

## KANSER TANI VE TEDAVİSİNDE DNA'YA YÖNELİK GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: TELOMERAZ / TERT

Ali Efe TIRYAKIOĞLU<sup>1</sup>, Mustafa Nuri ÖZKAN<sup>1</sup>, Seda KAYIM<sup>1</sup>, Özkan BAĞCI<sup>2</sup>,  
Kadir ÇEVİKER<sup>3\*</sup>, Burak TATAR<sup>4</sup>, Rasih YAZKAN<sup>5</sup>, Evrim ERDEMOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.D., Isparta

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi A.D., Isparta

<sup>4</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Isparta

<sup>5</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D., Isparta

### Anahtar Kelimeler

*Telomeraz*  
*TERT*  
*Tümörögenez*  
*Kanser*

### Özet

Kromozomların uçlarında tekrarlayan TTAGGG ünitelerinden oluşan telomerik yapılar bulunmaktadır. Her hücrel bölünme ile birlikte telomerik uçlardan bir miktar DNA kaybedilmektedir. Telomeraz, kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak kendini sentezleme yeteneği olan ve heksomerik parçaları [(TTAGGG)<sub>n</sub>] kromozomal uçlara ekleyerek telomerik DNA'nın uzatılması, kromozomal uçlardaki kaybın dengelemesi ve korunması görevi olan ribonükleoprotein yapıda bir enzimdir.

Kanser vakalarında, hücrenin telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi incelendiğinde *in vivo* ortamda tümör oluşumu ve telomeraz aktivitesinin birbiri ile ilintili olduğu gösterilmiştir. İyi huylu tümörlerde telomeraz aktivitesi yoktur ve telomerleri kıaldıkça erken evrelerine geri dönmektedirler. Daha saldırgan seyreden metastatik tümörlerde ise yüksek telomeraz aktivitesi gösterilmiştir.

## CURRENT APPROACHES TOWARDS DNA ABOUT CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT : TELOMERASE/ TERT

### Keywords

*Telomerase*  
*TERT*  
*Tumorigenesis*  
*Cancer*

### Abstract

There are telomeric regions formed from repetitive TTAGGG sequences at the end of the chromosome. Some of the DNAs are lost from telomeric ends with each duplication. The telomerase is a ribonucleoprotein enzyme, which has the ability to synthesize itself by using its own DNA as a template and balancing loss in chromosomal ends and protecting it by adding hexameric parts to the ends.

When cell telomere length and telomerase activity is examined in cancer cases; tumorigenesis and telomerase activity is shown to be related each other. There is no telomerase activity in benign tumors and they return to their early stages as the telomere shortens. High telomerase activity has been shown with metastatic tumors, which are more aggressive.

### 1.Giriş

Kromozomların uçlarında tekrarlayan TTAGGG ünitelerinden oluşan telomerik yapılar bulunmaktadır. Her hücrel bölünme ile birlikte telomerik uçlardan bir miktar DNA kaybedilmektedir. Telomeraz, kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak kendini sentezleme yeteneği olan ve heksomerik parçaları [(TTAGGG)<sub>n</sub>] kromozomal

uçlara ekleyerek telomerik DNA'nın uzatılması, kromozomal uçlardaki kaybın dengelemesi ve korunması görevi olan ribonükleoprotein yapıda bir enzimdir.

Kanser vakalarında, hücrenin telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi incelendiğinde *in vivo* ortamda tümör oluşumu ve telomeraz aktivitesinin birbiri ile ilintili olduğu gösterilmiştir. İyi huylu tümörlerde telomeraz aktivitesi yoktur ve telomerazları kıaldıkça erken evrelerine geri dönmektedirler. Daha saldırgan seyreden metastatik tümörlerde ise yüksek

\* İlgili yazar: kadirceviker@sdu.edu.tr

telomeraz aktivitesi gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarla telomerazın bu fonksiyonlarından farklı olarak hücre proliferasyonu ile alakalı olan işlevleri ortaya çıkartılmıştır. Bu işlevler TERT olarak isimlendirilen ve telomerazın protein alt birimi olan ve telomerazın enzim aktivitesinden bağımsız olarak çalışan yapı ile ilişkilendirilmiştir. TERT β-Katenin/LEF transkripsiyon faktör kompleksine kofaktör olarak etki ederek Wnt arayolunda sinyal artırıcı etkisi gösterir. Böylece hücre, DNA hasarını onarmaya ve RNA bağımlı RNA polimeraz fonksiyonları ile ilişkili olan apoptoz karşı koyma ve hücre proliferasyonu özellikleri kazanır. TERT'in bu özellikleri sadece telomeraz bölgesinde değil aynı zamanda kromozomlar boyunca birçok bölgede kromatinlerle ilişkili olarak bulunabilir. Çeşitli tümör gruplarında telomeraz aktivitesinin %85 oranında pozitif olduğu saptanmıştır. Bu nedenle telomeraz dolayısı ile TERT aktivitesinin, immortalizasyonda ve tümöral hücrelerin kontrolsüz çoğalmasında rol oynayan önemli mekanizmalardan biri olduğu ve telomeraz aktivitesinin kanser tanısında marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Telomerazın bu ek işlevlerinin tumorigeneze olan katkıları tam olarak açıklanamamıştır. Telomeraz enziminin aktivitesini regüle eden genlerin keşfedilmesiyle, gerontolojide ve kanser tedavisinde sürpriz gelişmelerin olması beklenmektedir.

## 2. Telomer Nedir?

Telomerler, ökaryotik kromozomların DNA ve protein içeren uç bölgeleri olup çok sayıda "TTAGGG" (genellikle memelilerde görülen dizi) dizi tekrarı içeren heterokromatik yapılardır. Telomer sentezinden **telomeraz** (telomer terminal transferaz veya revers transkriptaz) enzimi sorumludur.

Telomer kavramını ilk defa 1938'de Hermann J. Muller *Drosophila melanogaster* kromozomu üzerinde çalışarak tanımlamıştır. Muller X radyasyonundan sonraki yapı değişiklikleri ve bu değişikliklerin görülme sıklığını incelemiştir. Çalışmalarının sonucunda, kromozomların uç bölgelerindeki delesyonların ve inversiyonların çok az görüldüğünü saptamıştır. Araştırmalar ilerledikçe kırık uçlu kromozomların daha kolay birleştigi ve normal kromozomların telomer yapılarının kararlı olduğu, ne kırık uçlu kromozomların uçları ile ne de diğer telomerler ile birleşmediği görülmüştür. Bu bilgilerden sonra kromozomların bütünlüğünü sağlayan özel terminal yapıların varlığı kabul edilmiştir (Atlı ve Bozcuk, 2002).

## 3. Telomerler Ne İşe Yarar?

Eksonükleazlara ve ligazlara dirençleri olan telomerlerin kromozom stabilitesinde, nükleer

yapılaşmada, gen ekspresyonunda, kromozom uçlarının replikasyonlarının tamamlanmasında ve bu uçların birbirleriyle karışmasını ya da kromozomların iç kısımlarıyla reaksiyon vermelerini önlemekte, tümör oluşumunda, yaşlanmada ve hücre bölünmesinde rol aldığı bilinmektedir (Sun vd., 1999).

Telomerleri kromozomların geri kalan kısımlarından 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 (Slijepcevic, 1998). Hücrelerin her replikasyonunda terminal uçlarından yaklaşık 100 baz çifti (bp) kadar DNA kaybettiği ve hücre yaşlanmaya yol açtığı ilk defa 1973'de Olovnikov tarafından ileri sürülmüştür (Kavaler vd., 1998). Yaşlılardaki fibroblast, lökosit gibi somatik hücrelerin telomer uzunluklarının, gençlerinkine oranla daha kısa olması da bu hipotezi desteklemektedir. Telomerik tekrarlar her hücre döngüsünde kaybedilir; ancak bu tekrarlar *telomeraz* enziminin etkisiyle kazanılır.

## 4. Telomeraz ve Yapısı

Telomeraz (telomer terminal transferaz, telomer deoksiniükleotidil transferaz), kromozomal uçlardaki "TTAGGG" dizi tekrarlarının sentezinden sorumlu olan ribonükleoprotein yapıda özel bir DNA polimerazdır (Zheng vd., 1997). 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 (Gorham vd., 1997).

## 5. İnsan Telomeraz Alt Birimleri

İnsan Telomeraz enziminin bilinen 3 komponenti mevcuttur (Horikawa vd., 1998):

1. İnsan telomerazı RNA komponenti (TERC/h-TR)
2. İnsan telomerazı reverse transkriptazı (h-TERT/h-TRT/h-EST2)
3. İnsan telomerazı protein komponenti (TEP 1/TP 1)

550 kDa boyutunda olan telomeraz enzimini diğer revers transkriptazlardan ayıran kendi RNA alt birimini (h-TR) kalıp olarak kullanmasıdır. "h-TR" geni 1995'de Feng ve ark. (Soder vd., 1997) tarafından klonlanmış ve 3 nolu kromozomun uzun kolunda (3q26.3) bulunduğu tespit edilmiştir. h-TR m-RNA

ekspresyonuna hem kanserli hem de normal dokuda rastlanmaktadır.

Telomerazın katalitik alt birimi olan "h-TERT" i kodlayan gen, 1997'de klonlanmış ve 7 ekson içerdiği belirlenmiştir. İlk ekson telomeraza özgü olup diğerleri başka reverse transkriptazdakilerle benzerlik göstermektedir (Kevser, 2000). Telomeraz aktivitesiyle "h-TERT" i kodlayan genin ekspresyon düzeyi arasında güçlü bir korelasyon saptanması, telomeraz aktivitesi regülasyonundan "h-TERT" in sorumlu olduğunu düşündürmektedir (Zakian, 1995).

"TP 1", telomeraz kompleksinin regülatör komponenti olup, spesifik olarak telomerazın RNA alt birimini bağlamaktadır (Harrington vd., 1997). RT-PCR ile yapılan incelemelerde, hem telomeraz (+) hem telomeraz (-) hücrelerde büyük TP1 m-RNA ekspresyonuna rastlanması, enzim aktivitesinin kontrolünde gerekli olmadığını düşündürmektedir (Nakayama vd., 1998). Nakayama ve ark. TP1 proteinin post-translasyonel modifikasyonunun, enzimatik aktivitenin regülasyonunda rolü olabileceğini ileri sürmektedir.

## 6. Telomerazın Fonksiyonu

Ökaryotik hücrelerdeki DNA replikasyonunda ana zincirdeki sentez tek RNA primeri kullanılarak 5' yönünde kesintisiz olarak tamamlanırken, kesikli zincirdeki sentez 8-12 bp'lik RNA primerleri kullanılarak "Okazaki Fragmanları" şeklinde gerçekleşmektedir. Terminal RNA primerlerinin uzaklaşmasına bağlı olarak yeni sentezlenen yavru zincirin 5' ucunda, 12 bp'lik bir boşluk oluşmaktadır. Kalıp DNA'nın 3' ucunun normal replikasyon mekanizmasıyla kopyalanamamasına "replikasyon sonu problemi" denmektedir. Bunu telafi edecek moleküler mekanizmaların yokluğunda, her hücre bölünmesinde kromozomal DNA'nın 3' ucunda, yaklaşık 50-200 nükleotidlik kayıp olmakta ve hücre yaşlanma gelişmektedir. Telomerlerin 3' ucunda bulunan guanin ve timin yönünden zengin 12-16 nükleotidlik uzantının, uzama evresinde kalıp görevi gördüğü düşünülmektedir. İnsan telomeraz enzimi (h-TR), telomerik DNA dizisine komplementer olan 8-30 bazlık kısa bir segmentini, zincirin 3' ucunun uzatılmasında kalıp olarak kullanmaktadır. Telomerazın katalitik alt birimi olan insan telomeraz katalitik alt ünitesi (h-TERT), bu diziyeye komplementer GGTTAG dizi tekrarlarını sentezleyerek guanin yönünden zengin olan 3' ucuna ekler. RNA kalıbı, yeni sentezlenen telomerik dizinin 3' ucuna doğru kayar ve DNA polimeraz, telomeraz enziminin sentezlediği bu diziyi kalıp olarak kullanarak, karşı tamamlayan zincirin sentezini gerçekleştirir (Dikmen ve Doğan, 2003).

## 7. Telomer ve Yaşlanma

Normal dokulardaki telomerin uzatılmasından sorumlu sistemler bölünme sırasında etkinliklerini sürdürmezler. Bu nedenle telomerler hücre bölünmesi sırasında kısalırlar. Telomer uzunluğu hücrelerin replikatif yaşama süresini belirler. Telomerler kritik uzunluğa kadar kısaldıklarında yaşlanma programı aktive olur. Bundan sonra hücre bölünmesi durur. Fakat yaşamaya ve fonksiyon görmeye devam ederler. Eşey hücrelerinde telomerlerin bakımı aktif olarak yapılmaktadır. Bunun sebebi, bir sonraki nesle kromozom transferi yapılma zorunluluğudur. Bu durum telomer replikasyonunda görevli olan telomeraz enzimi aktivitesi ile gerçekleşmektedir (Atlı ve Bozcuk, 2002).

## 8. Telomer ve Kanser

Kanser vakalarında, hücrenin telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi incelendiğinde bazı önemli bulgular elde edilmiştir. Örnek olarak in vivo ortamda tümör oluşumu ve telomeraz aktivitesinin birbiri ile ilintili olduğuna dair ipuçları vardır. İyi huylu tümörlerde telomeraz aktivitesi yoktur ve telomerazları kısaldıka erken evrelere geri dönmektedirler. Daha saldırgan seyreden metastatik tümörlerde ise yüksek telomeraz aktivitesi gösterilmiştir. Telomeraz inhibitörü ilaçlar telomerlere karşı etkili ajanlar olarak önerilebilmektedir (Atlı ve Bozcuk, 2002).

## Araştırma Bulguları;

### -Kanser Tanısında Belirleyici Olarak Telomeraz

Kim ve arkadaşları (1994) hücre ve dokulardaki telomeraz aktivitesinin tayininde kullanılmak üzere TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol-Telomerik Tekrarların Çoğaltılması) yöntemi geliştirmiş ve 24 farklı kanser türünde çalışarak, kanser ile telomeraz ekspresyonu arasında bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Bugüne kadar incelenen farklı tip tümörlerin % 85'inden fazlasında telomeraz aktivitesinin tespit edilmesi, ölümsüz hücrelerde telomerazın tekrar aktive olduğunu göstermektedir (Kim vd., 1994).

TRAP metodunun geliştirilmesi ile dokulardaki telomeraz aktivitesinin belirlenmesi, çok sayıda kanser türünde telomeraz ekspresyonunun araştırılmasını sağlamıştır. Günümüzde çok sayıda tümörde telomeraz ekspresyon çalışmaları yapılmaktadır. Bu sonuçlar telomerazın en yaygın olarak bilinen kanser belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Shay ve Wright'ın 1996 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre habis tümörlerin % 85'inin telomeraz aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Habis dokularda tespit edilen bu bulgu, telomerazın tanısız kanser için oldukça önemli bir gösterge olduğunu düşündürmektedir (Shay ve Wright, 1996).

Tüm eşeyssel dokularda telomeraz aktivitesi bulunmaktadır. Bununla beraber periferik kan lökositlerinde ve bazı vücut hücre popülasyonlarında zayıf telomeraz aktivitesi bulunmaktadır. Bazı normal dokularda da (% 6) tümörlerde olduğu gibi telomeraz pozitif olarak belirlenmiştir. TRAP metodunun telomeraz aktivitesini tespit etmek için yeterince hassas olması, tümürlü olması muhtemel dokuları belirlemeyi de sağlamaktadır. Son dönemlerde gerçekleştirilen bir çalışmada 266 premalignant dokunun 38'inin (% 14) telomeraz aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur(Shay ve Wright,1996). Kanser teşhisi için standart histopatolojik tekniklerle biyopsi yapılarak tanı konmaktadır. Bu geleneksel yöntemlerin yanı sıra telomeraz aktivitesinin ölçümü oldukça özgün bir gösterge olarak kullanılabilir. Telomerazın en önemli klinik yararı idrar, kan, tükürük gibi vücut sıvılarından tespit edilebilmesidir. Örneğin; kan kanseri için yapılan çeşitli tamlar çok kesin sonuçlar verememektedir. Bu nedenle daha duyarlı belirteçler kan kanserini tespit etmek için önemli bulgular sunmaktadır. Kan kanseri olan bir hastanın idrarından ya da kan hücrelerinden telomeraz aktivitesi belirlenebilir(Kim,1997).

#### **-Kolorektal Kanserler ve Telomeraz**

Daha önceki çalışmalarda GIS'de telomeraz aktivitesinin bulunmadığı rapor edilmiş olmasına rağmen, Bachor ve ark.(Bachor vd.,1999), 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 adenokanserlerdeki telomeraz aktivitesi ilk defa Chadeneau ve ark. tarafından incelenmiş; kolorektal Ca'ların %93'ünde (Zheng vd.,1997) 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.(Nakatani vd.,1997), malign tümörlerde %81 (Glioblastoma multiformde %60, oligodendrogliomada %100), metastatik tümörlerde %100 aktivite tespit etmişlerdir. 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 Kanserleri ve Telomeraz**

Bednarek ve ark.(Bednarek vd.,1997), meme kanserlerinin %95'ini, 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 kanserleri ile in situ duktal kanserlerin çoğunda telomeraz aktivitesine rastlanması, telomeraz reaktivasyonunun erken dönemde gerçekleştiğini göstermektedir. Telomeraz aktivitesinin aksiller nod (-) olan meme kanserlerinde %70-80, aksiller nod (+) olanlarda ise %95 oranında (+) bulunması, aksiller nod (-) olan primer meme kanserlerinden hangilerinin daha agresif tedavi alacağını belirlemede telomerazın yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

#### **-Mesane Kanserleri ve Telomeraz**

Yoshida ve ark.(Yoshida vd.,1997), mesane Ca'lı doku örneklerinin %86'sında telomeraz aktivitesini (+) bulurken, tümör evresiyle telomeraz aktivitesi arasında korelasyon saptayamamıştır. Mesane kanserlerinde yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları, Tablo 2'de verilmiştir. Düşük grade'li (Grade I ve II) tümörlerde telomeraz aktivitesiyle sitolojiyi karşılaştıran Kavalier ve ark.(Kavalier vd.,1998), tanı koyabilme oranının telomeraz için %82, sitoloji için %31 olduğunu tespit etmiştir (p<0.001). Benzer şekilde Ramakumar ve ark. (28), spot idrar örneklerinde grade I tümörler ile karsinoma insitu vakalarının "telomeraz" ile yakalanma şansının, sitolojiye ve diğer tümör belirteçlerine göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.Tümürlü ve komşu normal dokuları RT-PCR ile inceleyen Ito ve ark.(Ramakumar vd.,1999), telomeraz aktivitesiyle h-TERT m-RNA ekspresyonu arasında belirgin bir korelasyon bulunduğunu ve "h-TERT" ekspresyonunun telomeraz aktivitesinin hız sınırlayıcı determinantı olduğunu ileri sürmektedir.

#### **-Serviks Kanserleri ve Telomeraz**

HPV enfeksiyonu servikal tümör etiyolojisinde yer alan en önemli risk faktörlerinden birisidir. Telomeraz (+) olan servikal tümörlerin %91.3'ü ve telomeraz (+) olan CIN'lerin %40'ı HPV (+) bulunmuştur(Pao vd.,1997). HPV'ye ait E6 ve E7 onkoproteinlerinin, servikal displazi ve karsinoma patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Nair ve ark.(Nair vd.,2000) ise, E6 protein ekspresyonunun izlendiği yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile telomeraz ekspresyonu arasında belirgin bir korelasyon olduğunu ileri sürmektedir.Pao ve ark.(Pao vd.,1997), 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 (Ma vd.,2000).

### **-Endometrium Kanseri ve Telomeraz**

Endometrium kanseri, Amerikalı kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup özellikle postmenopozal dönemde pik yapmaktadır. Brien ve Shroyer(Brien vd.,1997), 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, midsekretuar fazda (20-24.günler) giderek azalan aktivitenin geç sekretuar fazda (25-28.günler) tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir(Kyo vd.,1997). Benzer şekilde Kyo ve ark. da(Kyo vd.,1997),endometriumdaki telomeraz aktivitesi ile hücrelerin proliferatif kapasitesinin korelasyon gösterdiğini ve h-TERT ekspresyonunun menstrüel siklus fazlarına karakteristik olarak değiştiğini saptamışlardır. Bu nedenle 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 Kanseri ve Telomeraz**

Over kanseri, 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. Kinugawa ve ark.(Kinugawa,2000), 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 kaybına bağlı olarak artan yaşla birlikte azaldığını ve enzim aktivitesinin over kaynaklı steroid hormonlar tarafından regüle edildiğini düşündürmektedir.

### **-Tedavide Telomeraz Enziminin Yeri**

Telomeraz inhibisyonu; hTER veya hTERT'nin transkripsiyonu engellenerek, hTER veya hTERT mRNA'sı parçalanarak, hTERT'nin sentezi ve sentez sonrası modifikasyonu engellenerek, enzimin aktif

bölgesi bloke edilerek, hTER ile hTERT'nin birleşmesi önlenerek, enzim kompleksinin çekirdeğe transfer olması veya substratı olan telomerlere tutunması engellenerek sağlanabilmektedir. Bugüne kadar üretilen telomeraz inhibitörleri Tablo I'de verilmiştir. Ayrıca, telomeraz inhibitörlerinin kan dolaşımında daha uzun süre kalabilecek şekilde kapsüle edilmesi, yıkıma uğramadan tümörün bulunduğu alana ulaşması ve yüksek oranda malign hücreler tarafından alınması hedeflenmektedir(Dikmen vd.,2006).

Tablo I. Telomeraz İnhibitörleri(Dikmen vd.,2006)

1. Telomeraz katalitik alt birimini (hTERT) hedef alanlar
"Dominant" negatif hTERT
hTERT transkripsiyon inhibitörleri
Revers transkriptaz inhibitörleri
"Hammerhead" ribozimler
2. Telomerazın RNA komponentini hedef alan inhibitörler
"Hammerhead" ribozimler
Peptid nükleik asitler (PNA)
Antisense oligonükleotidler
2,5-oligoadenilat antisense oligonükleotidler
2'-ucu modifiye edilmiş RNA analogları
N3'→P5' fosforamidatlar, N3'→P5' tiyofosforamidat oligonükleotidler
3. Telomeraza yönelik immün tedavi
4. Telomeraza yönelik gen tedavisi

Telomeraz; kendi RNA'sını kullanarak sentezlediği telomerik dizileri kromozomların ucuna ekleyerek, RNA kalıbının fiziksel blokajıyla inhibe edilebilir. İnsan telomerazının RNA dizisine komplementer dizi içeren "Peptid nükleik asit" (PNA), negatif yüklü deoksiriboz-fosfat birimi yerine nötral N-(2-aminoetil) glisin üti içeren modifiye nükleotidler ilave edilerek inhibe edilebilirler. Nükleazlarla veya proteazlarla degradasyona dirençli olan "PNA"lar, invitro şartlarda etkili inhibisyon yapmakta ve kanserli hastaların tedavisinde umut vaat etmektedir. Telomeraz inhibisyonunda diğer bir hedef, telomerazın nükleotid bağlayıcı kısmının bloke edilmesidir. Dideoksiganin (ddG) ve Azidotimidin (AZT) gibi ajanlar, tercihen bu bölgeyi inhibe etmektedir. Henüz spesifik inhibitörleri bulunmamış olmakla beraber, telomerazın DNA ile bağlantısını sağlayan kısmın bloke edilmesi de 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 (Dikmen ve Doğan, 2003). Ayrıca, tüm ileri evre kanserlerde hTERT eksprese edilirken normal hücrelerde hTERT ekspresyonunun olmaması, hTERT geninin proksimal promotörünün üniversal bir gen tedavi sistemi kurmak amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir (Dikmen vd.,2006).

## 9. Sonuç ve Tartışma

Farklı tip kanserlerde yapılan çalışmalar, telomeraz aktivitesinin diagnostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Küçük miktardaki örneklerin ve vücut sıvılarının (idrar örnekleri, plevra/bronkoalveoler lavaj sıvıları, asit sıvısı, pelvik/periton yıkama sıvıları) bu yöntemle incelenmesi, telomerazın belirteç olarak kullanım değerini artırmaktadır. 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.

## Conflict of Interest / Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

No conflict of interest was declared by the authors.

## 10. Kaynaklar

Atlı K, Bozcuk AN., 2002. Telomerler ve Hücreyel Yaşlanma. *Geriatrici*, 5, 111-4.

Bachor C, Bachor OA, Boukamp P., 1999. Telomerase is active in normal gastrointestinal mucosa and not up-regulated in precancerous lesions. *Cancer Res Clin Oncol* , 125, 453-60.

Bednarek AK, Sahin A, Brenner AJ, et al., 1997. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage I. *Clinical Cancer Research*, 3, 11-16.

Brien TP, Kallakury BVS, Lowry CV, et al., 1997. Telomerase activity in benign endometrium and endometrial carcinoma. *Cancer Research* , 57:2760-4.

Dikmen G, Doğan P., 2003. Kanser ve telomeraz. *Türk Klin Tıp Bilim.*, 23.

Dikmen GZ, Dikmen E, Doğan P., 2006. Kanserde telomeraza yönelik tedavi stratejileri. *Hacettepe Tıp Der.*, 37:49-55.

Gorham H, Yoshida K, Sugino T, et al., 1997. Telomerase activity in human gynaecological malignancies. *J Clin. Pathol.*, 50:501-4.

Harrington L, McPhail T, Mar V, Zhou W, et al., 1997. A mammalian telomerase-associated protein. *Science* , 275:973-6.

Horikawa I, Oshimura M, Barrett JC., 1998. Repression of the telomerase catalytic subunit by a gene on human chromosome 3 that induces cellular senescence. *Molecular Carcinogenesis* , 22:65-72.

Ito H, Kyo S, Kanaya T, et al., 1998. Expression of human telomerase subunits and correlation with telomerase activity in urothelial cancer. *Clin Cancer Res* , 4:1603-8.

Kavaler E, Landman J, Chang Y, et al., 1998. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* , 82:708-14.

Kevser Piskin Özden., 2000. Telomeraz. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 31(2):158-68.

Kim NW., 1997. Clinical Implications of Telomerase in Cancer. *Europ J Canc* , 33(5): 781-6.

Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW., 1994. Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer. *Science* , 266: 2011-5.

Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, et al., 2000. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. *Tohoku J Exp Med* , 190:231-8.

Kyo S, Takakuro M, Kohama T, et al., 1997. Telomerase activity in human endometrium. *Cancer Res.*, 15, 57(4):610- 4.

Ma YY, Wei SJ, Lin YC, et al., 2000. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* , 19:2739-44.

Nair P, Jayaprakash PG, Nair MK, et al., 2000. Telomerase, p53 and human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Acta Oncologica* , 39(1):65-70.

Nakatani K, Yoshimi N, Mori H, et al., 1997. The significant role of telomerase activity in human brain tumors. *Cancer* , 80:471-6.

Nakayama T, Kyo S, Takakura M, et al., 1998. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* , 78:539-43.

Pao CC, Tseng CJ, Lin CY, et al., 1997. Differential expression of telomerase activity in human cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions. *Journal of Clinical Oncology*, 15(5):1932-7.

Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse J, et al., 1999. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *The Journal of Urology* , 161:388-94.

Shay JW, Wright WE., 1996. Telomerase Activity in Human Cancer. *Curr Opin Oncol* , 8(1): 66-71.

Slijepcevic P., 1998. Telomere length regulation-A view from the individual chromosome perspective. *Experimental Cell Research* , 244:268-74.

Soder AI, Hoare SF, Muir S, et al., 1997. Amplification, increased dosage and in situ expression of the telomerase RNA gene in human cancer. *Oncogene* , 14:1013-21.

Sun D, Lopez-Guajardo CC, Quada J, et al., 1999. Regulation of catalytic activity and processivity of human telomerase. *Biochemistry* , 38:4037-44.

Yoshida K, Sugino T, Tahara H, et al., 1997. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer* , 79:362-9.

Zakian VA., 1995. Telomeres: Beginning to understand the end. *Science* , 270:1601-6.

Zheng P-S, Iwasaka T, Yamasaki F, et al., 1997. Telomerase activity in gynecologic tumors. *Gynecologic Oncology* , 64:171-5.