

Telomeras enzim eksikliğinin tedavisinde yeni yaklaşımlar

Prof. Dr. Fatma İnanç Tolun

08.11.2013 / Kahramanmaraş

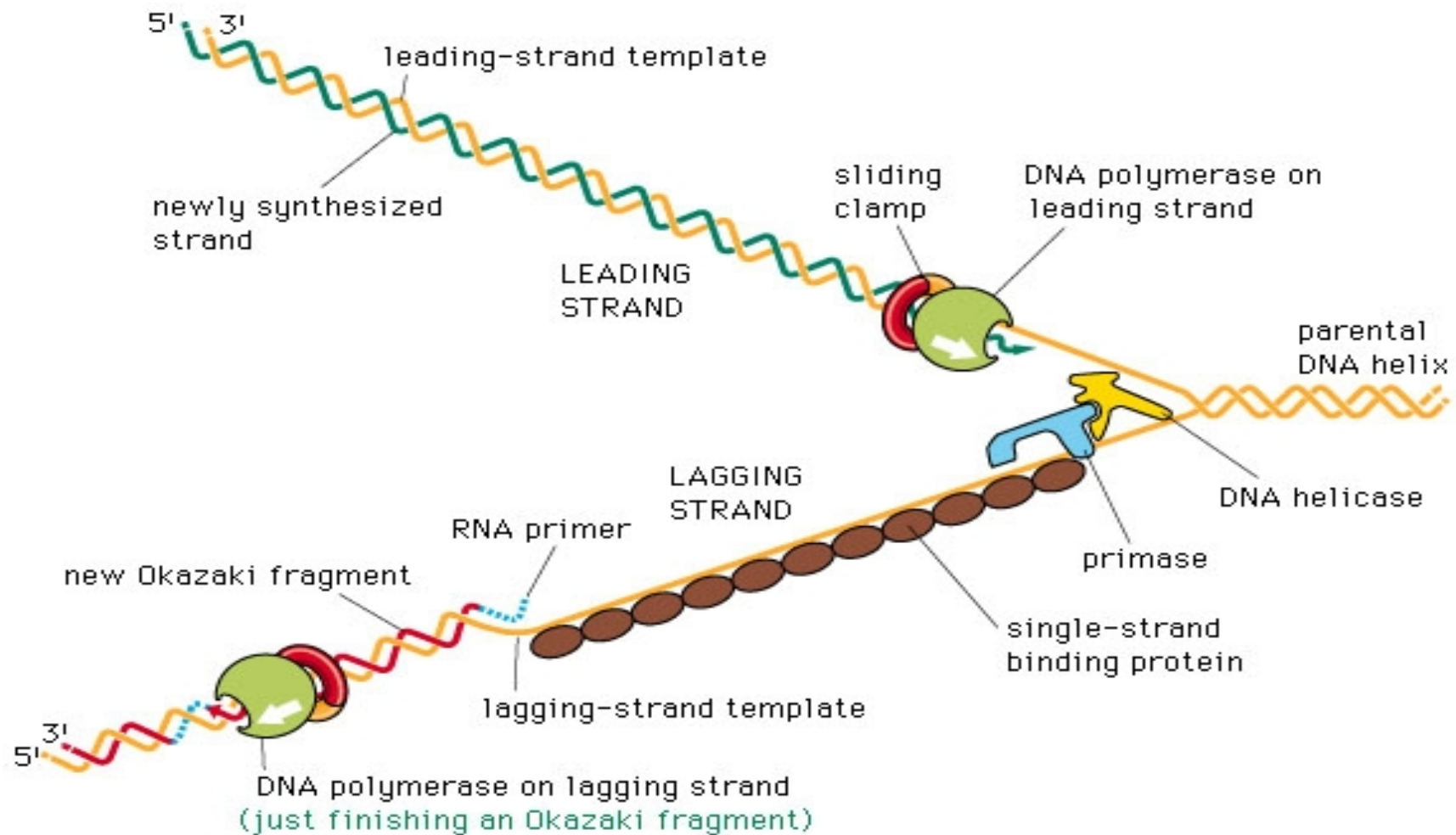
Sunum Akışı

- DNA replikasyonu
- Telomer
- Telomeraz
- Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar
- Telomeraz eksikliğinde tedavi yaklaşımları

DNA replikasyonu (1)

- DNA polimeraz her bir iplikçiği kalıp olarak kullanılarak yeni DNA'yı sentezler
- DNA replikasyonu sadece 5' - 3' yönünde olur
- DNA polimeraz yeni bir nükleotid ekleyebilmek için 3' hidroksil grubuna ihtiyaç duyar

DNA replikasyonu (2)

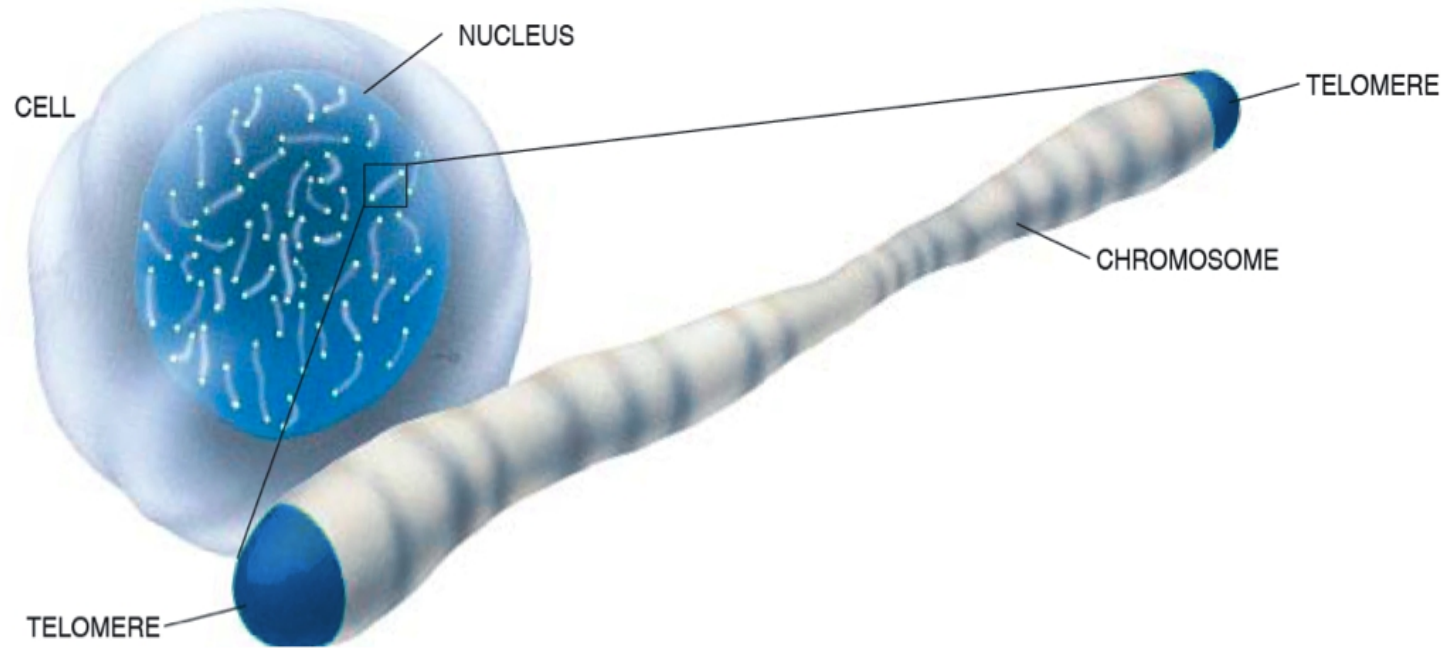


DNA replikasyonu (3)

- RNA primeri bir 3'-OH grubu oluşturur
- Okazaki fragmanları yapılır
- RNA primeri nükleazlar tarafından uzaklaştırılır
- RNA primerinin uzaklaştırılması ile bir boşluk oluşur
- Bu boşluk DNA polimeraz tarafından tamir edilemez
- Dolayısıyla kromozom, RNA primerinin boyu kadar kısalır

Telomerler (1)

- Ökaryotik kromozomların ucunda yer alan, kromozomların yapı ve fonksiyonlarının korunmasında önemli görevleri olan özelleşmiş genetik materyal

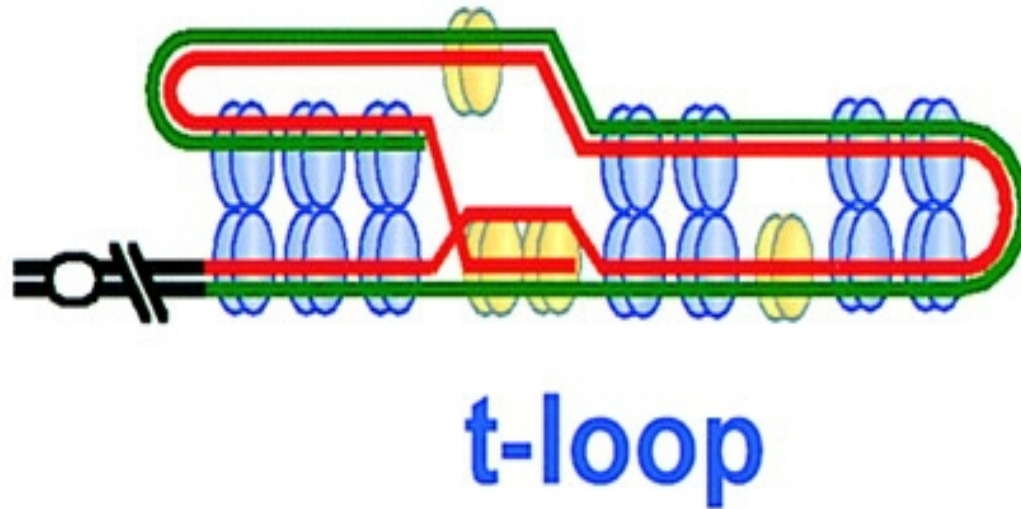


Telomerler (2)

- Çok sayıda tekrarlayan baz dizilerinden oluşur.
- İnsanda TTAGGG
- Kromozom son kısmını rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal durumlara karşı korur
- Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar

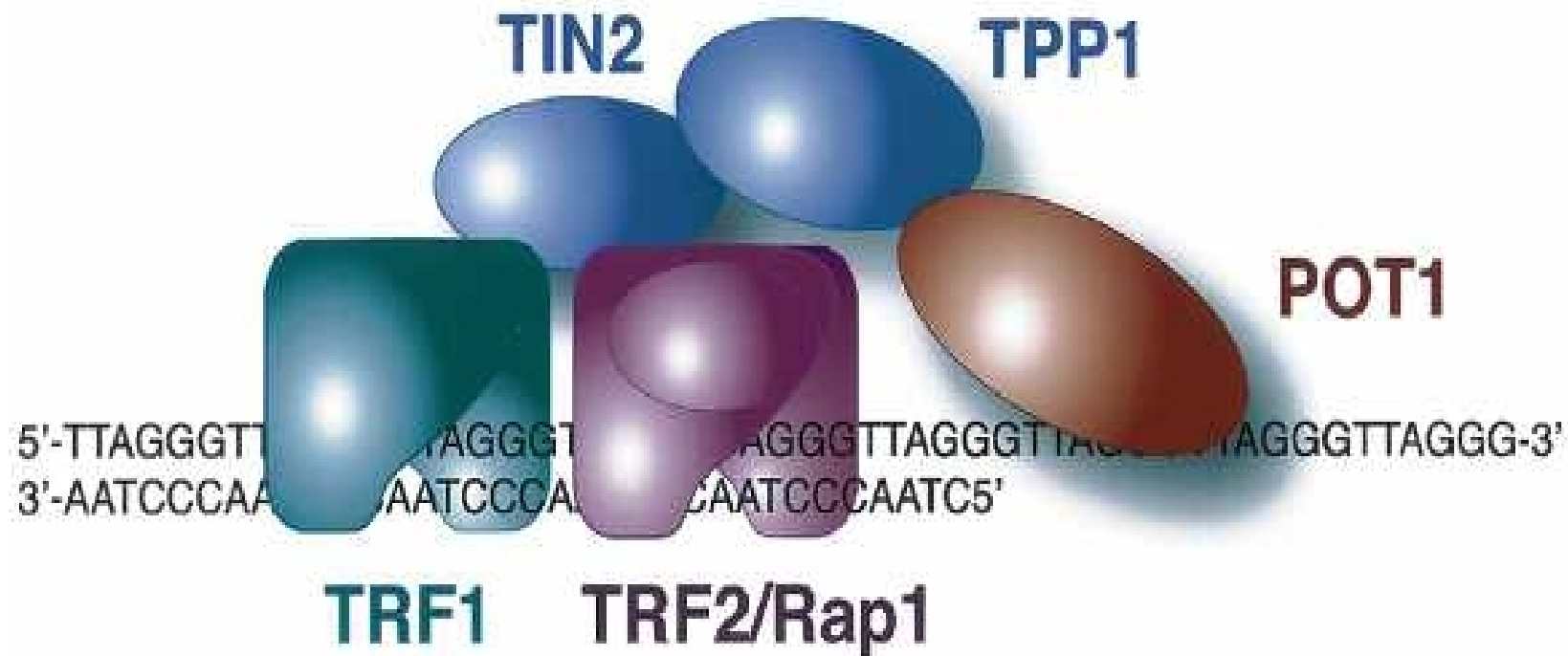
Telomerler (3)

- Telomerlerin kendi üzerine kıvrılmasıyla oluşturduğu t-loop yapısı telomer stabilitesini sağlar
- Guaninden zengin tek ilmek d-loop



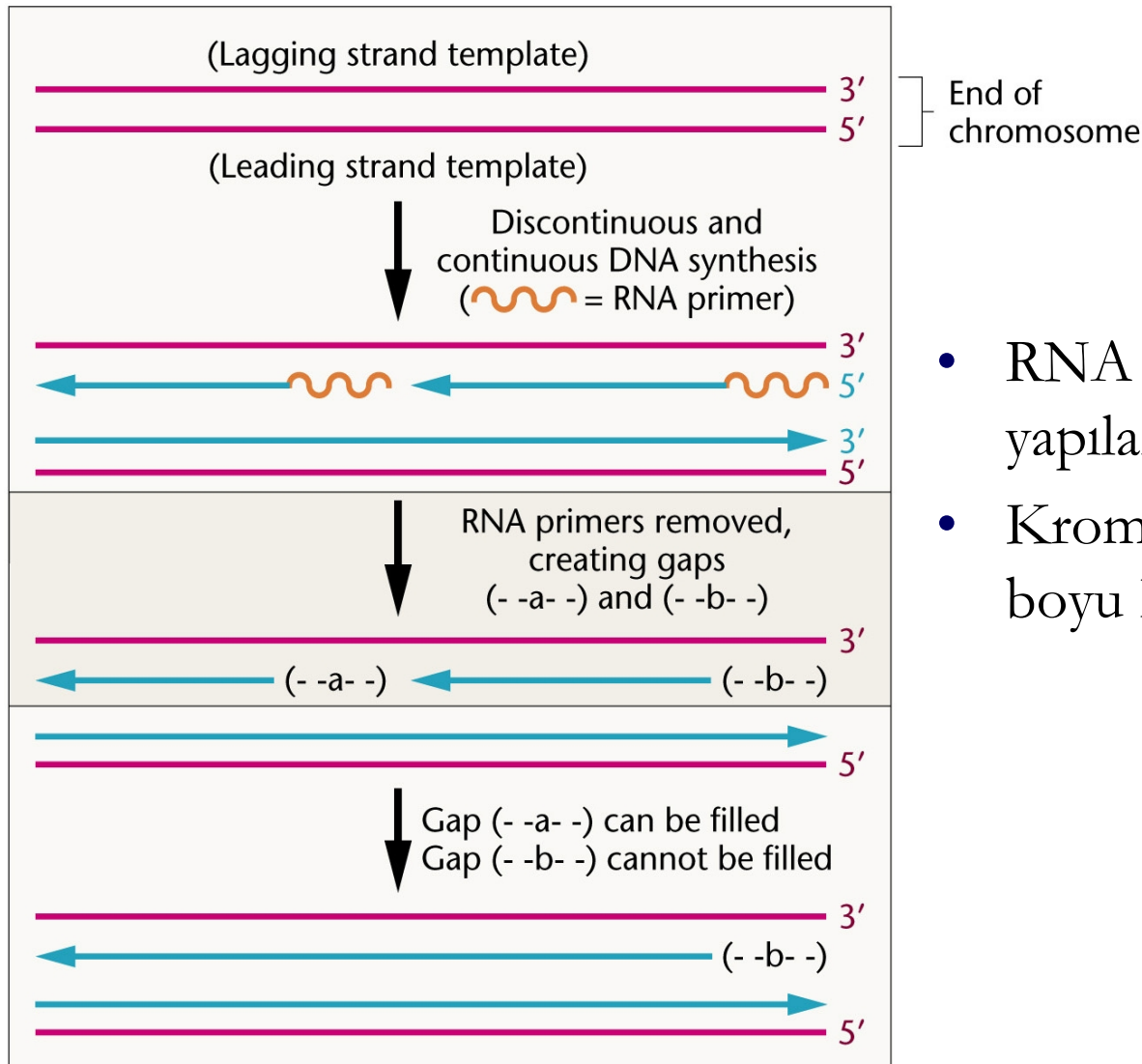
Telomerler (4)

Shelterin proteinleri



Shelterin proteinlerindeki artış telomeraz aktivitesini baskılar

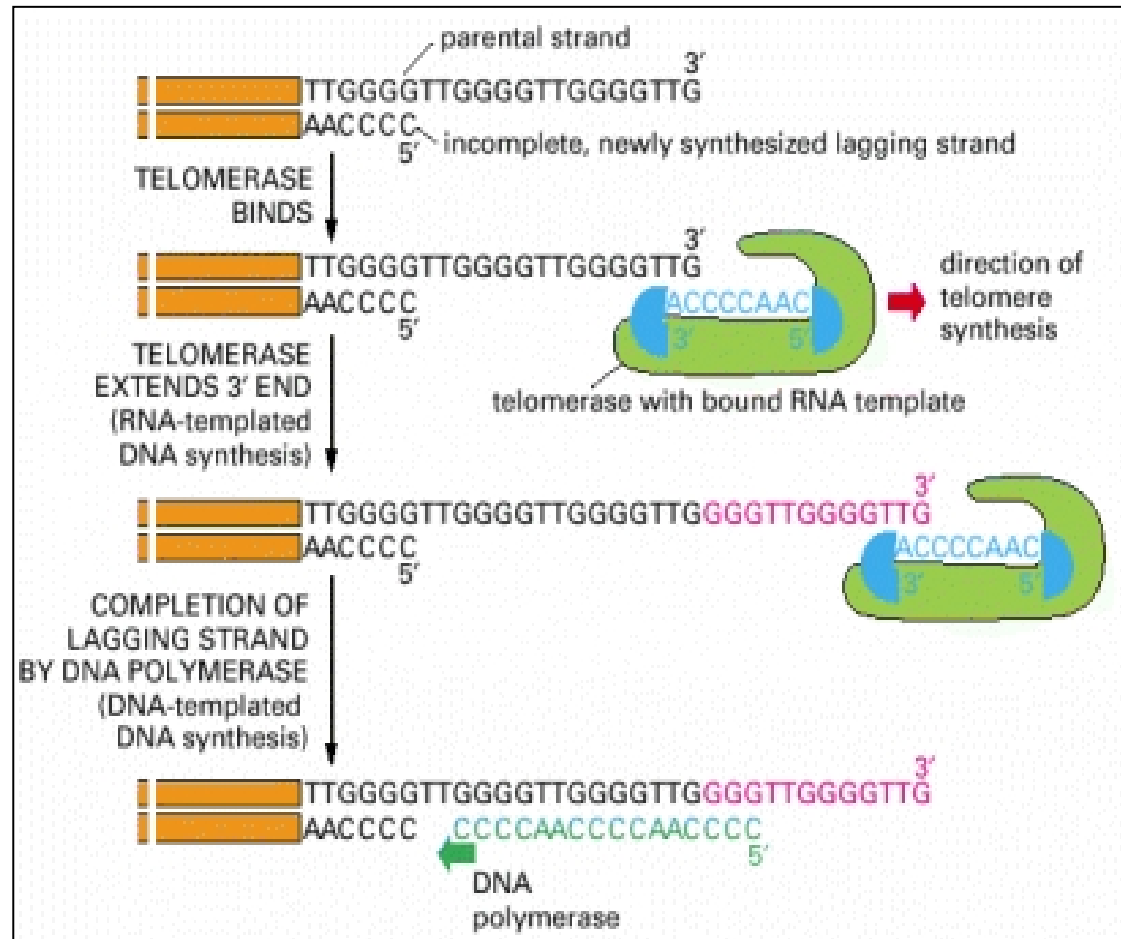
Replikasyon sonu problemi



- RNA uzaklaştırıldığında sentez yapılamaz
- Kromozom RNA primerinin boyu kadar kısalır

Replikasyon sonu problemi

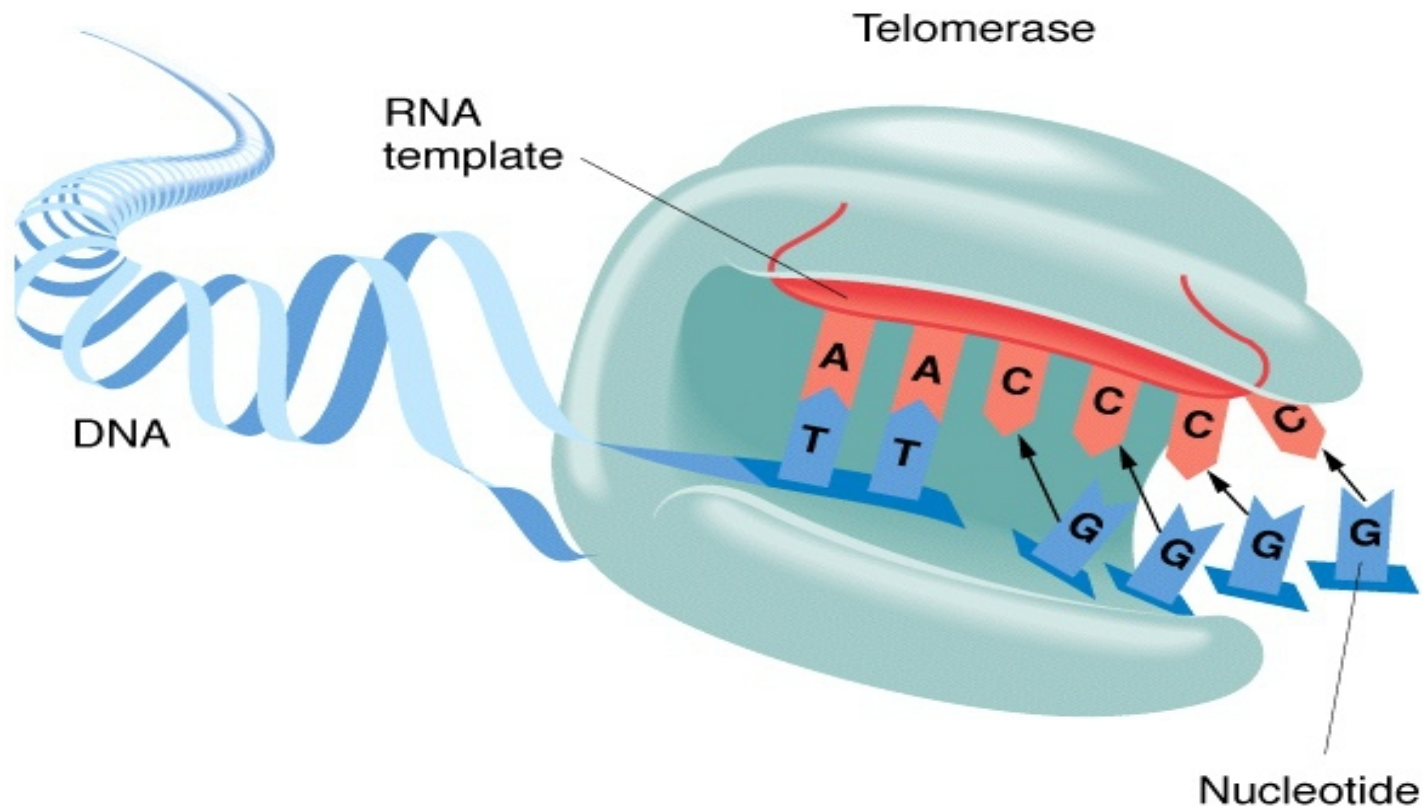
Replikasyon sonu
problemi;
Telomeraz enzimi
tarafından çözülebilir



Telomeraz (1)

- **Telomeraz**

- Telomerlerin sentezinden sorumlu ribon ükleoprotein yapıda özel bir DNA polimeraz

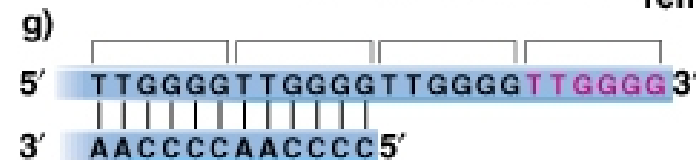
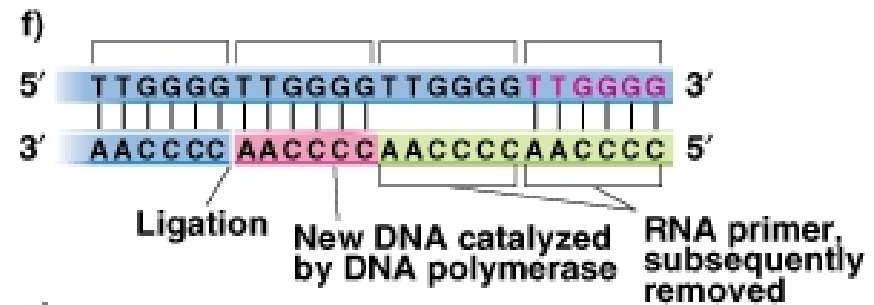
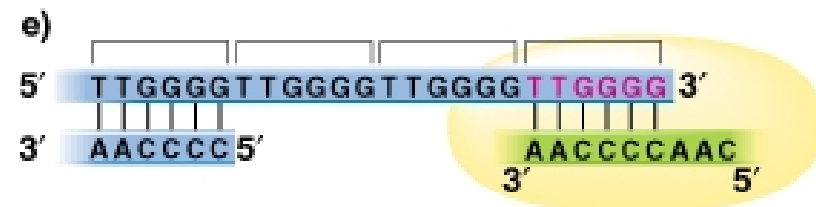
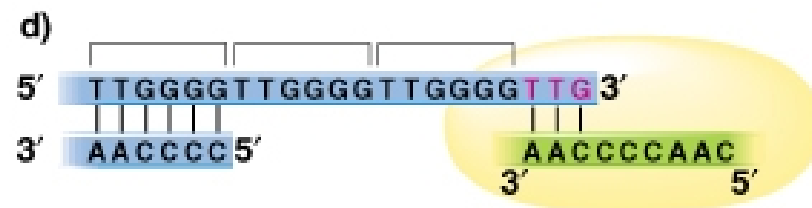
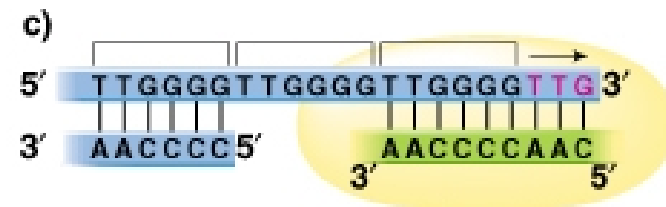
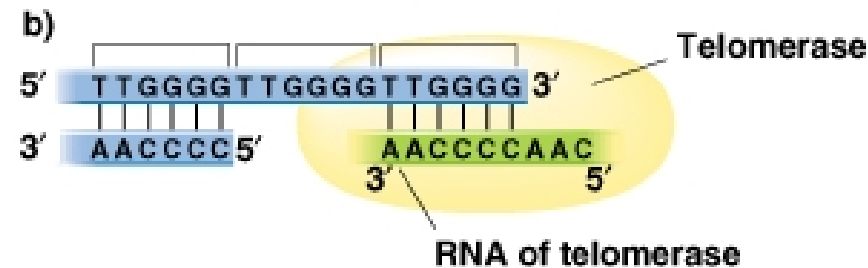
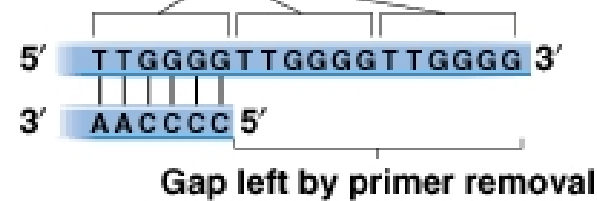


Telomeras (2)

- Embriyoner dönemde tüm hücrelerde aktif
- Normalde insan somatik hücrelerinde baskılanmış
- Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda bulunur
- Bir çok insan kanser hücresinde yeniden aktive olur

Telomerase (3)

a) Telomere repeat



Telomeraz (4)

- Telomeraz başlıca üç kısımdan oluşur:

- 1-RNA alt ünitesi (hTR)

- 2-Telomeraz revers transkriptaz (hTERT)

- 3-Telomerazla ilişkili protein (TP1)

Telomeraz (5)

- hTR ünitesi telomer sentezi için kalıp oluşturur.
- 3'-AUCCCAAUC-5'
- hTERT enzimin katalitik aktivitesinden sorumludur.
- hTERT gen transkripsiyonunun telomeraz enzim aktivitesini düzenlediği hakkında bulgular mevcuttur

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (1)

Telomer kaybı;

- Hücre yaşlanması,
- Azalmış doku rejenerasyonu,
- Dokularda yapı ve fonksiyon kaybı ile ilişkili

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (2)

Telomeraz eksikliği;

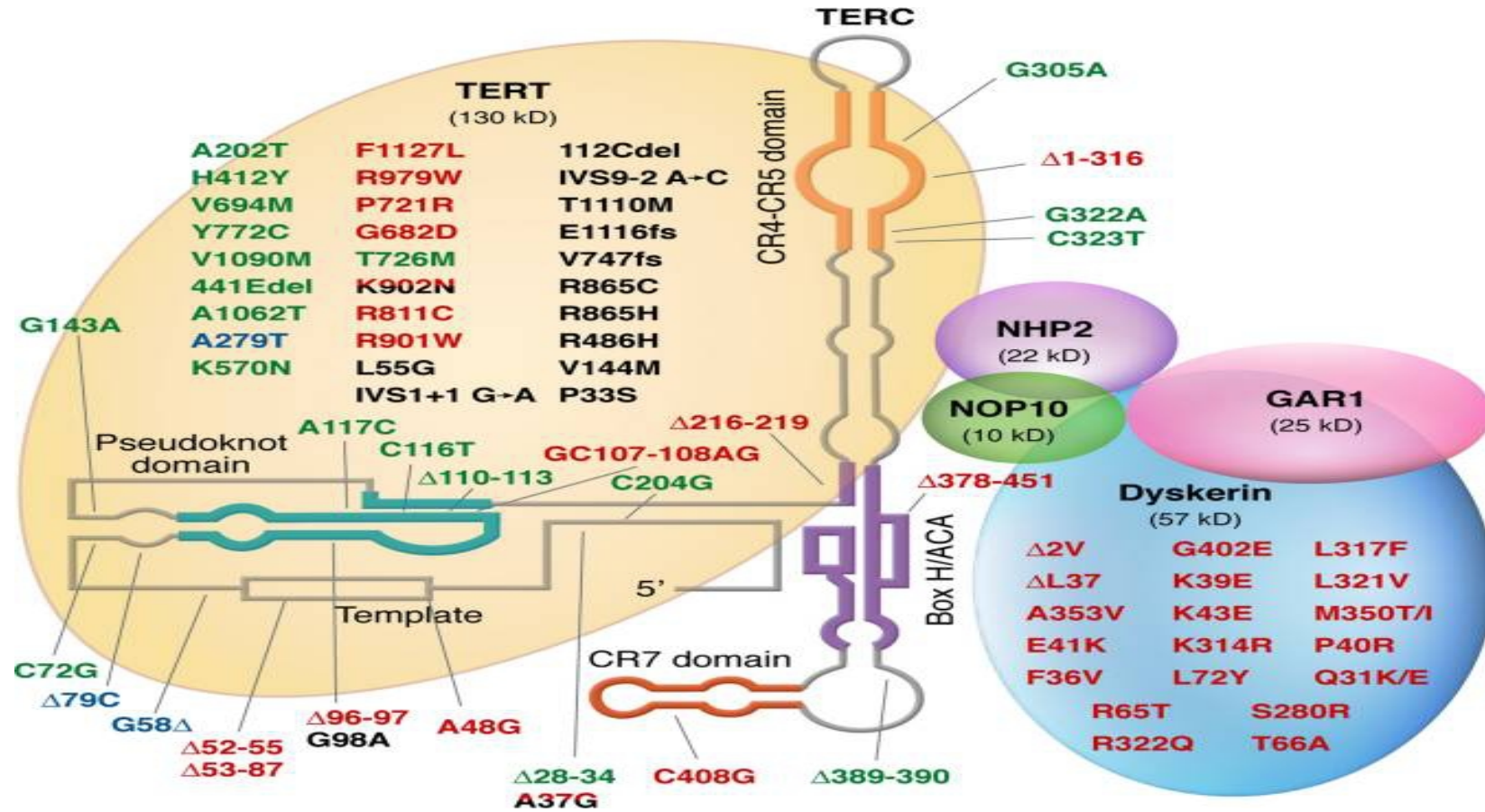
- Doğuştan mutasyonlar (diskeratozis kongenita, idiopatik pulmoner fibrozis, kemik iliği yetmezliği sendromları)
- Sonradan edinilmiş (HIV enfeksiyonu)

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (3)

Telomer Sendrom hastalıkları

- Kardiyovasküler
- Kanser
- COPD
- Dejeneratif disk hastalığı
- Alzheimer
- Osteoartrit
- Romatoid artrit
- Osteoporoz
- Genel immünite
- Deri yaşlanması
- Maküler dejenerasyon
- Karaciğer sirozu
- Muskuler distrofi
- Hücre – doku transplantasyonu
- Aids
- Progeria
- Diskeratozis konjenita
- Idiopatik pulmoner fibrozis
- Cri Du Chat sendromu
- Down sendromu
- Fanconi anemisi
- Tüberoskleroz
- Werner sendromu
- Yaşlanma vs.

Telomeraz kompleks gen mutasyonları ve hastalıklar



Yeşil: edinsel aplastik anemi

Kırmızı: diskertozis konjenita

Siyah: pulmoner fibrozis

Mavi: polimorfizm

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (4)

Diskeratozis kongenita (1)

- DKC'nin X'e bağlı resesif formda DKC1 mutasyonu
- Otozomal dominant formda TERC veya TERT mutasyonu
- Otozomal resesif formda Nola3 mutasyonu

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (5)

Diskeratozis kongenita (2)

- Cilt pigmentasyonu, tırnak bozuklukları ve ağızda lökoplaki
- 10-30 yaş
- % 80'inde kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi)
- Ölüm sebebi kemik iliği yetmezliği, akciğer hastalıkları ve kanser

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (6)

İdiyopatik pulmoner fibrozis

- TERC ve TERT gen mutasyonları
- %0,5-2,2 si ailesel
- % 20 si otozomal dominant
- > 40 yaş
- Skar oluşumu, fonksiyon testlerinde bozulma, ölüm

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (7)

Kemik iliği yetmezliği;

- Otozomal dominant veya resesif
- TERC ve TERT gen mutasyonları
- Somatik anomaliler
- Tüm yaşlar

Telomeraz eksikliğinde görülen hastalıklar (8)

Karaciğer hastalığı;

- TERC veya TERT gen mutasyonu
- Fibrozis, nodüler rejeneratif hiperplazi, portal hipertansiyon
- Kemik iliği transplantasyonu sonrası
- Siroz

Telomeraz eksikliğinde tedavi yaklaşımları (1)

Hematopoetik hastalıklar;

- Hematopoetik hücre transplantasyonu
- Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen in dyskeratosis congenita

AC Dietz, et al. Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 98–104.

- Telomere elongation in induced pluripotent stem cells from dyskeratosis congenita patients.

Agarwal S, et al. Nature. 2010; 464:292–296.

Telomeraz eksikliğinde tedavi yaklaşımları (2)

Hormonlar ve bazı büyüme faktörleri;

- Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells.

Calado

RT, et al. Blood, 2009 Sep 10;114(11):2236-43.

- Hormones and growth factors regulate telomerase activity in ageing and cancer.

Bayne S, Liu JP Mol Cell Endocrinol. 2005 Aug 30;240(1-2):11-22.

Farmakolojik telomeraz aktivatörleri

- *Astragalus membranaceus* kökü
- TA-65, TAT2, HTA ve Astragalosid IV ekstraktları



Eve Gidecek Mesajlar

- Telomerez hayati öneme sahip, tüm fonksiyonları henüz bilinmeyen bir enzimdir
- Eksikliğinde bir çok hastalık ileri sürülmüştür!
- Tedavi henüz net tanımlanamamıştır
- İleri çalışmalarla daha net bir fikir oluşacaktır



Sabrınız için teşekkürler