

Telomeraz ve Kanser

TELOMERASE AND CANCER

Günnur DİKMEN*, Pakize DOĞAN**

* Uz.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, ANKARA

Özet

Kromozomların uçlarında yer alan telomerik yapılar, tekrarlayan TTAGGG ünitelerinden oluşmaktadır. Her hücre bölünmede, telomerik uçlardan bir miktar DNA kaybedilmekte ve bu kısılmanın da hücre yaşlanmaya yol açtığı ileri sürülmektedir. Ribonükleoprotein yapıda bir enzim olan telomeraz, kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak sentezlediği heksomerik parçaları (TTAGGG)_n kromozomal uçlara ekleyerek kromozomal uçlardaki kaybı dengelemektedir. PCR'a dayalı TRAP yönteminin bulunmasıyla birlikte çeşitli tümör gruplarında telomeraz aktivitesi incelenmiş ve %85 oranında pozitiflik saptanmıştır. Bu nedenle telomeraz aktivasyonunun, immortalizasyonda ve tümöral hücrelerin kontrolsüz çoğalmasında rol oynayan önemli mekanizmalardan biri olduğu ve telomeraz aktivitesinin kanser tanısında marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Telomeraz enziminin aktivitesini regüle eden genlerin keşfedilmesiyle, gerontolojide ve kanser tedavisinde sürpriz gelişmelerin olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Telomer, Telomeraz, Kanser

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:334-341

Summary

Telomeres are the ends of linear chromosomes which contain repetitive TTAGGG sequences. The amount of telomeric DNA has been shown to decrease during each cell replication and loss of telomeric DNA has been proposed to be a cause of cell senescence. Telomerase is a specialized ribonucleoprotein that it uses its RNA component as a template for the synthesis of the telomeric hexanucleotide repeats (TTAGGG)_n and balance telomeric loss. PCR-based TRAP assay was used to examine telomerase activity in different types of tumors and telomerase activity was detected in 85% of these tumors. The results suggest that telomerase activation is associated with immortalization or malign transformation and detection of telomerase activity could be an important marker for the diagnosis of human tumors. It is hoped that there will be new inventions in gerontology and cancer therapy by the discovery of the genes that regulate telomerase activity.

Key Words: Telomer, Telomerase, Cancer

T Klin J Med Sci 2003, 23:334-341

Telomerler ve Yapıları

Telomerler, ökaryotik kromozomların uçlarında yer alan ve çok sayıda "TTAGGG" dizi tekrarı içeren heterokromatik yapılar olup ilk defa 1938'de Muller tarafından tanımlanmıştır. Eksonükleazlara ve ligazlara dirençli olan telomerlerin kromozom stabilitesinde, nükleer yapılaşmada, gen ekspresyonunda, kromozomal replikasyonda, tümör oluşumunda, yaşlanmada ve hücre bölünmesinde rol aldığı bilinmektedir (1-3). Telomerik DNA, türler arasında farklılık göstermekte olup, tekrarlanan dizi Tetrahymena'da "GGGGTT" iken insanlarda ve öteki memelilerde "TTAGGG"dir (4-8).

Telomerleri kromozomun geri kalan kısımla-

rından ayıran özelliği; telomerik DNA'nın hücre siklusuna bağlı olarak kaybı ve yeniden kazanılmasıdır ki bu işleme 'telomer dinamiği' denmektedir. İnsan somatik hücrelerinde telomer dinamiği negatif olup her hücre siklusunda kaybedilen telomerik DNA miktarı, yeniden sentezlenen telomerik DNA miktarından fazladır (9). Hücrelerin her replikasyonda terminal uçlarından bir miktar DNA kaybettiği ve kromozomlarda izlenen bu kısılmanın hücre yaşlanmaya yol açtığı, ilk defa 1973'de Olovnikov tarafından ileri sürülmüştür (10,11). Yaşlılardaki fibroblast, lökosit gibi somatik hücrelerin telomer uzunluklarının, gençlere oranla daha kısa olması da bu hipotezi desteklemektedir.

Telomere Bağlanan Faktörler

Telomerik DNA tekrarlarına tutunan dizi-spesifik olan proteinler, telomerik stabilitenin sağlanmasına ve telomer uzunluklarının regülasyonuna yardım ederler. Lange ve ark. (12), 1997'de in vitro insan hücrelerinde "TTAGGG" dizisini spesifik olarak bağlanan "TRF1" ve "TRF2" proteinlerini tanımlamışlardır.

"TRF1", çift zincirli DNA'daki telomerik tekrarlarla bağlanır ve telomerazı baskılayarak telomer elongasyonunu engeller. "TRF1"e, memeli telomerlerindeki TTAGGG dizilerini spesifik olarak tanıdığı için "TTAGGG tekrarına bağlanan faktör" de denmektedir. "TRF2", amino terminalinde "TRF1"e oranla daha fazla sayıda bazik aminoasit içerir ve kromozomların uçuca füzyonunu önleyerek telomerlerin yapısını korumaktadır (13). Telomerlerin "TTAGGG" dizi tekrarları ve telomer bağlayıcı proteinlerden oluşan kısmına 'telesom' denmektedir.

Telomeraz ve Yapısı

Telomeraz (telomer terminal transferaz, telomer deoksiniükleotidil transferaz), kromozomal uçlardaki "TTAGGG" tekrarlarının sentezinden sorumlu olan ribonükleoprotein yapıda özel bir DNA polimerazdır (14,15). İlk defa Tetrahymena'da Greider ve Blackburn tarafından tanımlanan telomeraz enzimi, daha sonraları insanlarda Morin tarafından HeLa hücrelerinde gösterilmiştir. Embriyonik hücreler ve erişkin kök hücrelerinde aktif olan bu enzim, normal somatik hücrelerde saptanmamakta, immortal kanser hücrelerinde ise yeniden aktive olmaktadır (16,17).

İnsan Telomerazının Alt Birimleri

İnsan telomeraz enziminin bilinen 3 komponenti mevcuttur (18-20):

1. İnsan telomerazı RNA komponenti (TERC/hTR)
2. İnsan telomerazı reverse transkriptazı (hTERT /hTRT/hEST2)
3. İnsan telomerazı protein komponenti (TEP 1/TP 1)

550kDa boyutunda olan telomeraz enzimini diğer revers transkriptazlardan ayıran, kendi RNA alt birimini (hTR) kalıp olarak kullanmasıdır. "hTR"nin, telomer DNA'sına komplementer olan ve 5'-CCCUAAA-3' tekrarlarını içeren 8-30 bazlık bir bölümü sentezde kalıp olarak kullanılmakta olup, hTR yapısında 1-6 adet 5'-CUAACCCUAAC-3' dizi tekrarı bulunmaktadır (21). "hTR" geni, 1995'de Feng ve ark. (22) tarafından klonlanılmış ve 3 no.lu kromozomun uzun kolunda (3q26.3) bulunduğu tespit edilmiştir. hTR mRNA ekspresyonuna hem kanserli, hem de normal dokuda rastlanmaktadır.

Telomerazın katalitik alt birimi olan "hTERT" i kodlayan gen, 1997'de klonlanmış ve 7 ekson içerdiği belirlenmiştir. İlk ekson telomeraza özgü olup diğerleri başka revers transkriptazdakilerle benzerlik göstermektedir (13,21). Telomeraz aktivitesi ile "hTERT"i kodlayan genin ekspresyon düzeyi arasında güçlü bir korelasyon saptanması, telomeraz aktivitesi regülasyonundan "hTERT" in sorumlu olduğunu düşündürmektedir (13,23).

"TP1", telomeraz kompleksinin regülatör komponenti olup, spesifik olarak telomerazın RNA altbirimini bağlamaktadır (24). RT-PCR ile yapılan incelemelerde, hem telomeraz (+) hem telomeraz (-) hücrelerde TP1 mRNA ekspresyonuna rastlanması, enzim aktivitesinin kontrolünde gerekli olmadığını düşündürmektedir (19,20). Nakayama ve ark. (19), TP1 proteininin post-translasyonel modifikasyonunun, enzimatik aktivitenin regülasyonunda rolü olabileceğini ileri sürmektedir.

Telomerazın Fonksiyonu

Ökaryotik hücrelerdeki DNA replikasyonunda, lider zincirdeki sentez tek RNA primeri kullanılarak 5'→3' yönünde kesintisiz olarak tamamlanırken, kesikli zincirdeki sentez 8-12bp'lik RNA primerleri kullanılarak, "Okazaki fragmanları" şeklinde gerçekleşmektedir. Terminal RNA primerinin degradasyonuna bağlı olarak yeni sentezlenen yavru zincirin 5' ucunda, 8-12bp'lik bir boşluk oluşmaktadır. Kalıp DNA'nın 3' ucunun normal replikasyon mekanizmasıyla kopyalanamamasına "replikasyon sonu problemi" denmektedir ve bunu kompanse edecek moleküler mekaniz-

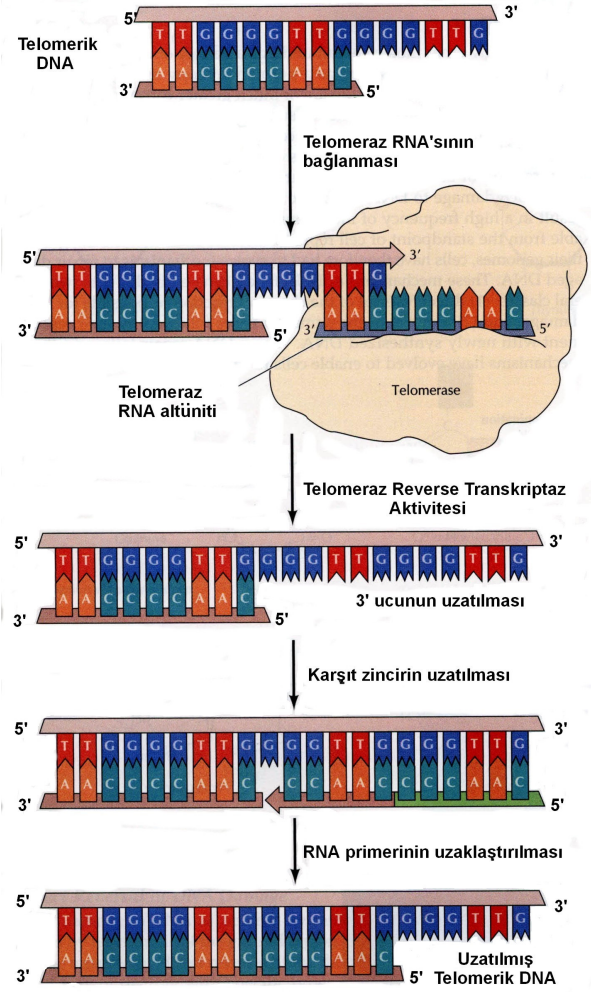
maların yokluğunda, her hücre bölünmesinde kromozomal DNA'nın 3' ucunda, yaklaşık 50-200 nükleotidlik kayıp olmakta ve sonuçta "hüresel yaşlanma" gelişmektedir (25,26).

Telomerlerinin 3' ucunda bulunan "GT"den zengin 12-16 nükleotidlik uzantının elongasyonda kalıp görevi gördüğü düşünülmektedir (2,13). "hTR" telomerik DNA dizisine komplementer olan 8-30 bazlık kısa bir segmentini, zincirin 3' ucunun ekstansiyonunda kalıp olarak kullanmaktadır (Şekil 1). Telomerazın katalitik altbirimi olan "hTERT", bu diziyeye komplementer "GGTTAG" dizi tekrarlarını sentezleyerek "G"den zengin olan 3' ucuna ekler (25-27). RNA kalıbı yeni sentezlenen telomerik dizinin 3' ucuna doğru kayar ve DNA Polimeraz, telomerazın sentezlediği bu diziyi kalıp olarak kullanarak karşı komplementer zinciri tamamlar.

Hüresel Yaşlanma ve İmmortalizasyon

Embriyogenez sonrası, somatik hücrelerin çoğunda telomeraz aktivitesi kaybolduğu halde germ hücreleri, endometrium, servikal epitel, epidermis, özofagus epiteli, intestinal kripler ve saç folikülleri gibi yenilenebilen dokular ile kemik iliği hücreleri, hematopoetik kök hücreleri ve aktive lenfositlerde telomeraz aktivitesi düşük düzeyde devam etmektedir (27,28). Telomeraz aktivitesi sayesinde bu hücrelerin proliferatif kapasitesi immortal hale geçmeden devam etmektedir (5).

İnsanlarda izlenen hüresel yaşlanma, "M1" (Mortalite Evresi 1) ve "M2" (Mortalite Evresi 2) olmak üzere 2 komponente ayrılır. M1, telomerlerde belirgin bir kısalma olduktan sonra başlar ve p53, pRb gibi tümör baskılayıcı proteinlerle kontrol edilir. Bu proteinleri inaktive edebilen E6 gibi viral onkoproteinler, telomerik erozyonların tanınmamasına ve bu tip hücrelerin M2 evresine geçmesine neden olur. Telomeraz reaktivasyonunun olduğu hücreler, M2'den kaçarak immortal hale geçerler. Kromozomal kırılmalara ve füzyonlara yatkın hale gelerek onkogen aktivasyonuna veya anti-onkogen delesyonuna neden olurlar ve sonuçta premalign hücrelerin invaziv kansere dönüşme hızında artış izlenir (29-31).



Şekil 1. Telomerazın Fonksiyonu: hTR'nin kalıp DNA'daki tekrarlayan telomerik dizilerle eşleşmesi, hTERT'in telomerik DNA'nın 3' ucunu uzatması, telomerazın ilerlemesi, DNA polimerazın karşı zincirdeki boşluğu 5'→ 3' yönünde doldurması ve RNA primerinin uzaklaştırılması (55).

Kanser ve Telomeraz

Kim ve ark. (32,33), 1994'de hücre ve dokulardaki telomeraz aktivitesinin tayininde kullanılmak üzere TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol) yöntemini geliştirmiş ve 24 farklı kanser türünde çalışarak kanser ile telomeraz ekspresyonu arasında bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (34). Bugüne kadar incelenen farklı tip tümörlerinin %85'inden fazlasında telomeraz aktivitesinin tespit edilmesi, immortal tümöral hücrelerde telomerazın reaktif olduğunu göstermektedir. Telomeraz represyonunun, tümör baskılayıcı me-

kanizmalardan biri olduğu ve tümöral hücrelerde, apoptozu düzenleyen mekanizmalarda defekt bulunduğ u görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (30).

Kolorektal Kanseler ve Telomeraz

Daha önceki çalışmalarda GIS'de telomeraz aktivitesinin bulunmadığı rapor edilmiş olmasına rağmen, Bachor ve ark. (35), en fazla özofagus, takiben ince ve kalın bağırsaklar ve en düşük midede olmak üzere tüm GIS'de telomeraz aktivitesi saptamışlar ve bu farklılığın yenilenen epitelin rejenerasyon zamanından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Kolorektal adenokanselerdeki telomeraz aktivitesi ilk defa Chadeneau ve ark. (18) tarafından incelenmiş; kolorektal Ca'ların %93'ünde (14/15) telomeraz aktivitesi saptanırken, benign patolojilerde (adenomatöz polip, Crohn, divertiküler hastalık) aktivite tespit edilememiştir.

Beyin Tümörleri ve Telomeraz

Normal beyin dokusunda telomeraz aktivitesi saptayamayan Nakatani ve ark.(36), malign tümörlerde %81 (Glioblastoma multiformde %60, oligodendrogliomada %100), metastatik tümörlerde %100 aktivite tespit etmişlerdir (Tablo 1). Telomeraz (+) olan hastaların prognozunun, telomeraz (-) olanlara göre daha kötü, yaşam sürelerinin ise daha kısa olduğunu belirleyen araştırmacılar, telomeraz aktivitesinin beyin tümörlerinin teşhisinde ve prognoz tayininde kullanılabileceğini ileri sürmektedirler.

Meme Kanselerleri ve Telomeraz

Bednarek ve ark.(38), meme kanselerlerinin %95'ini (99/104), fibroadenomların ise %20'sini (1/5) telomeraz (+) bulmuşlardır. Enzim aktivitesi ile tümörün boyutu, evresi, lenf nodu metastazı, östrojen-progesteron reseptör miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptayamadıklarından, prognoz tayininde güvenilir olmadığını düşünmektedirler. 'Evre I' meme kanselerleri ile in situ duktal kanselerlerin çoğunda telomeraz aktivitesine rastlanması, telomeraz reaktivasyonunun erken dönemde gerçekleştiğini göstermektedir. Telomeraz aktivitesinin aksiller nod (-) olan meme kanselerinde %70-80, aksiller nod (+) olanlarda ise %95 ora-

Tablo 1. Beyin tümörlerinde telomeraz aktivitesi

Malign beyin tümörleri	18/22	%81	Nakatani ve ark. (36)
Metastatik beyin tümörü	3/3	%100	Nakatani ve ark. (36)
Meningiom	0/9	%0	Nakatani ve ark. (36)
Malign beyin tümörleri	45/144	% 58	Sano ve ark. (37)

Tablo 2. Mesane kanselerlerinde telomeraz aktivitesi

Mesane Ca (+) İdrar örneği	16/26	%62	Yoshida ve ark. (17)
Mesane Ca (+) doku örneği	48/56	%86	Yoshida ve ark. (17)
Mesane Ca (+) doku örneği	41/42	%98	Kinoshita ve ark. (52)
Mesane Ca (+) doku örneği	30/30	%100	Müller ve ark. (55)
Mesane yıkama sıvısı	35/42	%84	Kinoshita ve ark. (52)

nında (+) bulunması, aksiller nod (-) olan primer meme kanselerlerinden hangilerinin daha agresif tedavi alacağıının belirlenmesinde telomerazın yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Mesane Kanselerleri ve Telomeraz

Yoshida ve ark.(17), mesane Ca'lı doku örneklerinin %86'sında telomeraz aktivitesini (+) bulurken, tümör evresiyle telomeraz aktivitesi arasında korelasyon saptayamamıştır. Mesane kanselerinde yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları, Tablo 2'de verilmiştir.

Düşük grade'li (Grade I ve II) tümörlerde telomeraz aktivitesiyle sitolojiyi karşılaştıran Kavalier ve ark. (10), tanı koyabilme oranının telomeraz için %82, sitoloji için %31 olduğunu tespit etmiştir (p<0.001). Benzer şekilde Ramakumar ve ark. (40), spot idrar örneklerinde grade I tümörler ile karsinoma in situ vakalarının "telomeraz" ile yakalanma şansının, sitolojiye ve diğer tümör belirteçlerine göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Tümörlü ve komşu normal dokuları RT-PCR ile inceleyen Ito ve ark. (39), telomeraz aktivitesiyle hTERT mRNA ekspresyonu arasında belirgin bir korelasyon bulunduğunu ve "hTERT" ekspresyonunun telomeraz aktivitesinin hız sınırlayıcı determinantı olduğunu ileri sürmektedir.

Serviks Kanserleri ve Telomeraz

HPV enfeksiyonu servikal tümör etiolojisiinde yer alan en önemli risk faktörlerinden birisidir. Telomeraz (+) olan servikal tümörlerin %91.3'ü ve telomeraz (+) olan CIN'lerin %40'ı HPV (+) bulunmuştur (41,42). HPV'ye ait E₆ ve E₇ onkoproteinlerinin, servikal displazi ve karsinoma patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Nair ve ark. (29) ise, E₆ protein ekspresyonunun izlendiği yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile telomeraz ekspresyonu arasında belirgin bir korelasyon olduğunu ileri sürmektedir. Tablo 3'de çeşitli araştırmacıların sonuçları verilmiştir.

Pao ve ark. (41), hastalığın evresine paralel olarak enzim aktivitesinde progresif artış saptamışlardır. CIN 1'lerin %5-16'sı, CIN 2'lerin % 24-30'u ve CIN 3'lerin %42-57'sinin karsinoma in situya veya invaziv karsinoma ilerlemesi ve bu lezyonlarda telomeraz pozitifliğinin de birliktelik göstermesi, bu sonucu desteklemektedir (42,44).

Endometrium Kanserleri ve Telomeraz

Endometrium kanseri, Amerikalı kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup özellikle postmenopozal dönemde pik yapmaktadır. Tablo 4'de endometrium kanserleriyle ilgili çalışmalar yer almaktadır.

Brien ve Shroyer (46,47), endometriyal kanserlerde saptanan telomeraz aktivitesinin tümörün histolojik tipinden, evresinden, büyüklüğünden, myometriyal invazyon derecesinden bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir.

Normal endometrium örneklerinde erken proliferatif fazda (1-6. günler) telomeraz aktivitesi saptanamazken, mid-proliferatif fazda (8-11. günler) enzim aktivitesinde artış başladığı, geç proliferatif faz (11-14.günler) ve erken sekretuar fazda (15-19.günler) aktivitenin pik yaptığı, mid-sekretuar fazda (20-24.günler) giderek azalan aktivitenin geç sekretuar fazda (25-28.günler) tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir (48,49). Benzer şekilde Kyo ve ark. da (49,50), endometriumdaki telomeraz aktivitesi ile hücrelerin proliferatif kapasitesinin korelasyon gösterdiğini ve hTERT ekspresyonunun menstrüel siklus fazlarına karakteristik olarak değiştiğini saptamışlardır. Bu nedenle

Tablo 3. Serviks kanserlerinde telomeraz aktivitesi

Serviks Ca	18/18	%100	Shroyer ve ark. (43)
Serviks Ca	22/24	%91.7	Pao ve ark. (41)
CIN	5/20	%25	Pao ve ark. (41)
Serviks Ca	6/6	%100	Gorham ve ark. (16)
Serviks Ca	16/16	%100	Zheng ve ark. (15)
Serviks Ca	50/46	%92	Zhang ve ark. (45)

Tablo 4. Endometrium kanserlerindeki telomeraz aktivitesi

Endometrium Ca	19/20	%95	Brien ve ark. (46)
Endometrium Ca	40/48	%83	Shroyer ve ark. (47)
Endometrium Ca	23	%87	Kyo ve ark. (53)
Endometrium Ca	6/6	%100	Gorham ve ark. (19)
Endometrium Ca	3/3	%100	Zheng ve ark. (22)

telomeraz aktivitesinin, post-menopozal kadınlardaki endometrial kanserin erken dönemde teşhisinde marker olarak kullanılabilmesi mümkündür.

Telomeraz aktivitesinin proliferatif fazda indüklenip, diferansiyasyon fazında azalması, ayrıca hormon replasmanı uygulanan post-menopozal kadınların endometriyumları telomeraz (+) iken, tedavi almayanların endometriyumlarının telomeraz (-) bulunması, enzim aktivitesinin over kaynaklı steroid hormonlar tarafından regüle edildiğini düşündürmektedir.

Over Kanserleri ve Telomeraz

Over kanserleri, kadın genital sistem tümörleri içerisinde en kötü prognoza sahip olan tümörlerdir. Epitelyal over tümörlerinin ayırıcı tanısının doğru yapılması, özellikle reproduktif çağıdaki kadınların tedavilerinin planlanmasında çok önemlidir (51). Tablo 5'de over kanserlerinde yapılan çalışmalardan örnekler verilmektedir.

Kinugawa ve ark. (53), 38 yaş altında olup düzenli adet gören kadınların normal over dokularında telomeraz aktivitesinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve artan yaşla birlikte aktivitenin azaldığını tespit etmişlerdir. Bu sonuç, normal overlerde gözlenen telomeraz aktivitesinin, primordial follikül

Tablo 5. Over kanserlerinde telomeraz aktivitesi

Over Ca (+) doku	12/13	%92	Gorham ve ark. (16)
Over Ca (+) doku	14/16	%88	Zheng ve ark. (15)
Over Ca (+) periton sıvısı	37/42	%88	Duggan ve ark. (52)

kaybına bağlı olarak artan yaşla birlikte azaldığını ve enzim aktivitesinin over kaynaklı steroid hormonlar tarafından regüle edildiğini düşündürmektedir.

Telomeraz İnhibitörlerinin Kanser Tedavisindeki Yeri

Telomeraz; kendi RNA'sını kullanarak sentezlediği telomerik dizileri kromozomların ucuna ekleyen bir enzim olduğundan, RNA kalıbının fiziksel blokajıyla inhibe edilebilir. İnsan telomerazının RNA komponentine komplementer dizi içeren "Peptid nükleik asit" (PNA), negatif yüklü deoksiriboz-fosfat birimi yerine nötral N-(2-aminoetil) glisin üniti içeren modifiye nükleotidlerdir. Nükleazlarla veya proteazlarla degradasyona dirençli olan "PNA"lar, invitro şartlarda efektif inhibisyon yapmakta ve kanserli hastaların tedavisinde umut vadetmektedir. Telomeraz inhibisyonunda diğer bir hedef, telomerazın nükleotid bağlayıcı kısmının blokajıdır. Dideoksiganin (ddG) ve Azidotimidin (AZT) gibi ajanlar, tercihan bu bölgeyi inhibe etmektedir. Henüz spesifik inhibitörleri bulunmamış olmakla beraber, telomerazın DNA ile bağlantısını sağlayan kısmın blokajı da tedavide yeni bir umut kaynağı olabilir.

Telomeraz inhibitörleri, rezistan kanser hücrelerinin yeniden çoğalmasını önlemek için diğer terapilerle birlikte veya onları takiben kullanılabilir. Tümöre spesifik olan ilk tedavi rejimi olmakla birlikte, özellikle telomeraz aktivitesi gösteren hücrelerde (hematopoetik hücreler, germ hücreleri, aktive T ve B lenfositler, proliferatif hücreler) yan etkileri görülebilir (54).

Sonuç

Farklı tip kanserlerde yapılan çalışmalar, telomeraz aktivitesinin diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Küçük mik-

tardaki örneklerin ve vücut sıvılarının (idrar örnekleri, plevra/bronkoalveoler lavaj sıvıları, asit sıvısı, pelvik/periton yıkama sıvıları) bu yöntemle incelenmesi, telomerazın belirteç olarak kullanım değerini arttırmaktadır. Benign inflamatuvar lezyonlarda ve normal dokularda izlenen zayıf telomeraz aktivitesi, replikasyon gösteren kök hücreleri ya da aktive lenfositlerdeki telomeraz ekspresyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Telomeraz inhibisyonu ile özellikle kısa telomerli tümöral hücrelerde yaşam süresinin kısalması, immortalizasyonda ve kanser gelişiminde telomeraz reaktivasyonunun rol aldığını desteklemektedir. Ancak bazı insan tümörleri ve immortal hücre serilerinin, telomeraz aktivitesi göstermemelerine rağmen uzun telomerlere sahip olmaları, telomer elongasyonunu sağlayan alternatif mekanizmaların bulunduğunu düşündürmektedir.

İnsan telomerazının alt birimlerinin klonlanması, telomeraz aktivitesini regüle eden genlerin keşfedilmesi ve telomerazın dışında immortalizasyona yol açan diğer mekanizmaların aydınlatılmasıyla, gerontolojide ve kanser tedavisinde sürpriz gelişmelerin olması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Holt SE, Wright WE, Shay JW. Multiple pathways for the regulation of telomerase activity. *Eur J Cancer* 1997; 33(5):761-6.
2. Sun D, Lopez-Guajardo CC, Quada J, et al. Regulation of catalytic activity and processivity of human telomerase. *Biochemistry* 1999; 38:4037-44.
3. Mayerson M. Role of telomerase in normal and cancer cells. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(13):2626-34.
4. Blackburn EH. Telomerases. *Annu. Rev. Biochem* 1992; 61:113-29.
5. Lundblad V, Wright WE. Telomeres and telomerase: a simple picture becomes complex. *Cell* 1996; 87(1):369-75.
6. Rhyu MS. Telomeres, telomerase, and immortality. *Journal of The National Cancer Institute* 1995; 87(12):884-94.
7. Wellinger RJ, Sen D. The DNA structures at the ends of eukaryotic chromosomes. *Eur J Cancer* 1997; 33(5):735-49.
8. Greider CW. Telomere length regulation. *Annu Rev Biochem* 1996; 65:337-65.
9. Slijepcevic P. Telomere length regulation-A view from the individual chromosome perspective. *Experimental Cell Research* 1998; 244:268-74.

10. Kavalier E, Landman J, Chang Y, et al. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* 1998; 82:708-14.
11. Brian C.-S Liu, Kevin R. Loughlin. Telomerase in human bladder cancer. *Urologic Clinics of North America* 2000; 27(1):115-23.
12. Muniyappa K, Kironmai KM. Telomere structure, replication and length maintenance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 1998; 33(4): 297-336.
13. Colgin LM, Reddel R. Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization. *Current Opinion in Genetics & Development* 1999; 9:97-103.
14. Meyerson M. Telomerase enzym activation and human cell immortalization. *Toxicology Letters* 1998; 102-103:41-5.
15. Zheng P-S, Iwasaka T, Yamasaki F, et al. Telomerase activity in gynecologic tumors. *Gynecologic Oncology* 1997; 64:171-5.
16. Gorham H, Yoshida K, Sugino T, et al. Telomerase activity in human gynaecological malignancies. *J Clin. Pathol.* 1997; 50:501-4.
17. Yoshida K, Sugino T, Tahara H, et al. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer* 1997; 79:362-9.
18. Chadeneau C, Hay K, Hirte HW, et al. Telomerase activity associated with acquisition of malignancy in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55:2533-6.
19. Nakayama T, Kyo S, Takakura M, et al. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 78:539-43.
20. Horikawa I, Oshimura M, Barrett JC. Repression of the telomerase catalytic subunit by a gene on human chromosome 3 that induces cellular senescence. *Molecular Carcinogenesis* 1998; 22:65-72.
21. Kevser Pişkin Özden. Telomeraz. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2000; 31(2):158-68.
22. Soder AI, Hoare SF, Muir S, et al. Amplification, increased dosage and in situ expression of the telomerase RNA gene in human cancer. *Oncogene* 1997; 14:1013-21.
23. Zakian VA. Telomeres: Beginning to understand the end. *Science* 1995; 270:1601-6.
24. Harrington L, McPhail T, Mar V, Zhou W, et al. A mammalian telomerase-associated protein. *Science* 1997; 275:973-6.
25. Allsopp RC, Chang E, Kashafi-Aazam M, et al. Telomere shortening in associated with cell division in vitro and in vivo. *Experimental Cell Research* 1995; 220:194-200.
26. Zakian VA. Life and cancer without telomerase. *Cell* 1997; 91(October 3):1-3.
27. Burger AM, Bibby MC, Double JA. Telomerase activity in normal and malignant mammalian tissues: feasibility of telomerase as a target for cancer chemotherapy. *British Journal of Cancer* 1997; 75(4):516-22.
28. Greider CW. Telomerase activity, cell proliferation, and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95:90-2.
29. Nair P, Jayaprakash PG, Nair MK, et al. Telomerase, p53 and human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Acta Oncologica* 2000; 39(1):65-70.
30. Shay WJ, Wright WE. Telomerase activity in human cancer. *Current Opinion in Oncology* 1996; 8:66-71.
31. Atlı K, Bozcuk A.N. Telomer ve Hücresele Yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics* 2002; 5 (3):111-4.
32. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266:2011-5.
33. Kim NW. Clinical implication of telomerase in cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(5):781-6.
34. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266:2011-5.
35. Bachor C, Bachor OA, Boukamp P. Telomerase is active in normal gastrointestinal mucosa and not up-regulated in precancerous lesions. *Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:453-60.
36. Nakatani K, Yoshimi N, Mori H, et al. The significant role of telomerase activity in human brain tumors. *Cancer* 1997; 80:471-6.
37. Sano T, Asai A, Mishima K, et al. Telomerase activity in 144 brain tumors. *British Journal of Cancer* 1998; 77(10):1633-7.
38. Bednarek AK, Şahin A, Brenner AJ, et al. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage I. *Clinical Cancer Research* 1997; 3:11-16.
39. Ito H, Kyo S, Kanaya T, et al. Expression of human telomerase subunits and correlation with telomerase activity in urothelial cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1603-8.
40. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse J, et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *The Journal of Urology* 1999; 161:388-94.
41. Pao CC, Tseng CJ, Lin CY, et al. Differential expression of telomerase activity in human cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(5):1932-7.
42. Zheng PS, Iwasaka T, Zhang ZM, et al. Telomerase activity in papanicolaou smear-negative exfoliated cervical cells and its association with lesions and oncogenic human papillomaviruses. *Gynecologic Oncology* 2000; 77:394-8.
43. Shroyer KR, Thompson C, Enomoto T, et al. Telomerase expression in normal epithelium, reactive atypia, squamous dysplasia, and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:153-62.
44. Ma YY, Wei SJ, Lin YC, et al. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000; 19:2739-44.
45. Zhang DK, Ngan HYS, Cheng RYS, et al. Clinical significance of telomerase activation and telomeric restriction fragment (TRF) in cervical cancer. *Eur J Cancer* 1999; 33(1):154-60.
46. Brien TP, Kallakury BVS, Lowry CV, et al. Telomerase activity in benign endometrium and endometrial carcinoma. *Cancer Research* 1997; 57:2760-4.

47. Shroyer KR, Stephens JK, Silverberg SG, et al. Telomerase expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology* 1997; 16:225-32.
 48. Saito T, Schneider A, Martel N, et al. Proliferation-associated regulation of telomerase activity in human endometrium and its potential implication in early cancer diagnosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1997; 231:610-614.
 49. Kyo S, Takakuro M, Kohama T, et al. Telomerase activity in human endometrium. *Cancer Res.* 1997; 15, 57(4):610-4.
 50. Kyo S, Kanaya T, Takakura M, et al. Human telomerase reverse transcriptase as a critical determinant of telomerase activity in normal and malignant endometrial tissues. *Int J Cancer* 1999; 80:60-3.
 51. Park TW, Riethdorf S, Riethdorf L, et al. Differential telomerase activity, expression of the telomerase catalytic subunit and telomerase-RNA in ovarian tumors. *Int J Cancer* 1999; 84:436-1.
 52. Duggan BD, Wan M, Yu MC, Roman LD, et al. Detection of ovarian cancer cells: comparison of a telomerase assay and cytologic examination. *J Natl Cancer Inst* 1998 Feb 4;90(3):238-42.
 53. Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, et al. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. *Tohoku J Exp Med* 2000; 190:231-8.
 54. Oshimura M, Barret JC. Multiple pathways to cellular senescence: role of telomerase repressors. *Eur J Cancer* 1997; 33(5):710-5.
 55. Cooper GM. *The Cell, A Molecular Approach*, Washington, D.C: ASM Press, 2000: 191.
-

Geliş Tarihi: 04.07.2002

Yazışma Adresi: Dr.Günnur DİKMEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Morfoloji Binası
Biyokimya AD
Sıhhiye, ANKARA