

# TELOMER, TELOMERAZ VE PLASTİK CERRAHİDE OLASI YERİ

Mustafa DEVECİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Normal insan hücreleri belirli sayıda hücre bölünmesini takiben yaşlanma sürecine girerler. Bu dönem replikatif yaşlanma olarak adlandırılabilir ve telomer kısalmasının buna neden olduğuna inanılmaktadır. Son yıllarda hücre bölünmesi sırasında DNA zincirinin uç kısımlarının -bu bölgeler telomer olarak isimlendirilmektedir- molekülü enzimatik degradasyondan koruyan ve kromozomal stabiliteyi sağlayan özelleşmiş yapılar olduğu ortaya konmuştur. Hücre bölünmesi sırasında molekülün uç kısımlarındaki kısalmanın telomeraz enzim aktivitesi ile önlendiği ve böylece hücrenin yaşlanmasının engellendiği bildirilmiştir. Telomeraz enzimi memeli hücrelerinde telomerik bölgelere bölünme sırasında kaybedilen kromozomal uç yapıları ekleyerek kısalmayı önlemektedir. Bir çok kanserde telomeraz aktivitesinin arttığı iyi bilinmektedir. Telomer ve telomeraz aktivitesi ile ilgili bilgiler kanser gelişimi, invazyonu ile tanı ve tedavisinde ayrıca gecikmiş yara iyileşmesinin fizyopatolojisinde önemli ipuçları verecek gibi görünmektedir.

Bu makalede hücre proliferasyonu, hücre yaşlanma ve insan organizması yaşlanmasında telomer ve telomerazın rolü kısaca gözden geçirilmiştir. Ayrıca kanserde telomerazın tanısı ve prognostik önemi özetlenmiş ve kanser tedavisinde gelecekteki muhtemel fonksiyonları tartışılmıştır. Bunun yanında yara iyileşmesi ve plastik cerrahi ilgi alanına giren olası fonksiyonlarına dikkat çekilmeye çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Telomeraz, Telomer, Hücre yaşlanma, Kanser

Memeli organizmalarda hücre yaşlanma süresinin belirlenmesinde kompleks mekanizmalar rol oynamaktadır. Somatik hücreler sınırlı büyüme potansiyeline sahiptir ve belirli sayıda hücre bölünmesinden sonra yaşlanmaktadır. Hücre yaşlanma organizmanın yaşlanması ile direkt ilişkilidir. Tersine tümör hücreleri sıklıkla sınırsız proliferasyon kapasitesine sahiptir ve bu nedenle "ölümsüz" olarak isimlendirilmektedir. Son 15 yıldaki gelişmeler genetik kodlanmanın sağlandığı molekül olan DNA zincirinin uç kısımlarının -bu bölgeler telomer olarak isimlendirilmektedir- statik olmadığı, hücre bölünmesi

## SUMMARY

**Telomere, telomerase and possible place in plastic surgery.** Normal human cells enter a nondividing state called replicative senescence following a certain cell division. Cellular aging is believed to be caused by telomere shortening. Recently, it has been shown that the extreme ends of chromosomes - the telomeres - are specialized structures that provide protection from enzymatic end-degradation and maintain chromosomal stability during cell division. Therefore, the telomerase activity has been reported to prevent shortening of telomere and cellular senescence. The telomerase prevents shortening by adding chromosomal end structures which are lost during cell division. It is well known that the telomerase activity is high in most cancers. In the light of current literature, it is likely that the information about telomere and telomerase activity will help to understand the diagnosis and treatment as well as formation and invasion of cancer, and physiopathology of delayed wound healing.

In this paper, it is reviewed that the role of telomere and telomerase in cellular senescence and aging of organism. It is also summarized that the diagnostic and prognostic importance of telomerase in cancer and discussed its possible role in cancer treatment as well as wound healing and other roles in plastic surgery field.

**Key Words:** Telomerase, Telomere, Cellular Senescence, Cancer

sırasında sürekli olarak kısalacağını ortaya koymuştur<sup>1-4</sup>. Molekülün uç kısımlarındaki kısalmanın telomeraz enzim aktivitesi ile önlendiği ve böylece hücrenin yaşlanmasının engellendiği bildirilmiştir<sup>1,4</sup>. Bugün birçok kanserde artmış telomeraz aktivitesi kanser hücrelerinin ölümsüz olma özelliğinin nedeni olarak kabul edilmektedir<sup>1,2</sup>. Bunun yanında telomer uzunluğundaki değişiklikler insan hücrelerinin ve sonuçta organizmanın yaşlanması ile yakından ilgilidir.

Telomer ve telomeraz ile ilgili ilk çalışmaların 1930 larda McClindock ve Muller tarafından başlatıldığı bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bu iki araştırmacı birbirlerinden bağımsız

olarak kromozomal stabilitenin sağlanabilmesi için DNA molekülünün her iki ucunda bulunan kısımların stabilitesinin ön koşul olduğunu ortaya koymuşlardır.

### TELOMER

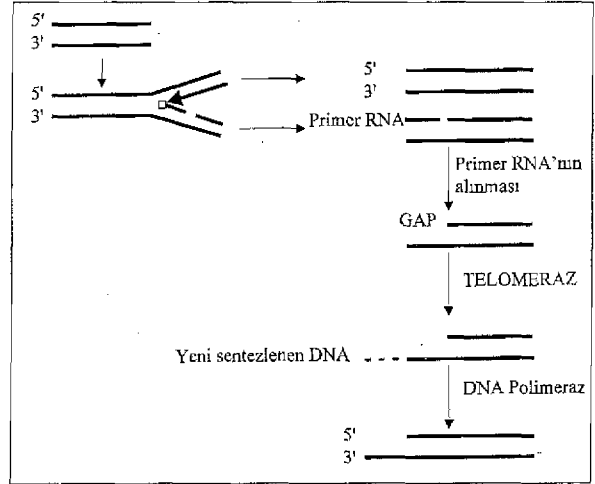
Telomer adı latince ön (Telos) ve parça (Meros) sözcüklerinin birleştirilmesi ile elde edilmiştir. Araştırmacılar DNA molekülünün her iki ucunda bu koruyucu parçaların olmaması durumunda moleküllerin birbirleri ile kovalan bağlar kurduğunu, yapısal değişikliğe uğradığını ve replikasyonun uygun olmayan şekilde gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir<sup>1,4</sup>. Telomerin gerçek yapısının ilk olarak 1978 yılında tetrahimenada yaklaşık 70 kez yinelenen nukleotid sıralanması ile birlikte ortaya konduğu bildirilmiştir<sup>1</sup>. Buna göre telomer TTAGGG nükleik asitlerinin sıralanmasından oluşan büyük bir moleküldür. Bu sıralama tüm canlılarda ortak olmakla birlikte yinelenme sayıları önemli oranda değişiklik göstermektedir.

Ökaryotik hücrelerde kromozomların uç bölgeleri (telomer) kromozomu enzimatik end-degradasyondan koruyan ve bu nedenle kromozomal stabilitenin devamını sağlayan spesifik yapılardır. Hücre bölünmesi sırasında kromozomların telomerik uçları diğer kromozomların telomerik yapıları ile füzyon yapar ve erozyona uğrar. Telomerler ayrıca nükleer matrikste bağlanma noktaları sağlayarak nükleer organizasyona yardımcı olmaktadır. Kromozomların stabilizasyonu ve korunması yanında telomerler hücre replikasyonunda önemli bir role daha sahiptir. Özel yapıları nedeniyle lineer DNA replikasyonunun tam olarak gerçekleştirilmesini sağlar<sup>2,4,5</sup>.

Telomer yapısında DNA ve protein içermektedir. Telomerik DNA yinelenme sayıları bir türden diğerine değişkenlik gösteren yinelenen birimlerden oluşmaktadır. İnsanlar ve diğer vertebralılarda yinelenen bu yapı TTAGGG (5'-3' yönünde) bir heksanükleotid-dir<sup>4</sup>. Telomerlerin uzunlukları da türler arasında değişiklik gösterebilmektedir. İnsanlar genellikle 8 - 4 kilobasepair (kbp) uzunluğunda telomere sahipken bu sayı tek hücreli canlılarda 36 basepair, farelerde 150 bp kadardır. İnsan kromozomlarında, telomerler subteloimerik bölgede dejenere DNA ve yineleyen ünitler olarak bulunabilir<sup>2</sup>.

Tüm kromozomlar her hücre bölünmesinde hücreysel DNA replikasyon mekanizmasının doğal sonucu olarak telomerik DNA yapısının bir kısmını yitirmektedir. DNA polimeraz sadece mevcut polinükleotid zincir üzerinde ve 5'-3' yönünde replikasyon yapabilmektedir. DNA replikasyon mekanizması her iki kromozomal uç için farklı işlemektedir. Öncül (leading) uçta replikasyon süreklilik gösterirken ardıl (lagging) zincirde replikasyon, Okazaki fragmanları olarak isimlendirilen DNA fragmanlarını sentezlemek üzere görev yapan bir çok RNA primerleri ile başlar. Bu RNA fragmanları

sonuçta degradasyona uğrayarak DNA ile yer değiştirir. Ardıl zincirde terminal RNA primerlerinin uzaklaştırılması daha sonra Okazaki fragmanları ile yer değiştirecek olan boşluklar bırakır. Ancak kromozomun 5 terminalinde son Okazaki fragmanı için hiç bir kalıp olmaması nedeniyle bu uçtaki son fragman asla sentezlenemez<sup>2</sup>. Böylece "end replikasyon sorunu" olarak isimlendirilen bu yetersizlik nedeniyle yeni sentezlenen DNA zincirinin 5' ucunda her hücre bölünmesi sırasında kısalmalar ortaya çıkar (Şekil 1).



Şekil 1: Telomeraz aktivitesi ile yeni sentezlenen DNA zincirindeki kısalma sorununun çözümü.

### TELOMERAZ

Bazı araştırmacılar ökaryotik hücrelerde bölünme sırasında kromozomal uç yapıların (telomer) sürekli olarak kısalmasının hücre yaşlanması ile ilgili olduğunu ve hücre bölünme siklusunun bu şekilde kontrol edildiğini ileri sürmüşlerdir<sup>1,2,4,5</sup>. Telomeraz enzimi memeli hücrelerinde telomerik bölgelere TTAGGG yapılarını ekleyerek kısalmayı önlemektedir. Telomeraz normalde somatik hücrelerin çoğunda inaktif durumda olmasına rağmen kanser hücrelerinde saptanmaktadır<sup>2,6</sup>. Malign kanserlerde telomeraz aktivitesi tümör gelişiminde önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Çünkü hücre yaşlanması bu hücrelerde söz konusu değildir. Telomer ve telomeraz hakkındaki bilgiler arttıkça yaşlanma, tümör gelişimi ve tedavisi ile yara iyileşmesinde bazı noktaların açıklığa kavuşacağı beklenebilir.

Her replikasyonda telomerik yapıların bir kısmının kaybı türlere göre değişik şekillerde kompanse edilir. Örneğin bu mayalarda replikasyon ile gerçekleştirilirken drosofilada transpozisyon söz konusudur. Ancak bu olay türe özgüdür. Greider ve Blackburn tetrahimenada telomerik yapıların tek zincirli DNA yapıları ile yer değiştirmesini sağlayan bir aktiviteyi ilk olarak ortaya

koymuşlardır<sup>1</sup>. Yazarlar ayrıca bu aktivitenin RNA degradasyonu sağlayan enzimlerle inhibe edildiğini göstermişlerdir. Bu nedenle terminal telomeraz olarak isimlendirilen RNA ya bağlı aktivite telomerik DNA yapısının kendi RNA komponentini kalıp olarak kullanan bir ribonukleoproteine bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu enzimatik aktivite için hem RNA hem de protein komponentleri gereklidir.

Son yıllarda, maya ve insan telomeraz RNA yapıları klonlanabilmiştir<sup>4,7</sup>. İnsan telomeraz molekülünün büyük yapısı ve RNA içeriği insan telomeraz enziminin ikiden fazla protein subuniti içerdiğini düşündürmektedir. Telomeraz yapısında bulunan proteinlerin dNTP ya da DNA yapılarını bağladığı ileri sürülmüştür<sup>2,4</sup>. Proteinlerin katalitik yapılarının nükleotidlerin 3' terminaline DNA eklenmesinde rol oynadığı bilinmektedir.

Telomeraz reaksiyon mekanizması temel olarak primer tanımlama, baz eklenmesi, nükleotid ilavesi ve translokasyonu olarak özetlenebilir. Kim ve ark.ları hücre ekstrelerinde telomeraz aktivitesinin belirlenmesinde yeni bir assay yöntemi tanımlamışlardır (8). Telomerazın mekanizması ve özelliklerinin ortaya konmasında telomer yinelenme amplifikasyonu protokolü hücre lizisi ile protein ekstresinin hazırlanması ve dNTP ile primerlerin ilavesinden oluşmaktadır. Eğer ekstrede telomeraz aktivitesi varsa kalıpların ilavesi ile zincir uzar ve reaksiyon ürünü PCR (Polymerase Chain Reaction) ile amplifiye edilebilir. Sonuçta oluşan fragmanlar poliakrilamid jel yardımı ile ayrılır. Bu yolla yaklaşık 10 000 hücrenin arasında telomeraz sentezleyen tek bir hücrenin belirlenmesi mümkün olabilir.

### **TELOMER, TELOMERAZ, HÜCRESEL YAŞLANMA VE HÜCRESEL ÖLÜMSÜZLÜK**

Her replikasyon sırasında kaybedilen telomerik yapıların telomeraz ile yeniden sentezlenebilmesi nedeniyle enzimin asıl fonksiyonu hücre yaşamının devamı ile ilgili gibi görünmektedir. 20 yıl kadar önce Olovnikov end replikasyon sorunu nedeniyle kaybedilen telomerik yapıların hücrenin yaşam siklusunun belirleyicisi olabileceğini ileri sürmüştür<sup>9</sup>. Telomer kısalması, hücrenin bölünme sayısını belirleyen ve sonsuz proliferasyonu sınırlayarak hücrenin yaşlanmasını sağlayan mitotik bir saat gibi düşünülebilir. Bu teoriye göre, her hücre bölünmesinde küçük bir parça telomerik DNA kaybedilmekte ve telomer uzunluğu kritik uzunluğun altına düştüğünde hücrenin yaşlanma göstergesi olan bölünmesinin durdurulmasını sağlayan sinyal ortaya çıkmaktadır<sup>1,2,4</sup>.

Erişkin somatik hücrelerinde telomer uzunluğu ve stabilitesi fetal ve germinal hücrelerde farklılık göstermektedir<sup>1</sup>. İnsan somatik dokularında telomer uzunluğu spermelerdekenden belirgin şekilde kısadır ve yaşla birlikte bu kısalma artış gösterir. Öte yandan,

spermde telomer uzunluğu yaştan bağımsız olarak uzunluğunu sürdürmektedir.

Kültüre hücrelerde, telomerik DNA kaybı hücre bölünme sayısına bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir<sup>10</sup>. Telomer uzunluğu bu hücrelerde proliferatif kapasitenin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu durumda, eğer somatik hücreler telomer uzunluğunu devam ettirebilirse sınırsız proliferasyon kapasitesi ya da ölümsüzlük sağlanabilir mi sorusu gündeme gelmektedir. Counter ve ark. ları yaptıkları çalışmada normal insan embriyonik böbrek hücrelerini Simian virus 40 ile infekte etmişler, kültüre hücrelerde yaşam boyu devam eden bir tümör virus proteini elde etmişlerdir<sup>11</sup>. Bu transfekte hücreler bölünmeye devam ederek belirli bir kriz noktasına ulaşmışlar ve hücrelerin büyük bir çoğunluğu kaybedilmiş ancak bazı hücreler canlı kalmışlardır. Hücre bölünmesi sırasında telomer sürekli olarak kısalmış ve hiç telomeraz aktivitesi saptanamamıştır. Ancak kriz noktasından sonra canlı kalan hücrelerde telomeraz reaktif olmuştur ve bu yolla telomer uzunluğu korunmuştur. Bu bulgular telomerazın aktivasyonu ve/veya telomerin uzunluğunun korunması durumunda somatik hücrelerin bile sonsuz replikasyon yeteneği kazanabileceğini göstermektedir. Kültüre hücrelerde Mortality Stage 1 (M 1) olarak isimlendirilen antiproliferatif mekanizmanın aktivasyonu ile bölünmenin durduğu düşünülmektedir. M1 in induksiyonu için stimulus subtelomerik regülatuar genlerin değişen ekspresyonu ya da kritik uzunluğa ulaşan telomerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür<sup>4</sup>. Yukarıda özetlenen bulgular, değişik hücrelerde değişik boyutlarda telomer bulunmasını açıklamaktadır. Bu nedenle telomeraz germ hücrelerde saptanabilirken somatik hücrelerde bulunmamaktadır.

Telomer uzunluğunun sağlanmasında telomerazdan bağımsız bazı mekanizmalar da söz konusudur. Murnane ve ark.ları ölümsüz insan hücrelerinde telomer uzamasının telomeraz aktivitesi olmadan da gerçekleştiğini göstermişlerdir<sup>13</sup>. Şimdiye kadar, bu hücrelerde telomer uzunluğunun yukarıda söz edilen rekombinasyon ya da transpozisyon mekanizmaları ile gerçekleşip gerçekleşmediği, ya da transforme hücrelerde telomeraz inhibisyonunun ortadan kaldırılmasında alternatif mekanizmalar olup olmadığı açık değildir.

Hücresel yaşlanmada telomer ve telomeraz hakkındaki bilgiler araştırmacıları insan organizması yaşlanmasının anlaşılmasına yöneltmiştir. Organizma yaşlanması çeşitli sitogenetik değişikliklerin ve DNA onarım mekanizmasında artan yetmezliğin toplamından oluşmaktadır. Lindsey ve ark.ları erken yaşlanma ile karakterize Hutchinson-Gilford ya da Werner gibi sendromlu hastalardan elde edilen kültürlerde hücrede telomer uzunluğunun belirgin derecede kıaldığını ortaya koymuşlardır<sup>14</sup>. Bu prematüre yaşlanma sendromları

büyüme gecikmesi ve genç hastalarda kardiyovasküler ve muskuloskeletal sistemler ile deride hızlanmış dejeneratif değişikliklerle karakterizedir. Son yıllarda Kruk ve ark.ları yaşlanmayla birlikte telomerik bölgelerde DNA onarımında defektler olduğunu göstermişlerdir<sup>15</sup>.

### TELOMER , TELOMERAZ VE KANSER

Bir hücre siklusu rutin olarak tüm selluler komponentin uygun bir şekilde duplikasyonu ve bunların iki yavru hücreye uygun şekilde bölüşürülmesi olarak tanımlanabilir. Bu prosenin gerçekleştirilmesi için iki tip gen ve bunların protein ürünleri kullanılmaktadır. Bunlardan ilki hücre siklusu boyunca ürünlerinin zorunlu olarak kullanılması gerekenler, ikincisi ise bu zorunlu olayların yürütmesinde kontrol noktaları gibi görev yapıp eğer koşullar uygun değilse bu olayların durdurulmasından sorumlu genler olarak ifade edilebilir<sup>1</sup>. Hücre siklusunun kontrolünün kaybedilmesi genellikle hücre ölümü ile sonuçlanır ancak zaman zaman oluşan anormal hücrelerin canlılığını devam ettirdiği ve sonuçta tümör geliştiği bilinmektedir. Karsinogenez teorisi malign hastalığın gelişimi için sınırsız hücre proliferasyonu gerektirmektedir. Ayrıca bu malign prosenin devamı için de gereklidir. Yukarıda belirtildiği gibi telomerin kısalması normal hücrelerde proliferasyon kapasitesinin kontrolünü sağlamaktadır ancak telomeraz enzimi sınırsız hücre proliferasyonu için vazgeçilmezdir.

Kanser hücrelerinde telomer uzunluğu her hücre bölünmesinde kısalan telomer miktarı ile telomeraz aktivitesi ile ilave edilen miktar arasındaki dengeye bağlıdır. Orijin aldığı dokudan daha kısa telomere sahip bazı kanserler bilinmektedir<sup>4</sup>. Söz gelimi nöroblastoma, endometriyum ve meme kanseri ile lösemilerde azalmış telomer uzunluğu ile hastalığın ciddiyetinin artması arasında bir korelasyon belirlenmiştir<sup>16</sup>. Malign hücrelerde kısalmış telomer karyotip instabilitesinin en önemli nedeni gibi görünmektedir. Hücre proliferasyonu sırasında telomer dinamiği hakkında yukarıda tanımlanan teoriye göre, kısalmış telomere sahip kanser hücrelerinin çok sayıda bölünmeye uğradığı ve bu nedenle çok sayıda genetik değişikliğe uğradığı göz önüne alınmalıdır<sup>4</sup>. Kritik telomer uzunluğuna erişen hücrelerde telomeraz reaktif olarak telomerik DNA'nın uzaması ve stabilizasyonunu sağlayabilir.

Normal insan somatik hücrelerinde telomeraz aktivitesi yoktur. Ancak Rhyu ve ark.ları yaklaşık 400 tümör dokusunun % 85 inde telomeraz aktivitesi saptamışlardır<sup>17</sup>. Bu nedenle telomeraz bir malignite göstergesi olarak kabul edilebilir. Hastalığın premalign evresi ya da benign büyüme aşamasında telomeraz aktivitesinin saptanması progresyon ya da diaagnozun belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olabilir. Söz gelimi, telomeraz aktivitesi saptanan benign prostat hiperplazisi ve benign giant tümörlerde malign gelişim izlenmiştir

<sup>18</sup>. Hiyama ve ark.ları telomeraz aktivitesi saptadıkları gastrik tümörlerde beklenen yaşam süresinin saptanmayanlara oranla daha kısa olduğunu bildirmişlerdir<sup>19</sup>. Düşük oranda telomeraz aktivitesi ancak hemopoetik progenitor hücrelerde, aktive T ve B lenfositlerde, germinal hücrelerde, deride bazal tabakada ve fizyolojik rejenerasyon gösteren epitelyel hücrelerde saptanabilir. Normal ve benign tümörler ile malign primer ve metastatik tümörlerde yapılan çalışmalar bir çok konuya açıklık getirmiştir<sup>16-18</sup>. Çoğu normal dokuda olduğu gibi tümöre yandaş dokularda da telomeraz aktivitesi izlenmemiştir<sup>4</sup>. Bu nedenle telomeraz aktivitesi tümör sınırlarının belirlenmesinde iyi bir indiktor olarak kullanılabilir. Tüm gelişmelere rağmen bu konuda daha ileri klinik gözlemlere ve deneysel çalışmalara gereksinim vardır.

### ANTİKANSER TEDAVİDE TELOMERAZ

Şimdiye kadar elde edilen bulgular çoğu tümör gelişimi ve hücrelerin ölümsüzleşmesi için telomeraz aktivitesinin ön koşul olduğunu ortaya koymuştur<sup>4</sup>. Bu enzimin bir şekilde inhibisyonu telomerde kıalmaya ve böylece hücrenin yaşlanma sürecine gireceğini göstermektedir. İnsan somatik hücrelerinde telomerazın bulunmaması ya da gerekli olmaması ancak tümör gelişimi için vazgeçilmez olduğu gerçeği bu enzimi antikanser tedavi için iyi bir hedef haline getirmektedir. Bu yolla vucutta sağlıklı hücreler normal gelişimini sürdürürken tümöral hücrelerin proliferasyon ve progresyonları bloke edilebilir gibi görünmektedir<sup>2,4</sup>.

Tüm bu bilgiler ve gelişmelere rağmen çok sayıda yanıtlanması gerekli soru vardır. Telomerazın kanserli hastaların tedavisinde kullanılması yaklaşımı, tüm sağlıklı hücreleri de etkileyen konvansiyonel kemoterapi ajanlarından daha az toksik gibi görünmektedir. Bununla birlikte telomeraz aktivitesi bulunan bazı somatik hücreler bu tedaviden etkilenenlerdir. Ancak bu hücrelerde bulunan telomerin uzunluğu sayesinde zararlı etkiler en aza indirgenebilir. Bir başka sorun ise tümörden tümöre değişen telomer uzunluğu nedeniyle tedavi için uygun adayın bulunmasıdır.

Telomer ve telomeraz konusunda araştırma gerektiren oldukça önemli sorular hala gündemdedir. Söz gelimi, telomeraz komponentleri hangi genler tarafından kodlanmakta, telomerik RNA ve bağlı proteinleri hangi seviyede kontrol edilmekte, RNA ya da proteinlerin regulasyonu aktiviteye nasıl etki etmekte, intraselluler regulasyon nasıl gerçekleşmekte gibi. Ayrıca yaralanmadan sonra lokal hücreler ve inflamatuvar hücrelerde telomeraz aktivitesi, diyabetik ve diğer kronik yaralarda, yara iyileşmesi için gerekli olan hücrelerin proliferasyonunda telomerazın rol oynayıp oynamadığı iyi planlanmış deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya konmalıdır. Telomer ve telomeraz hakkında bugünkü bilgiler ışığında, yanıt bekleyen soruların aydınlığa

kavuşması kanser tanı ve tedavisi açısından önemli gelişmelere yol açacak, gecikmiş yara iyilemesinin açıklanmasında değerli ipuçları verecek gibi görünmektedir.

*Dr. Mustafa DEVECİ*  
*Gülhane Askeri Tıp Akademisi*  
*Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi*  
*Anabilim Dalı 06018 Etlik*  
*ANKARA*

#### KAYNAKLAR

1. Greider C.W., Blackburn E. H. : Telomeres, Telomerase and cancer. *Scien Am* Feb 1996; 92-97.
2. Zakian V.A. : Life and Canser without Telomerase. *Cell* 1997 Vol 91; 1-3.
3. Blasco M.A., Lee W.H., Hande M.P., Samper E., Lansdorp P.M., DePinho R.A., Greider C.W. : Telomere Shortening and Tumor Formation by Mouse cell lacking Telomerase RNA. *Cell* 1997 Vol 91 ; 25-34.
4. Dahse R., Feidler W., Ernst G. : Telomeres and Telomerase : Biological and Clinical Importance. *Clin Chem* 1997 43 :5; 708-714.
5. Bodnar A.G., Quелlette M., Frolkis M. et al. : Extension of Life-Span by Introduction of telomerase into Normal Human Cells. *Science* 1998 Vol 279 ; 34 -352.
6. Bickenbach J.K., Vormwald-Dogan V., Bachor C., Bleuel K., Schnapp G., Boukamp P. : Telomerase is Not an Epidermal Stem Cell Marker and is Downregulated by Calcium. *J Invest Dermatol* 1998 Vol 111 No 6 ; 1045-1052.
7. Ogoshi M., Le T., Shay W.J., Taylor R.S. : In situ Hybridization Analysis of the Expression of Human Telomerase RNA in Normal and Pathologic Conditions of the Skin. *J Invest Dermatol* 1998 Vol 110 No 5; 818 - 823.
8. Kim W.N., Wu F. : Advances in Quantification and Characterization of Telomerase Activity by the Telomeric Repeat Amplification Protocol ( TRAP ). *Nucleic Acids Research* 1997 Vol 25 No 13 ; 2595-2597.
9. Olovnikov A. : A theory of Margintomy. The Incomplete Copying of Template margin in enzymatic synthesis of Polynucleotids, and Biological Significance of the Phenomenon. *J Theor Biol* 1973 41 ; 181-190.
10. Allsopp R., Vaziri H., Patterson C. et al. : Telomere Length Predicts Replicative Capacity of Human Fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 89 ; 10114 -8.
11. Counter C., Avillion A., LeFevre C., Greider C. : Telomere Shortening Associated with Chromosome Instability is Arrested in Immortal Cells Which Express Telomerase Activity. *EMBO J* 1992 11 ; 1921-9.
12. Wrigth W., Shay J. : Time, Telomerase and Tumors. Is Cellular Senescence more than an Anticancer Mechanism? *Trends Cell Biol* 1995 5 ; 293-7.
13. Murnane J., Sabatier L., Marder B. : Telomerase Dynamics in an Immortal Cell Line. *EMBO J* 1994 13 ; 4953- 62.
14. Lindsey J., McGill N., Lindsey L., Green D., Cooke H. : In vivo Loss of Telomeric Repeats with in Human. *Mutat Res* 1991 256 ; 45-8.
15. Kruk P., Rampino N., Bohr V. : DNA Damage and Repair in Telomerase. Relation to Aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 92 ; 258-262.
16. Odagiri E., Kanda N., Jibiki K. et al. : Reduction of Telomeric Length and c-erbB-2 Gene Amplification in Human Breast Cancer, Fibroadenoma and Gynecomastia. *Cancer* 1994 73 ; 2978-84.
17. Rhyu M. : Telomeres, Telomerase, Immortality. *J Natl Cancer Inst* 1995 87 ; 885-94.
18. Sommerfield H.J., Meeker A., Piatyszek M. et al. : Telomerase Activity. A Prevalent Marker of Malignant Human Prostate Tissue. *Cancer Res* 1996 56 ; 218 - 55
19. Hiyama E., Yokohama T., Tatsumoto N., et al: Telomerase Activity in Gastric Cancer. *Cancer* 1995;55 ; 3258-62.