

*Barbara Bobrowska-Korczak, Dorota Skrajnowska, Andrzej Tokarz*

## TELOMERY, AKTYWNOŚĆ TELOMERAZY A DIETA

Zakład Bromatologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. *A. Tokarz*

Słowa kluczowe: telomery, telomeraza, dieta.  
Key words: telomere, telomerase, diet.

W 2009 r. Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny została przyznana trzem amerykańskim uczonym: Elizabeth H. Blackburn, Jack W. Szostak i Carol W. Greiner, którzy wyjaśnili sposób w jaki chromosomy chronione są przez telomery i enzym telomerazę (1). W następnym etapie, poszukiwano odpowiedzi na ile mechanizm ten może być wykorzystywany w zapobieganiu występowania chorób cywilizacyjnych, spowolnieniu procesu starzenia się organizmu człowieka, jak również jakie czynniki, w tym i dietetyczne, mogą oddziaływać na ten proces.

Telomery (gr. telos – koniec i meros – część) są to nie kodujące, powtarzające się motywy nukleotydowe, które chronią zakończenia prawidłowych chromosomów przed degradacją i fuzją, co zapewnia utrzymanie stabilności genomu. U człowieka powtarzającym się motywem jest sekwencja TTAGGG (1, 2). Telomery pełnią szereg istotnych funkcji m.in.: chronią chromosomy przed rekombinacją, zapobiegają powstawaniu chromosomów dicentrycznych, umożliwiają systemom naprawczym rozpoznanie prawidłowych i uszkodzonych zakończeń chromosomów, zapewniają przestrzenną organizację jądra komórkowego oraz regulację ekspresji genów zlokalizowanych w pobliżu telomerów. Ponadto, zapobiegają translokacjom, amplifikacjom i delecjom materiału genetycznego (2–4). Każdy podział komórki związany jest z nieodwracalnym skracaniem sekwencji telomerowej (ok. 50–150 pz). W wyniku podziałów komórki i replikacji DNA dochodzi do skracania długości telomerów oraz aktywacji szlaków procesów związanych ze starzeniem komórki, w tym również indukcji apoptozy (5, 6). Enzymem odpowiedzialnym za utrzymanie odpowiedniej długości telomerów jest telomeraza (1, 5, 6). Enzym ten, o masie 500 kDa, odgrywa szczególną rolę w procesie proliferacji komórki. Telomeraza jest polimerazą DNA zależną od RNA, która syntetyzuje telomery na zasadzie odwrotnej transkrypcji (specyficzna odwrotna transkryptaza). Składa się z fragmentu nici RNA (hTERC/hTR) oraz podjednostki białkowej o aktywności odwrotnej transkryptazy (hTERT). Gen hTERC zlokalizowany jest na chromosomie 3q26 i składa się z 445 nukleotydów, z powtarzającą się sekwencją 11 nukleotydową: 5'-(CUAACCCUAAC)-3, która jest komplementarna do sekwencji telomeru (TTAGGG). Gen dla podjednostki TR zlokalizowany jest na ramieniu chromosomu

5 (p15.33) i obejmuje 37 pz genomowego DNA i składa się z 16 eksonów. Cykl reakcji telomerazy składa się z trzech etapów: rozpoznania i związania startera, wydłużania nici DNA oraz translokacji enzymu. Wzrost aktywności telomerazy nie tylko wywiera wpływ na długość telomerów oraz potencjał proliferacyjny komórki, ale również zapewnia prawidłowe funkcjonowanie komórki i jej odpowiednią odpowiedź immunologiczną. Dodatkowo telomery chronione są przez wyspecjalizowane kompleksy białkowe, które składają się z sześciu białek: TRF1 i TRF2 (czynnik wiążący się do podwójnych powtórzeń TTAGGG ang. telomeric repeat binding factor 1,2), RAP1 (białko represorowo-aktywatorowe, ang. repressor – activator protein 1), TIN2 (czynnik jądrowy oddziałujący z TRF1 2, ang. TRF1 interacting nuclear factor 2), TPP1 (tripeptydylopeptydaza 1, ang. tripeptidyl peptidase 1) i POT1 (białko chroniące telomery 1, ang. protection of telomeres 1). Białka TRF1 TRF2 łączą się bezpośrednio z telomerowym dwuniciowym DNA, natomiast białka RAP1, TIN2, TPP1 i POT1 stabilizują strukturę kompleksu (1, 5, 6).

### **Telomery, aktywność telomerazy a choroby cywilizacyjne**

Aktywność telomerazy, jak również długość telomerów mają istotne znaczenie w patogenezie i przebiegu szeregu chorób w tym: otyłości, cukrzycy, miażdżycy, chorobach układu krążenia, otyłości, depresji, jak również w nowotworach (2, 7–10). Długość telomerów ulega skróceniu wraz z wiekiem średnio o 25–28 par zasad na rok (5, 6). W badaniach prowadzonych przez zespół *Kima* (11), z udziałem 647. kobiet, pochodzących ze Stanów Zjednoczonych i Puerto Rico, wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy masą ciała badanych kobiet (wskaźnikiem BMI – body mass index), rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej (wskaźnikiem WHR – waist-to-hip circumference ratio) oraz przyrostem masy ciała, a długością telomerów w elementach morfotycznych krwi badanych osób. Kobiety w wieku 40 lat i powyżej, z nadwagą, bądź otyłością, o podwyższonej wartości współczynnika BMI (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>), zarówno w trakcie badania, jak również w okresie od 30 do 39 roku życia, odznaczały się niższą wartością długości telomerów, w odniesieniu do kobiet o umiarkowanej masie ciała i prawidłowej wartości BMI (BMI <25.0 kg/m<sup>2</sup>), w analogicznym przedziale czasowym. Na podstawie uzyskanych wyników badacze postulowali, iż występowanie otyłości może w istotny sposób przyczyniać się do przyspieszenia starzenia się organizmu. Dodatkowo stwierdzono, iż duże różnice masy ciała w krótkim czasie tzw. „skoki” masy również mogą prowadzić do skrócenia długości telomerów. Podobne wyniki badań uzyskali inni autorzy (12). Występowanie krótszych telomerów stwierdzono również u pacjentów chorych na cukrzycę (3, 13, 14). Nadal jednak nie wiadomo, czy zjawisko to jest przyczyną choroby czy jej skutkiem. W badaniach prowadzonych przez *Uziel* i współpr. (3) wzięło udział 79. pacjentów z cukrzycą, podzielonych na dwie grupy w zależności od poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1C) w surowicy oraz 33. zdrowych wolontariuszy. Stężenie HbA1C jest zalecanym markerem w monitorowaniu cukrzycy. Poziom poniżej 7% świadczy o dobrze kontrolowanej chorobie. U wszystkich pacjentów z cukrzycą stwierdzono krótsze telomery, w odniesieniu do zdrowych osób. Jednakże odpowiednia kontrola cukrzycy spowalnia ten proces. Długość telomerów u cukrzyków jest ściśle związana z przebiegiem choroby,

jak również występowaniem powikłań np: nefropatii. Warto podkreślić, iż u osób chorych na cukrzycę często stwierdza się również nadciśnienie, hiperlipidemię czy otyłość. W badaniach na zwierzętach wykazano, że z obniżeniem aktywności telomerazy związane są nieprawidłowy metabolizm glukozy, jak również zakłócenia w wydzielaniu insuliny. Zarówno stres oksydacyjny, jak również występujący proces zapalny, mogą w istotny sposób przyczyniać się do obniżenia aktywności telomerazy oraz skrócenia telomerów (1, 12).

Wielu badaczy skupia swoją uwagę na znaczeniu długości telomerów w chorobach nowotworowych (13). W komórkach nowotworowych nie dochodzi do skracania się telomerów w kolejnych podziałach, co wskazuje na fakt, iż stabilność telomerów może być niezbędna w procesie nowotworzenia. Dodatkowo, wzrost aktywności telomerazy w komórkach nowotworowych zaburza ich cykl komórkowy i powoduje wzrost różnicowania się komórek. Aktywność telomerazy wykazuje ok. 85% typów komórek nowotworowych, a w przypadku pozostałych rodzajów komórek ok. 15% (13). W komórkach nowotworowych do znaczącego wzrostu syntezy telomerazy dochodzi dopiero po rozpoczęciu niekontrolowanych podziałów, już po znacznej utracie podjednostek telomeru. Zaktywowany kompleks telomerazy stabilizuje końce chromosomów, pozwalając tym samym na nabycie przez komórki nieśmiertelności. Samo unieśmiertelnienie nie oznacza jednak fenotypu nowotworowego, jednakże sprzyja uzyskaniu przez komórki cech nowotworowych. Wykrycie aktywności telomerazy na wczesnym etapie rozwoju choroby możliwe jest w nowotworach piersi, głowy i szyi, płuc, skóry oraz pierwotnych nowotworach wątroby. Identyfikacja ekspresji genu TERT możliwa jest dopiero w bardziej zaawansowanych stadiach choroby w komórkach raka okrężnicy, trzustki czy tarczycy. Im wyższy stopień agresywności i złośliwości nowotworu, tym wyższa jest aktywność telomerazy w komórkach (13).

### **Telomery, aktywność telomerazy a składniki diety**

Styl życia, w tym sposób żywienia, w istotny sposób mogą wpływać zarówno na długość telomerów, jak również aktywność telomerazy (14, 15). Z jednej strony dążymy do wydłużenia telomerów w celu zapobiegania starzeniu się organizmu i występowaniu chorób cywilizacyjnych (np. otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia), z drugiej strony w przypadku chorób nowotworowych, celem terapii jest zahamowanie aktywności telomerazy i wyeliminowanie komórek nowotworowych. Warto podkreślić, że skrócenie długości telomerów jest czynnikiem ryzyka zapadalności na choroby nowotworowe (6). Osoby z krótszymi telomerami charakteryzuje wyższe ryzyko zachorowania na nowotwory płuc, pęcherza moczowego, nerek, przewodu pokarmowego, głowy i szyi (6). Co ciekawe, długość telomerów u kobiet jest wyższa w odniesieniu do mężczyzn (14).

Restrykcja energetyczna, rozumiana jako obniżenie wartości kalorycznej pożywienia, przy jednoczesnym zapewnieniu wszystkich składników odżywczych niezbędnych do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, może wydłużać życie i zapobiegać występowaniu szeregu chorób (6). Celem badań prowadzonych przez *Makino* i współpr. (16) była ocena wpływu obniżenia wartości energetycznej posiłku na długość telomerów i aktywność telomerazy u szczurów z cukrzycą. Badanie

trwało 32 tygodnie. Zwierzęta podzielono na 4 grupy: zwierzęta z cukrzycą otrzymywały normalną, standardową dietę (grupa 1), bądź dietę o obniżonej o 30% wartości kalorycznej (grupa 2), analogicznie zwierzęta zdrowe – kontrolne (grupy 3 i 4). W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że zwierzęta z cukrzycą, na diecie o obniżonej wartości energetycznej wykazywały statystycznie istotnie wyższą aktywność telomerazy, w odniesieniu do zwierząt z pozostałych grup, natomiast nie wykazano różnic w długości telomerów.

W badaniu przeprowadzonym przez zespół *Cassidy* (17), z udziałem 2284. kobiet w wieku ok. 60. lat, wykazano odwrotną korelację pomiędzy spożyciem zwiększonej ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie kwasu linolowego, a długością telomerów w leukocytach krwi badanych osób. Długość telomerów pozytywnie korelowała ze spożyciem błonnika. *Farzaneh-Far* i współprac. (18) dokonali oceny długości telomerów w zależności od poziomu kwasów tłuszczowych omega-3: kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu eikozapentaenowego (EPA) we krwi pacjentów z chorobą wieńcową. Badanie trwało 6 lat i brało w nim udział 608 pacjentów. Wykazano, iż u osób z niższym poziomem kwasów tłuszczowych, należących do rodziny omega-3, proces skracania długości telomerów następował znacznie szybciej, w odniesieniu do pacjentów o wyższym stężeniu kwasów DHA i EPA. Wzrost poziomu DHA+EPA o 1% powodował spowolnienie skracania telomerów o 19%. W badaniu pilotażowym, *Ornish* i współprac. (19) wykazali, iż zmiana stylu życia ma wpływ zarówno na aktywność telomerazy, jak i długość telomerów. W przypadku osób będących przez 5 lat na zmodyfikowanej diecie bogatej w warzywa i owoce, w białka roślinne oraz w nieprzetworzone zboża, o obniżonej zawartości tłuszczu (10%) i rafinowanych cukrów, o umiarkowanej aktywności fizycznej, nie wykazano skrócenia długości telomerów, w porównaniu do pacjentów odżywiających się w sposób tradycyjny (20).

Celem badań prowadzonych przez *Zhu* i współprac. (21) była ocena wpływu suplementacji witaminą D na aktywność telomerazy u osób otyłych. Badanie trwało 16 tygodni i brało w nim udział 38 dorosłych osób, pochodzenia afroamerykańskiego. Grupa 18 osób, w wieku  $32 \pm 10$  lat, o BMI wartości  $30 \pm 8$  otrzymywała placebo, natomiast druga grupa, 19 osób w wieku  $31 \pm 10$  i BMI równym  $30 \pm 9$ , suplementowana była witaminą D w dawce 60000IU/miesiąc (średnio 2000 IU/dzień). W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, że zawartość 25-hydroksywitminy D w surowicy krwi osób badanych wynosiła odpowiednio: osoby otrzymujące placebo:  $40,7 \pm 15,7$  (początek badania) vs.  $48,1 \pm 17,5$  nmol/dm<sup>3</sup> (po 16 tygodniach); osoby suplementowane witaminą D odpowiednio:  $35,4 \pm 11,3$  vs.  $103,7 \pm 31,5$  nmol/dm<sup>3</sup>. Jednocześnie aktywność telomerazy w grupie osób suplementowanych witaminą D wzrosła o 19,2%. Natomiast u osób otrzymujących placebo nie wykazano żadnych różnic w aktywności badanego enzymu. W badaniach przeprowadzonych z udziałem 2160. kobiet w wieku 18–79 lat *Richards* i współprac. (22) wykazali, iż pacjentki z wyższą zawartością witaminy D we krwi odznaczały się dłuższymi telomerami w leukocytach.

Poszukując odpowiedzi na pytanie czy stosowanie preparatów multiwitaminowych wpływa na długość telomerów, *Xu* i współprac. (23) przeprowadzili badanie z udziałem 586. kobiet w wieku 35–74 lat. Respondentki podzielone zostały na 4 grupy w zależności od częstotliwości stosowania suplementów: nie stosujące su-

plementów, stosujące suplementy codziennie, 4–6 razy w tygodniu, poniżej 3 razy w tygodniu. Badacze wykazali, iż długość telomerów była o 5,1% (średnio o 273 par zasad) wyższa u osób stosujących suplementację, w odniesieniu do grupy kontrolnej (bez suplementacji). Zakładając, iż wraz z wiekiem długość telomerów ulega skróceniu o 25–28 par zasad na rok, liczba 273 par zasad odpowiada wynikowi uzyskiwanemu w ciągu średnio 10 lat. Długość telomerów ściśle korelowała z podażą witaminy C i E, zarówno w przypadku osób suplementowanych, jak i u osób z grupy kontrolnej. U osób, które stosowały suplementy zawierające witaminę B<sub>12</sub> (n=52), wykazano o 5,9% wyższą długość telomerów, w odniesieniu do pozostałych respondentów (n=518) (odpowiednio 5850±159 vs 5505±89 par zasad). Natomiast osoby, które suplementowane były żelazem odznaczały się niższą długością telomerów, odpowiednio: 5121±183 vs 5583±87. W przypadku kobiet pozbawionych suplementacji, wyższa podaż β-karotenu, kwasu foliowego, magnezu, witamin: C, E i A wraz z dietą, proporcjonalnie korelowała z wyższą długością telomerów. Wśród mechanizmów oddziaływania witamin i składników mineralnych na długość telomerów należy podkreślić ich wpływ na reakcje wywołane przez stres oksydacyjny, bądź stan zapalny.

Duże znaczenie w regulacji długości telomerów odgrywa proces metylacji DNA (14). Ograniczona ilość w diecie metioniny, choliny, folianów bądź witamin B6 i B12 może przyczyniać się do nadmiernej hipometylacji (24). W wyniku hipometylacji dochodzi do wydłużania telomerów. Obecność dłuższych telomerów wykazano u mężczyzn z niskim poziomem folianów (25). *Paul* i współpracownicy (25) przeprowadzili badanie z udziałem 195 mężczyzn pochodzenia włoskiego w wieku 40–68 lat. Średnia długość telomerów u osób o niskim poziomie kwasu foliowego w surowicy (na poziomie 11,6 nmol/dm<sup>3</sup>) korelowała z występowaniem krótszych telomerów, w odniesieniu do osób o wysokim poziomie kwasu foliowego. Co ciekawe osoby, u których oznaczona wartość kwasu foliowego w surowicy była poniżej 11,6 nmol/dm<sup>3</sup> odznaczały się znacznie dłuższymi telomerami, nawet w stosunku do osób z najwyższym poziomem kwasu foliowego w surowicy. Nie wykazano żadnej zależności długości telomerów od zawartości witamin B<sub>12</sub> w surowicy badanych mężczyzn. Autorzy pracy tłumaczą uzyskane wyniki dualizmem działania kwasu foliowego, z jednej strony zaangażowanego w syntezę i naprawę DNA, włączając telomery, a jednocześnie w proces metylacji. W badaniach prowadzonych przez zespół *Richards* (26), z udziałem 1319 kobiet, wykazano, iż długość telomerów w leukocytach była niższa u osób z wyższym poziomem homocysteiny. Wyższa zawartość kwasu foliowego w surowicy badanych kobiet korelowała z występowaniem dłuższych telomerów (26).

W przeciwieństwie do żelaza, wyższa podaż magnezu i cynku koreluje z wyższą długością telomerów. Celem badań *Martin* i współpracownicy (27) była ocena wpływu żywienia o zawartości magnezu: 0,15; 0,8; 3,2 g/kg diety na długość telomerów u szczurów. Badanie trwało 2 lata. Wykazano, iż zwierzęta na diecie z obniżoną wartością magnezu odznaczały się najniższą długością telomerów w odniesieniu do pozostałych grup. Podobne rezultaty uzyskali *Killilea* i współpracownicy (28) w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem komórek ludzkich fibroblastów. *Cipriano* i współpracownicy (29) dokonali oceny długości telomerów u 125 starszych osób, leczonych z powodu nadciśnienia. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od wieku:

pierwszą grupę stanowili pacjenci w wieku 60–79 lat, drugą pacjenci w przedziale wiekowym 80–100 lat. Część osób dodatkowo leczona była z powodu niewydolności mięśnia sercowego. Wykazano, iż osoby najstarsze odznaczały się zarówno najkrótszymi telomerami, jak również najniższym poziomem cynku wewnątrzkomórkowego. Zespół *Nemoto* (30) wykazał, że cynk zwiększa aktywność telomerazy w komórkach nowotworowych (zarówno w przypadku komórek raka prostaty DU145, jak i nerek NRC-12).

Ze względu na właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe, istotne znaczenie w zapobieganiu skracania telomerów wykazują również związki polifenolowe (14). W badaniu, z udziałem 976 mężczyzn pochodzenia chińskiego, w wieku powyżej 65. lat, wykazano, iż długość telomerów była znacznie wyższa u mężczyzn, którzy spożywali chińską herbatę w ilości powyżej 750 cm<sup>3</sup>/dzień (3. szklanek), w odniesieniu do osób, które spożywały chińską herbatę w ilości poniżej 70 cm<sup>3</sup>/dzień (poniżej 1 szklanki) (31). Podobnej zależności nie stwierdzono w przypadku kobiet (n=1030). W badaniach przeprowadzonych przez *Liu* i współpr. (32) wykazano, iż myszy (C57/BL6) suplementowane resweratrolom (w dawce ok. 7,0 mg/kg/dzień, przez okres 6 bądź 12 tygodni) odznaczały się dłuższymi telomerami, wyższą aktywnością telomerazy w odniesieniu do zwierząt pozbawionych suplementacji. Podobne wyniki uzyskali *Xia* i współpr. (33) w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem komórek śródbłonna. Wykazali, iż resweratrol, zależnie od dawki, zwiększa aktywność telomerazy (maksymalny wzrost obserwowano przy stężeniu 50 μM). Autorzy sugerują, iż aktywacja telomerazy zachodzi przy udziale szlaku PI3K-Akt – wzrost fosforylacji Akt prowadzi do wzrostu fosforylacji TERT. W badaniach z udziałem szczurów z przerostem serca wykazano, iż zarówno kwercetyna, jak i galusan epigallokatechiny (podawane dożołądkowo w dawce 100 mg/kg, przez okres 6. tygodni) chronią telomery przed skracaniem (34). Zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* wykazano, że galusan epigallokatechiny hamuje aktywność telomerazy w komórkach nowotworowych (35, 36). *Khaw* i współpr. (37), wykorzystując do badań komórki nowotworu mózgu, stwierdzili, iż genisteina hamuje aktywność telomerazy i indukuje proces skracania telomeraza.

Podsumowując można stwierdzić, że styl życia, a szczególnie sposób żywienia, w tym poszczególne składniki żywności, w istotny sposób wpływają na długość telomerów, jak również aktywność telomerazy, mogą spowalniać proces starzenia się organizmu oraz przyczyniać się do zapobiegania występowaniu chorób cywilizacyjnych, takich jak: otyłość, cukrzyca, choroby układu krążenia czy nowotwory.

B. Bobrowska-Korczak, D. Skrajnowska, A. Tokarz

TELOMERES, TELOMERASE ACTIVITY AND DIET

## PIŚMIENNICTWO

1. *Bryś M., Laskowska M., Forma E., Krześlak A.*: Telomeraza – struktura i funkcja oraz regulacja ekspresji genu. *Folia Med. Lodz.* 2012; 39(2): 293-326. – 2. *Salpea KD., Humphries SE.*: Telomere length in atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis* 2010; 209: 35-38. – 3. *Uziel O., Singer JA., Danicek V.*

Sahar G, Berkov E, Luchansky M, Fraser A, Ram R, Lahav M.: Telomere dynamics in arteries and mononuclear cells of diabetic patients: effect of diabetes and of glycemic control. *Exp. Gerontol.* 2007; 42: 971-978. – 4. Cong YS, Wright WE., Shay JW.: Human telomerase and its regulation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2002; 66(3): 407-425. – 5. Nan WQ., Ling Z., Bing C.: The influence of the telomere/telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications. *Expert. Opin. Ther. Targets* 2015; doi: 10.1517/14728222.2015.1016500. – 6. Shammas MA.: Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2011; 14(1): 28-34. – 7. Khan S., Naidoo DP., Chuturgoon AA.: Telomeres and atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23(10): 563-571. – 8. Kordinas V., Ioannidis A., Chatzipanagiotou S.: The telomere/telomerase system in chronic inflammatory diseases. Cause or effect? *Genes* 2016; 7(9): 60. – 9. Hapangama DK., Kamal A., Saretzki G.: Implications of telomeres and telomerase in endometrial pathology. *Hum. Reprod.* 2016; 1-22. doi:10.1093/humupd/dmw044. – 10. Kozłowska A., Mikołajczyk A. Pawlas N.: Długość telomerów – nowy biomarker w medycynie. *Med. Środow.* 2015; 18(4): 7-13.

11. Kim S., Parks C., DeRoo LA., Jack HC., Cawthon TRM., Sandler DP.: Obesity and weight gain in adulthood and telomere length. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(3): 816-825. – 12. Valdes AM., Andrew T, Gardner JP, Kimura M., Oelsner E., Cherkas LF., Aviv A., Spector TD.: Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-664. – 13. Kowalska M., Lipińska N., Romaniuk A., Rubiś B.: Telomeraza jako cel terapii przeciwnowotworowej. *Diagn. Lab.* 2014; 50(2): 159-167. – 14. Ligi P.: Diet, nutrition and telomere length. *J. Nutritional. Biochemistry* 2011; 22: 895-901. – 15. Shammas MA.: Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2011; 14(1): 28-34. – 16. Makino N., Oyama J., Maeda T., Koyanagi M., Higuchi Y., Tsuchida T.: Calorie restriction increases telomerase activity, enhances autophagy, and improves diastolic dysfunction in diabetic rat hearts. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 403: 1-11. – 17. Cassidy A., De Vivo L, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, Rimm EB.: Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 1273-1280. – 18. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel ES., Harris WS., Blackburn EH., Whooley MA.: Association with marine omega-2-fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2010; 303: 250-257. – 19. Ornish D., Lin J., Daubenmier J., Weidner G., Epel E., Kemp C., Magbanua MJ., Marlin R., Yglecias L., Carroll PR., Blackburn EH.: Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(11): 1048-1057. – 20. Ornish D., Lin J., Chan JM., Epel E., Kemp C., Weidner G., Marlin R., Frenda SJ., Jesus M., Magbanua M.: Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1112-1120.

21. Zhu H., Guo D., Li K., Pedersen-White J., Stallmann-Jorgensen IS., Huang Y., Parikh S., Liu K., Dong Y.: Increased telomerase activity and vitamin D supplementation in overweight African Americans. *Int. J. Obes.* 2012; 36: 805-809. – 22. Richards JB., Valdes AM., Gardner JP., Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X., Surdulescu GL., Swaminathan R., Spector TD., Aviv A.: Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86(5): 1420-1425. – 23. Xu Q., Parks CG., DeRoo LA., Cawthon RM., Sandler DP., Chen H.: Multivitamin use and telomere length in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89(6): 1857-1863. – 24. Bobrowska-Korczak B., Bieniek K., Tokarz A.: Metylacja DNA – wpływ wybranych naturalnych składników diety. *Post. Biol. Komórki* 2014; 41(3): 417-428. – 25. Paul L., Cattaneo M., D'Angelo A., Sampietro F., Fermo I., Razzari C., Fontana G., Eugene N., Jacques PF., Selhub J.: Telomere length in peripheral blood mononuclear cells is associated with folate status in men. *J. Nutr.* 2009; 139: 1273-1278. – 26. Richards JB., Valdes AM., Gardner JP., Kato BS., Siva A., Kimura M., Lu X., Brown MJ., Aviv A., Spector TD.: Homocysteine levels and leukocyte telomere length. *Atherosclerosis* 2008; 200: 271-277. – 27. Martin H., Uring-Lambert B., Adrian M., Lahlou A., Bonet A., Demougeot C., Devaux S., Laurant P., Richert L., Berthelot A.: Effects of long-term dietary intake of magnesium on oxidative stress, apoptosis and ageing in rat liver. *Magnes. Res.* 2008; 21: 124-130. – 28. Killilea DW., Ames BN.: Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 5768-5773. – 29. Cipriano C., Tesei S., Malavolta M., Giacconi R., Muti E., Costarelli L., Piacenza F., Pierpaoli S., Galeazzi R., Blasco M., Vera E., Canela A., Lattanzio F., Mocchegiani E.: Accumulation of cells with short telomeres is associated with impaired zinc homeostasis and inflammation in old hypertensive participants. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64: 745-751. – 30. Nemoto K, Kondo Y, Himeno S, Suzuki Y, Hara S, Akimoto M, Imura M.: Modulation of telomerase activity by zinc in human prostatic and renal cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 401-405.

31. Chan R., Wool J., Suen E., Leung J., Tang N.: Chinese tea consumption is associated with longer telomere length in elderly Chinese men. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 107-113. – 32. Liu M., Yin Y., Ye X., Zeng M., Zhao Q., Keefe DL., Liu L.: Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum. Reprod.* 2013; 28(3): 707-717. – 33. Xia L., Wang XX., Hu XS., Guo XG., Shang YP., Chen HJ., Zeng CL., Zhang FR., Chen JZ.: Resveratrol reduces endothelial progenitor cells senescence through augmentation of telomerase activity by Akt-dependent mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 155(3): 387-94. – 34. Sheng R., Gu ZL., Xie ML.: Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy. *Int. J. Cardiol.* 2013; 162: 199-209. – 35. Naasani I., Oh-hashii F., Oh-hara T., Feng WY., Johnston J., Chan K., Tsuru T.: Blocking telomerase by dietary polyphenols is a major mechanism for limiting the growth of human cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2003; 63: 824-830. – 36. Hua Y., Jianhua L., Qiuliang W., Jun F., Zhi C.: Effects of tea polyphenols on telomerase activity of a tongue cancer cell line: a preliminary study. *Oral Maxillofacial Surg.* 2006; 35(4): 352-355. – 37. Khaw AK., Yong JW., Kalthur G., Hande MP.: Genistein induces growth arrest and suppresses telomerase activity in brain tumor cells. *Gene Chromosome Canc.* 2012; 51: 961-974.

Adres: 02-091 Warszawa, ul Banacha 1