TERT: Telomerasa transcriptasa reversa, TERC: Componente ARN de la telomerasa, SCARNA: ARN-19 pequeño y específico de los cuerpos de Cajal.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA TELOMERASA

El déficit de esta enzima puede generar patologías ligadas al envejecimiento y su expresión aumentada es importante en el desarrollo de tumores (6), cuando hay mayor abundancia de telómeros cortos hay inestabilidad genómica en el organismo, lo cual es sustentado con experimentos realizados en modelos de ratón, por ejemplo, se observó que en ratones donde hay alteraciones en los mecanismos de mantenimiento del telómero o falta de shelterina hay mayor incidencia de enfermedades ocasionadas por envejecimiento acelerado y pérdida de la función de los telómeros (7-9), viéndose principalmente afectados los tejidos altamente proliferativos como la piel y la médula ósea; sin embargo, también tejidos más quiescentes pueden perjudicarse inclusive desarrollando patologías como cardiomiopatías, resistencia a la insulina, y fibrosis hepática y pulmonar (10,11) (Tabla 2), para lo cual se han realizado múltiples ensayos con inmunohistoquímica. Se debe resaltar además que dichas premisas no se han logrado comprobar en todos los tejidos, por ejemplo, las células del timo y del colon parecen no responder de la misma forma a las alteraciones estructurales de la telomerasa.

Es posible que posteriormente los cromosomas con telómeros cortos desencadenen sistemas de respuesta para reparación de daños en el ADN (*DNA damage repair*, DDR) (12-14), que si están intactos y tienen puntos de control activos generan cascadas de señales que activan genes supresores de tumores (como p53) para luego, eventualmente inhibir la proliferación celular; pero si p53 u otros supresores se omiten, la inestabilidad genómica junto con otros factores actúan de forma sinérgica en el proceso de carcinogénesis, como la fosfolipasa A2 (3,13), además se debe resaltar que en las células madre el acortamiento de los telómeros ocasiona disminución de su capacidad para regenerar tejidos (15).

Respecto a tejidos con menos capacidad proliferativa también la deficiencia de telomerasa se ha relacionado con disfuncionalidad mitocondrial, la cual se ha demostrado que guarda relación con el proceso de envejecimiento fisiológico en los ratones, pudiendo ser revertido con la activación de telomerasa. Se ha descrito la importancia de la mt-TERT (una TERT localizada en la mitocondria) para el buen funcionamiento de la mitocondria y para manejar el estrés oxidativo al que está expuesta (5). Específicamente en generaciones de ratones con deficiencia de telomerasa se ha observado supresión del

PPAR γ (Receptor Activado por Factores de Proliferación Peroxisomal tipo gamma), y de coactivadores 1 alfa y 1 beta (*PGC1 α* , *PGC1 β*) cuya función es controlar la actividad mitocondrial y permitir la defensa contra el estrés oxidativo (16). La conexión entre la disfunción mitocondrial y la deficiencia de telomerasa puede estar mediada por p53, que es un punto de control común en síndromes relacionados con telómeros (5) de material genético nuclear y de material mitocondrial.

ROL DE LA TELOMERASA Y LA VÍA ALTERNATIVA DE ALARGAMIENTO DE LOS TELÓMEROS (ALT) EN LA CARCINOGENÉISIS

Acorde a lo comentado en la sección anterior existen estudios que muestran que en el caso de tumores, además de células con telómeros cortos, la actividad de telomerasa es requerida para el desarrollo de la mayoría de los tumores de vísceras sólidas conocidos; aunque también existe otra vía, denominada vía alternativa de alargamiento de los telómeros (*Alternative Lengthening of Telomeres*, ALT) que es independiente de telomerasa para alargar los telómeros y que ha sido propuesta como implicada hasta en el 60 % de los osteosarcomas y de múltiples tumores mesenquimatosos (16). El hecho de que ambos mecanismos promuevan el desarrollo de los tumores resulta un desafío al momento de desarrollar un tratamiento, e incluso trabajos recientes han demostrado que al inhibir en tumores el mecanismo de alargamiento del telómero dependiente de telomerasa se promueve la supervivencia de este por la vía alternativa o independiente (17), por lo que ambas vías actuarían de forma complementaria.

Experimentos realizados con muestras de tumores demostraron que los sarcomas tienen dos tipos de células que usan cada uno un mecanismo de mantenimiento de telómeros, lo que indica que este no es un elemento estático para los tumores. La comprensión del tipo de mecanismo presente en el desarrollo del tumor puede ser un parámetro para realizar un diagnóstico (1), pero su inclusión en las clasificaciones aún es incipiente.

Ya es bien sabido que para el desarrollo de cáncer la telomerasa juega un papel importante, probablemen-

te por la capacidad que puede otorgar a las células de proliferar incontroladamente. Se ha comprobado que la telomerasa permite el avance de tumores al mantener el largo del telómero para evitar la inducción de senescencia y apoptosis celular. Se han hallado varios mecanismos que pueden activar la telomerasa en el cáncer como algunos oncogenes tales como *Myc* y *Wnt* que actúan como reguladores transcripcionales de la telomerasa o mecanismos que involucran ‘*splicing*’ o alteraciones epigenéticas (18-21). Por ejemplo, para melanomas se han determinado mutaciones que aumentan la actividad del promotor TERT *de novo* para factores de transcripción *E-twenty-six* (ETS). También se han descrito otros roles para la telomerasa en el desarrollo de cáncer como la regulación de blancos de *Wnt* y el metabolismo (5).

Previamente ya mencionamos que no sólo la expresión aumentada de telomerasa es importante para el desarrollo de tumores, sino también la falta de éste alimenta de inestabilidad al cromosoma; todo esto representando un problema en el tratamiento. Pruebas realizadas con modelos de ratones para comprender mejor la situación arrojaron los siguientes resultados: ratones deficientes de telomerasa (mTR $^{-/-}$) son resistentes a carcinogénesis tanto inducida como espontánea (20), excepto cuando fueron cruzados p53 + /- o p53 $^{-/-}$ (22), donde un cambio a carcinogénesis epitelial fue observado, es decir se requiere una alteración asociada en un gen supresor de tumores para que haya carcinogénesis (23-25). Se ha mostrado que la sobreexpresión de telomerasa puede influenciar en la vía *Wnt* lo que, por ser necesaria una alta actividad de telomerasa para la progresión de tumores, puede ser importante en el desarrollo de algunas neoplasias.

ROL DE LA TELOMERASA EN EL ENVEJECIMIENTO PREMATURO

En el caso de pacientes que tienen mutaciones en genes tales como TERT y TERC que son importantes para el mantenimiento del telómero se observan fenotipos de envejecimiento acelerado como es el caso de la disqueratosis congénita (*dyskeratosis congénita*, DC) (7) (Tabla 2). En estos pacientes la severidad de la enfermedad es proporcional a la cantidad de telómeros cortos, ocasio-

nando un fenómeno denominado anticipación genética donde la aparición es más temprana con cada generación. Se han conectado mutaciones en el gen de la telomerasa con enfermedades hereditarias como la fibrosis pulmonar idiopática, donde se ven defectos en el acortamiento de los telómeros en las células madre (1).

Referente al envejecimiento se sabe que las células madre son importantes en los procesos involucrados. La deficiencia de telomerasa y el consecuente acortamiento de los telómeros ocasionan pérdida de la capacidad regenerativa de estas células que se relacionan de forma directa con la rapidez del envejecimiento de un individuo. Es importante mencionar que las células madre poseen la capacidad de activar la telomerasa, sin embargo no pueden evitar el acortamiento progresivo de los telómeros y una característica de las células madre adultas es la acumulación de daños en el ADN producto de lo anteriormente dicho (5). Con miras a desarrollar una posible aplicación de la telomerasa como terapia contra el envejecimiento se realizaron pruebas con modelos de ratón que con mutaciones en TERT (los modelos fueron llamados TgTERT) poseían sobreexpresión de telomerasa. Al principio los resultados mostraron que la esperanza de vida media de estos ratones no aumentó debido a un aumento en la incidencia de tumores espontáneos (26). Luego para ahondar más en una posible aplicación de esta enzima se cruzaron ratones TgTERT con otros que poseían copias de supresores de tumores tales como p53, p16 y Arf (llamados ratones *Sp16/SArf/Sp56*) los cuales generan resistencia contra el cáncer (27). Los resultados fueron los siguientes: La población *TgTERT/Sp16/SpArf/Sp53* mostró mejorar la esperanza de vida y un 40 % de aumento en la longevidad en comparación con los ratones de control, o 26 % comparado con los ratones *Sp16/SArf/Sp53* que fueron saludables y de larga vida, demostrando la capacidad anti-envejecimiento de la telomerasa. Resultados parecidos fueron arrojados con modelos de ratón con sobreexpresión de telomerasa sometidos a restricción calórica los cuales tuvieron un aumento en su esperanza de vida (28). En la naturaleza, en el caso de la rata topo y otros animales pequeños, esta estrategia se ha desarrollado de forma natural ya que estas especies poseen una alta actividad de telomerasa

y muchas barreras contra tumores que aumentan su esperanza de vida; no obstante hay excepciones como en el caso del castor americano que a pesar de no tener actividad detectable de telomerasa es un roedor que tiene una considerable longevidad. Hay estudios además que demuestran que en organismos que expresen fenotipos de envejecimiento acelerado o que sean viejos, la activación de telomerasa aumenta la esperanza de vida (29,30), lo cual se interpreta de forma distinta y es importante para comprender su rol en el desarrollo de cáncer cuando es expresada de forma aberrante. Es necesario sin embargo comprender mejor todos los mecanismos moleculares encargados de modular la esperanza de vida y retrasar el envejecimiento (5) tanto en otras formas de vida como en el cuerpo humano.

Retomando la idea del anterior párrafo referente a los resultados en los que se demostró que la sobreexpresión de telomerasa en un organismo adulto puede ser usada como una terapia genética que resulte beneficiosa sin incrementar la incidencia de cáncer, se expuso que esto pudo ser debido a que mediadores empleados para la terapia genética conducen a una pérdida de la expresión de TERT en tejidos o células altamente proliferativos. Otra hipótesis es que dichos mediadores tienen como blanco células post-mitóticas que son más resistentes al cáncer.

CONCLUSIONES

La telomerasa es esencial para la homeostasis de los telómeros, y se han relacionado múltiples enfermedades debidas a su sobreexpresión y su supresión, incluyendo cardiopatías, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática, resistencia a la insulina, alteración de la función mitocondrial y disqueratosis congénita, pero especialmente puede verse relacionada con carcinogénesis al aumentar la inestabilidad genómica en conjunto con defectos de los genes supresores de tumores, efecto que ha sido ampliamente estudiado en melanomas y en osteosarcomas; además existe una vía alternativa de alargamiento de los telómeros que ha sido relacionada también con la carcinogénesis. Finalmente existe una relación directa de la actividad de la telomerasa con la longevidad, por lo que se ha propuesto su modulación como un tratamien-

to del envejecimiento precoz, sin embargo se necesitan estudios genéticos y de biología molecular que logren mayor detalle en su funcionamiento, debido a que dichas terapias podrían inducir indirectamente carcinogénesis acorde a la evidencia existente.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Doctor Grégory Alfonso García Morán -Miembro del Cuerpo Científico y Académico de Pregrado y Postgrado de la Facultad de Medicina, y Miembro del Grupo de Medicina Translacional (Departamento de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas de Col-sanitas) del Instituto de Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas (FUS-Unisanitas), porque con lo expuesto por él en sus conferencias, se nos permitió que surgiera el problema sobre el cuál se desarrolló el presente

artículo. Agradecemos también a Víctor Alfonso Orozco Quintero y a Martha Luz Flórez Muñoz por su aliento durante todo el proceso”.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo “El rol de la telomerasa en la carcinogénesis y el envejecimiento prematuro” declaramos que al momento de la elaboración y de la remisión del trabajo no tenemos ningún conflicto directo de tipo académico, económico, comercial o ético.

FINANCIACIÓN

Los autores declaramos no tener ninguna fuente de financiación para la realización del artículo.

REFERENCIAS

1. D'Souza Y, Chu TW, Autexier C. A translocation-defective telomerase with low levels of activity and processivity stabilizes short telomeres and confers immortalization. *Mol Biol Cell*. 2013; 24(9): 1469-79.
2. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. *Physiological Reviews*, 2008; 88 (2), 557-579.
3. John Hopkins Medicine, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, National Human Genome Research Institute (NHGRI). Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Fecha de consulta: 7 de febrero de 2016. Fecha de última actualización: 13 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/187270?search=telomerase&highlight=telomerase>
4. National Human Genome Research Institute (NHGRI). HUGO Gene Nomenclature Committee. Fecha de consulta: 7 de febrero de 2016. Fecha de última actualización: 13 de febrero de 2016. Disponible en: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:11727
5. Bernardes de Jesus B, Blasco M. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet*. 2013; 29(9): 513-20.
6. Gocha ARS, Nuovo G, Iwenofu OH, Groden J. Human sarcomas are mosaic for telomerase-dependent and telomerase-independent telomere maintenance mechanisms: Implications for telomere-based therapies. *Am J Pathol*. American Society for Investigative Pathology; 2013; 182(1): 41-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.10.001>
7. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med*. 2009; 361:2353-2365.
8. Martínez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 161-176.
9. Beier F, Foronda M, Martínez P, et al. Conditional TRF1 knockout in the hematopoietic compartment leads to bone marrow failure and recapitulates clinical features of Dyskeratosis Congenita. *Blood*. 2012; 120: 2990-3000.
10. Leri A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J*. 2003; 22: 131-139.
11. Basel-Vanagaite L, et al. Expanding the clinical phenotype of autosomal dominant dyskeratosis congenita caused by TERT mutations. *Hematologica*. 2008; 93: 943-944.
12. Armanios M, et al. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet*. 2009; 85: 823-832.
13. Hao LY, et al. Short telomeres, even in the presence of telomerase, limit tissue renewal capacity. *Cell*. 2005; 123:1121-1131.
14. Morrish TA, Greider CW. Short telomeres initiate telomere recombination in primary and tumor cells. *PLoS Genet*. 2009; 5: e1000357.

15. García-Morán GA, Gaitán AA, García-Cardona A, Clavijo-Grimaldi D, et al. Aspectos biomédicos de las fosfolipasas A2 en la especie humana. *MedUNAB*, 11, 1 (2008).
16. Sahin E, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011; 470: 359-365.
17. Hu J, Hwang SS, Liesa M, et al: Antitelomerase therapy provokes ALT and mitochondrial adaptive mechanisms in cancer. *Cell*. 2012, 148: 651-663.
18. Wu KJ, et al. Direct activation of TERT transcription by c-MYC. *Nat Genet*. 1999; 21: 220-224.
19. Hoffmeyer K, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates telomerase in stem cells and cancer cells. *Science*. 2012; 336: 1549-1554.
20. Greider CW. Molecular biology. Wnt regulates TERT--putting the horse before the cart. *Science*. 2012; 336: 1519-1520.
21. Kyo S, Inoue M. Complex regulatory mechanisms of telomerase activity in normal and cancer cells: how can we apply them for cancer therapy? *Oncogene*. 2002; 21: 688-697.
22. González-Suárez E, et al. Telomerase-deficient mice with short telomeres are resistant to skin tumorigenesis. *Nat Genet*. 2000; 26:114-117.
23. Chin L, et al. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell*. 1999; 97: 527-538.
24. Artandi SE, et al. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers un mice. *Nature*. 2000; 406: 641-645.
25. Chang S, et al. Modeling chromosomal instability and epithelial carcinogenesis in the telomerase-deficient mouse. *Semin Cancer Biol*. 2001; 11: 227-239.
26. González-Suárez E, et al. Antagonistic effects of telomerase on cancer and aging in K5-mTert transgenic mice. *Oncogene*. 2005; 24: 2256-2270.
27. Tomas-Loba A, et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell*. 2008; 135: 609-622.
28. Vera E, et al. Telomerase Reverse Transcriptase synergizes with calorie restriction to increase health span and extend mouse longevity. *PLoS ONE*. 2013; 8: e53760.
29. Jaskelioff M, et al. Telomerase reactivation reverse tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*. 2011; 469: 102-106.
30. Bernardes de Jesus B, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*. 2012; 4: 1-14.