

Peranan Telomer pada Karsinogenesis

Rahayu Yekti

Departemen Biomedik Dasar
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Abstrak

Telomer adalah segmen nukleotida yang terletak pada ujung kromosom sel eukariot dan berperan penting mencegah kerusakan dan degradasi kromosom. Beberapa penelitian menjelaskan pemeliharaan telomer sangat penting dalam pengaturan waktu hidup sel. Perubahan pada telomer berhubungan dengan proses penuaan dan karsinogenesis. Proses penuaan berhubungan dengan pemendekan telomer, pada manusia panjang telomer memendek secara proporsional sesuai dengan umur. Keutuhan telomer dipelihara oleh aktivitas telomerase yang dihubungkan dengan karsinogenesis. Penelitian akhir-akhir ini menegaskan bahwa telomer dan telomerase berperan penting dalam penekanan atau peningkatan transformasi malignan.

Kata kunci : telomer, telomerase, keganasan, karsinogenesis

The Roles of Telomere in Carcinogenesis

Abstract

Telomere consist of nucleotide sequence at the ends of eukaryote cell chromosome, and play essential roles in protecting the chromosome from damage and degradation. Many studies implicate telomere maintenance as an important regulator of cell life span. The change on telomere is related to aging process and carcinogenesis. The aging process is closely related to the shortening of telomere. In human the length of telomere shortens proporsionally with ageing process. Telomeric integrity is maintained by activation of telomerase, which is strongly associated with cancer. Recent observation confirms that telomeres and telomerase play an important roles in both suppressing and facilitating malignant transformation.

Key words : telomere, telomerase, malignancy, carcinogenesis

E-mail: yekti_ku@yahoo.com

Pendahuluan

Kromosom merupakan untaian DNA pembawa sifat keturunan/genetik. Kromosom tidak bersifat statis, selalu berubah, memendek atau memanjang dan perubahan terjadi pada segmen terminal DNA yang memiliki struktur khusus yang disebut telomer. Telomer tersusun oleh pengulangan segmen nukleotida dan kompleks nukleoprotein. Terdapat struktur khusus DNA-*binding protein* yang melindungi ujung kromosom dan telomer agar antar ujung kromosom tidak saling melekat. Telomer berhubungan dengan mekanisme agar kromosom dapat disalin dengan lengkap pada waktu pembelahan sel dan berperan penting melindungi kerusakan dan degradasi kromosom. Hal itu menunjukkan pentingnya struktur telomer dalam pemeliharaan telomer.¹⁻³ Nukleotida telomer sangat dinamis dan secara progresif akan berkurang pada tiap replikasi DNA. Pemendekan akan terjadi terus menerus sampai telomer mencapai panjang kritis, yang berakibat penghentian siklus sel dan menyebabkan penuaan (*aging*) yang diikuti proses apoptosis. Dalam hal ini telomer bertindak sebagai *mitotic clock* yang membatasi kemampuan sel untuk membelah.

Sepanjang usia jaringan akan terjadi pengulangan replikasi DNA, yang melibatkan telomer dan pada proses tersebut ada risiko disfungsi telomer yang mengakibatkan kromosom menjadi tidak stabil. Memendeknya telomer menimbulkan penyatuan ujung kromosom homolog dan kromosom non homolog (*end to end fusion*) pada waktu perbaikan DNA, membentuk kromosom yang tidak stabil, selanjutnya dapat memicu transformasi malignan. Para ahli menyatakan bahwa perubahan pada segmen terminal DNA berhubungan dengan penuaan dan perkembangan kanker.^{1,4,5}

Telomerase mempunyai subunit katalitik

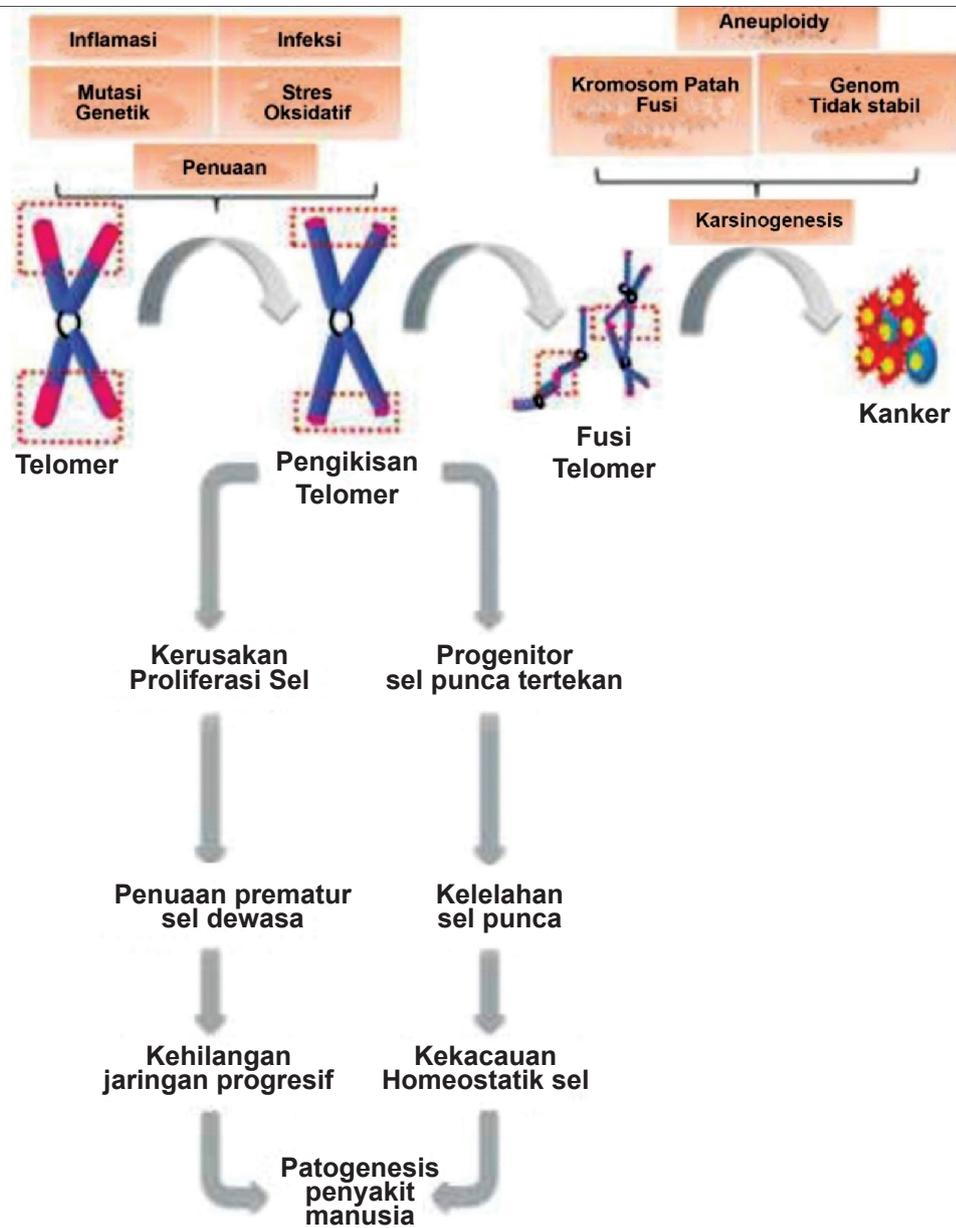
yakni *reverse transcriptase* (TERT atau hTERT pada manusia) yang membawa molekul RNA untuk digunakan sebagai *template* ketika telomer memanjang pada sel germinal yang digunakan untuk proliferasi. Telomerase tidak aktif pada sebagian besar sel somatik namun sangat aktif pada sel tumor. Meningkatnya aktivitas telomerase terdeteksi sekitar 90% pada sel tumor manusia dan sel immortal seperti sel kanker. Seseorang yang mengalami mutasi pada gen yang berhubungan dengan telomerase menunjukkan penuaan prematur dan meninggal di usia muda. Berdasarkan hal itu dipikirkan penggunaan telomerase sebagai salah satu terapi untuk melawan penuaan pada manusia yang dapat memperpanjang usia hidup.^{2,6,7}

Struktur dan Fungsi Telomer

Telomer adalah struktur penting pada ujung kromosom yang menjaga keutuhan kromosom dan berasosiasi dengan protein yang melindunginya dari degradasi oleh enzim, kehilangan informasi genetik, penggabungan kromosom, penuaan dan apoptosis. Ketika sel bereplikasi, sel anak akan menerima satu perangkat gen yang lengkap sehingga sel anak hasil pembelahan tersebut memiliki kode genetik yang sama persis dengan sel inangnya. Di bagian ujung kromosom (telomer) akan hilang pada tiap pembelahan sel sehingga telomer akan bertambah pendek pada setiap anak sel. Pada saat sel bereplikasi, mula-mula terjadi pembelahan dua untai DNA menjadi satu untai dan masing-masing untai bertindak sebagai cetakan untuk membentuk salinan DNA bagi kromosom turunannya. Kromosom turunan tersebut memiliki celah dibagian ujung yang tidak diisi oleh nukleotida yang berakibat untai DNA menjadi lebih pendek pada setiap replikasi.^{8,9}

Telomer terdiri atas *tandem* heksamer pengulangan nukleotida TTAGGG dan berhubungan dengan protein. Jumlah salinan pengulangan berhubungan dengan spesies

dan berubah-ubah tergantung usia sel. Telomer manusia mempunyai kurang lebih 500 – 2000 salinan, yang terdiri atas 3000 sampai 12000 pasang basa. DNA telomer



Gambar 1: Skema disfungsi telomer dalam patogenesis penyakit pada manusia. Proses inflamasi, infeksi, mutasi genetik dan oksidasi stress dapat menyebabkan pemendekan telomer. Kerusakan telomer dan telomerase yang berasosiasi dengan protein menyebabkan pemendekan telomer secara progresif. Hal itu memicu proses penuaan prematur pada sel mamalia dan fungsi sel menjadi hilang. Pemendekan telomer yang progresif berkaitan dengan pengurangan aktivitas telomerase yang berujung pada replicative *senescence* pada sel punca. Selain itu disfungsi telomer menghasilkan fusi telomerik, memicu tidak stabilnya genom menyebabkan karsinogenesis (modifikasi dari Kong *et al*).¹

berhubungan dengan protein membentuk struktur *cap* yang terdiri atas T (*telomere*) dan D (*displacement*) *loop* yang melindungi ujung telomer. Struktur *loop* sangat rapat dan padat serta berfungsi sebagai faktor yang membatasi pemanjangan telomer, mencegah berfungsinya telomerase dan protein lain dalam pemanjangan telomer. Kromosom sel normal akan kehilangan 50 sampai 200 pasang basa dari ujung telomer tiap kali terjadi pembelahan sel. Mekanisme pemendekan telomer yang progresif merupakan masalah *end replication*, dan menghasilkan replikasi tidak lengkap pada DNA linier.^{2,6}

Telomer berikatan dengan protein (TRF1, TRF2, POT1, hRAP1, Ku, MRE11, RAD50, ERCC1, XPF, HUS), yang berperan menjaga stabilitas dan pengaturan panjang telomer dan berpartisipasi dalam perbaikan kerusakan DNA. Beberapa protein berikatan dengan TRF1 dan TRF2 membentuk kompleks yang mengatur keseimbangan telomer. Shelterin merupakan inti kompleks telomer, yang terdiri atas enam subunit (TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 dan RAP1).² Shelterin berperan dalam stabilisasi kompleks telomer dan keseimbangan telomer serta aktif dalam pengaturan telomerase. Lokasi gen yang menghasilkan protein POT1 pada kromosom.⁷ Delesi POT1 pada shelterin menyebabkan degradasi telomer, hal itu menunjukkan bahwa POT1 mencegah hilangnya DNA telomerik. Protein TPP1 berikatan dengan protein POT1 dan berinteraksi dengan telomerase. POT1 juga berperan dalam keseimbangan telomer dan mengatur aktivitas telomerase. Protein TRF1 dan TRF2 sebagai regulator negatif panjang telomer. Pada sel kanker, TRF1 dan TRF2 menyebabkan pemendekan telomer dan berakibat genom menjadi tidak stabil. Protein RAP1 manusia disandi oleh gen yang terletak pada kromosom 16, berfungsi mencegah kerapuhan telomer yang dapat mengakibatkan rekombinasi

genom. Protein TIN2 di sandi oleh gen TIN2 namun fungsinya belum diketahui. Protein TPP1 disandi oleh gen ADC pada kromosom 16q22, protein diperlukan untuk merekrut telomerase.^{4,9,1}

Telomer dan Telomerase

Pada organisme multisel, telomerase terdapat di dalam *germ cell* dan pada sel yang aktif berproliferasi. Keberadaan telomerase pada *germ cell* menyebabkan sel membelah tanpa pemendekan telomer manusia. Sel manusia normal mempunyai kapasitas proliferasi terbatas. Pada sel somatik manusia normal, aktivitas telomerase ditekan sehingga pembelahan sel terkendali. Telomer kromosom memendek pada tiap pembelahan sel yang berturut-turut, pada sel kanker manusia kemampuan proliferasi tidak terbatas, telomerase aktif dan panjang telomer tetap. Korelasi antara panjang telomer tetap dan replikasi tidak terbatas menunjukkan bahwa telomer pada tingkat molekular adalah perencana yang menghitung pembelahan sel dan pembatas usia sel.^{3,5}

Enzim telomerase, merupakan *reverse transcriptase* khusus yang mampu memperpanjang ujung kromosom dengan menambahkan pengulangan TTAGGG. Pada manusia enzim terdiri atas protein *reverse transcriptase* yang disandi oleh gen *hTERT* dan terletak pada kromosom 5p15.33 dan RNA telomerase yang terdiri 451 nukleotida yang disandi oleh gen *hTERC* yang terletak pada kromosom 3q21-q28. Protein dyskerin (disandi oleh gen *DKC1* pada kromosom X) diperlukan untuk stabilisasi RNA telomerase dan merupakan bagian utama kompleks enzim telomerase manusia. Pada sel normal aktivitas telomerase sangat rendah. Ekspresi gen *TERT* dirangsang oleh *c-MYC* dan estrogen, tetapi ditekan oleh Rb dan p21. Gen *hTERT* tidak terdeteksi pada sel somatik, namun

aktivitasnya sangat tinggi pada sel germinal untuk proliferasi dan sel kanker *immortal*. Gen *hTERT* dapat menginduksi aktivitas telomerase dan memanjangkan telomer.^{10,11,12} Gen *hTERT* dikendalikan oleh berbagai faktor transkripsi dan berpartisipasi dalam mengatur onkogen dan ekspresi gen supresor tumor seperti *c-MYC*, *WT1*, *MZF2*.² Beberapa penelitian menunjukkan gen *hTERT* berperan memelihara telomer dan proliferasi sel. *Cell line* dari sel tumor memperlihatkan aktivitas telomerase sangat tinggi.^{1,5}

Pada sel malignan pemanjangan telomer dapat terjadi melalui mekanisme yang disebut sebagai *alternative lengthening of telomere* (ALT), terdapat sekitar 10%. Mekanisme ALT sebagai proses rekombinasi homolog misalnya DNA telomer dari kromosom homolog digunakan sebagai *template* untuk pemanjangan telomer. Pemendekan telomer yang luas (erosi telomer) sebagai batas masa proliferasi sel manusia dapat mengaktifkan telomerase atau mekanisme ALT yang diperlukan untuk immortalisasi selular. Kemampuan telomerase untuk menetralkan erosi telomer sebenarnya terdapat pada sel kanker manusia.^{5,13}

Proses penuaan dan kematian sel sangat berkaitan dengan telomer. Setiap kali kromosom bereplikasi sebagian kecil kedua ujung kromosom hilang, namun mekanismenya belum diketahui dengan pasti. Memendeknya telomer merangsang sinyal yang menyebabkan sel berhenti membelah. Hal tersebut diduga kuat menjadi penyebab kematian sel. Pemendekan telomer terjadi pada beberapa sel somatik yang membelah. Pada titik kritis ketika ambang pengulangan telomer tercapai maka sel tersebut tidak akan membelah lagi yang diikuti oleh proses penuaan.^{2,12}

Telomer, Telomerase dan Karsinogenesis

Dalam keadaan normal telomerase diproduksi secara rutin oleh embrio yang

sedang berkembang. Saat tubuh makhluk hidup telah terbentuk sempurna, maka aktivitas telomerase ditekan pada sebagian besar sel somatik dan telomer makin memendek setiap kali sel berproliferasi. Jika telomer memendek sampai ambang batas tertentu, maka akan ada sinyal sel untuk berhenti membelah. Ambang batas tersebut disebut *threshold to senescence*, selanjutnya sel akan mengalami penuaan dan akhirnya mati.³

Pengurangan panjang telomer pada sel manusia memicu krisis sel yang diikuti penggabungan kromosom yang menyebabkan tidak stabilnya genom (materi genetik). Genom yang tidak stabil akibat pemendekan telomer yang luas berdampak pada hilangnya fungsi protektif telomer yang akan menimbulkan transformasi malignan. Para peneliti menduga bahwa telomerase menjadi aktif setelah sel kehilangan kemampuannya untuk berproliferasi. Aktivitas telomerase pada sel kanker akan meningkat yaitu saat sel kehilangan sejumlah substansi telomerik/subunit telomernya. Konsekuensi perubahan struktur genom mengaktifkan telomerase.^{2,14}

Siklus sel dan proses apoptosis melalui jalur gen p53 dan gen pRB, penting untuk menjaga stabilitas genom. Banyak sel kanker menunjukkan kelainan pada salah satu atau kedua jalur gen tersebut. Jika telomer mengalami disfungsi atau kehilangan struktur protektif *cap* telomer sehingga tidak dapat melindungi ujung kromosom akan terjadi kerusakan DNA melalui jalur gen p53 atau gen pRB. Kedua jalur gen tersebut menahan siklus sel sehingga tidak terjadi apoptosis yang berakibat sel terus membelah. Jika kontrol terhadap mekanisme perbaikan kerusakan DNA mengalami gangguan akibat kehilangan ujung telomer yang luas maka proliferasi yang terus dilakukan menghasilkan penyimpangan yaitu penggabungan ujung kromosom yang tidak dilindungi (*end-to-end fusion*). Periode itu ditandai oleh kromosom yang tidak

stabil dan kematian yang luas, hal itu akan menjadi periode kritis yang diikuti mutasi dan perubahan epigenetik yang mengubah mekanisme aktivasi telomer (telomerase aktif dan mekanisme *alternative lengthening of telomere*), akibatnya terjadi perpanjangan periode proliferasi yang menghasilkan sel immortal.^{15,16}

Telomerase diekspresikan pada sel germinal yang mempunyai panjang telomer (~10 kb). Pada sel somatik normal telomerase ditekan dan telomer akan terus memendek sampai tercapai panjang kritis dan sel berhenti membelah dan kemudian mati. Pembatasan siklus sel terjadi pada sel yang mempunyai jalur gen p53 dan Rb aktif. Pembatasan mortalitas sel dapat diubah oleh virus seperti SV 40 yang membuat gen p53 dan Rb tidak aktif dan dapat meningkatkan pembelahan sel. Proliferasi itu diikuti dengan pemendekan telomer yang luas (erosi telomer), panjang telomer mencapai *critically short* (~3 kb).^{4,17}

Mutasi p53 *tumor suppressor gen*, mempercepat instabilitas kromosom dan inisiasi kanker pada disfungsi telomer. Tingginya insidens pemendekan telomer, hilangnya fungsi p53 dan aneuploidi terdapat pada penderita karsinoma hepatoselular manusia dan pada keadaan tersebut (>90%) terjadi reaktivasi telomerase selama perkembangan tumor. Telomerase dapat menstabilkan fungsi telomer pada hepatokarsinogenesis *in vivo* tanpa pemanjangan telomer pada telomer yang sangat pendek (*critically short telomeres*). Hal tersebut menunjukkan bahwa telomerase mempunyai fungsi sebagai *capping* ujung kromosom pada disfungsi telomer.¹⁸

Sel punca mengekspresikan telomerase dengan memelihara panjang telomer pada siklus hidupnya. Sekitar 90% sel kanker mempunyai telomer pendek dan aktivitas telomerase yang tinggi. Contohnya, pada karsinoma rongga mulut sebanyak 75% selnya mempunyai aktivitas telomerase

yang tinggi. Pada kanker paru sebanyak 80% selnya mempunyai aktivitas telomerase yang tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa telomerase merupakan *biomarker* sensitif untuk diagnosis, deteksi awal dan prognosis kanker.¹⁸

Penutup

Telomer adalah struktur penting pada ujung kromosom yang menjaga keutuhan kromosom dan berasosiasi dengan protein yang melindungi mereka dari degradasi enzim, kehilangan informasi genetik, penggabungan kromosom, penuaan dan apoptosis. Pengurangan panjang telomer pada sel manusia memicu krisis sel yang diikuti dengan penggabungan kromosom yang menyebabkan tidak stabilnya genom (materi genetik). Mutasi p53 *tumor suppressor* menahan siklus sel sehingga tidak terjadi apoptosis yang berakibat sel terus membelah yang mempercepat instabilitas kromosom pada disfungsi telomer dan menimbulkan transformasi malignan menyebabkan kanker, diperlihatkan dengan meningkatnya aktivitas telomerase. Aktivitas telomerase pada suatu jaringan dapat digunakan sebagai alat diagnosis pada beberapa jenis kanker dan membantu dalam menentukan prognosis.

Daftar Pustaka

1. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomerase shortening in human disease. *FEBS J.* 2013; 280 : 3180-93
2. Gancarcikova M, Zemanova Z, Brezinova J. The role of telomere and telomerase complex in haematological neoplasia: The length of telomere as marker of carcinogenesis and prognosis of disease. *Prague Med Report.* 2010; 111 (2) : 91-105
3. Purwaningsih E. Telomer, *aging* dan karsinogenesis. *J Kedok Yarsi,* 2010 ; 18 (2) :137-43.
4. Gomez DE, Armando RG, Farina HG, Menna PL, Cerrudo CS. Telomere structure and telomerase in health and disease. *Int J Oncol.* 2012; 41:

- 1561 – 69.
5. Shen IJ, Terry MB, Gurvich I, Liao Y, Senie RT, Santella RM. Short telomere length and cancer risk : A study in sister sets. American Association for Cancer Research. Cancer Res. 2007; 67: 5538-44.
 6. Becker WM, Kleinsmith LJ, Hardin J, Bertoni GP. The world of the cell. Seventh editions. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2009: h.529, 566-9.
 7. Weaver RF. Molecular Biology. Fifth Edition. New York: McGraw Hill; 2012: h. 383, 695-704.
 8. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. Molecular cell Biology. Third Edition. New York: W.H. Freeman, 1994. h.357, 358-60, 380-1.
 9. Raynaud CM, Sabatier L, Philipot O, Olausson KA, Soria JC. Telomere length, telomeric protein and genomic instability during multistep carcinogenesis process. Oncol Hematol, 2008; 66 : 99-117.
 10. Aubert G, Lansdorp P. Telomeres and aging. Physiol Rev. 2008; 88: 557-79.
 11. Garcia CK, Wright WE, Shay JW. Human disease of telomerase dysfunction: insight into tissue aging. Nucleic Acids Res. 2007; 35(22): 7406-16.
 12. Zheng YL, Zhou X, Loffredo CA, Shield PG, Sun B. Telomere deficient on chromosomes 9p, 15p, 15q and Xp: potential biomarkers for breast cancer risk. Hum Mol Genet. 2011; 20(2): 378-386.
 13. Lange TD. Telomere-related genome instability in cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2005; 70: 197-204.
 14. Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol. 2003; 21(10): 2034-43.
 15. Nachman YB, Hartman D, Kraus J, Eshraghi P, Scheffold A, Grieb M, *et al.* Transient telomere dysfunction induces chromosomal instability and promotes carcinogenesis. J Clin Invest. 2012; 122(6): 2283-88.
 16. Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, Kamino K, Lehnann U, *et al.* Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. Gastro J. 2007; 132 (4): 1465-75
 17. Wanat JJ, Johnson FB. Telomere stability and carcinogenesis: an off-again, on-again relationship. J Clin Invest. 2012; 122 (6): 1962-5
 18. Wai LK. Telomeres, telomerase, and tumorigenesis. Med Gen Med. 2004; 6 (3): 19-26