



Pemendekan Telomer Dan Apoptosis

Telomere Shortening And Apoptosis

Endang Purwaningsih

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

KATA KUNCI
KEYWORDS

Apoptosis; pemendekan telomer; penuaan; kerusakan DNA
Apoptosis; telomere shortening; aging; DNA damage

ABSTRAK

Sel normal akan mengalami kematian sel yang terprogram atau apoptosis. Apoptosis ini merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal sel, yang menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi sel. Terjadinya deregulasi apoptosis dapat menimbulkan keadaan patologis, termasuk proliferasi yang tidak terkontrol seperti dijumpai pada sel kanker atau keadaan yang berhubungan proses penuaan dan kematian sel.

Penuaan atau kematian sel berhubungan dengan struktur nukleotida di ujung kromosom di dalam inti sel eukariot yang disebut telomer. Pada sel somatik normal terjadi pemendekan telomer seiring meningkatnya usia, termasuk stem cell yang dimaksudkan untuk pembaharuan sel. Sel somatik mempunyai program proses penuaan (aging). Telomer dipelihara dan dipertahankan oleh enzim telomerase.

Stabilitas dan viabilitas kromosom memerlukan fungsi telomer yang baik dan stabil. Gangguan fungsi telomer dapat disebabkan oleh pemendekan telomer atau adanya mutasi protein telomer yang dapat mengakibatkan peningkatan apoptosis. Sebaliknya, apoptosis yang diakibatkan oleh adanya kerusakan DNA, dapat memicu terjadinya pemendekan telomer.

ABSTRACT

Normal cells will undergo programmed cell death or apoptosis. Apoptosis is an important process in the regulation of normal cell homeostasis, which produces a balance in the number of cells of certain tissues through elimination of damaged cells and cell proliferation. The deregulation of apoptosis can lead to pathological conditions, including uncontrolled proliferation as found in cancer cells or circumstances related aging and cell death.

Aging or cell death associated with the structure of the nucleotide at the ends of chromosomes in the nucleus of eukaryotic cells. called telomeres. In normal somatic cell, telomere shortening occurs in accordance with increasing age, including stem cells intended for cell renewal. Somatic cells have a program aging. Telomeres are

maintained and preserved by the enzyme telomerase. The stability and viability of chromosomal requires telomere function a good and stable. Disruption of telomere function can be caused by telomere shortening or mutations of telomere proteins that can lead to increased apoptosis. In contrast, apoptosis caused by the presence of DNA damage, can lead to telomere shortening.

Setiap organisme hidup terdiri atas ratusan tipe sel, yang semuanya berasal dari fertilisasi sel telur. Selama perkembangannya sejumlah sel bertambah secara dramatis yang kemudian akan membentuk berbagai jenis jaringan dan organ. Seiring dengan pembentukan sel yang baru tersebut, sel yang mati merupakan proses regulasi normal pada sejumlah jaringan. Pengendalian terhadap eliminasi sel-sel yang mati ini dikenal sebagai kematian sel yang terprogram atau apoptosis (Lumongga, 2008).

Kematian sel yang terprogram atau apoptosis ini merupakan suatu kejadian yang normal pada perkembangan dan pemeliharaan kesehatan pada organisme multiseluler. Sel yang mati ini merupakan respon terhadap berbagai stimulus, dan selama apoptosis, sel ini dikontrol dan diatur; dan sel yang mati kemudian di fagosit oleh sel makrofag (Gregory and Devitt, 2004).

Pada apoptosis, sel-sel yang mati memberikan sinyal yang diperantarai oleh *caspase*. Gen *caspase* ini merupakan bagian dari *cysteine protease* yang akan aktif pada perkembangan sel maupun sinyal aktif pada destruksi atau kerusakan sel. Selain itu, apoptosis dapat dipicu/berhubungan dengan terjadinya pemendekan telomer, suatu replikasi nukleotida di ujung kromosom di dalam inti sel eukariotik. Telomer ini mempunyai fungsi utama yaitu untuk melindungi DNA dari kerusakan dan juga berperan penting

pada replikasi DNA sehingga telomer berperan dalam mempertahankan kestabilan kromosom pada setiap pembelahan sel dan mencegah kromosom supaya tidak bergandengan (Wong and Collins, 2003).

Telomer dipelihara keutuhannya oleh enzim telomerase yaitu *Ribonucleoprotein DNA polymerase* yang berperan dalam proses elongasi telomer di dalam sel eukariot. Pada sel somatik normal terjadi pemendekan telomer, termasuk *stem cell* yang dimaksudkan untuk pembaharuan sel. Jadi pada sel somatik mempunyai program proses penuaan (*aging*) (Shay *et al*, 2001).

Penuaan sel sering dikaitkan pula dengan pemendekan telomer pada setiap kali sel membelah yang berperan sebagai penyebab penuaan sel dan merupakan komponen pada jam mitosis (*mitotic clocks*) (Jones *et al*, 2000). Setelah sel mengalami penuaan, sel akan mengalami apoptosis dan akhirnya mengalami kematian.

Tujuan penulisan makalah ini adalah mencoba menguraikan tentang bagaimana kejadian apoptosis, apa itu telomer serta bagaimana hubungan apoptosis dengan terjadinya pemendekan telomer.

Correspondence:

Prof. DR. Endang Purwaningsih, MS,PA.,
Department of Anatomy, Faculty of Medicine, YARSI
University, Jakarta, Jalan Letjen. Suprpto, Cempaka
Putih, Jakarta Pusat 10510, Tel. 021-4206674-76,
Facksimile: 021-4244574

PEMBAHASAN

Apoptosis: Definisi, Fungsi dan Proses Apoptosis

Apoptosis adalah suatu proses kematian sel yang terprogram, diatur secara genetik, bersifat aktif, ditandai dengan adanya kondensasi kromatin, fragmentasi sel dan fagositosis sel tersebut oleh sel tetangganya. Istilah apoptosis berasal dari Bahasa Yunani, yang artinya gugurnya putik bunga atau daun dari batangnya. Apoptosis pertama kali diidentifikasi sebagai bentuk kematian sel berdasarkan kepada morfologinya. Penelitian mengenai kejadian biokimiawi apoptosis dapat merupakan prediksi dari peranannya dalam mengontrol sel yang ditentukan secara genetik dan alamiah, sehingga kontrol genetik dan mekanisme biokimiawi dari apoptosis menjadi lebih dimengerti dalam perkembangan dan strategi terapi yang mengatur kejadian proses penyakit (Cotran *et al*, 1999 cit Lumongga, 2008).

Apoptosis merupakan bentuk atau mekanisme kematian sel yang terprogram (*programmed cell death*) atau karena bunuh diri sel (*suicide*), yang ditandai dengan gambaran morfologi dan biokimiawi yang khas, yaitu adanya kondensasi kromatin, fragmentasi sel dan pagositosis sel tersebut oleh sel tetangganya. Hal ini akan memiliki peran kunci dalam kesehatan dan kejadian penyakit pada manusia (Volkman *et al*, 2014). Terjadinya deregulasi apoptosis dapat menyebabkan keadaan patologis, termasuk proliferasi secara tidak terkontrol seperti dijumpai pada sel kanker. Kontrol apoptosis umumnya dikaitkan dengan gen yang mengatur berlangsungnya siklus sel, di antaranya melibatkan gen *p53*, *Rb*, *Myc* dan keluarga *Bcl2*. Gangguan regulasi dan

proliferasi sel baik aktivitas onkogen dominan maupun in aktivasi gen tumor supresor *p53*, ada hubungannya dengan kontrol apoptosis. Beberapa jenis virus seperti SV50, Herpes dan adenovirus dapat mengalami proses transformasi dengan cara mengganggu fungsi apoptosis di dalam sel (Underwood, 2009).

Apoptosis ini merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal, yang menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologi. Dengan demikian apoptosis dapat memelihara fungsi jaringan normal. Apoptosis berfungsi mengeliminasi sel yang tidak diinginkan atau sel yang tidak berguna lagi selama proses pertumbuhan sel dan proses biologi normal lainnya (Wyllie *et al* 2000; Alenzi, 2004). Selain itu apoptosis juga dapat berperan pada perkembangan embrio, perkembangan suatu jaringan atau organ yang didahului oleh pembelahan sel dan diferensiasi sel yang besar-besaran dan kemudian diseleksi atau dikoreksi melalui apoptosis.

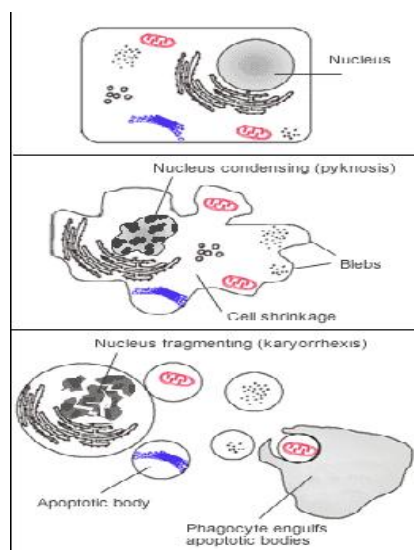
Proses apoptosis juga dapat terjadi misalnya pada pelepasan sel endometrium selama siklus menstruasi, regresi payudara selama masa menyusui, dan atresia folikel ovarium pada masa menopause (Lumongga, 2008). Pada pengamatan secara fisiologis, beberapa karakteristik yang ditunjukkan pada sel yang mengalami apoptosis, antara lain berupa pengkerutan sel, kerusakan membran plasma di mana membran menjadi ber-lekuk-lekuk namun tidak mengalami perubahan integritas, terjadinya kondensasi atau agregasi kromatin pada membran inti, dimulai dengan penciutan sitoplasma dan kondensasi inti yang diakhiri dengan fragmentasi sel, fragmen-

tasi protein dan DNA. Sel yang telah mati melalui proses ini tidak kehilangan kandungan internal sel dan tidak menyebabkan respon inflamasi. Jika program apoptosis suatu sel telah selesai, maka akan tertinggal kepingan sel mati yang disebut *badan apoptosis* dan terjadi kebocoran mitokondria karena pembentukan pori-pori yang melibatkan protein keluarga Bcl-2. Badan apoptosis akan segera dikenali oleh sel-sel makrofag dan dimakan (*engulfed*) (Wyllie *et al.*, 2000; Fridman and Lowe, 2003).

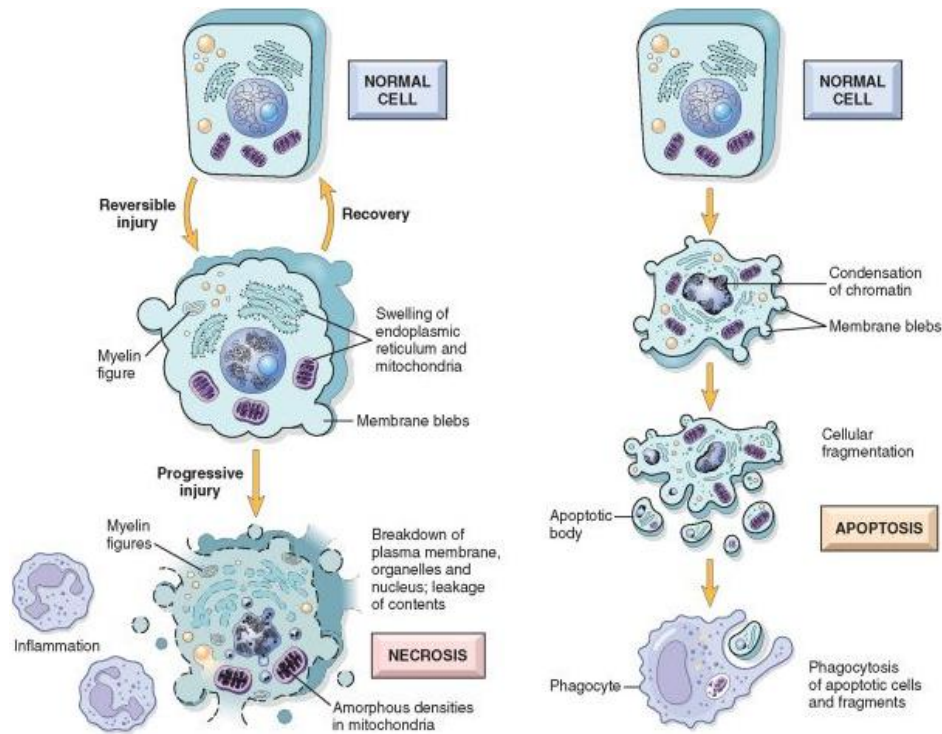
Proses apoptosis berbeda dengan nekrosis. Nekrosis merupakan proses kematian sel yang terjadi pada organisme hidup yang disebabkan oleh kondisi patologis, seperti infeksi atau inflamasi. Pada nekrosis terjadi perubahan pada inti yang menyebabkan inti menjadi lisis dan membran plasma menjadi ruptur atau patah-patah. Nekrosis merupakan proses kerusakan sel akibat peningkatan volume sel dan hilangnya tekanan membran yang disebabkan pelepasan enzim pelisis lisosomal seperti protease dan nuklease, sehingga sel mengalami lisis yang diikuti dengan respon inflamasi. Nekrosis merupakan proses patologis,

yakni terjadi karena adanya paparan melalui tekanan fisik maupun paparan kimia yang berpengaruh terhadap sel secara cukup signifikan (Wyllie *et al.*, 2000).

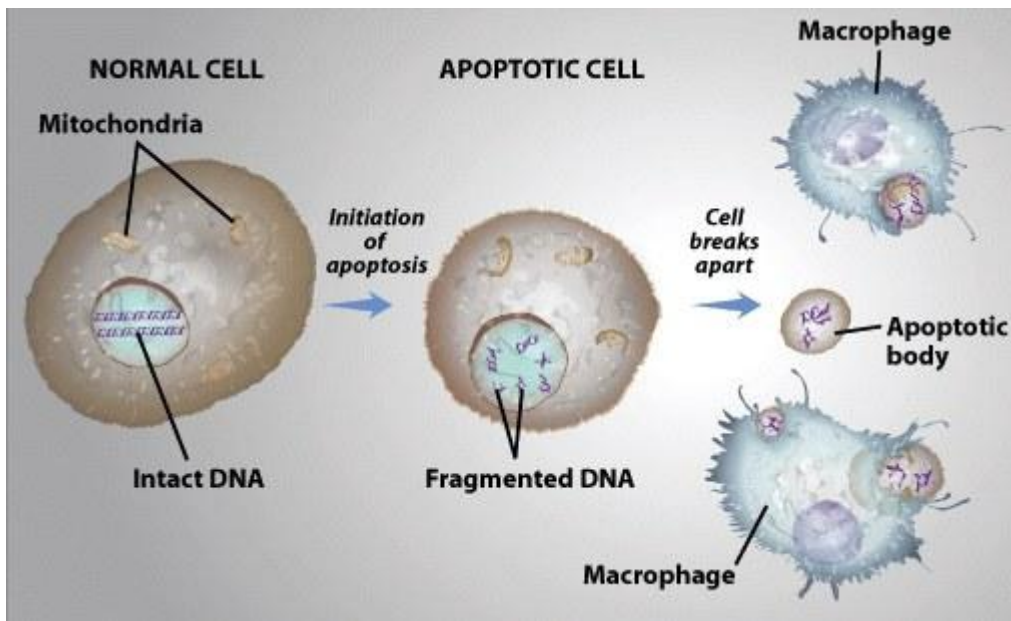
Apoptosis adalah kematian sel per individu sel, sedangkan nekrosis melibatkan sekelompok sel. Membran sel yang mengalami apoptosis akan mengalami penonjolan-penonjolan ke luar tanpa disertai hilangnya integritas membran. Sedangkan sel yang mengalami nekrosis mengalami kehilangan integritas membran. Sel yang mengalami apoptosis terlihat menciut, dan akan membentuk badan apoptosis. Sedangkan sel yang mengalami nekrosis akan terlihat membengkak untuk kemudian mengalami lisis. Sel yang mengalami apoptosis lisosomnya utuh, sedangkan sel yang mengalami nekrosis terjadi kebocoran lisosom. Dengan mikroskop akan terlihat kromatin sel yang mengalami apoptosis terlihat bertambah kompak dan membentuk massa padat yang uniform. Sedangkan sel yang mengalami nekrosis kromatinnya bergerombol dan terjadi agregasi (Gambar 1 dan 2). Sel akhirnya badan apoptosis akan difagosit oleh sel makrofag (Gambar 3).



Gambar 1. Gambaran sel yang mengalami apoptosis



Gambar 2. Perbedaan gambaran sel yang mengalami apoptosis dan nekrosis



Gambar 3. Badan apoptosis yang di fagosit oleh sel makrofag

Proses apoptosis dikendalikan oleh berbagai tingkat sinyal sel, yang dapat berasal dari pencetus ekstrinsik atau intrinsik. Jalur ekstrinsik di-

perantara reseptor kematian (*death receptors*) misalnya reseptor TNF (*Tumour Necrosis Factor*), *TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand* (TRAIL) atau

CD95, yang mengakibatkan *activator caspases* (caspase 8 dan 10) akan mengaktifkan *efector caspases*. Selain itu apoptosis juga dapat distimulasi ketika terjadi kerusakan DNA dan jika tidak ada faktor pertumbuhan (King, 2000). Jalur intrinsik melibatkan perubahan pada membran mitokondria sehingga sitokrom c terlepas. Sitokrom c akan mengaktifkan *caspase 9* dan *caspase-caspase* lainnya. Jalur intrinsik ini terjadi karena adanya permeabilitas mitokondria dan pelepasan molekul pro-apoptosis ke dalam sitoplasma, tanpa memerlukan reseptor kematian. Faktor pertumbuhan dan sinyal lainnya dapat merangsang pembentukan protein anti apoptosis Bcl2, yang berfungsi sebagai regulasi apoptosis. Protein anti apoptosis yang utama adalah Bcl2 dan Bax, yang pada keadaan normal terdapat pada membran mitokondria dan sitoplasma (Syeed *et al*, 2001, Lumongga, 2008)

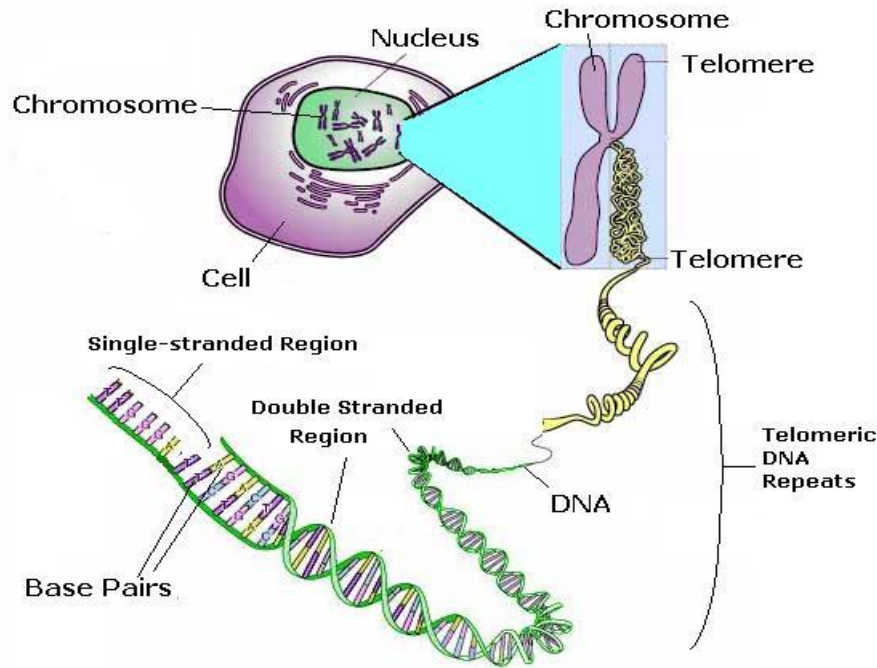
TELOMER DAN TELOMERASE

Kromosom merupakan lilitan atau untaian DNA pembawa sifat genetik. Dahulu diduga kromosom bersifat statis tetapi ternyata selalu berubah, memendek atau memanjang. Adanya perubahan pada segmen terminal DNA inilah yang oleh para ahli dikatakan berhubungan dengan proses menua (*aging*) dan perkembangan sel kanker (Ratnawati, 2002).

Segmen DNA pada ujung kromosom inilah yang dikenal sebagai

telomer dan merupakan salah satu faktor untuk terjadinya kanker. Telomer terdiri dari urutan nukleotida yang sangat spesifik, yang pada manusia urutannya adalah TTAGGG yang berulang ratusan bahkan ribuan kali. Pada manusia terdapat 2.000 pengulangan pada unit dasarnya. Dalam satu organisme pada jenis sel yang berbeda, jumlah pengulangan nukleotidapun berbeda. (Greider and Blackburn, 1996; Artandi and DePinho, 2010).

Pada waktu sel bereplikasi, maka sel anak (*daughter cell*) akan menerima satu set gen yang lengkap sehingga sel anak hasil pembelahan tersebut memiliki kode genetik yang sama persis dengan sel inangnya. Bila ada beberapa unit gen yang hilang, maka sel tersebut akan mengalami gangguan fungsi dan bahkan bisa sampai mati. Ada satu daerah di bagian ujung kromosom (telomer) yang tidak di *copy* sehingga telomer akan bertambah pendek pada setiap sel anak, akibatnya akan mengancam kehidupan dan proses replikasi sel (Gambar 4). Oleh karena itu pada telomer terdapat subunit DNA yang harus tetap dibuat *copy* nya agar panjang kromosom tetap dan sel dapat bertahan untuk terus mengalami mitosis. Keadaan ini disebut sebagai *end replication problem* dan hal ini dapat diatasi oleh enzim telomerase (Greider & Blackburn. 1996; Blackburn, 2005).



Gambar 3. Struktur telomere

Telomer ini merupakan segmen DNA yang terletak pada bagian terminal kromosom sel eukariot (Wong and Collins, 2003). Telomer terdiri dari urutan nukleotida yang spesifik, yang pada manusia urutannya adalah TTAGGG yang berulang ratusan bahkan ribuan kali, sehingga rumus umum struktur nukleotida telomer adalah $(TTAGGG)_n$. T, A dan G menunjukkan nukleotida yang berisi basa thymin, adenin dan guanin. Pada manusia terdapat 2.000 pengulangan pada unit dasarnya (Greider & Blackburn, 1996). Dalam satu organisme pada jenis sel yang berbeda, maka jumlah pengulangan nukleotidanyapun berbeda. Panjang telomer juga bervariasi pada beberapa species mamalia. Pada manusia panjang telomer antara 12 -15 kb, sedangkan pada mencit dan tikus telomernya jauh lebih panjang yaitu lebih dari 150 kb (Ludlow and Roth, 2011).

Telomer mempunyai fungsi utama yaitu untuk melindungi DNA dari kerusakan dan juga berperan penting pada replikasi DNA sehingga telomer berperan dalam mempertahankan kestabilan kromosom pada setiap pembelahan sel. Telomer dipelihara keutuhannya oleh enzim telomerase yaitu *Ribonucleoprotein DNA polymerase* yang berperan dalam proses elongasi telomer di dalam sel eukariot. Enzim telomerase pertama kali ditemukan ketika peneliti mengetahui, bahwa panjang telomer berbeda-beda antara organisme satu dengan lainnya, bahkan antara satu sel dengan dengan sel lainnya pada satu organisme. Bentuk yang tepat dari enzim ini bisa berbeda antara satu species dengan species lainnya, tetapi masing-masing versi mempunyai *RNA specific template* untuk membentuk subunit telomer yang baru (Greider & Blackburn. 1996; Shay *et al*, 2001).

Dalam keadaan normal telomerase dibuat secara rutin oleh embrio yang sedang berkembang. Pada saat tubuh telah terbentuk dengan sempurna, maka aktivitas telomerase ditekan pada sebagian besar sel-sel somatik dan telomer makin memendek setelah sel-sel tersebut bereplikasi/berproliferasi. Jika telomer telah memendek sampai batas tertentu, maka suatu tanda/sinyal akan ditimbulkan pada sel untuk berhenti membelah. Batas ini disebut *Threshold to senescence*, selanjutnya sel akan mengalami penuaan dan akhirnya mati (Wright and Shay, 2001).

PEMENDEKAN TELOMER DAN APOPTOSIS

Kromosom mamalia mempunyai bangunan khusus yang disebut telomer di ujung setiap lengan kromosom, yang terdiri dari sekuen pendek DNA nontranskripsi yang dapat diulang berkali-kali dan diduga dapat mencegah terjadinya aberasi kromosom tertentu. Pada manusia panjang telomer sel-sel darah memendek secara proporsional sesuai dengan umur. Sel-sel kelenjar dan jaringan fetus diketahui mempunyai telomer yang lebih panjang dibanding jaringan somatik orang dewasa, sedangkan sel-sel tumor kolon mempunyai telomer yang lebih pendek daripada mukosa kolon normal. Pengamatan-pengamatan ini menunjukkan bahwa ada pemendekan telomer terkait umur (Rochmah & Aswin, 2001; Shlush *et al*, 2011).

Menurut Hayflick, sel-sel manusia dan binatang mempunyai kapasitas replikasi terbatas, yang diinterpretasikan sebagai ekspresi penentuan menua tingkat sel. Hal ini mempunyai implikasi adanya

mekanisme perhitungan di dalam sel, dan mekanisme ini ternyata dikendalikan oleh pemendekan telomer pada setiap putaran replikasi DNA. Akumulasi pemendekan telomer pada stem sel dan sel limfosit dapat berkontribusi terhadap umur seseorang. Terjadinya pemendekan telomer ini bervariasi antara setiap jaringan, antara species dan individu pada tingkat umur yang sama. (Aubert and Landsdorp, 2007).

Pemendekan telomer yang terjadi pada sel-sel somatik normal yang membelah mungkin sebagai replikometer yang menentukan berapa kali satu sel normal dapat membelah. Sekali jumlah kritis atau ambang pengulangan sekuen DNA (TTAGGG) telomer dicapai, maka sel tersebut tidak akan membelah lagi dan selanjutnya mengalami proses menua. Sebagai contoh dari pengamatan jangka panjang, fibroblas manusia dewasa normal pada kultur sel, memiliki rentang waktu hidup tertentu; fibroblas berhenti membelah dan menjadi menua setelah kira-kira 50 kali penggandaan. Fibroblas neonatus mengalami sekitar 65 kali penggandaan sebelum berhenti membelah (Lubis & Delyuzar, 2010; Shlush *et al*, 2011).

Di sisi lain diketahui, bahwa stabilitas dan viabilitas kromosom memerlukan fungsi telomer yang baik dan stabil. Gangguan fungsi telomer dapat disebabkan oleh pemendekan telomer atau adanya mutasi protein telomer yang dapat mengakibatkan peningkatan apoptosis. Sebaliknya, apoptosis yang diakibatkan oleh adanya kerusakan DNA, dapat memicu terjadinya pemendekan telomer. Sel yang mengalami apoptosis akibat kerusakan DNA menunjukkan pemendekan telomer yang dramatis di-

bandingkan dengan sel yang tidak mengalami apoptosis. Lebih lanjut, pemendekan telomer tidak memerlukan aktivasi caspase-3 dan dapat secara langsung diinduksi oleh depolarisasi membran mitokondria. Pemendekan telomer merupakan salah satu peristiwa awal terjadinya kerusakan DNA yang disebabkan oleh apoptosis (Ramirez *et al*, 2003). Pada sel-sel kanker terjadi pemendekan telomer, peningkatan aktivitas telomerase dan peningkatan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif bertanggung jawab terhadap percepatan pemendekan telomer. Telomer dapat menjadi sensor kunci pada kejadian apoptosis yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor telomerase dapat meningkatkan apoptosis sel kanker dalam upaya pencegahan dan pengobatan sel kanker (Shammas *et al*, 2004; Granato *et al*, 2009)

SIMPULAN

Apoptosis merupakan proses kematian sel yang terprogram, yang dapat disebabkan oleh kerusakan atau fragmentasi DNA. Kerusakan ini berhubungan dengan struktur nukleotida di ujung kromosom yang disebut telomer. Apoptosis sel akan menyebabkan terjadinya pemendekan telomer, atau sebaliknya pemendekan telomer akan menyebabkan sel mengalami apoptosis.

KEPUSTAKAAN

- Alenzi FQB 2004. Links between apoptosis, proliferation, the cell cycle. *British J Biomed Sci* 61 (2); 1- 4
- Artandi SE, and DePinho RA 2010. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 3 (1): 9-18
- Aubert G and Lansdorp P 2007. Telomeres and Aging. *Physiol Rev* 88: 557-570
- Blackburn E 2005. Telomerase and Cancer. *Mol Cancer Res* 3 (9) as DOI: 110.1158/1541-7786-MCR-05-0147
- Granato T, Muscoli, Sgura A et al., 2009. Apoptosis and telomere shortening related to HIV-1 induced oxidative stress in an astrocytoma cell line. *BMC Neuroscience* 10: 51 doi:10.1186/471:-2202-10-51
- Gregory CD and Devitt A 2004. The Macrophage and the apoptotic cell: an innate immune interaction viewed simplistically?. *Immunology* 113: 1 - 14
- Greider CW and Blackburn EH 1996. Telomeres, Telomerase and Cancer. *Scientific American*, p: 92. <http://www.genethik.de/telomerase.htm>
- Jones CJ, Kipling D, Morris M et al, 2000. Evidence for a telomere-independent "clock" limiting RAS oncogenic driven proliferation of human thyroid epithelial cells *Mol cell Biol* 20: 5690-5699
- King RJB 2000 *Cancer Biology*, Second Ed, Pearson Education Limited, London,
- Lubis SL and Delyuzar H, 2010. *Proses Penuaan*. Departemen Patologi Anatomi, FK USU. Medan. <http://prosespenuaan.com> Diakses pada tanggal 27 Oktober 2010.
- Ludlow AT and Roth SM 2011. Review Article. Physical activity and Telomere Biology: Exploring the Link with Aging-Related Disease Prevention. *J of Aging Res*. As doi:10.4061/2011/790378.
- Lumongga F 2008. *Apoptosis*. USU Repository, Medan.
- Ramirez R, Carracedo J, Jimenez et al., 2003. Massive Telomere Loss Is an Early Event of DNA Damage-induced Apoptosis. *J Bio Chem* 272 (2): 836-842
- Ratnawati H 2002. Enzim Telomerase dan Karsinogenesis. *JKM* 2 (1): 39-50

- Rochmah W and Aswin S 2001. Tua dan Proses menua. *Berkala ilmu Kedokteran* 33 (4): 221-227
- Shammas MA, Koley H, Beer DG, Li C, Goyal AK, and Munshi 2004. Growth Arrest, Apoptosis, and Telomere Shortening of Barrett's Associated Adenocarcinoma Cells by a Telomerase Inhibitor. *Gastroenterology* 126: 1337-1346
- Shay JW, Zou Y, Hiyama E, and Wright WE 2001. Telomerase and Cancer. *Hum Mol Gen* 10 (7): 677-685.
- Shlush LI, Skorecki KL, Yehezkel S et al ., 2011. Telomere elongation followed by telomere length reduction, in Leukocytes from divers exposed to intense oxidative stress-Implications for tissue and Organismal aging. *Mech Ageing Dev* 132: 123-130.
- Syed SA, Vohra H, Gupta A, Ganguly NK 2001. Apoptosis: Molecular Machinery, *Current Sci* 80(3): 349 - 360.
- Underwood JCE, 2009. *General and Systematic Pathology*. Fifth Ed. Churchill Livingstone, New York-London : p 117- 119.
- Volkman N, Marassiz FM, Newmeyers DD, and Hanein D 2014. The Rheostat in the Membrane : Bcl-2 family Proteins and apoptosis. *Cell Death and Deff* 21: 206 - 2015.
- Wong IM Collins K 2003. Telomere maintenance and disease. *Lancet* 362: 983-988.
- Wright WE and Shay JW 2001. Cellular Senescence as a Tumor protection mechanism: the essential role of counting. *Current Opinion in Genetics & Development* 11: 98-103.
- Wyllie A, Donahue V, Fischer B, Hill D, Keesey J, and Manzow S 2000. *Cell Death Apoptosis and Necrosis*, Rosche Diagnostic Corporation.