



Derleme | Review

MEME KANSERİNDE TELOMER UZUNLUĞU VE ÖNEMİ

TELOMERE LENGTH IN BREAST CANCER AND IMPORTANCE

  Ebubekir Dirican^{1*}

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye.



ÖZ

Meme kanseri kadınlar arasında kanserden ölümlerin en sık görüldüğü ve her yıl tüm dünya genelinde yaklaşık 1.67 milyon yeni vakanın beklendiği ciddi bir sağlık sorunu olarak günümüzde önem taşımaktadır. Meme kanserine yol açan faktörlerin belirlenmesi ve doğru tanımlanması tanı ve tedavinin yanı sıra prognoz açısından da önemli olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda meme kanserinin moleküler mekanizmaları arasında telomer uzunluğunun da önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Telomerler telomeraz aktivitesiyle kromozom uçlarını hasara karşı korur ve her hücre bölünmesi sırasında kısalır. Fakat hangi kanser tipinde nasıl bir etkisi olduğu veya telomer uzunluğunun tam bir profili şimdiye kadar gösterilememiştir. Bu yüzden hangi kanser türünde telomerin kısaldığı veya hangi kanser türünde uzunluğunun değişmediği hala netlik kazanmamıştır. Ancak literatürdeki verilere göre birçok insan kanser türünde telomer uzunluğunun aktif olduğu ve telomerazın yukarı regülasyon (up-regüle) özellik gösterdiği belirlenmiştir. Bu mekanizmanın anlaşılabilmesi için telomer uzunluğuna etki eden önemli moleküller/genlerin de tanımlanması gerekmektedir. Yapılmış çalışmalardaki bilgiler bize telomerin kanserleşme sürecinde etkin rol alabileceğine dair ipuçlarını göstermektedir. Biz de bu derlemede telomer uzunluğunun meme kanserindeki önemini yapılmış çalışmalarla özetleyerek ortaya koymayı amaçladık. Telomer uzunluğu (kısalma/uzama) ve telomeraz enzim aktivitesinin (yüksek/düşük) kansere özgü profilinin ortaya konması meme kanser tanı ve tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Telomer ve meme kanseri ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara bu derlemenin ışık tutacağına inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, telomer uzunluğu, telomeraz, D-loop, T-loop

ABSTRACT

Breast cancer, which is the most common type of cancer that causes death among women, is a severe health problem, and each year around 1.67 million new cases are estimated worldwide. It is known that identification and proper definition of the factors that cause breast cancer are important for prognosis as well as diagnosis and treatment. Recent studies have shown that telomere length plays a significant role in the molecular mechanisms of breast cancer. Telomeres protect the chromosome ends against damage by telomerase activity and shorten during each cell division. However, the possible scale of its impacts on different types of cancer or a complete profile of telomere length has not been shown so far. Therefore, it is still unclear in which cancer type the telomere shortens or in which cancer type its length does not change. However, according to the data in the literature, telomere length is active, and telomerase is up-regulated in many human cancer types. In order to understand this mechanism, it is necessary to identify essential molecules/genes that affect telomere length. The information obtained from the current studies shows us that the telomere may play an active role in the cancer process. In this review, we aimed to summarize the importance of telomere length in breast cancer through current studies. We suggest that building up a cancer-specific profile of telomere length (shortening/elongation) and enzyme activity of telomerase (high/low) can be a guide for the diagnosis and treatment of breast cancer. We believe that this review will shed light on future studies on telomere and breast cancer.

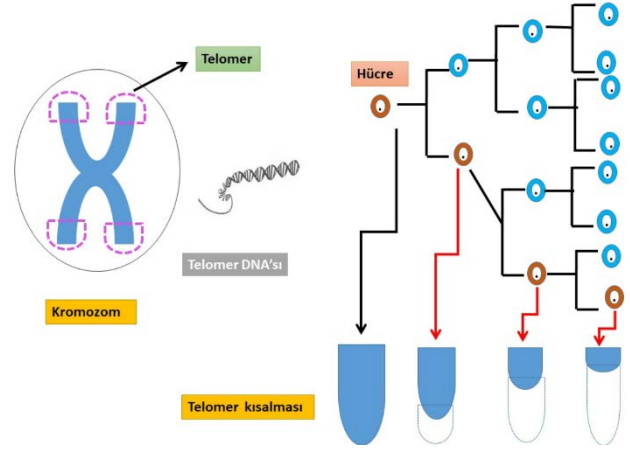
Keywords: Breast cancer, telomere length, telomerase, D-loop, T-loop

Giriş

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür.¹ Son yıllarda meme kanserinin tanısı ve tedavisinde çok sayıda moleküler çalışma yayınlanmıştır. Özellikle genetik ve epigenetik mekanizmalar üzerinden meme kanserinin sebeplerine yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Literatüre baktığımızda, bu çalışmaların başında mutasyon taraması, metilasyon ve gen ekspresyon çalışmaları ile polimorfizme dayalı aday gen çalışmalarının yoğunlukta olduğu görülmektedir. Son on yıldır, bunlar arasında özellikle telomer uzunluğunun kanserdeki önemi hakkında yapılan araştırmalar popülerlik kazanmış durumdadır. Telomer ve telomeraz enziminin insanda kanser başlangıcı ve gelişiminde rol alıp almadıkları uzun süredir araştırılmaktadır. Telomer TTAGGG hekzo-nükleotit tekrarlarından oluşan bir nükleoprotein kompleksidir ve normal şartlarda kromozom uçlarını stabilize etmektedir. Fakat kanser gelişimi sırasında telomerin fonksiyon kaybı yaşadığı ve genomik kararsızlıkla birçok mekanizmanın devreye girdiği düşünülmektedir. İnsanlarda görülen kanser türlerinin birçoğunda telomerazın aktif olduğu ve bir kısmında ise alternatif telomer uzunluğu mekanizması (ALT) ile telomer uzunluğunun korunduğu bilinmektedir. Bu derlemede, güncel bilgiler ışığında telomer uzunluğu veya telomeraz aktivitesinin ölçümünün meme kanseri tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceğini yapılmış çalışmalarla anlatmayı hedefledik. Böylece çalışmamız gelecekte meme kanserinde telomerin fonksiyon bozukluklarının araştırılmasına ışık tutacağı düşünülmektedir. Ayrıca telomerin fonksiyon bozukluklarına sebep olan belirteçlerinin bulunması ve tanımlanmasının klinik uygulamalar için yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

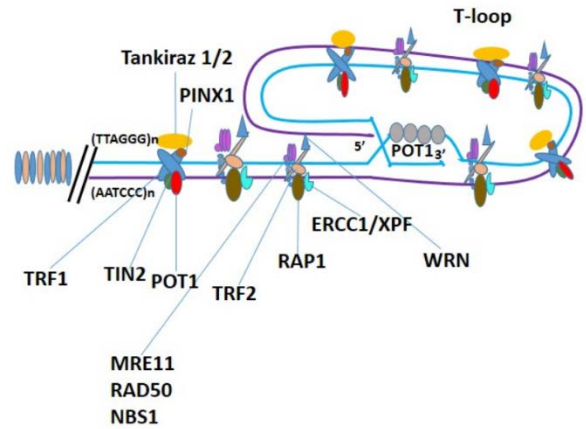
Telomer Yapısı ve İşlevleri

Telomer kavramı ilk kez 1930'lu yıllarda bilime kazandırılmıştır. *Drosophila melanogaster* ve *Zea mays*'lar üzerine yapılan çalışmalarda X ışınlarıyla muamele edildikten sonra yapı değişiklikleri incelenmiş ve kromozomların uçlarında kararlı bir yapı olarak keşfedilmiştir. Telomerler ökaryot kromozom uçlarında peşpeşe dizilmiş TTAGGG tekrarlarından oluşan bir ribonükleoprotein komplekstir ve heterokromatik bölgelerden oluşmaktadır. Telomerler kanser, senesens ve genomik kararsızlık sırasında genomun bütünlüğünün korunması için gereklidir.² Telomer DNA'sı normal somatik hücrelerde her hücre bölünmesinde 40-200 baz çifti ve senesenste ise 5-8 kb kadar kısalmır (Şekil 1).³ Telomer yapısı shelterin kompleks ve T-loop'tan oluşmaktadır.⁴ 'Shelterin', telomerik tekrara bağlanan faktörler (TRF1 ve TRF2) ile telomerleri koruyan faktör 1 (POT1), TRF1-etkileşimli nüklear faktor 2 (TIN2), TIN2-, POT1-etkileşimli nüklear protein 1 (TPP1), baskılayıcı ve aktivatör protein 1 (RAP1)'den oluşan bir protein kompleksidir.⁵ Shelterin kompleksi sadece kromozom uçlarında bulunur ve bu kompleks TTAGGG tanıma kıvrımı içerdiği için sadece telomer için fonksiyoneldir.



Şekil 1. Telomerin hücre bölünmesi sırasında kısılması

Bu kompleks DNA çift iplik kırıklarında telomer kısılması kritik noktaya ulaştığında kendini senesensten koruma özelliği gösterir.⁶ Ayrıca telomer ilmek (T-ilmek) oluşumunda telomeri meydana gelebilecek DNA hasarından korur.⁷ Sonuç olarak 'shelterin' proteinlerin yokluğu genomik kararsızlıkla kromozomların uç uca füzyon gelişimine neden olur.⁸ Ayrıca, telomerlerin DNA çift iplik kırıklarının onarımında görevli enzimlerin bloke edilmesi için de kapalı kalması gerekmektedir (Şekil 2).⁹



Şekil 2. T-loop oluşumu (TRF1/2: TTAGGG tekrarları bağlama faktörü; TIN 2: TRF-nükleer etkileşim protein 2; POT 1: Telomer koruyucu faktör 1 (Protection of Telomeres); RAP 1: repressör aktivatör protein 1 (repressor-activator protein 1))

Bilim insanları telomerlerin işlevlerini araştırdıklarında ortak buldukları sonuçlardan biri, telomerlerin kromozom uçlarının tamamlanmasına olanak sağladığı ve diğeri ise bu kromozom uçlarının birbiriyle etkileşimine engel olmada rol aldıklarıydı. Yani bu uçların kromozomların rekombinasyon, yıkım veya füzyon olmalarını engelledikleri saptanmıştır. Telomeraz enzimleri telomerlerin sentezinde görev alan revers-transkriptazlar olarak bilinmektedir. Bu enzimler kromozomların uçlarının bütünlüğünü sağlamaya yardımcı olmaktadır. Bunun dışında telomerlerin homolog kromozomlar ile homolog olmayan kromozomlar arasındaki değişimleri tetiklediği gösterilmiştir. Telomerler ve telomerazlar arasındaki

etkileşimlerde görev alan telomerik proteinler tanımlanmıştır. Bu proteinlerin telomerin stabilitesinde ve telomerin uzunluğunun regülasyonunda görev aldıkları belirlenmiştir. Telomerin en önemli işlevinin DNA'nın ucunu kırıklardan korumak olduğunu bilmekteyiz, ama bunu nasıl yaptığı araştırıldığında T-ilmek (T-loop) yapısıyla gerçekleştirdiği belirlenmiştir. 'T-ilmek' ve yer değişim ilmeği olarak bilinen 'D-ilmek' yapı kavramları telomerin iplikler halinde sonlanmasından ortaya çıkmıştır. T-ilmek heksanükleotid dizilerin kement şeklindeilmek oluşturmasıyla meydana gelir. T-ilmekte G zengini (G kuyruğu) 3'tek iplikli TTAGGG dizisiyle sonlanır. Bu tek iplik çift iplikli telomerin içerisine girer ve telomer ipliklerinden birinin yerine geçerek yerdeğişim ilmeği D-ilmek yapısını oluşturur. Böylece D-ilmek 3 zincirden oluşur (Şekil 2). Telomer bu olayda T-ilmekte bulunan G ucunun D-loopa lokalizasyonunu sağlamış olur. Diğer yandan telomeraz enzimi doğrusal kromozom uçlarının replikasyon problemini çözmede önemli rol oynamaktadır. Çünkü normal ökaryotik kromozomların uçlarında replikasyon için gerekli olan 3'-5'OH grubu yer almamaktadır. Telomer DNA'sının sentezinde görevli olan telomeraz, telomerik tekrarların eklenmesini katalizlemektedir. Telomerazların kendilerine özgü RNA (TERC) ve ters transkriptaz enzimi proteini de (TERT) olduğu bilinmektedir. Ayrıca insanda TERT'in karşılığı olan hTERT, telomerazın sürekli aktif kalmasında role sahiptir. İnsanlarda telomerazın embriyonik germ hücrelerinde ve doku kök hücrelerinde aktif, somatik hücrelerde inaktif olduğu bilinmektedir. Bunların dışında tümör hücreleri ve ölümsüz hücre serilerinde de aktif olduğu gösterilmiştir.

Telomer Uzunluğu ve Meme Kanseri

Kanser hücrelerinin %85-90'ında Hayflick sınırını aşmak için telomeraz eksprese edilir.¹⁰ İlk kez Dr. Hayflick tarafından 1960'larda tanımlanan ve Hayflick sınırını dediğimiz şey; bir hücrenin kendi kendine en fazla 50-60 kez bölünebilmesi durumu olduğunu biliyoruz. Telomeraz ekspresyonu sıkı bir şekilde düzenlenir ve TERT core protein (çekirdek protein) altünite transkripsiyonel seviyede tutulmaya çalışılır. Ters transkriptaz enzimi proteini geninin promotor bölgesinde CAAT ve TATA elementleri bulunmadığında transkripsiyonel aktivasyon korunur. Fakat promotor analizleri TERT geninin dokuya özgü ekspresyon profili sergilediğini göstermiştir. Ama bunun işaretleri tam olarak bilinmemektedir.¹¹ İlginç bir şekilde TERT geni promotor elementlerinin kanserde bazı c-myc gibi faktörleri hedeflediği ve yeniden düzenlendiği gösterilmiştir.¹² Alternatif kırılma (splicing) mekanizması da TERT geni transkripsiyonunu düzenlemede önemli bir olaydır. Bu genin tam yukarı regülasyon (up-regüle) durumu TERT transkriptinin yüksek kopya sayıları göstermesine yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle kanserde bu gendeki mutasyon ve epigenetik değişikliklerin de telomerazın anormal aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir.¹³ Telomer kaybının bazı kanserlerde telomeraza bağlı-alternatif uzatma telomer yolağıyla kompanse edildiği gösterilmiştir. Son on yıldır telomer ve telomeraz enziminin temel biyolojisi ve kanserogenezin gelişimindeki rolü popüler araştırma

konusu olmuştur. Bu araştırmaların bir kısmı telomer telomerazın solid tümörlerdeki prognostik önemi ve hematolojik malignansideki rolü üzerine yapılmıştır. Bizde bu derlemede telomer uzunluğu ve/veya telomeraz enziminin seviyesinin ölçümünün meme tümörlerinde diagnostik belirteç olarak kullanılabileceğini, yapılmış çalışmalarla ortaya koymaya çalışacağız. Böylece tanı ve tedavide yeni uygulamaların ortaya çıkmasına ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Telomer uzunluğu ve meme kanseri üzerinde yapılan ilk çalışmalarda çoğunlukla invaziv meme karsinomalarında iyi huylu meme dokusundan daha fazla kısaldığı gösterilmiştir.⁷ Telomer uzunluğunun aktivasyonu kanser hücrelerinde yüksek dereceli (grade) hücrelerde daha fazla olduğu gösterilmiş ve kısa telomerlerin anöplodiyle ilişkili olduğu farklı hücre tiplerinde gösterilmiştir. Bu kısalığın %70 invaziv meme karsinomalarında olduğu saptanmıştır.¹⁴ Son zamanlardaki yapılan bir çalışmada telomer kısalmasının normal ve luminal tümör hücrelerinde belirlendiği fakat miyeloepitelyal veya fibroblast hücre popülasyonunda görülmediği ifade edilmiştir.¹⁵ Telomer kısalması meme kanserinde genomik değişiklikleri tetiklediği fakat bunların tam olarak her zaman bu şekilde ortaya konulamamasından dolayı belirteç olarak kabul edilemediği rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise postmenapozal kadınlarda periferik kan lenfositlerinde telomer uzunluğuyla meme kanser gelişim riski arasında herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir.¹⁶ Bu çalışmayı takip eden bir araştırmada ise lenfosit hücrelerinde telomer uzunluğunun anlamlı bir şekilde azaldığı, ama meme kanser gelişme riskinin ılımlı bir şekilde artış gösterdiği belirtilmiştir.¹⁷ Bir vaka kontrol çalışmasında ise 9. kromozomun p kolunda telomer uzunluğu kısalmasının meme kanser riskinin artmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir.¹⁸ Premenapozal kadınlarda 15p, 15q ve Xp kromozomlarda telomerlerin kısaldığı ve pre-menopoz kadınlarda meme kanser riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁹ *In vitro* çalışmalarda hTERT geninin invaziv olmayan hücre hatlarına transfeksiyonu sonrasında hücrelerin invazyon ve metastaz durumunun arttığı belirlenmiştir.²⁰ Bir başka çalışmada bu olayda matriks metalloproteinazların devreye girdiği saptanmıştır.²¹ Diğer bir çalışmada 52 meme kanser hastasının kan lökositlerinde kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPZR) ile telomer uzunluğu analiz edilmiştir. Elde ettikleri sonuçlarda T2N1M0 evresindeki hastalarda telomerin anlamlı şekilde kısa olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte HER2 (-) hastalarda ise telomerin uzun olduğu görülmüştür.²² Doksan beş meme kanseri hastasında kan lökositlerinde yapılan telomer uzunluğu analizinde telomer uzunluğunun mammografik dansiteyle korelasyon göstermediği saptanmıştır.²³ Başka bir çalışmada meme kanser hastalarında BRCA1/2 mutasyonlarının telomer homeostazisini bozduğu gösterilmiştir.²⁴ Meme kanser hastalarında telomerik cfDNA (hücre dışı DNA) seviyesi analiz edildiğinde anlamlı derecede azalış saptanmıştır ve bunun da telomer kısalmasıyla korele olduğu rapor edilmiştir.²⁵ Kısa telomer uzunluğunun üçlü negatif (ER, PR ve HER2'nin negatif

olması) ve HER2 (+) duktal karsinomayla ilişkili olduğu bilinmektedir. Başka bir çalışmada duktal karsinomada vakaların %85'inde telomer kısalması anormalliği olduğu ve bu anormalliğin invaziv lobüler karsinomadan daha fazla olduğu görülmüştür.²⁶ Kammori ve ark. meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada ise histolojik tiplerin tamamında normal epitelyal hücrelere göre kanser hücrelerinde telomerin önemli oranda kıaldığını belirlemişlerdir.²⁷ Ayrıca TNM evre III olan hastalarda anlamlı şekilde telomerin kıaldığı ve lenf nod metastaz ve vasküler invazyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve kanser gelişim derecesiyle bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Endojen γ -H2AX pozitif olan meme kanseri hücre hatlarında γ -H2AX'ün telomer kısalmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁸ Postmenopozal 392 hastada yapılmış ilginç bir çalışmada ise, fiziksel aktivite eksikliğiyle telomer kısalığı arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ve fiziksel aktivitenin meme kanser hastalarında yaşlanma ve sağkalımla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.²⁹ Levy ve ark. sağlıklı ve kanserli hastalarda telomer uzunluğu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.³⁰ Fakat telomeri meme kanser hastalarından alınan beyaz kan hücrelerinde incelediklerinde, sağlıklı ve over kanser hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğunu göstermişlerdir. Barwell ve ark. telomer uzunluğunun meme kanserine yakınlıkla bir ilişkisi olmadığını vurgulamışlardır.³¹ Gramatges ve ark. aile hikayesinde meme kanseri olan sağlıklı kişilerde telomerin meme kanseri olmayan sağlıklı bireylere kıyasla daha uzun olduğunu belirlemişlerdir.³² Duggan ve ark. yaptıkları çalışmada telomer kısalmasının meme kanser riskini ve mortalitesini arttırdığı ve kanda telomer uzunluğunun belirlenmesinin kanserin prognozunda önemli olabileceğini ifade etmişlerdir.³³ Martinez-Delgado ve ark. rapor ettikleri bir çalışmada ise telomer kısalmasını ER (-) tümörlerde belirlemişler ve bu kısalmanın yüksek apoptoz ile BRCA1-BRCA2 (pozitif) tümörlerle korele olduğunu göstermişlerdir.³⁴ Rha ve ark. 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada telomer uzunluğunun meme karsinomalarında normal meme dokusuna kıyasla daha kısa olduğunu göstermişlerdir.³⁵ Benzer sonuçları 2010 yılında Radpour ve ark. meme kanser dokusunda telomerin kısa olduğunu saptamışlardır.³⁶ Son olarak Zhou ve ark. tümöre komşu normal epitel hücrelerde telomer uzunluğu varyasyonunun meme kanseri lokal nüksetme belirleyiciliği için marker olabileceğini düşünmektedirler.³⁷

Telomer Uzunluğu ve Diğer Kanseller

Telomer uzunluğu meme kanseri dışında prostat, kolorektal kanser gibi birçok kanserde araştırma konusu olmuştur. Birçok vakada telomerde değişiklikler belirlenmesine karşın, tümör tipine özgü telomerde kısalma gibi değişiklikler tam olarak açıklanmış değildir. Fakat şimdiye kadar yapılmış çalışmaların sonuçlarına baktığımızda yumuşak doku sarkoma ve melanomlarda telomerin uzun olduğu, buna karşın kronik miyeloid lösemi ve kolorektal kanserde kıaldığı bildirilmiştir. Örneğin kolorektal kanserde yapılan bir çalışmada kanserli hücrenin telomerinin daha uzun olduğu belirlenmiş ve sağkalım durumlarının düşüklüğü dikkat çekmiştir.³⁸ Svenson ve

Roos periferik kan lenfositlerinde telomer uzunluğunun belirlenmesinin baş, boyun, böbrek, akciğer, özofagus ve deri kanserinde belirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır.³⁹ Başka bir çalışmada telomer kısalmasının gastrik kanser ve over adenokarsinom gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁴⁰ Buna karşın lökosit telomer uzunluğu durumunun ise Hodgkin dışı lenfomayla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁴¹ Fakat aynı çalışmada telomer uzunluğunun kolorektal karsinomayla bir ilişkisi belirlenememiştir. Prostat kanserinde yapılan bir çalışmada ise örneklerin %90'unda telomeraz pozitif ve normal dokularda ise telomerazın negatif olarak saptanmıştır.⁴² Akciğer kanserinde TERT geninin DNA kopya sayısı değişiklikleri analiz edilmiş ve önemli amplifikasyonlar ortaya konmuştur.⁴³ İnvaziv akciğer kanserinde ise TERC geninde genomik amplifikasyonları belirlenmiş ve bu durum kanser gelişimiyle bağdaştırılmıştır.⁴⁴ Bununla birlikte TERT polimorfizmlerinin akciğer, prostat, serviks ve pankreas kanseri gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır.⁴⁵ Bu polimorfizmlerin diaznozistik önemi olabileceği ve kanser gelişim riskinin belirlenmesinde faydalı olabileceği rapor edilmiştir. Bir başka araştırmada ise lökositlerdeki telomer kısalmasının kötü sağkalım ve nüks-serbest sağkalım durumuyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Zhang ve ark. telomer kısalmasının kronik lenfositik lösemi ve kolorektal kanserde zayıf prognozla ilişkili olduğunu, fakat özofagus kanserinde ölüm riskini azalttığını rapor etmişlerdir.⁴⁶ Bunlar dışında telomer uzunluğu, yaş ve kanser gelişimi arasında bir korelasyon da olabileceği belirtilmektedir. Ters transkriptaz enzimi proteini ekspresyonunun normal hücrelerde düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. Fakat germ hücrelerindeki insan tümörlerinin %90'unda yüksek seviyede olduğu ve telomeraz aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir.⁴⁷ Wentzsen ve ark. telomer kısalmasıyla kan ve yanak hücrelerinde kanser riskinin arttığını belirlemişlerdir.⁴⁸ Primer akciğer kanserinde TERT ekspresyonunun yüksek olduğu ve bu durumun hücre proliferasyonunu tetiklediği gösterilmiştir.⁴⁹ Birçok çalışmada küçük olmayan akciğer kanserli hastalarda TERT ekspresyonunun oldukça yüksek olduğu vurgulanmıştır. TERT ekspresyonunun yüksekliği myc ve Wnt sinyal yollarının aktivasyonu ve hücre proliferasyonu ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir.⁵⁰ Yapılmış bir *in vivo* çalışmada ise TERT'in downregülasyonu telomeraz aktivitesinin düşmesi ve apoptozun tetiklenmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (Tablo 1).⁵¹

Ayrıca kısa telomer uzunluğu kanserde immü- senesensle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵² Birçok vakada kısa telomer sendromları bazı kanserlerde organ yetmezliklerine sebep olduğu ve yaklaşık mortalitenin %90'ından sorumlu olduğu ifade edilmiştir.⁵³

Solid tümörlerin yanısıra melanomların %70'inde TERT promotör mutasyonları (POT1, TPP1 ve RAP1) saptanmıştır.⁵⁴ Ayrıca TERT mutasyonlarının prevalansının ailesel melanoma ve glioma gibi bazı insan kanserlerinde yüksek olduğu bildirilmiştir.⁵⁵ TPP1 gen mutasyonlarının da kısa telomer sendromlarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. Farklı kanser türlerinde tanımlanmış telomer uzunluğu dağılımları

Tümör tipi	Örnek sayısı	Telomer uzunluğu Kısa (n/%) - Uzun (n/%)	Metod	Önemi	Referans
Kronik gastroözofagus Reflü hastalığı	386	97 (25,12) - 177 (45,85)	Q-PCR	Kanser riski	Wennerstrm ve ark. ⁶⁰
Barrett's özofagus	384	111 (28,90) - 153 (39,84)			
Özofagus adenokarsinoma	403	154 (38,21) - 106 (26,30)			
Akciğer kanseri	40	20 (50) - 20 (50)	Real-time PCR	Kanser gelişimi	Qian ve ark. ⁶¹
Germ hücre tümörleri	76	26 (34,21) - 5 (6,57)	FISH ve İmmünofloresan boyama	Tedavi seçimi	Shekhani ve ark. ⁶²
Ailesel kutanoz melanoma	310	87 (28) - 99 (32)	Multiplex Quantitative PCR	Melanoma riski	Meninve ark. ⁵⁸
Kolorektal kanser	130	30 (23,07) - 31 (23,84)	qPCR	Kısa sağkalım durumu	Svenson ve ark. ⁶³
Baş ve boyun kanseri	510	229 (25,09) - 228 (24,97)	qPCR	Risk faktör	Gu ve ark. ⁶⁴
İnvaziv lobular karsinoma	48	23 (48) - 9 (19)	FISH	Prognostik marker	Heaphy ve ark. ²⁶
CLL	107	53 (49,53) - 54 (50,46)	qPCR	Prognostik ve yeni tedavi yaklaşımı	Dos Santos ve ark. ⁶⁵
Glioma	301	107 (35,54) - 87 (28,90)	qPCR	Prognostikmarker	Chen ve ark. ⁶⁶
Nöroblastoma	102	13 (12,74) - 46 (45,09)	IQ-FISH	Biomarker	Pezzolo ve ark. ⁶⁷
Over	1042	260 (24,95) - 261 (25,04)	qPCR	-	Kotsopoulosve ark. ⁶⁸
Prostat	175	38 (21,71) - 37 (21,14)	qPCR	-	Hurwitz ve ark. ⁶⁹
Ağız boşluğu kanseri	137	56 (40,87) - 81 (59,12)	Real-Time PCR	Kanser riski	Zhang ve ark. ⁷⁰
Orofaringeal skuamöz hücreli karsinoma	188	95 (50,53) - 93 (49,47)			
Melanoma	198	19 (9,59) - 107 (54,04)	qPCR	Kanser riski	Anic ve ark. ⁷¹
Skuamoz hücre sarkoması	136	97 (71,32) - 7 (5,14)			
Bazal hücre sarkoması	185	123 (66,48) - 18 (9,72)			
Böbrek hücre karsinom	209	51 (24,40) - 45 (21,53)	Multiplex Quantitative PCR	-	Hofmann ve ark. ⁷²
Yumuşak doku sarkoması	137	5 (3,64) - 79 (57,66)	RT-PCR	Kanser riski	Xie ve ark. ⁵¹
Kolon	249	65 (26,10) - 45 (18,07)	qPCR	Kanser riski	Pellatt ve ark. ⁷³
Meme	89	41 (46,06) - 48 (53,93)	RT-PCR	Kanser riski	Dirican ve ark. ⁹²

Telomer uzunluğu anormal-liklerinin yetişkin ve çocukluk çağı kanserlerinden sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Telomer uzunluğuyla ilişkili olan ACYP2, TERC, NAF1, TERT, OBFC1, CTC1, ZNF208 ve RTEL1 genlerindeki polimorfizmlerin nöroblastoma, lösemi ve osteosarkoma riskinin artmasına sebep oldukları gösterilmiştir.⁵⁶ Tahara ve ark. gastrik mukozada telomer kısalmasının erken evre karsinogenezi ve gastrik karsinomanın ortaya çıkmasına sebep olduğunu rapor etmişlerdir.⁵⁷ Fakat aynı çalışmada telomer kısalmasının klinikopatolojik veya prognostik önemi olmadığı da ifade edilmiştir. Sporadik ve ailesel melanomlarda telomer kısalmaları analiz edildiğinde, sporadik melanomlarda daha fazla kısalma belir-lenmiştir (Tablo 1).⁵⁸ Sun ve ark. ise endometriyal kanserde kısa ve uzun telomer uzunluğunun kanser riski üzerinde etkilerini araştırdıklarında, uzun telomerlerin endometriyal kanser gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır.⁵⁹ Bu çalışmalardaki sonuçlar bize telomer uzunluğunun (kısa veya uzun) kanser türüne ve klinikopatolojik özelliklerine göre farklılıklar taşıdığını göstermektedir. Bu yüzden her kanser türüne spesifik telomer uzunluğu profilinin tanımlanmasının tanıda önemli olabileceğine inanmaktayız.

Telomer Uzunluğunun Klinik Önemi

Kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta telomer uzunluğunun önemi ortaya konmuş olmakla birlikte, hastalık için bir risk faktörü olan telomer kısalığı veya uzunluğu anormallığının ortadan kaldırılması içinde önemli araştırmalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda direkt olarak telomerazı hedefleyici terapötik ajanlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Örneğin; küçük olmayan akciğer kanserinde telomerazı hedefleyen imetelstat telomeraz inhibitörü olarak geliştirilmiştir.⁷⁴ Bir başka çalışmada ise meme kanseri hastalarına docetaxel (Docetaxel) ve siklofosfamid (Cyclophosphamide) kemoterapileri uygulandıktan sonra lökosit telomer uzunluğunun azaldığı ve bu kısalmanın yaşlanmada rol aldığı saptanmıştır.⁷⁵ Bir başka önemli çalışmada ise aplastik anemili hastalarda hematopoetik kök hücre transplantasyonu veya immün baskılayıcı tedavide yararlı olabilecek biyomarkerler araştırılmış ve bunlar arasında telomer uzunluğunun etkili olduğu belirtilmiştir.⁷⁶ Squassina ve ark. ise lökosit telomer uzunluğunun yaşla negatif olarak ilişkili olduğu ve telomerin lityum tedavisine yanıtta cinsiyet, yaş, tanı zamanı gibi parametrelere bağlı olarak rol alabildiğini göstermişler-

dir.⁷⁷ Farelerde, insanda ve zebra balığında yapılan bir çalışmada telomeraz aktivatörü olan TA-65'in ılımlı bir şekilde telomer uzunluğunu arttırdığı gösterilmiştir.⁷⁸ Bir diğer çalışmada ise cinsiyet hormonlarının aktivasyonunu sağlayan doğal bileşiklerin TERT'in ekspresyonunu traskripsiyonel seviyede aktive ettiği gösterilmiştir.⁷⁹ Son zamanlarda androjen terapinin aplastik anemili hastaları tedavi etmede telomerin korunması mekanizmasından yararlandığı anlaşılmıştır.⁸⁰ TERT'e dayalı tedavilerin insan telomer sendromlarında, aplastik anemide vepulmonerfibrozda yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bär ve ark. daha öncekilerden farklı olarak yeni bir telomeraz gen tedavisi yöntemi geliştirmişlerdir.⁸¹ Bu çalışmada Adeno-associated virus (AAV) vektörleri kullanılarak telomerazın aktive olmasını sağlamışlar ve aplastik anemide telomer kısalmasını engellemişlerdir. Hepatoma hücre hatlarında yapılan çalışmada AKT fosforilasyon inhibitörü ve NAC ilacı ile telomeraz aktivitesi baskılanmıştır.⁸² Bir çalışmada ise streptozotosin (STZ) ilacının telomer stabilitesini bozduğu ve telomerin fonksiyon kaybına ve kromozomal anormallik gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir.⁸³ Başka bir çalışmada Perifosine ilacın kronik lenfoblastik lösemi hastalarında telomeraz aktivitesini düşürdüğü saptanmıştır.⁸⁴ Platin (II) fenantroimidazol (Platinum (II) phenanthroimidazole)'un A549 akciğer kanser hücre hatlarına uygulanmasıyla telomer uzunluğunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.⁸⁵ Benitez-Buelga ve ark. ailesel ve sporadik meme kanserinde kemoterapinin telomer uzunluğu üzerindeki etkilerini araştırılmış ve ailesel meme kanserinde tedavinin telomer kısalmasıyla ilişkili olduğunu saptanmıştır.⁸⁶ Yu ve ark. nazofarengal karsinoma hücrelerinde radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte antisense oligonükleotit hedefleyici insan telomeraz RNA (hTR ASODN) ile hücre proliferasyonunun inhibe edildiğini bildirmişlerdir.⁸⁷ Bir diğer ilginç çalışmada ise akdeniz diyetinin koroner kalp hastalıklarında telomer uzunluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁸ Gan ve ark. nonsitotoksik suraminin xenograft'ın insan tümörlerinde telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi üzerine etkileri araştırılmış ve elde ettikleri sonuçlara göre telomerazın inhibe olduğu, telomerin kısaldığı ve hücre senesensinin uyarıldığı gösterilmiştir.⁸⁹ Augustine ve ark. telomer uzunluğunun metastatik kolorektal kanserde anti-EGFR potansiyel bir biyomarker olabileceğini rapor etmişlerdir.⁹⁰ Zhang ve ark. endotelial hücre karsinomalarında, homosisteinin hTERT DNA metilasyonu ve ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.⁴⁶

Telomerle bağlantılı kanserlerin genellikle telomeraz aktivitesinin artması ile ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak özellikle kötü gidişat gösterenlerden bir kısmının ise (%10-15) alternatif telomer uzunluğu (ALT) olarak bilinen mekanizma ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. ALT homolog rekombinasyon mekanizması ile bağlantılıdır ve bu nedenle tedavide önemli bir hedef olduğu da düşünülmektedir. ALT'nin en fazla mezenkimal kaynaklı tümörlerde ve hücre kültürlerinde aktif olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte bazı tümörlerde hem telomeraz hem de ALT aktiftir, ancak her iki

mekanizmanın da aynı hücrede mi yoksa farklı alanlarda mı aktivasyon gösterdiği anlaşılamamıştır.⁹¹ ALT-bağımlı tümörler telomeraz-temelli tedavilere dirençlidir ve henüz ALT'ye yönelik bir tedavi geliştirilememiştir.

Bizim 2019 yılında yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre, PIK3CA mutasyonu taşıyan meme kanser örneklerinde telomerin mutasyon taşımayanlara kıyasla uzun ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,012$).⁹² Ayrıca telomerin kanserli dokularda sağlıklı dokuya kıyasla daha uzun olduğu saptandı. Son olarak telomer uzunluğunun nod (0) ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona sahip olduğu gösterildi ($p=0,025$).

Tartışma

Son yıllarda kanser araştırmalarında telomer ve telomeraz üzerine yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır. Telomer ve telomerazın insan kanserlerinin gelişimi ve ilerlemesinde kritik rolleri olduğu gösterilmiştir. Telomeraz aktivitesindeki dalgalanmalar, telomer uzunluğunun değişmesine yol açar, buda hücrelerin apoptoz ve senesensten kaçmasına sebep olur. Hücrelerin apoptoz ve senesensten kaçışları sınırsız hücre bölünmesi ve kanserogenezin tetiklenmesiyle sonuçlanabilmektedir. Günümüzde çoğunlukla telomer uzunluğunu belirlemek için Southern Blot ve qPCR teknikleri tercih edilmektedir.

Biz de bu derlemede özellikle telomerin kısalması veya uzun olmasının bu kanserleşme dediğimiz kanserogenez sürecinin patogenezinde önemli olabileceğini vurgulamaya çalıştık. Kadınlar arasında yaygın görülen ve en önemli kanser ölüm sebepleri arasında yer alan meme kanserinde telomer uzunluğu ile ilişkili yapılmış çalışmaları diğer kanser türleriyle birlikte paylaşmaya çalıştık. Bu çalışmaların sonuçlarının tam olarak birbiriyle benzer olmadıklarına da dikkat çekmeye çalıştık. Bazı çalışmalarda telomer kısalmasının meme kanser riskiyle ilişkili olduğu,⁹³⁻⁹⁵ diğer bazı çalışmalarda ise meme kanser riskiyle telomerin uzun olma durumu ön plana çıkarılmıştır.^{96,97} Bizimde 2019 yılında yaptığımız bir çalışmada telomer boyunun meme kanser dokularında sağlıklı dokulara kıyasla daha uzun olduğunu belirledik.⁹² Bu yüzden meme kanseri başta olmak üzere, kanser türlerine özgü telomer patterninin ortaya konması hedefe yönelik tanı ve tedavi şekillerin keşfedilmesini kolaylaştırıcaktır. Özellikle telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesinin değişmesine etki eden kanserdeki moleküler mekanizmaların (mutasyonlar, ekspresyon profili veya metilasyon durumu v.s.) aydınlatılması yeni tedavi uygulamalarına ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516.
2. Günes C, Rudolph KL. The role of telomeres in stem cells and cancer. *Cell*. 2013;152(3):390-393. doi:10.1016/j.cell.2013.01.010

3. Harley CB. Human ageing and telomeres. *Ciba Foundation Symposium*. 1997;211:129-139;144. doi:10.1002/9780470515433.ch9
4. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*. 1999;97(4): 503-514. doi:10.1016/s0092-8674(00)80760-6
5. Bolzán AD, Bianchi MS. Telomeres, interstitial telomeric repeat sequences, and chromosomal aberrations. *Mutat Res*. 2006;612(3):189-214. doi:10.1016/j.mrrev.2005.12.003
6. Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science*. 2002;295(5564):2446-2449. doi:10.1126/science.1069523
7. Griffith JK, Bryant JE, Fordyce CA, et al. Reduced telomere DNA content is correlated with genomic instability and metastasis in invasive human breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;54(1):59-64.
8. Sfeir A, De Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end-protection problem. *Science*. 2012;336(6081):593-597. doi:10.1126/science.1218498.
9. Hug N, Lingner J. Telomere length homeostasis. *Chromosoma*. 2006;115(6):413-425. doi:10.1007/s00412-006-0067-3
10. Shay JW, Reddel RR, Wright WE. Cancer and telomeres-an alternative to telomerase. *Science*. 2012;336(6087):1388-1390. doi:10.1126/science.1222394.
11. Zinn R, Pruitt K, Eguchi S, Baylin S, Herman J. hTERT is expressed in cancer cell lines despite promoter DNA methylation by preservation of unmethylated DNA and active chromatin around the transcription start site. *Cancer Res*. 2007;67(1):194-201. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3396
12. Wang J, Xie LY, Allan S, Beach D, Hannon GJ. Myc activates telomerase. *Genes & Dev*. 1998;12(12):1769-1774. doi:10.1101/gad.12.12.1769
13. Bell R, Rube H, Kreig A, et al. The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer. *Science*. 2015;348(6238):1036-1039. doi:10.1126/science.aab0015
14. Meeker AK, Hicks JL, Gabrielson E, et al. Telomere shortening occurs in subsets of normal breast epithelium as well as in situ and invasive carcinoma. *Am J Pathol*. 2004;164: 925-935. doi:10.1016/S0002-9440(10)63180-X
15. Kurabayashi R, Takubo K, Aida J, et al. Luminal and cancer cells in the breast show more rapid telomere shortening than myoepithelial cells and fibroblasts. *Hum Pathol*. 2008;39(11):1647-1655. doi:10.1016/j.humpath.2008.04
16. De Vivo I, Prescott J, Wong JY, et al. A prospective study of relative telomere length and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1152-1156. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0998
17. Pooley KA, Sandhu MS, Tyrer J, et al. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. *Cancer Res*. 2010;70(8):3170-3176. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4595
18. Zheng YL, Loffredo CA, Shields PG, et al. Chromosome 9 arm-specific telomere length and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):1380-1386. doi:10.1093/carcin/bgp151
19. Zheng YL, Zhou X, Loffredo CA, et al. Telomere deficiencies on chromosomes 9p, 15p, 15q and Xp: potential biomarkers for breast cancer risk. *Hum Mol Genet*. 2011;20(2):378-386. doi:10.1093/hmg/ddq461
20. Yu ST, Chen L, Wang HJ, Tang XD, Fang DC, Yang SM. hTERT promotes the invasion of telomerase-negative tumor cells in vitro. *Int J Oncol*. 2009;35(2):329-336.
21. Chen PC, Peng JR, Huang L, et al. Overexpression of human telomerase reverse transcriptase promotes the motility and invasiveness of HepG2 cells in vitro. *Oncol Rep*. 2013;30(3):1157-1164. doi:10.3892/or.2013.2563
22. Barczak W, Rozwadowska N, Romaniuk A, et al. Telomere length assessment in leukocytes presents potential diagnostic value in patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(3):2305-2309. doi:10.3892/or.2013.2563
23. Bodelon C, Heaphy CM, Meeker AK, et al. Leukocyte telomere length and its association with mammographic density and proliferative diagnosis among women undergoing diagnostic image-guided breast biopsy. *BMC Cancer*. 2015;15:823. doi:10.1186/s12885-015-1860-2
24. Uziel O, Yerushalmi R, Zuriano L, et al. BRCA1/2 mutations perturb telomere biology: characterization of structural and functional abnormalities in vitro and in vivo. *Oncotarget*. 2016;7(3):2433-2454. doi:10.18632/oncotarget.5693
25. Wu X, Tanaka H. Aberrant reduction of telomere repetitive sequences in plasma cell-free DNA for early breast cancer detection. *Oncotarget*. 2015;6(30):29795-29807. doi:10.18632/oncotarget
26. Heaphy CM, Asch-Kendrick R, Argani P, Meeker AK, Cimino-Mathews A. Telomere length alterations unique to invasive lobular carcinoma. *Hum Pathol*. 2015;46(8):1197-1203. doi:10.1016/j.humpath.2015-05.001
27. Kammori M, Sugishita Y, Okamoto T, et al. Telomere shortening in breast cancer correlates with the pathological features of tumor progression. *Oncol Rep*. 2015;34(2):627-362. doi:10.3892/or.2015.4063
28. Nagelkerke A, van Kuijk SJ, Martens JW, et al. Poor prognosis of constitutive γ -H2AX expressing triple-negative breast cancers is associated with telomere length. *Biomark Med*. 2015;9(4):383-390. doi:10.2217/bmm.15.2.
29. Garland SN, Johnson B, Palmer C, et al. Physical activity and telomere length in early stage breast cancer survivors. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):413. doi:10.1186/s13058-014-0413-y
30. Levy T, Agoulnik I, Atkinson EN, et al. Telomere length in human white blood cells remains constant with age and is shorter in breast cancer patients. *Anticancer Res*. 1998;18(3A):1345-1349.
31. Barwell J, Pangon L, Georgiou A, et al. Is telomere length in peripheral blood lymphocytes correlated with cancer susceptibility or radiosensitivity? *Br J Cancer*. 2007;97(12):1696-1700. doi:10.1038/sj.bjc.6604085
32. Gramatges MM, Telli ML, Balise R, Ford JM. Longer relative telomere length in blood from women with sporadic and familial breast cancer compared with healthy controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):605-613. doi:10.1158/1055-9965
33. Duggan C, Risques R, Alfano C, et al. Change in peripheral blood leukocyte telomere length and mortality in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(4):dju035. doi:10.1093/jnci/dju035
34. Martinez-Delgado B, Gallardo M, Tanic M, Yanowsky K, et al. Short telomeres are frequent in hereditary breast tumors and are associated with high tumor grade. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(2):231-242. doi:10.1007/s10549-013-2696-6
35. Rha SY, Park KH, Kim TS, et al. Changes of telomerase and telomere lengths in paired normal and cancer tissues of

- breast. *Int J Oncol*. 1999;15(4):839-845. doi:10.3892/ijo.15.4.839
36. Radpour R, Barekati Z, Haghighi MM, et al. Correlation of telomere length shortening with promoter methylation profile of p16/Rb and p53/p21 pathways in breast cancer. *Mod Pathol*. 2010;23(5):763-772. doi:10.3892/ijo.15.4.839
 37. Zhou X, Meeker AK, Makambi KH, et al. Telomere length variation in normal epithelial cells adjacent to tumor: potential biomarker for breast cancer local recurrence. *Carcinogenesis*. 2012;33(1):113-118. doi:10.1093/carcin/bgr248
 38. Gertler R, Rosenberg R, Stricker D, et al. Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1807-1814. doi:10.1200/JCO.2004.09.160
 39. Svenson U, Roos G. Telomere length as a biological marker in malignancy. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(4):317-323. doi:10.1016/j.bbdis.2009.01.017
 40. Hou L, Savage SA, Blaser MJ, et al. Telomere length in peripheral leukocyte DNA and gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):3103-3109. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0347
 41. Lan Q, Cawthon R, Shen M, et al. A prospective study of telomere length measured by monochrome multiplex quantitative PCR and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7429-7433. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0845
 42. Lin Y, Uemura H, Fujinami K, Hosaka M, Harada M, Kubota Y. Telomerase activity in primary prostate cancer. *J Urol*. 1997;157(3):1161-1165.
 43. Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, et al. The landscape of somatic copynumber alteration across human cancers. *Nature*. 2010;463(7283):899-905. doi:10.1038/nature08822
 44. Pelosi G, Del Curto B, Trubia M, et al. 3q26 Amplification and polysomy of chromosome 3 in squamous cell lesions of the lung: a fluorescence in situ hybridization study. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):1995-2004. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2483
 45. Pooley KA, Tyrer J, Shah M, et al. No association between TERT-CLPTM1L single nucleotide polymorphism rs401681 and mean telomere length or cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1862-1865. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0281
 46. Zhang D, Sun X, Liu J, Xie X, Cui W, Zhu Y. Homocysteine accelerates senescence of endothelial cells via DNA hypomethylation of human telomerase reverse transcriptase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):71-78. doi:10.1161/ATVBAHA
 47. Lantuejoul S, Salon C, Soria JC, Brambilla E. Telomerase expression in lung preneoplasia and neoplasia. *Int J Cancer*. 2007;120:1835e1841. doi:10.1002/ijc.22473
 48. Wentzensen IM, Mirabello L, Pfeiffer RM, Savage SA. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(6):1238e1250. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0005
 49. Lundberg AS, Randell SH, Stewart SA, et al. Immortalization and transformation of primary human airway epithelial cells by gene transfer. *Oncogene*. 2002;21(29):4577e4586. doi:10.1038/sj.onc.1205550
 50. Choi J, Southworth LK, Sarin KY, Venteicher AS, Ma W, Chang W, Cheung P, Jun S, Artandi MK, Shah N, Kim SK, Artandi SE. TERT promotes epithelial proliferation through transcriptional control of a Myc- and Wnt-related developmental program. *PLoS Genet*. 2008;4(1):e10. doi:10.1371/journal.pgen.0040010
 51. Xie H, Wu X, Wang S, et al. Long telomeres in peripheral blood leukocytes are associated with an increased risk of soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2013;119(10):1885-1891. doi:10.1002/cncr.27984
 52. Armanios M, Blackburn EH: The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012, 13:693-704. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS: Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009;113(10):6549-6557. doi:10.1038/nrg3246
 53. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000;110(4):768-779. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02109.x
 54. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. 2013;339(6122):957-959. doi:10.1126/science.1229259
 55. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet*. 2014;46(5):478-481. doi:10.1038/ng.2947
 56. Walsh KM, Whitehead TP, de Smith AJ, et al. Common genetic variants associated with telomere length confer risk for neuroblastoma and other childhood cancers. *Carcinogenesis*. 2016;37(6):576-582. doi:10.1093/carcin/bgw037
 57. Tahara T, Shibata T, Kawamura T, et al. Telomere length shortening in gastric mucosa is a field effect associated with increased risk of gastric cancer. *Virchows Arch*. 2016;469(1):19-24. doi:10.1007/s00428-016-1948-3
 58. Menin C, Bojnik E, Del Bianco P, et al. Differences in telomere length between sporadic and familial cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):937-943. doi:10.1111/bjd.14652
 59. Sun Y, Zhang L, Zhao L, Wu X, Gu J. Association of leukocyte telomere length in peripheral blood leukocytes with endometrial cancer risk in Caucasian Americans. *Carcinogenesis*. 2015;36(11):1327-1332. doi:10.1093/carcin/bgv133
 60. Wennerström EC, Risques RA, Prunkard D, et al. Leukocyte telomere length in relation to the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2657-2665. doi:10.1002/cam4.810
 61. Qian Y, Ding T, Wei L, Cao S, Yang L. Shorter telomere length of T-cells in peripheral blood of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2675-2682. doi:10.2147/OTT.S98488
 62. Shekhani MT, Barber JR, Bezerra SM, et al. High-resolution telomere fluorescence in situ hybridization reveals intriguing anomalies in germ cell tumors. *Hum Pathol*. 2016;54:106-112. doi:10.1016/j.humpath.2016.03.015
 63. Svenson U, Öberg Å, Stenling R, Palmqvist R, Roos G. Telomere length in peripheral leukocytes is associated with immune cell tumor infiltration and prognosis in colorectal cancer patients. *Tumour Biol*. 2016;37(8):10877-10882. doi:10.1007/s13277-016-4987-0
 64. Gu Y, Yu C, Miao L, et al. Telomere length, genetic variants and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in Southeast Chinese. *Sci Rep*. 2016;6:20675. doi:10.1038/srep20675
 65. Dos Santos P, Panero J, Palau Nagore V, Stanganelli C, Bezares RF, Slavutsky I. Telomere shortening associated with increased genomic complexity in chronic lymphocytic leukemia. *Tumour Biol*. 2015;36(11):8317-8324. doi:10.1007/s13277-015-3556-2

66. Chen Y, Wu Y, Huang X, et al. Leukocyte telomere length: a novel biomarker to predict the prognosis of glioma patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(10):1739-1747. doi:10.1007/s00432-015-1938-x
67. Pezzolo A, Pistorio A, Gambini C, et al. Intratumoral diversity of telomere length in individual neuroblastoma tumors. *Oncotarget*. 2015;6(10):7493-7503. doi:10.18632/oncotarget.2115
68. Kotsopoulos J, Prescott J, De Vivo I, et al. Telomere length and mortality following a diagnosis of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2603-2606. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0885
69. Hurwitz LM, Heaphy CM, Joshu CE, et al. Telomere length as a risk factor for hereditary prostate cancer. *Prostate*. 2014;74(4):359-364. doi:10.1002/pros.22755
70. Zhang Y, Sturgis EM, Dahlstrom KR, et al. Telomere length in peripheral blood lymphocytes contributes to the development of HPV-associated oropharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 2013;73(19):5996-6003. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0881
71. Anic GM, Sondak VK, Messina JL, et al. Telomere length and risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(4):434-439. doi:10.1016/j.canep.2013.02.010
72. Hofmann JN, Lan Q, Cawthon R, et al. A prospective study of leukocyte telomere length and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):997-1000. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0142
73. Pellatt AJ, Wolff RK, Lundgreen A, Cawthon R, Slattery ML. Genetic and lifestyle influence on telomere length and subsequent risk of colon cancer in a case control study. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2012;3(3):184-194.
74. Frink RE, Peyton M, Schiller JH, Gazdar AF, Shay JW, Minna JD. Telomerase inhibitor imetelstat has preclinical activity across the spectrum of non-small cell lung cancer oncogenotypes in a telomere length dependent manner. *Oncotarget*. 2016;7:31639-31651. doi:10.18632/oncotarget.9335
75. Brouwers B, Hatse S, Dal Lago L, et al. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. *Oncotarget*. 2016;7(21):29977-29988. doi:10.18632/oncotarget.8796
76. Narita A, Kojima S. Biomarkers for predicting clinical response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2016;104(2):153-158. doi:10.1007/s12185-016-2009-z
77. Squassina A, Pisanu C, Congiu D, et al. Leukocyte telomere length positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(7):1241-1247. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.03.020
78. Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E, et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell*. 2011;10(4):604-621. doi:10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x
79. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*. 1999;59(23):5917-5921.
80. Bär C, Huber N, Beier F, et al. Therapeutic effect of androgen therapy in amouse model of aplastic anemia produced by short telomeres. *Haematologica*. 2015;100(10):1267-1274. doi:10.3324/haematol.2015.129239
81. Bär C, Povedano JM, Serrano R, et al. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia. *Blood*. 2016;127(14):1770-1779. doi:10.1182/blood-2015-08-667485
82. Li J, Lei H, Xu Y, Tao ZZ. miR-512-5p suppresses tumor growth by targeting hTERT in telomerase positive head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135265. doi:10.1371/journal.pone.0135265
83. Paviolo NS, Santiñaque FF, Castrogiovanni DC, Folle GA, Bolzán AD. The methylating agent streptozotocin induces persistent telomere dysfunction in mammalian cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015;794:17-24. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.09.007
84. Holohan B, Hagiopian MM, Lai TP, et al. Perifosine as a potential novel anti-telomerase therapy. *Oncotarget*. 2015;6(26):21816-21826. doi:10.18632/oncotarget.5200
85. Mancini J, Rousseau P, Castor KJ, Sleiman HF, Autexier C. Platinum(II) phenanthroimidazole G-quadruplex ligand induces selective telomere shortening in A549 cancer cells. *Biochimie*. 2016;121:287-297. doi:10.1016/j.biochi.2015.12.015
86. Benitez-Buelga C, Sanchez-Barroso L, Gallardo M, et al. Impact of chemotherapy on telomere length in sporadic and familial breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):385-394. doi:10.1007/s10549-014-3246-6
87. Yu C, Yu Y, Xu Z, et al. Antisense oligonucleotides targeting human telomerase mRNA increases the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells. *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2825-2830. doi:10.3892/mmr.2014.3105
88. Nilsson PM. Mediterranean diet and telomere length. *BMJ*. 2014;349:g6843. doi:10.1136/bmj.g6843
89. Gan Y, Lu J, Yeung BZ, Cottage CT, Wientjes MG, Au JL. Pharmacodynamics of telomerase inhibition and telomere shortening by noncytotoxic suramin. *AAPSI*. 2015;17(1):268-276. doi:10.1208/s12248-014-9703-7
90. Augustine TA, Baig M, Sood A, et al. Telomere length is a novel predictive biomarker of sensitivity to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(2):313-318. doi:10.1038/bjc.2014.561
91. Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres, telomerase, and cancer. *Cancer Letters*. 2003;194(2):155-162. doi:10.1016/s0304-3835(02)00702-4
92. Dirican E, Velidedeoğlu M, İlvan S, Öztürk T, Altıntaş T, Bilge Aynı E, İlvan A. Identification of PIK3CA aberrations associated with telomere length in breast cancer. *Gene Reports*. 2020;19:100597. doi:10.1016/j.genrep.2020.100597
93. Wang Z, Zhang Z, Guo Y, et al. Shorter Telomere Length Is Associated with Increased Breast Cancer Risk in a Chinese Han Population: A Case-Control Analysis. *J Breast Cancer*. 2018;21(4):391-398. doi:10.4048/jbc.2018.21.e52
94. Peker Eyüboğlu İ, Yenmiş G, Bingöl EN, et al. Next-Generation Sequencing Identifies *BRCA1* and/or *BRCA2* Mutations in Women at High Hereditary Risk for Breast Cancer with Shorter Telomere Length. *OMICS*. 2020;24(1):5-15. doi:10.1089/omi.2019.0103
95. Pavanello S, Varesco L, Gismondi V, Bruzzi P, Bolognesi C. Leucocytes telomere length and breast cancer risk/susceptibility: A case-control study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197522. doi:10.1371/journal.pone.0197522
96. Campa D, Barndahl M, Santoro A, et al. Mitochondrial DNA copy number variation, leukocyte telomere length, and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study.

Breast Cancer Res. 2018;20(1):29. doi:10.1186/s13058-018-0955-5

97. Ennour-Idrissi K, Têtu B, Maunsell E, et al. Association of telomere length with breast cancer prognostic factors. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161903. doi:10.1371/journal.pone.0161903