



Telomer, Aging dan Karsinogenesis

Telomere, Aging and Carcinogenesis

Endang Purwaningsih

Department of Anatomy (Biology), Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

KATA KUNCI *telomerase; kromosom; kode genetik; replikasi*
KEYWORDS *telomerase; chromosome; genetic code; replication*

ABSTRAK *Telomer adalah segmen DNA yang terletak pada ujung kromosom sel eukariot. Fungsi utama telomer adalah melindungi DNA dari kerusakan dan mempertahankan kestabilan kromosom. Adanya perubahan pada telomer berhubungan dengan proses menua (aging) dan karsinogenesis. Telomer ini dipelihara keutuhannya oleh enzim telomerase. Terjadinya proses menua (aging) berhubungan dengan pemendekan telomer. Pada manusia panjang telomer memendek secara proposional sesuai dengan umur. Sel atau jaringan fetus mempunyai telomer yang lebih panjang daripada sel somatik orang dewasa. Enzim telomerase sangat berperan dalam mempertahankan proliferasi sel kanker. Aktivitas enzim telomerase pada sel kanker atau tumor cukup tinggi, sehingga sel kanker menjadi immortal dan mengalami proliferasi terus menerus. Panjang telomernya menunjukkan lebih pendek dibandingkan sel atau jaringan normal*

ABSTRACT *Telomere is a DNA sequence located at the end of eukaryote cell chromosome. The main function of telomere is to protect DNA from damage and sustain chromosome stability. The change on telomere is related to aging process and carcinogenesis. Telomere integrity is maintained by telomerase enzyme. The aging process is closely related to the shortening of telomere. In human the length of telomere is shortening proportionally with ageing process. The length of telomere of fetus cell / tissue possess is longer than adult somatic cells. Telomerase enzyme is highly important in maintaining cancer cell proliferation. The telomerase enzyme activity on cancer or tumor cell is so high, that cancer cell becomes immortal and incessant proliferation. The telomere length of cancer cell appears to be shorter compared to normal cell or tissue.*

Kromosom merupakan lilitan atau untaian DNA pembawa sifat genetik. Dahulu diduga bersifat statis tetapi ternyata selalu berubah: memendek atau memanjang. Adanya perubahan pada segmen terminal DNA inilah yang oleh para ahli dikatakan berhubungan dengan proses menua (*aging*)

dan perkembangan sel kanker (Ratnawati, 2002).

Correspondence:

Prof. DR. Endang Purwaningsih, MS,PA., Department of Anatomy (Biology), Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta, Jalan Letjen. Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat 10510, Tel. 021-4206674-76, Facksimile: 021-4244574

Segmen DNA pada ujung kromosom inilah yang dikenal sebagai telomer dan merupakan salah satu faktor untuk terjadinya kanker. Telomer terdiri dari urutan nukleotida yang sangat spesifik, yang pada manusia urutannya adalah TTAGGG yang berulang ratusan bahkan ribuan kali. Pada manusia terdapat 2.000 pengulangan pada unit dasarnya. Dalam satu organisme pada jenis sel yang berbeda, jumlah pengulangan nukleotidapun berbeda (Greider and Blackburn, 1996; Artandi and DePinho, 2010).

Kanker adalah suatu proses yang terjadi bertahap meliputi inisiasi (perubahan genetik yang *irreversible*) dan promosi (populasi sel-sel inisiasi yang meluas) dan akhirnya terjadi keganasan. Telah diketahui bahwa enzim telomerase berperan dalam setiap replikasi sel yaitu dapat mempertahankan panjang telomer kepada keturunannya, sehingga apabila sel-sel kanker tidak mempunyai enzim telomerase yang cukup, maka pertumbuhan sel-sel kanker tersebut terhenti dengan sendirinya (Greider & Blackburn, 1996; Klingelhutz, 1997).

Adanya enzim telomerase pada bermacam-macam sel kanker yang masing-masing mungkin memberikan ekspresi yang berbeda sesuai jenis atau lokasi sel kanker serta tidak ditemukan telomerase pada sel normal. Hal ini dapat dijadikan dasar pengobatan sel kanker bila ada bahan/zat yang dapat menghambat aktivitas enzim telomerase.

Proses menua (*aging*) merupakan proses yang dialami oleh setiap makhluk hidup yang berhubungan dengan umur individu/seseorang. *Aging* atau penuaan/menua dan kematian dikatakan sangat erat kaitannya dengan telomer. Setiap kali kromosom bereplikasi sebagian kecil kedua ujung kromosom ini hilang, mekanismenya seperti apa belum dapat diketahui secara pasti. Memendeknya telomer menstimulasi sinyal yang menyebabkan sel berhenti

membelah. Hal inilah yang diduga kuat penyebab mortalitas atau kematian (Underwood, 1999). Terjadinya proses menua (*aging*) berhubungan dengan pemendekan telomer ini. Pemendekan telomer ini terjadi pada beberapa sel somatik yang membelah. Sekali jumlah kritis atau ambang pengulangan telomer tercapai, maka sel tersebut tidak akan membelah lagi dan akan menua (Rochmah & Aswin, 2001).

TELOMER DAN TELOMERASE

Struktur Telomer

Telomer adalah bagian ujung kromosom yang berfungsi untuk menjaga agar antar kromosom tidak saling bergandengan. Selain itu telomer juga berfungsi untuk menjaga keutuhan genom (materi genetik) selama perkembangan sel. Telomer ini akan memendek setiap kali sel membelah dan pada panjang tertentu, sel akan berhenti membelah, atau yang disebut sel yang menua yang selanjutnya akan mati. Sel-sel germinal (sel sperma dan sel telur), kromosomnya memiliki telomer yang normal panjang untuk persiapan kehidupan jangka panjang. Sedang sel-sel somatik telomernya sudah mengalami pemendekan, dan akan terus memendek selama perkembangan sel (Greider and Blackburn, 1996).

Ketika sel bereplikasi, maka sel anak (*daughter cell*) akan menerima satu set gen yang lengkap sehingga sel anak hasil pembelahan tersebut memiliki kode genetik yang sama persis dengan sel inangnya. Bila ada beberapa unit gen yang hilang, maka sel tersebut akan mengalami gangguan fungsi dan bahkan bisa sampai mati. Ada satu daerah di bagian ujung kromosom (telomer) yang tidak di *copy* sehingga telomer akan bertambah pendek pada setiap sel anak, akibatnya akan mengancam kehidupan dan proses replikasi sel (Gambar 1). Oleh karena itu pada telomer terdapat subunit DNA yang

2003). Telomer terdiri dari urutan nukleotida yang spesifik, yang pada manusia urutannya adalah TTAGGG yang berulang ratusan bahkan ribuan kali, sehingga rumus umum struktur nukleotida telomer adalah (TTAGGG) n . T, A dan G menunjukkan nukleotida yang berisi basa thymin, adenin dan guanin. Pada manusia terdapat 2.000 pengulangan pada unit dasarnya (Greider & Blackburn, 1996). Dalam satu organisme pada jenis sel yang berbeda, jumlah pengulangan nukleotidanyapun berbeda. Panjang telomer juga bervariasi pada beberapa species mamalia. Pada manusia panjang telomer antara 12 -15 kb, sedangkan pada mencit dan tikus telomernya jauh lebih panjang yaitu lebih dari 150 kb (Lutlow and Roth, 2011).

Telomer mempunyai fungsi utama yaitu untuk melindungi DNA dari kerusakan dan juga berperan penting pada replikasi DNA sehingga telomer berperan dalam mempertahankan kestabilan kromosom pada setiap pembelahan sel. Telomer dipelihara keutuhannya oleh enzim telomerase yaitu *Ribonucleoprotein DNA polymerase* yang berperan dalam proses elongasi telomer di dalam sel eukariot.

CELL

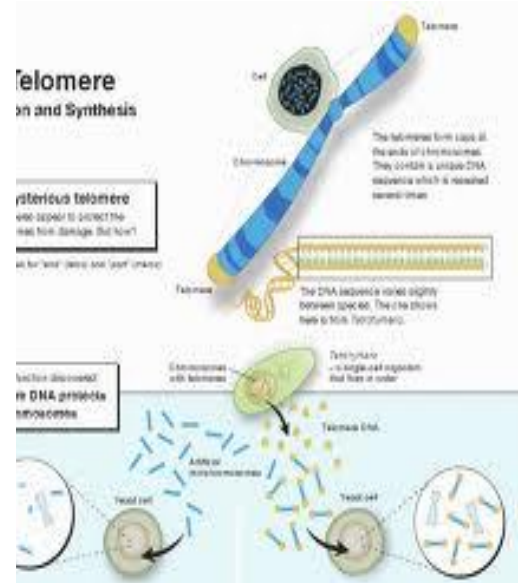
NUCLEUS

CHROMOSOME

TELOMERE

TELOMERE

TELOMERES, the end caps on chromosomes, prevent chromosomes from sticking to one another and otherwise interacting in ways that threaten their stability. The telomeres in a human skin cell are highlighted by bright colors in the micrograph above. The image, made by confocal laser scanning microscopy, is a composite of optical sections through the nucleus; each color represents a different depth.



Gambar 1. Telomer (Greider & Blackburn, 1996).

Enzim Telomerase

Enzim telomerase pertama kali ditemukan ketika peneliti mengetahui, bahwa panjang telomer berbeda-beda antara organisme satu dengan lainnya, bahkan antara satu sel dengan sel lainnya pada satu organisme. Bentuk yang tepat dari enzim ini bisa berbeda antara satu species dengan species lainnya, tetapi masing-masing versi mempunyai *RNA specific template* untuk membentuk subunit telomer yang baru (Greider & Blackburn, 1996; Shay *et al.*, 2001).

Aktivitas telomerase pada sel normal terutama ditemukan pada sel-sel reproduksi karena sel-sel tersebut mempunyai daya proliferasi yang tidak terbatas. Aktivitas telomerase juga ditemukan pada sel limfosit dan sel hepar. Pada masa pertumbuhan aktivitas telomerase dapat dideteksi hampir di semua jaringan, tetapi pada hampir semua sel dewasa aktivitas telomerase direpresi. Pada sel somatik normal terjadi pemendekan telomer, termasuk *stem cell*, yang dimaksudkan untuk pembaharuan sel. Jadi pada sel somatik terdapat program proses penuaan/menua (*aging*) (Meyerson, 2000; Shay *et al.*, 2001).

TELOMERASE DAN KAITANNYA DENGAN KANKER DAN KARSINOGENESIS

Penyakit kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di Amerika Serikat (Chyou 1992 *cit* Kartawiguna, 2001). Di Indonesia terdapat kecenderungan peningkatan jumlah penderita dari tahun ke tahun. Ada tiga faktor penting terjadinya kanker, yaitu faktor lingkungan, faktor kebetulan dan faktor genetik atau bawaan (Kartawiguna, 2001).

Saat ini tumbuhnya suatu kanker (karsinogenesis) tidak lagi merupakan suatu misteri, karena para peneliti telah berhasil mengidentifikasi proses paling dasar pada tumbuhnya kanker yaitu pada tingkatan

molekuler. Kanker adalah suatu proses yang multi tahap yang berkembang melalui serangkaian proses yang disebut karsinogenesis. Kanker merupakan suatu kelompok penyakit seluler dan genetik karena dimulai dari satu sel yang telah mengalami mutasi DNA. Sel-sel yang mengalami kerusakan genetik tidak peka lagi terhadap mekanisme regulasi sel normal sehingga akan terus melakukan proliferasi tanpa kontrol. Mutasi yang terjadi pada DNA di dalam gen yang meregulasi siklus sel (pertumbuhan, kematian dan pemeliharaan sel) akan menyebabkan penyimpangan siklus sel, dan salah satu akibatnya adalah pembentukan kanker (karsinogenesis). Akumulasi mutasi DNA inilah yang menjadi kunci dalam proses terjadinya kanker (Greider & Blackburn, 1996; Blackburn, 2005).

Telah diketahui, bahwa enzim telomerase berperan dalam setiap replikasi sel yaitu dapat mempertahankan panjang telomer kepada sel turunannya, sehingga apabila sel-sel kanker tidak mempunyai enzim telomerase yang cukup, maka pertumbuhan sel-sel kanker tersebut akan terhenti dengan sendirinya yaitu pada saat enzim tersebut tidak dapat lagi mempertahankan panjang telomer yang terus menerus akibat adanya kontrol proliferasi yang abnormal. Secara teoritis, tidak adanya enzim telomerase dapat menghambat tumbuhnya tumor dengan cara meneruskan pembelahan sel sehingga telomernya makin pendek dan mati sebelum membuat kerusakan lebih lanjut. Akan tetapi, jika sel-sel kanker tersebut dapat mensintesis telomerase maka sel-sel kanker tersebut akan terus berproliferasi dan menjadi immortal (Meyerson, 2000; Ratnawati, 2002).

Para ahli menduga enzim telomerase sangat berperan dalam mempertahankan proliferasi sel kanker. Namun demikian, bukti-bukti yang mendukung hipotesis tersebut baru diperoleh pada tahun 1994 oleh

Christopher *et al.*, (1994), yang memperlihatkan bahwa aktivitas enzim telomerase pada tumor tidak hanya terjadi secara *in vitro* tetapi juga secara *in vivo*. Selanjutnya peneliti-peneliti tersebut mendeteksi aktivitas telomerase pada sekitar 100 sampel sel tumor dan tidak satupun dari sampel jaringan somatik normal (dari beberapa macam jaringan) menunjukkan aktivitas enzim telomerase. Selanjutnya Shay (1995) juga mendeteksi telomerase pada hampir 1.000 jaringan tumor dan tidak didapatkan pada sel-sel somatik normal yang berada jauh dari tumor tersebut, kecuali pada sel-sel gamet testis dan ovarium serta *stem cell*. Kadangkadang aktivitas telomerase juga didapatkan pada jaringan yang letaknya berdekatan dengan jaringan tumor. Hal ini diduga karena adanya mikrometastase. Dari penelitian-penelitian tersebut di atas ditunjukkan bahwa aktivitas telomerase yang tinggi berhubungan dengan prognosis pasien yang buruk (Shay, 1995).

Meskipun aktivitas telomerase pada sel-sel kanker meningkat, tetapi De Lange (1990) melaporkan bahwa telomer sel-sel kanker lebih pendek dibandingkan jaringan normal di sekitarnya. Para peneliti menduga bahwa telomerase menjadi aktif setelah sel kehilangan kemampuannya untuk berproliferasi. Aktivitas telomerase pada sel kanker akan meningkat setelah tahapan tertentu yaitu pada saat sel kehilangan sejumlah substansi telomerik/sub unit telomernya. Akhirnya enzim telomerase diaktivasi untuk menstabilkan telomernya, sel kanker akan menjadi *immortal cell*, dan terjadilah proliferasi sel yang terus menerus (Greider and Blackburn, 1996).

Dalam keadaan normal telomerase dibuat secara rutin oleh embrio yang sedang berkembang. Pada saat tubuh telah terbentuk dengan sempurna, maka aktivitas telomerase ditekan pada sebagian besar sel-sel somatik dan telomer makin memendek setelah sel-sel

tersebut bereplikasi/berproliferasi. Jika telomer telah memendek sampai batas tertentu, maka suatu tanda/sinyal akan ditimbulkan pada sel untuk berhenti membelah. Batas ini disebut *Threshold to senescence*, selanjutnya sel akan mengalami penuaan dan akhirnya mati (Wright and Shay, 2001).

Tetapi jika terjadi mutasi genetik, sinyal tersebut dilanggar dan sel akan terus melakukan replikasi, kromosom terus menerus kehilangan subunit telomernya, akhirnya dapat menyebabkan kematian sel. Akan tetapi jika pada saat terjadi mutasi, telomerase telah terlebih dahulu dibuat maka sel akan terus membelah dan menjadi immortal dan akhirnya terbentuk pertumbuhan neoplasma maligna (Greider and Blackburn, 1996; Meyerson, 2000; Campisi *et al.*, 2001).

Penelitian lain mengenai regulasi telomerase secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan kultur jaringan. Lewat kultur jaringan dilakukan hibridisasi antara sel somatik normal (aktivitas telomerase negatif) dengan sel immortal (aktivitas telomerase positif). Ternyata aktivitas telomerase tidak dijumpai pada sel hasil hibridisasi. Hal ini menunjukkan adanya gen supressor yang menghambat progresivitas pertumbuhan sel. Jadi aktivitas telomerase ditekan sedemikian rupa pada sel tubuh normal, tetapi di-reaktivasi pada sel kanker (Ratnawati, 2002).

TUA, MENUA (AGING) DAN TELOMER

Dalam 20 tahun terakhir ini menua (*aging*) dan ilmu yang berhubungan dengan orang tua (gerontologi) makin menjadi perhatian dalam pertemuan-pertemuan baik di antara ilmuwan maupun awam. Hal tersebut karena saat ini dunia kita dihuni oleh demikian banyak penduduk dengan usia lanjut dari berbagai negara (Rochmah & Aswin, 2001). Tua adalah suatu keadaan yang dapat dipandang dari tiga sisi, yaitu krono-

logis, fisis, dan psikologis. Sesuatu dianggap atau dipandang tua apabila dinyatakan telah berumur lama. WHO (1985) memberi definisi bahwa seseorang disebut tua atau usia lanjut apabila orang tersebut berdasarkan kronologis telah berumur 65 tahun atau lebih. Seseorang yang belum berumur 65 tahun, tetapi secara fisis sudah tampak tua setara usia 65 tahun karena stress atau emosional misalnya, maka orang tersebut masuk dalam definisi tua psikologis. Lain halnya apabila seseorang tampak tua karena menderita suatu penyakit kronik, maka orang tersebut termasuk tua fisis. Cox tahun 1988 *cit* Rochmah & Aswin (2001) menyatakan, bahwa tua kronologis yang disertai perubahan-perubahan biokimiawi disebut menua primer dan yang lainnya (tua karena faktor fisik, psikis atau adanya penyakit-penyakit) disebut menua sekunder.

Kromosom mamalia mempunyai bangunan khusus yang disebut telomer di ujung setiap lengan kromosom, yang terdiri dari sekuen pendek DNA nontranskripsi yang dapat diulang berkali-kali dan diduga dapat mencegah terjadinya aberasi kromosom tertentu. Pada manusia panjang telomer sel-sel darah memendek secara proporsional sesuai dengan umur. Sel-sel kelenjar dan jaringan fetus diketahui mempunyai telomer yang lebih panjang dibanding jaringan somatik orang dewasa, sedangkan sel-sel tumor kolon mempunyai telomer yang lebih pendek daripada mukosa kolon normal. Pengamatan-pengamatan ini menunjukkan bahwa ada pemendekan telomer terkait umur (Hastie *et al.*, 1990; Rochmah & Aswin, 2001; Shlush *et al.*, 2011).

Menurut Hayflick (1998) dilaporkan bahwa sel-sel manusia dan binatang mempunyai kapasitas replikasi terbatas, yang diinterpretasikan sebagai ekspresi penentuan menua tingkat sel. Hal ini mempunyai implikasi adanya mekanisme perhitungan di dalam sel, dan mekanisme ini ternyata

dikendalikan oleh pemendekan telomer pada setiap putaran replikasi DNA.

Pemendekan telomer yang terjadi pada sel-sel somatik normal yang membelah mungkin berfungsi sebagai replikometer yang menentukan berapa kali satu sel normal dapat membelah. Sekali jumlah kritis atau ambang pengulangan sekuen DNA (TTAGGG) telomer dicapai, maka sel tersebut tidak akan membelah lagi dan selanjutnya mengalami proses menua. Sebagai contoh dari pengamatan jangka panjang, fibroblas manusia dewasa normal pada kultur sel, memiliki rentang waktu hidup tertentu; fibroblas berhenti membelah dan menjadi menua setelah kira-kira 50 kali penggandaan. Fibroblas neonatus mengalami sekitar 65 kali penggandaan sebelum berhenti membelah (Campisi *et al.*, 2001; Lubis & Delyuzar, 2010; Shlush *et al.*, 2011).

SIMPULAN

Telomer adalah segmen ujung DNA kromosom sel eukariot, yang berfungsi menjaga kestabilan kromosom. Panjang telomer juga dikaitkan dengan perkembangan sel kanker yang diperlihatkan dengan meningkatnya aktivitas telomerase pada sel-sel kanker. Aktivitas telomerase pada suatu sel/jaringan dapat digunakan sebagai alat diagnosis pada beberapa jenis sel kanker dan juga bisa membantu dalam menentukan prognosis. Pemendekan telomer pada setiap siklus replikasi berhubungan dengan proses menua sel. Pada sel somatik orang dewasa telomernya lebih pendek daripada sel/jaringan fetus.

KEPUSTAKAAN

- Artandi SE and DePinho RA 2010. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 3 (1): 9-18
 Blackburn E 2005. Telomerase and Cancer. *Mol Cancer Res* 3 (9) as DOI: 110.1158/1541-7786-MCR-05-0147

- Campisi J, Kim A, Lim CS, Rubio M 2001. Review: Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection *Exp. Gerontol.* 36: 1619-1637.
- Greider CW and Blackburn EH 1996. Telomeres, Telomerase and Cancer. *Scientific American*, p: 92. <http://www.genethik.de/telomerase.htm>
- Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG 1990. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with aging. *Nature* 346: 866
- Hayflick L 1998. Biology of Aging: review. *Austr J Ageing (Suppl)* 17 (1): 29-32.
- Kartawiguna 2001. Faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis. *J Kedok Trisakti* 20 (1): 16-26
- Klingelhutz AJ 1997. Telomerase activation and cancer. *J Mol Med* 75 (1): 45 -49
- Lubis SL and Delyuzar H 2010. Proses Penuaan. Departemen Patologi Anatomi, FK USU. Medan. <http://prosespenuaan.com> Diakses pada tanggal 27 Oktober 2010.
- Luthlow AT and Roth SM 2011. Review Article. Physical activity and Telomere Biology: Exploring the Link with Aging-Related Disease Prevention. *J of Aging Res.* As doi:10.4061/2011/790378.
- Meyerson M 2000. Role of Telomerase in Normal and Cancer Cells. *J of Clin Oncol* 18 (13): 2626-2634.
- Ratnawati H 2002. Enzim Telomerase dan Karsinogenesis. *JKM* 2 (1): 39-50
- Rochmah W and Aswin S 2001. Tua dan Proses menua. *Berkala ilmu Kedokteran* 33 (4): 221-227
- Shay JW 1995. *Telomerase and Cancer: Diagnostics, Prognostics and Therapeutic Implications*. Presented at The Annual meeting of the Association for Molecular Pathology, November 1995.
- Shay JW, Zou Y, Hiyama E, and Wright WE 2001. Telomerase and Cancer. *Hum Mol Gen* 10 (7): 677-685.
- Shlush LI, Skorecki KL, Yehezkel S *et al* 2011. Telomere elongation followed by telomere length reduction, in Leukocytes from donors exposed to intense oxidative stress-Implications for tissue and Organismal aging. *Mech Ageing Dev* 132: 123-130.
- Underwood JCE 1999. Patologi: Umum dan sistemik. Edisi 2. Alihbasa: Sarjadi. Penerbit Buku Kedokteran. EGC, Jakarta.
- Wong IM Collins K 2003. Telomere maintenance and disease. *Lancet* 362: 983-988.
- Wright WE and Shay JW 2001. Cellular Senescence as a Tumor protection mechanism: the essential role of counting. *Current Opinion in Genetics & Development* 11: 98-103.
- Zakian VA 1995. Telomeres beginning to Understand the End. *Science* 270(5242): 1601-1607.