

HÜCRESEL YAŞLANMA VE KANSER

1. BÖLÜM

Ezgi HACIHASANOĞLU¹

GİRİŞ

Yaşlanma, yaşamın erken zamanlarında başlayan ve sürekli devam eden bir süreçtir. Yaşlanma genetik bir programla düzenlenen ve organizmayı yapısal ve işlevsel değişimlerle ölüme götüren olaylar toplamı olarak tanımlanabilir (1). Yaşlanma ile birlikte strese uyum cevabında azalma, hastalık riskinde artma ve fonksiyonlarda ilerleyici bozukluk meydana gelir (2).

Yaşlanma oldukça karmaşık bir süreçtir ve tek bir mekanizma ile açıklanması mümkün değildir. Yaşlanmayı açıklayan mekanizmaların başlıcaları oksidatif stres (serbest radikal teorileri), genetik teoriler (erken yaşlanma sendromları, somatik mutasyon etkisi, telomer-telomerase, epigenetik düzenleme), çevresel faktörler ve kalori kısıtlaması olarak sayılabilir (2).

Yaşlılığa ait değişiklikler moleküler seviyeden başlayarak her aşamada görülür. Biyolojik yaşlanmanın karşılığı olarak kullanılan kelime genellikle 'senescence'dir (3). Biyolojik yaşlanmanın genel özellikleri doku biyokimyasında değişiklikler, yaşla azalan fizyolojik değişiklikler, hastalıklara karşı artmış duyarlılık ve yaşlandıkça artan mortalite olarak sayılabilir.

Hücresel yaşlanma ve senescence'nin araştırılmasında ve açıklanmasında hücre kültürleri en önemli çalışma materyalleridir (3). Hayflick, geliştirdiği hücre kültürü modelinde yaptığı çalışmalar sonucunda 'replikatif yaşlanma (senescence)' modelini ortaya koymuş ve yaşlanmanın sadece hücresel bir süreç olmadığını öne sürmüştür (4). Kromozomların uç kısmını oluşturan özgül DNA dizilerinin tekrarından oluşan ve kromozomal stabiliteden sorumlu olan telomerlerin yaşla birlikte kısalması senescence için çok önemli bir düzenleyicidir, bir diğer deyişle hücreler için bir saat görevi görmektedir (5). Telomerase ise

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yeditepe Üniversitesi Hastaneleri Patoloji Kliniği, ezgi.hacihasanoglu@yeditepe.edu.tr

mada, primer beyin tümörlerinde %60-100 oranında, metastatik tümörlerde ise %100 oranında telomeraz aktivitesi saptanmıştır (55). Ayrıca tümörde yüksek telomeraz aktivitesi izlenen hastalarda prognoz daha kötü ve sağkalım daha düşük olarak bildirilmiştir (55).

İnsan kanser hücrelerinde yüksek telomeraz aktivitesinin saptanmasıyla birlikte telomeraz inhibitörlerinin kanser tedavisindeki yeri araştırılmaya başlanmıştır. Telomeraz inhibisyonunda birinci hedef telomerazın RNA komponentidir. RNA komponentine komplementer dizi içeren peptik nükleik asitler in vitro şartlarda efektif inhibisyon sağlamaktadır. Telomeraz inhibisyonu için diğer hedef ise telomerazın nükleotid bağlayan kısmının bloke edilmesidir. Dideoksiguanin ve azidotimidin gibi ajanlar bu bölgeyi inhibe etmektedir (43).

SONUÇ

Hücrel yaşlanma sırasında ortaya çıkabilecek kromozomal anormallikler ve hücrel transformasyon kanser gelişimi için saatli bombaya benzetilmektedir. Hücrel yaşlanma ve kanser oluşumunda telomerlerin öneminin belirlenmesi ve birçok insan kanser türünde yüksek telomeraz aktivitesinin gösterilmesinin ardından telomerazları hedef alan ajanların kanser tedavisindeki yeri ve etkinliği konusundaki çalışmalar artmıştır. Telomer ve telomeraza ilişkin bilgiler arttıkça geriatrik onkolojideki gelişmeler hızlanacaktır.

KAYNAKÇA

1. Bozcuk AN. Ömür Uzunluğunun Genetik Evrimi. Doğa Bilim Dergisi: Temel Bilimler. 1982;6(3).
2. Karan MA, Tufan F. Yaşlanma Mekanizmaları. Ege Tıp Dergisi. 2010;49(3) Ek:11-7.
3. Nalbant S. Yaşlanmanın Biyolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2006;52 (Özel Ek A):A12-A7.
4. Hayflick L. The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. Exp Cell Res. 1965;37:614-36.
5. Slijepcevic P. DNA damage response, telomere maintenance and ageing in light of the integrative model. Mech Ageing Dev. 2008;129(1-2):11-6.
6. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. Mech Ageing Dev. 2008;129(1-2):3-10.
7. Atlı K, Bozcuk N. Telomer ve hücrel yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics. 2002;5:111-4.
8. Muller HJ. The remaking of chromosomes. The Collecting Net-Woods Hole. 1938;13:181-98.
9. Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. J Mol Biol. 1978;120(1):33-53.
10. Gilley D, Tanaka H, Herbert BS. Telomere dysfunction in aging and cancer. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(5):1000-13.
11. Riethman HC, Xiang Z, Paul S, Morse E, Hu XL, Flint J, et al. Integration of telomere sequences with the draft human genome sequence. Nature. 2001;409(6822):948-51.
12. Broccoli D. Function, replication and structure of the mammalian telomere. Cytotechnology. 2004;45(1-2):3-12.
13. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. Lancet. 2003;362(9388):983-8.

14. Yamada O. Telomeres and telomerase in human hematologic neoplasia. *Int J Hematol.* 1996;64(2):87-99.
15. Rodier F, Kim SH, Nijjar T, Yaswen P, Campisi J. Cancer and aging: the importance of telomeres in genome maintenance. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(5):977-90.
16. Klapper W, Parwaresch R, Krupp G. Telomere biology in human aging and aging syndromes. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(7):695-712.
17. O'Connor MS, Safari A, Xin H, Liu D, Songyang Z. A critical role for TPP1 and TIN2 interaction in high-order telomeric complex assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(32):11874-9.
18. Colgin LM, Reddel RR. Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization. *Curr Opin Genet Dev.* 1999;9(1):97-103.
19. Wright WE, Shay JW. Telomere-binding factors and general DNA repair. *Nat Genet.* 2005;37(2):116-8.
20. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature.* 1991;350(6319):569-73.
21. Bekaert S, Derradji H, Baatout S. Telomere biology in mammalian germ cells and during development. *Dev Biol.* 2004;274(1):15-30.
22. Allsopp RC, Chang E, Kashefi-Azham M, Rogaev EI, Piatyszek MA, Shay JW, et al. Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo. *Exp Cell Res.* 1995;220(1):194-200.
23. Zakian VA. Life and cancer without telomerase. *Cell.* 1997;91(1):1-3.
24. Flanary BE, Streit WJ. Telomeres shorten with age in rat cerebellum and cortex in vivo. *J Anti Aging Med.* 2003;6(4):299-308.
25. Ksiazek K, Trominska-Starczynska J, Witowski J. [Mechanisms and medical implications of replicative senescence]. *Pol Arch Med Wewn.* 2005;114(3):918-23.
26. Shay JW, Wright WE. Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase. *Carcinogenesis.* 2005;26(5):867-74.
27. Pendino F, Tarkanyi I, Dudognon C, Hillion J, Lanotte M, Aradi J, et al. Telomeres and telomerase: Pharmacological targets for new anticancer strategies? *Curr Cancer Drug Targets.* 2006;6(2):147-80.
28. Dong CK, Masutomi K, Hahn WC. Telomerase: regulation, function and transformation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54(2):85-93.
29. Chadeneau C, Hay K, Hirte HW, Gallinger S, Bacchetti S. Telomerase activity associated with acquisition of malignancy in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1995;55(12):2533-6.
30. Horikawa I, Oshimura M, Barrett JC. Repression of the telomerase catalytic subunit by a gene on human chromosome 3 that induces cellular senescence. *Mol Carcinog.* 1998;22(2):65-72.
31. Hug N, Lingner J. Telomere length homeostasis. *Chromosoma.* 2006;115(6):413-25.
32. Harley CB. Telomerase therapeutics for degenerative diseases. *Curr Mol Med.* 2005;5(2):205-11.
33. Burger AM, Bibby MC, Double JA. Telomerase activity in normal and malignant mammalian tissues: feasibility of telomerase as a target for cancer chemotherapy. *Br J Cancer.* 1997;75(4):516-22.
34. Greider CW. Telomerase activity, cell proliferation, and cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(1):90-2.
35. Zeng X, Rao MS. Human embryonic stem cells: long term stability, absence of senescence and a potential cell source for neural replacement. *Neuroscience.* 2007;145(4):1348-58.
36. Prescott JC, Blackburn EH. Telomerase: Dr Jekyll or Mr Hyde? *Curr Opin Genet Dev.* 1999;9(3):368-73.
37. Morin GB. The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell.* 1989;59(3):521-9.
38. Hayflick L. Aging under glass. *Mutat Res.* 1991;256(2-6):69-80.
39. Reddel RR. The role of senescence and immortalization in carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):477-84.

40. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973;41(1):181-90.
41. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* 1990;345(6274):458-60.
42. MacKenzie KL, Franco S, May C, Sadelain M, Moore MA. Mass cultured human fibroblasts overexpressing hTERT encounter a growth crisis following an extended period of proliferation. *Exp Cell Res.* 2000;259(2):336-50.
43. Dikmen G, Doğan P. Telomeraz ve Kanser. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2003;23.
44. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* 1994;266(5193):2011-5.
45. Kim NW. Clinical implications of telomerase in cancer. *Eur J Cancer.* 1997;33(5):781-6.
46. Bednarek AK, Sahin A, Brenner AJ, Johnston DA, Aldaz CM. Analysis of telomerase activity levels in breast cancer: positive detection at the in situ breast carcinoma stage. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):11-6.
47. Bachor C, Bachor OA, Boukamp P. Telomerase is active in normal gastrointestinal mucosa and not up-regulated in precancerous lesions. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999;125(8-9):453-60.
48. Yoshida K, Sugino T, Tahara H, Woodman A, Bolodeoku J, Nargund V, et al. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer.* 1997;79(2):362-9.
49. Nair P, Jayaprakash PG, Nair MK, Pillai MR. Telomerase, p53 and human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Acta Oncol.* 2000;39(1):65-70.
50. Saito T, Schneider A, Martel N, Mizumoto H, Bulgay-Moerschel M, Kudo R, et al. Proliferation-associated regulation of telomerase activity in human endometrium and its potential implication in early cancer diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;231(3):610-4.
51. Kyo S, Kanaya T, Takakura M, Tanaka M, Inoue M. Human telomerase reverse transcriptase as a critical determinant of telomerase activity in normal and malignant endometrial tissues. *Int J Cancer.* 1999;80(1):60-3.
52. Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. *Tohoku J Exp Med.* 2000;190(3):231-8.
53. Zheng PS, Iwasaka T, Yamasaki F, Ouchida M, Yokoyama M, Nakao Y, et al. Telomerase activity in gynecologic tumors. *Gynecol Oncol.* 1997;64(1):171-5.
54. Gorham H, Yoshida K, Sugino T, Marsh G, Manek S, Charnock M, et al. Telomerase activity in human gynaecological malignancies. *J Clin Pathol.* 1997;50(6):501-4.
55. Nakatani K, Yoshimi N, Mori H, Yoshimura S, Sakai H, Shinoda J, et al. The significant role of telomerase activity in human brain tumors. *Cancer.* 1997;80(3):471-6.