

Reglering av telomeras kan bota cancer

Halgord Abdulla Hassan

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

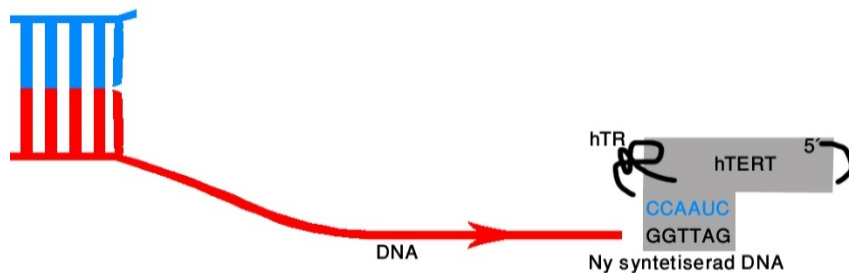
Celldelning i normala, diploida, celler leder till kromosomförkortning. Varje gång cellerna delar sig, en del av telomeriskt DNA (kromosomändar) försvinner och tillslut finns det inte tillräckligt med telomerer för att skydda kromosomerna från degenerering.

Kromosomförkortningen leder till att cellerna blir ostabila och övergår i cellåldrande och slutligen begår de en programmerad självdöd.

För att undvika dessa processer kan cancerceller med hjälp av enzymet telomeras förlänga åter kromosomändarna efter celldelningen (se fig. 1), vilket gör att cellerna blir odödliga. Telomeras är väldigt aktiv i de flesta cancercellerna men dess aktivitet är nästa obefintlig i normala celler.

Telomeras regleras i normala celler via en flera transkriptionsfaktorer såsom, c-Myc, p53 och Sp1. Regleringen sker även epigenetiskt då metylering och acetylering är väldigt vanliga i kromosomala sammanhang.

Frågan är; om man nedreglerar enzymet telomeras i cancerceller, kan tumören dö ut?



Figur 1. Enzymet telomeras tillsätter nya nukleotider till en förkortad kromosom och åter-förlänger den. Enzymet känner igen den förkortade DNA-strängens ände, och med hjälp av mallen som finns i RNA- subenheten förlängs den till längden av syster strängen.

Telomeras

hTERT som framställdes för första gången ur ciliaten *Euplotes aediculatus* har en viktig funktion i telomerlängd upprätthållningen.

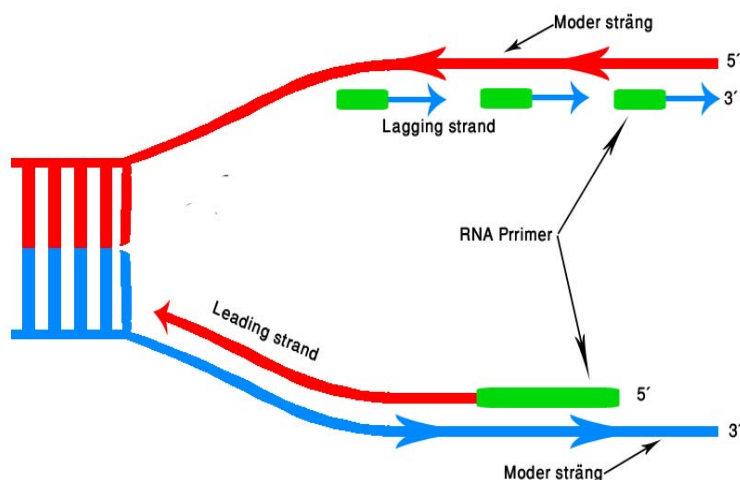
Enzymet telomeras, i människoceller, består av två delar; en human RNA- subenhet (hTR) och en katalytiskt humant telomeras omvänt transkriptas (hTERT), där RNA- subenheten fungerar som en ny mall för nya telomersegment och producerar en 451 nukleotider lång sekvens vid sin 3'ände. hTR innehåller fyra funktionella enheter som är essentiella för

ansamlig av hTR och telomerasaktiviteten och interagerar med ett antal proteiner, till exempel TEP1 som är inblandat i protein- protein interagering, för att hålla sig funktionellt. Enzymet telomeras har en väldigt högt aktivitet i cancerceller och i odifferentierade celler. Enzymets höga aktivitet i cancerceller leder till okontrollerad cellproliferering och därmed bidrar enzymet stort till bildning av tumörer. I normala celler har enzymet telomeras ingen aktivitet, vilket gör att cellerna kan dela sig mellan 60-80 gånger för att sedan gå i apoptos på grund av DNA- degenerering.

Hur uppstår kromosomförkortningen?

Förkortning av kromosomen uppstår på leading strand då den första tillsatta RNA- primren vid 5'ändan tas bort och inte replikeras (se fig. 2), vilket leder till producering av en dottersträng som är kortare än modersträngen. När dottersträngen i sin tur replikeras bildas en kortare DNA- dubbelhelix i nästa cellgeneration.

Enzymet helikas öppnar DNA- dubbelhelixen, därefter påbörjas replikationen från 5'ändan till 3'ändan med hjälp av enzymet DNA-primas och enzymet DNA-polymeras. Enzymet DNA-primas bildar en primer och från primern binds ny nukleotider som bygger dottersträngen. Ledar strängen (leading strand) replikeras med hjälp av den komplementära RNA-primren som går från 5'till 3' med hjälp av DNA- polymeras och DNA- ligas, däremot den eftersläpande strängen (lagging strand) replikeras från 3'till 5' då okazaki fragment bildas och läggs ihop av enzymet DNA- ligas.



Figur 2. Båda dubbel- helixarna öppnas under DNA- replikation. Lagging strängen (överst) syntesen görs med hjälp av RNA- primer (gröna fyrkanter) lagda som ett intervall. Syntesen av ledar-strängen (nederst) initieras av RNA- primer, som tas bort när strängen syntetiserats klart.

Cancerceller kan undvika detta "problem" genom olika processer som till exempel att återaktivera enzymet telomeras, då telomererna förkortats, genom att bevara cellens förmåga att uttrycka telomeras och förstärka den. Telomeras känner igen den förkortade telomerens sekvens och tillsätter rätt nukleotid till rätt plats. Till en början sker nukleotid tillsättningen i hög grad för att sedan avta. Detta sker via en så kallad "negative feedback", då den hastiga förlängningen ökar bindnings platser för olika proteiner som saktar ned och slutligen inhiberar förlängningen.

Reglering av telomerasaktivitet

Telomerasaktivitets reglering sker vid olika processer i den humana cellcykeln, såsom vid transkription, mRNA splitsning, modifiering av hTR och hTERT. Telomerasaktivitet, under vävnadsutveckling och homeostas, är anpassat genom fysiologiska förhållanden, såsom cellväxt-relaterad reglering och celldifferentiering.

Normala celler undertrycker telomerasaktiviteten transkriptionellt, men i cancerceller är det åter aktiverat. Många transkriptionsfaktorer är inblandade i telomerasaktiveringen, till exempel c-Myc, p53 och Sp1. Dessa faktorer kan uppreglera telomerasaktiviteten eller nedreglera den med hjälp av andra transkriptionsfaktorer via en så kallade negative feedback.

Andra extracellulära faktorer, såsom UV-strålning och viruset HPV-16E6, kan aktivera enzymet.

Telomerasaktiviteten kan också regleras epigenetiskt. Via metylering eller acetylering nedstytas vissa gener eller genprodukter som är essentiella för telomerasets funktion. Telomererna är väldigt rika på CG som kan metyleras lätt, vilket leder till strukturförändring hos telomererna som gör att enzymet telomeras inte känner igen deras sekvens. Detta leder till att RNA- subenheten, som innehåller mallen för nya telomersekvens, inte kan tillsätta nya nukleotider, och på sätt förlängs telomererna inte.

Diskussion

Enzymet telomeras är en av de största faktorerna som bidrar till bildning av tumörer. I normala celler är dess aktivitet väldigt nedtryckt och enzymets aktivitet är nästan obefintlig. I cancerceller, däremot, är enzymets aktivitet väldigt hög. Cancerceller har förmågan att återaktivera cellens egen förmåga att producera enzymet telomeras.

Telomeras förlänger kromosomer som har förkortats under celldelningen. Detta sker i en process där många andra enzymer och proteiner är inblandade.

Jag måste också påpeka att cancer inte uppstår endast genom aktivering av enzymet telomeras, utan många andra faktorer måste instämma. Då en tumör bildas måste den få tillgång till näring och blodtillförsel. Cancerceller lyckas bilda nya blodkärl via en komplicerad process och därför är de överlevare.

Mer information

Halgord Abdulla Hassan, 2009, Telomeras -funktion och reglering.

<http://nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1214>