

Replikatif Yaşlanma, Hücresel Senesens ve Apoptozis: Sonuçları ve Hastalıklardaki Önemi

Replicative Ageing, Cellular Ageing and Apoptosis: Outcomes and Importance in Diseases

Dr. Mehmet Ali ERGÜN^a

^aTıbbi Genetik AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mehmet Ali ERGÜN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, ANKARA
aliergun@gazi.edu.tr

ÖZET Replikatif senesens, bir hücre ölümü olmayıp, irreversible olarak hücre döngüsünün durması, apoptozise karşı direnç ile gen ekspresyon ve fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Senesensin ortaya çıkışında telomerik ve non-telomerik yollar vardır. Telomer instabilitesi, replikatif senesensin major nedenidir. Apoptozis genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. p53 senesensin en önemli regülatördür. Yaşlanma ile senesense uğramış CD8 T-hücrelerinin immün ve non-immün sistem üzerine etkileri vardır. Bu anlamda yaşla birlikte değişen T-hücre fonksiyonlarının bozulmasına immüno-senesens adı verilir. Yaşlanma ile giden bazı hastalıkların temel nedeni telomer kısalmasıdır. Werner sendromu, Hutchinson-Gilford progeria sendromu ve Cockayne sendromu gibi sendromlarda prematür hücresel senesens ve/veya apoptozisde artış saptanır. Telomer kısalması ile yaşlanma arasında bir ilişki vardır. Yaşlanma multifaktöryel ve çok değişken bir antitedir. Biyolojik yaşlanmanın etyolojisinde telomer uzunluğu marker olarak kullanılabilir. Sonuç olarak, senesens konusunda çoğu genin bir anda çalışabildiği array sistemleri kullanılarak mekanizmalar daha net olarak aydınlatılabilir.

Anahtar Kelimeler: Senesens; apoptozis; telomer

ABSTRACT Replicative senescence, is not a cell death but characterised by an irreversible cell cycle arrest, resistance to apoptosis and variability in gene expression and functions. There are both telomeric and non-telomeric pathways regarding senescence. The major etiology depends on telomeric instability. Apoptosis is a genetically programmed cell death and p53 is very important in the regulation of senescence. The senescent CD8 T-cells have effects on both immune and non-immune systems. The deterioration of T-cell functions with ageing is called as immunosenescence. Telomere shortening is the main cause of human progeroid syndromes. Increase in premature cellular senescence and/or apoptosis have been found in Werner syndrome, Hutchinson-Gilford progeria syndrome and Cockayne syndrome. Ageing is related with telomere shortening. Ageing can be accepted as a multifactorial and variable entity. Telomere length can be used as a biological marker in the etiology of biological ageing. As a conclusion, arrays can be designed to evaluate lots of genes in order to clarify the mechanisms of senescence.

Key Words: Aging; apoptosis; telomere

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S21-S26

Replikatif senesens; irreversible olarak hücre döngüsünün durması, apoptozise karşı direnç ile gen ekspresyon ve fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıkmasıyla karakterizedir.^{1,2}

1961 yılında Hayflick ve Moorhead, insan diploid hücrelerinin sınırlı bir yere kadar bölünebildiğini göstermişlerdir. Ortalama 50 kez bölünme sonrası hücre bölünmesinin durmasına Hayflick limiti ya da başka bir deyişle replikatif ya da hücre

resel senesens adı verilir. Bu araştırma, fibroblastlar ve diğer hücre serileriyle birlikte (keratinositler, endotel hücreler, lenfositler gibi) embriyonik dokulardan elde edilen hücrelerde de gösterilmiştir.^{3,4}

İmmortal bir tümör hücresi ile normal bir hücre hibridize edildiğinde hibrid hücrenin senesense gittiği bildirilmiştir. Senesens fenotipi, immortal duruma göre dominant bir fenotiptir. Hücre bölünmesi sonrası somatik hücreler G0 fazında kalırlar ve S fazına geçemezler. Senesensin ortaya çıkışında telomerik ve non-telomerik yolaklar vardır. Telomer kısalması ile DNA hasarı cevabını tetikler ve buna bağlı olarak p53 yolağı (ATM/ATR-p53-p21) devreye girer ve hücre proliferasyonu durur. Non-telomerik senesens, akselere senesens, prematür senesens, stres ya da aberan sinyale bağlı indüklenmiş senesens (STASIS) ya da ekstrinsik senesens adı verilir. Bunlar DNA hasarı, onkojenik (H-RAS,ERBB2) ya da mitojenik sinyallere bağlı olabilir.^{1,2,4-10}

Telomerik sinyaller p53-p21-pRB yolağı ve non-telomerik sinyaller ise hem p53-p21-pRB yolağını hem de p16-pRB yolağını izler.¹⁰

Senesens sonrası, apoptozise direnç ve BCL2 gen ekspresyonu artar. Apoptozise karşı direnç olması hücre senesensi ve hücre ölümü ayırımı için temel bir özellik taşır. Bu, özellikle CD8 T-hücrelerinde gösterilmiştir.¹

Doğumda insan T-hücreleri %100 oranında CD28 eksprese eder ancak yaşlılarda bu oran %50'ye düşer. CD28 (-) hücreler, CD28 (+) hücrelerden orijin aldıkları bildirilmiştir ve CD28 (-) hücrelerde telomer kısalır. CD28 T-hücre aktivasyonunda kritik bir rol oynar (IL-2, apoptozis, sitokin stabilizasyonu ve hücre adhezyonu gibi). Yaşlı kişilerden elde edilen T-hücrelerde Hsp 60, 70 ve 90 olmak üzere ısı şoku proteinlerinde azalma saptanmıştır.¹¹ Replikatif senesense giren T-hücrelerinde TNF ve IL-6 sitokinlerinde artış saptanmıştır. Hücreler, IL-2 varlığında çoğalamazlar. Bunlara bağlı olarak oksidatif stres, viral enfeksiyona karşı cevap bozulur. Sonuç olarak, senesens, normal fonksiyonlarda azalma dışında selektif olarak genetik ve fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasıdır.¹

Strese bağlı indüklenen prematür senesens (SIPS); çeşitli hücrel strese bağlı olarak (UV ışını, hidrojen peroksit, kemoterapötik ajanlar, iyonizan radyasyon gibi) replikatif senesense benzer bir fenomene yol açar. Bu olguda apoptozis yoktur. Replikatif senesens ile aralarındaki fark şu şekilde açıklanabilir: Replikatif senesensde telomerik DNA'da meydana gelen kısalma ile programlı bir süreç başlar ancak SIPS'de ise bir strese karşı prog-

ramlı olmayan bir cevaptır. Ayrıca, SIPS telomer disfonksiyonuna bağlı ortaya çıkmaz.^{12,13}

Onkogene bağlı senesens; akut, telomerden bağımsız, tümör gelişmesini önleyici bir hücrel senesens şeklidir. Hücrede aşırı miktarda onkogen ekspresyonuna karşı olarak, premalign lezyon oluşumu öncesi hücre bölünmesi durdurulur.⁷ Onkogenik sinyallerle karşı karşıya kalan hücreler senesensi indükler ancak hücrel senesens bozulursa tümör gelişmesi için bir basamak oluşturur. SV40 large T-antijeni (LT), HPV onkoproteinleri E6 ve E7 ile senesens bozulabilir. SV40 p53 ve PRB inhibe eder.^{2,10}

Telomer instabilitesi, replikatif senesensin major nedenidir. Kromozomların uçlarında bulunan TTAGGG hegzamerlerinin tandem tekrarları (15 kb) stabilite sağlar. Kromozom yapı ve fonksiyonunun sürdürülmesinde gereklidir. Kromozomal DNA'nın degrade olmaktan, nükleaz etkisinden korur. Hücre bölünmesiyle birlikte telomerler kısalır. Fibroblast telomerleri her bölünmede 50-100 bp kısalır. Telomerler belirli bir kritik kısalmaya ulaştığında buna disfonksiyonal telomer adı verilir. Bu aşamada 2 kontrol noktası vardır: M1 adı verilen birinci mortalite evresinde hücre döngüsü durur ve hücre TP53 geninin devreye girmesiyle senesense girer. TP53 mutant olan hücrelerde ise hücre döngüsü devam eder. Ancak, telomerde kısaltmalar devam edince, hücre M2 denilen ikinci mortalite evresine girer ki bu evrede telomerler kromozomal devamlılığı sağlama özelliği taşımaz. Bu aşamaya "kriz" adı verilir. Bu aşama p53'den bağımsızdır ve kromozom instabilitesiyle birlikte hücre ölümüne yol açar. Telomer tekrarları kromozomlar, hücreler ve türler arasında değişiklik gösterebilir. İnsanda yaşlanma ile birlikte beyin ve myokard dokularında telomer kısalması olmadığı bildirilmiştir.^{5,12}

Telomeraz, ribonükleoprotein yapılu bir enzimdir, telomer uzunluğunu devamlılığında önemlidir. Bu şekilde kaybolan DNA'yı kompanse eden bir mekanizmadır. İnsan telomerazı 2 alt üiteden oluşur: TERT (telomeraz reverse transkriptaz) adı verilen katalitik protein and telomeraz kalıp RNA'sından (TERC) oluşur. TERT, telomeraz negatif hücrelere (retina pigment epitel) verilirse telomeraz aktivitesi sağlanabilir. Bu şekilde hücrenin ömrünü uzatır. Telomeraz aynı zamanda apoptozisi önleyerek hücrel senesensi baskılayarak ve tümör oluşumuna yol açabilir. TERT aşırı ekspresyonu, primer hücre kültürlerinde proliferasyonu artırır ve telomer kısalmasını önler. Telomeraz aktivitesi, hematopoetik, deri ve gastrointestinal hücrelerde saptanmıştır. Ancak bu hücreler zamanla telomerik aktivitelerini

kaybederler. Ayrıca, tümör dokusunda telomeraz aktivitesi saptanmıştır. Germ hücrelerinde de yüksek telomeraz aktivitesi vardır. TERT hücreleri immortal yapmak için yeterli değildir, sadece hücrelerin ömrünü uzatır. Diğer taraftan alternatif telomer uzaması (ALT) telomeraz aktivitesine sahip olmayan hücrelerde telomerin uzamasıdır. Bu telomeraza alternatif bir yoldur. İmmortalite ya da mutasyonlara bağlı değildir. Rekombinasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Telomeraz ekspresyonu normal somatik hücrelerde apoptozisi inhibe eder. Telomer kaybı sonucu hücre G2/M fazında kalır ve DNA fragmantasyonu ortaya çıkar. Kaspaz inhibitörleri telomer kaybını azaltır. ROS telomer kısalmasını indükler.^{5,14-17}

Hücre ölümü, **apoptozis** ya da nekroz sonucu meydana gelir. Nekroz, akut hücresel disfonksiyon sonucu ortaya çıkar. Diğer taraftan, apoptozis genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. İnternukleozomal DNA'da kırıklar ortaya çıkar. Ayrıca, kromatin fragmantasyonu, hücre zarında blebler oluşması ile karakterizedir.⁵

Apoptozis, kaspaz adı verilen proteazların aktive olmasıyla karakterizedir. (Death) reseptör, mitokondri hasarı ve diğer proteazlara bağlı olarak aktive olabilirler. Hücre ömrü, apoptozisi etkileyen genlerle etkilenir. Bunlar arasında, ısı şoku proteinleri (Hsp), Bcl-2 ailesi gibi anti-apoptotik ve p53 gibi apoptotik proteinleri sayılabilir.⁵

Replikatif ya da hücresel senesens hücre ölümü değildir. Bu hücreler, apoptozise dirençlidir ve in vitro olarak 3 yıl süresince metabolik olarak aktif olduğu bildirilmiştir. p53'ün senesense giren hücrelerde değişime uğradığı ve senesense giren fibroblastların p53 bağımlı apoptozise giremediği ve bunun yerine DNA hasarına bağlı olarak nekroza gittikleri gösterilmiştir.⁵

Replikatif Yaşlanma, Hücresel Senesens ve Apoptozise yol açan etkenler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

p53; senesensin en önemli regülatördür: p53, hücre proliferasyonunu geçici ya da kalıcı olarak durdurur ya da apoptozise yönlendirir. Telomer kısalması, p53-p21 yolağının uyarılması senesense yol açar. p53; ARF, PML, PTEN, NPM (nukeloplazmin), ING1 tarafından pozitif olarak regüle edilir. Senesense girmiş hücrelerde, ING1, NPM, PML, ARF, ekspresyonunda artış saptanır.¹⁰

pRB; p53 gibi net bir rolü yoktur. Senesens sırasında, hipofosforile olarak (down regüle) hücre döngüsünün durmasını sağlar. Bu sırada p21 ve p16 pRB'nin hipofosforile durumunun devamını sağlar.¹⁰

Oksidatif stres ve antioksidanlar; normal hücre metabolizması sonucu reaktif oksijen ürünleri (ROS) ortaya çıkar. ROS, mitojenik sinyal iletimi, gen ekspresyonu, hücre proliferasyonunun regülasyonu, replikatif senesens ve apoptozis gibi hücre içi işlemlerde bulunurlar. Fizyolojik olarak en önemli ürün süperoksittir. Bu ürünler, DNA lipid ve proteinlere zarar verir ve hücre sel apoptozise yol açar. Hücrenin antioksidanlara karşı savunmasında ise C, E vitaminleri, beta karoten, glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz önemlidir. Oksidatif stres senesens ile ilişkilidir.^{5,18}

Isı şoku proteinleri (Hsp); hücreler, geçici olarak ölümcül olmayan sıcak derecelerine maruz bırakıldıklarında proteinler (Hsp) üretilir. Bu proteinler termotolerans sağlar. Memeli hücrelerinde 27, 40, 60, 70, 90 ve 110 kDa boyutlu ürünler bulunur. Bu proteinler aynı zamanda apoptozise karşı koruyucudur. Hsp27 sitokrom C'nin mitokondriden salınmasını önler, Hsp70 ve 90 Apaf-1 yoluyla kaspaz aktivasyonunu inhibe ederek apoptozisi önler. T-hücreleri ve fibroblastlarda, replikatif senesensde Hsp70 ekspresyonunda azalma saptanmıştır. Bu şekilde, yaşlı hücrelerde ısıya karşı hücre fonksiyonlarının devamını sağlamaları azalmıştır.⁵

Bcl-2 ailesi; apoptozisi azaltarak hücre sel proliferasyonu artırarak maligniteye yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle foliküler B hücreli lenfomada t(14;18) translokasyonunun BCL2 geninin ekspresyonu artar. Bcl-2, hücreleri anti-kanser ilaçları, UV ışınına karşı hücreyi korur. Bcl-2 ve Bcl-xL anti apoptotik; Bax, Bid ve Bad ise apoptotik etkilidir. Bu dengenin bozulması hücreyi ölüme ya da yaşama götürür. Bax/Bcl-2 oranı ileri yaşla birlikte artar. Yaşlanma ile birlikte apoptozisin artışı nöronlar gibi yenilenmeyen hücrelerin kaybına yol açarken, fonksiyon görmeyen hücreleri ortadan kaldırarak faydalı olabilir. Karşıt olarak, fibroblastlarda senesens oluşumu Bcl-2 artışı ve apoptozise dirence yol açar. Ayrıca, T-hücreleri senesensinde Bcl-2 artışı ortaya çıkar. İnsan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC) senesensinde Bcl-2 ve Bax artışı gösterilmiştir. Bu veriler, senesens ve apoptozis arasındaki ilişkinin hücre tiplerine göre değiştiğinin göstergesidir.⁵

ING proteinleri; kromatin remodeling ve strese bağlı apoptoziste rolleri vardır. p53 ile sinerjist etkileri vardır. ING-proteinlerinin kaybı kanserle ilişkilendirilmiştir. Diğer adları ise Tip II tümör supresor genidir. ING-proteinleri tümör yolaklarından; hücre büyümesinin durması, apoptozis ve senesens ile yakından ilişkilidir. DNA hasarına karşı hücre sel cevapta hücre döngüsünü G1 fazında durdurur. ING1, p53'e bağlı ola-

arak apoptozisi indükler. ING1 ekspresyonunun inhibisyonu fibroblastların yaşam süresinde uzamaya yol açar. Ayrıca p53 üzerinden replikatif senesens üzerinde pozitif bir rolü vardır.¹³

HASTALIKLARDAKİ ÖNEMİ

Yaşa bağlı deri değişiklikleri; deri mikrovasküler dolaşımındaki değişikliklere bağlı olarak purpura, telenjektazi, solukluk, anjiom ve venöz göllenmedir. Bu konuda endotel hücrelerindeki replikatif senesensi direkt ya da indirekt ilişkili olabilir. Vasküler tamir sistemi endotel hücrelerinin proliferasyonu ile ilgilidir ve yaşlanma ile damar intimasında telomer kaybı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, anjiogenik potansiyel telomeraz aktivitesi ve telomer uzunluğuyla direkt koreledir.¹⁹

Senesens hücrelerde kromozomal değişiklikleri; Anöploidi; genelde seks kromozomlarında azalma saptanır (51 yaşından ileri yaştaki kadınlar ve X kromozom kaybı arasında belirgin bir korelasyon bulunmuştur). Mikronukleus saptanır ve 70 yaş üzerinde sıklığında belirgin artış vardır. Yapısal kromozom anomalilerinde artış saptanmıştır: Translokasyon ve insersiyonlar 10 kat, disentrik kromozomlar 3 kat, asentrik kromozomlarda 3 kat artış saptanmıştır. Bu değişiklikler yaşlılıkta biomarker olarak kullanılabilir.²⁰

İmmünoşenesens: Sitotoksik T-hücreleri (CD8), viral enfeksiyonlar ve kanserde immün sistemin cevabı açısından önemlidir. Yaşlılarda ve HIV enfeksiyonunda CD8 T-hücreleri replikatif senesense girerler. Senesense giren CD8 T-hücreleri kemik homeostazisini etkiler. Kemik resorpsiyonu ve buna bağlı olarak osteoporotik kırıklar ortaya çıkar. In vivo yaşlanmada pleitropik fizyolojik etkilerin anlatılmasında CD8 T-hücreleri; aşırı duyarsızlık, kemik kütle kaybı ve immün sistem bunu içermektedir. Sonuç olarak CD28 ekspresyonu olmayan

CD8 T-hücre sayısının artışı bir anlamda immün risk fenotipi olarak kabul edilebilir. Bu da yaşlı kişi çalışmalarında mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹¹ Sonuç olarak, yaşlanma ile senesense uğramış CD8 T-hücrelerinin immün ve non-immün sistem üzerine etkileri vardır.^{11,21} Bu anlamda yaşla birlikte değişen T-hücre fonksiyonlarının bozulmasına immünoşenesens adı verilir.^{1,11,21-25}

Erken yaşlanma sendromları: Yaşlanma ile giden bazı hastalıkların temel nedeni telomer kısalmasıdır. Werner ve Hutchinson-Gilford progeria sendromu gibi erken yaşlanma sendromlarında, kontrollere göre kısa telomer bulunduğu saptanmıştır. Diskeratozis Konjenita hastalığında da kısa telomer saptanmıştır.⁵

Werner sendromunda WRN geni, Hutchinson-Gilford progeria sendromunda LMNA geni ve Cockayne sendromu'nda ise CSA genine ait mutasyon ve büyüme geriliği görülür. Cockayne ve Hutchinson-Gilford progeria sendromlarında hayatın ilk yılında büyüme geriliği tipiktir ve ikinci dekat içinde çoğu hasta erken yaşlanma nedeniyle kaybedilir. Werner sendromunda büyüme geriliği görülür ve klinik bulgular daha geç ortaya çıkar. Ayrıca bu sendromda maligniteye eğilim vardır. Bu hastalıklarda, prematür hücresel senesens ve/veya apoptozisde artış saptanır. Cockayne ve Werner sendromlu hastaların fibroblastlarının büyüme oranları azalmıştır ancak Hutchinson-Gilford progeria sendromlu hastalarda hiperproliferasyon ve artmış apoptozis saptanır.²⁶

Bloom sendromu, cücelik, fertilitede bozulma, immün yetmezlik, yüzde eritem ve maligniteye eğilim ile karakterizedir. BLM geninde mutasyonlar saptanır. WRN ve BLM genlerindeki mutasyonlar telomeraz üzerine olan etkileri nedeniyle telomer uzunluğunu etkiler (Tablo 1).^{17,27}

TABLO 1: İnsan segmental progeroid sendromlarının sınıflandırılması.

Mutasyon tipi	Sendrom	Etkilenen gen
Defektif DNA helikaz ve DNA onarım mekanizmaları	Werner Sendromu (WS)	WRN
	Bloom Sendromu (BS, BLS)	BLM/BLM
	Rothmund-Thomson Sendromu (RTS)	RECQL4
	Cockayne Sendromu	CSA, CSB, XPB, XPD, XPG
Defektif lamin A üretimi	Hutchinson-Gilford progeria Sendromu (HGFS)	LMNA
	Atipik Werner Sendromu	LMNA
	Restriktif dermatiti (RD)	LMNA, ZMPSTE24
	Mandibuloakral displazi (MAD)	LMNA, ZMPSTE24
Diğer (defektif kinazlar)	Ataksi telanjektazi (AT)	ATM

Telomer kısalması ile yaşlanma arasında bir ilişki vardır. Periferik mononükleer hücrelerde telomer uzunluğu ile 60-75 yaş arası kişilerdeki mortalite oranı arasında ters bir oran vardır. Kısa telomeri olanlarda kalp hastalığından ölüm oranı 3.18 kat; enfeksiyon hastalıklarından ölüm oranı ise 8.54 kat artmaktadır. Ancak, 85 yaş ve sonrasında telomer kısalması yaşama için bir prognostik faktör olma özelliği taşımaz. Ayrıca, beyin enfarktı sonrası periferik dolaşımda telomer kısalması kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur.^{14,28}

Hipertansiyonun başlangıç aşamasında, erken telomeraz aktivasyonuna bağlı damar düz kas hücrelerinde proliferasyon ve telomerlerde uzunluk artışı etken olabilir. Daha sonra, inflamasyon, oksidatif stres ve insulin direnci gibi etkenler hücre senesensine yol açarak telomeraz aktivitesinde azalmaya yol açabilirler.²⁹

Telomer uzunluğu ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı arasında ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Erkeklerde kısa telomerlerin artmış nabız basıncı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kısa telomer ve hipertansiyon arasında ilişkili bildirilmiştir.²⁹

Damar düz kası hücreleri, endotel hücreleri ve kardiyak miyositlerde hipoksi, telomeraz ekspresyonunu indükler ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonuna yol açar, oksidatif stres telomeraz aktivitesini inhibe eder ve hücrelerde telomer kısalmasına yol açar.¹⁵

Tümörlerde telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi başlangıç ve ilerleme evrelerinde önem taşır. Bunlar arasında; karaciğer, akciğer, meme, prostat, kolon, beyin, pankreas, baş boyun ve hematopoetik sistem maligniteleri sayılabilir. Buna bağlı olarak kanserlerin %90'ından fazlasında telomeraz aktivitesinde artış saptanır. Ancak, buna karşıt olarak çoğu kanserde kısa telomer saptanır. Telomer kısalması kanserde ikili role sahiptir. Telomer

kısalması hücrelerde tümörün ortaya çıkmasını indüleyebilir. Ancak tümör hücreleri telomer kısalmasını stabilize ederek kanser hücresinin ölmesini önlemeye çalışır.¹⁵

Telomeraz aktivitesinin kanserlerin %90'ının üzerinde bulunmasının nedeni, kanser gelişmesi sırasında telomeraz pozitif hücrelerin seleksiyonu ya da TERT ekspresyonuna bağlı olabilir. Telomeraz, tümör hücre proliferasyonu ve malign dönüşüm için gereklidir. Bazı kanser hücrelerinde kısa telomer ve telomer disfonksiyonu saptanır.^{10,16}

Bazı kanserlerde telomeraz ve telomer uzunlukları incelendiğinde aşağıdaki bulgular elde edilmiştir: Telomeraz aktivitesi, tümör evresi, boyutu, relaps, lenf nodu tutulumu ve surveyi ilgili olduğu; TERT ekspresyonunun relaps ve survey ve telomer uzunluğunun ise ileri evrelerde kıaldığı bildirilmiştir.¹⁷

SONUÇ

Yaşlanma multifaktöryel ve çok değişken bir antidedir. Biyolojik yaşlanmanın etyolojisinde telomer uzunluğu marker olarak kullanılabilir. Doğumda kısa telomere sahip olunması ateroskleroz ve buna bağlı olarak kalp damar hastalıklarına yol açabilir. Telomer kısalması, bir risk faktörü mü yoksa bir sonuç mu olduğuna dair çalışmalar yapılmalıdır.

Aynı zamanda, promoter polimorfizmi ve epigenetik değişiklikler sonucu telomeraz ekspresyonunda ortaya çıkabilecek ufak farklılıklar ileri yaşamı üzerine etkide bulunabilir.

Hücrel proliferasyon, apoptozis ve replikatif senesens normal yaşlanmada olduğu gibi prematür yaşlanmada da temel mekanizmalardır. Senesens konusunda çoğu genin bir anda çalışabildiği array sistemleri kullanılarak mekanizmalar daha net olarak aydınlatılabilir.

KAYNAKLAR

1. Effros RB. Impact of the Hayflick Limit on T cell responses to infection: lessons from aging and HIV disease. *Mech Ageing Dev* 2004;125:103-6.
2. Jha KK, Banga S, Palejwala V, Ozer HL. SV40-Mediated immortalization. *Exp Cell Res* 1998;245:1-7.
3. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
4. Golubev A, Khrustalev S, Butov A. An in silico investigation into the causes of telomere length heterogeneity and its implications for the Hayflick limit. *J Theor Biol* 2003;225:153-70.
5. Bree RT, Stenson-Cox C, Grealy M, Byrnes L, Gorman AM, Samali A. Cellular longevity: role of apoptosis and replicative senescence. *Biogerontology* 2002;3:195-206.
6. Gil J, Peters G. Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus: all for one or one for all. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:667-77.
7. Braig M, Schmitt CA. Oncogene-induced senescence: putting the brakes on tumor development. *Cancer Res* 2006;66:2881-4.
8. Pearson M, Pelicci PG. PML interaction with p53 and its role in apoptosis and replicative senescence. *Oncogene* 2001;20:7250-6.
9. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:703-13.
10. Dimri GP. What has senescence got to do with cancer? *Cancer Cell* 2005;7:505-12.
11. Effros RB. Replicative senescence of CD8 T cells: effect on human ageing. *Exp Gerontol* 2004;39:517-24.

12. Suzuki M, Boothman DA. Stress-induced premature senescence (SIPS)--influence of SIPS on radiotherapy. *J Radiat Res (Tokyo)* 2008;49:105-12.
13. Russell M, Berardi P, Gong W, Riabowol K. Grow-ING, Age-ING and Die-ING: ING proteins link cancer, senescence and apoptosis. *Exp Cell Res* 2006;312:951-61.
14. Jiang H, Ju Z, Rudolph KL. Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriatr* 2007;40: 314-24.
15. Fuster JJ, Andrés V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res* 2006;99: 1167-80.
16. Newbold RF. The significance of telomerase activation and cellular immortalization in human cancer. *Mutagenesis* 2002;17:539-50.
17. Shin JS, Hong A, Solomon MJ, Lee CS. The role of telomeres and telomerase in the pathology of human cancer and aging. *Pathology* 2006;38:103-13.
18. Esposito F, Ammendola R, Faraonio R, Russo T, Cimino F. Redox control of signal transduction, gene expression and cellular senescence. *Neurochem Res* 2004;29:617-28.
19. Chang E, Yang J, Nagavarapu U, Herron GS. Aging and survival of cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol* 2002;118:752-8.
20. Wojda A, Witt M. Manifestations of ageing at the cytogenetic level. *J Appl Genet* 2003;44: 383-99.
21. Effros RB, Dagarag M, Spaulding C, Man J. The role of CD8+ T-cell replicative senescence in human aging. *Immunol Rev* 2005;205: 147-57.
22. Effros RB. Telomerase induction in T cells: a cure for aging and disease? *Exp Gerontol* 2007;42:416-20.
23. Effros RB. Genetic alterations in the ageing immune system: impact on infection and cancer. *Mech Ageing Dev* 2003;124:71-7.
24. Pawelec G, Effros RB, Caruso C, Remarque E, Barnett Y, Solana R. T cells and aging (update february 1999). *Front Biosci* 1999;4: D216-69.
25. Plunkett FJ, Soares MV, Salmon M, Akbar AN. Regulation of apoptosis and replicative senescence in CD8+ T cell following acute viral infection. *Apoptosis* 2000;5:431-4.
26. de Magalhães JP, Faragher RG. Cell divisions and mammalian aging: integrative biology insights from genes that regulate longevity. *Bioessays* 2008;30:567-78.
27. Ramírez CL, Cadiñanos J, Varela I, Freije JM, López-Otín C. Human progeroid syndromes, aging and cancer: new genetic and epigenetic insights into old questions. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:155-70.
28. Balasubramanyam M, Adaikalakoteswari A, Monickaraj SF, Mohan V. Telomere shortening & metabolic/vascular diseases. *Indian J Med Res* 2007;125:441-50.
29. Fuster JJ, Díez J, Andrés V. Telomere dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 2007;25:2185-92.