

7. GEN TRANSFERİ

7. GEN TRANSFERİ

Niçin Gen Transferi?

- *Değişen çevre şartları ve hızla artan dünya nüfusu, tarımda birim alandan daha yüksek verim ve daha kaliteli ürün elde edilmesini zorunlu hale getirmiştir.*
- *Dünyada artan nüfusa paralel olarak tarım alanları genişlememektedir.*
- *Bu nedenle, bitkilerden ve hayvanlardan daha yüksek verimin alınması amaçlanmaktadır.*
- *Biyoteknoloji alanındaki çalışmalar sayesinde bu amaca yönelik önemli adımlar atılmıştır.*

- *Bu çalışmaların iki hedefi vardır;*
- ✓ **Birincisi;** *Ürün kalitesinin ve miktarının yükseltilmesi,*
 - ✓ **İkincisi;** *Kültür bitkilerinin hastalık ve zararlılar başta olmak üzere tuzluluk, kuraklık gibi olumsuz şartlara dayanıklılığının artırılmasıdır.*

- *Bu niteliklere sahip bitkilerin elde edilmesi için, klasik ıslah yöntemlerine ilave olarak modern yöntemler geliştirilmiştir.*
- *Modern yöntemlerin en önemli avantajı, gen aktarımı yapılacak türler arasında akrabalık zorunluluğunun olmamasıdır.*
- *Böylece bitki, hayvan veya bir mikroorganizmadan alınan genin tamamen farklı bir organizmaya aktarılması ve orada genomun bir parçasıymış gibi işlev görmesi mümkün hale getirilmiştir.*
- *Bu amaçla uygulanan işleme “**gen transformasyonu**” denir.*

7.1. GEN AKTARIM TEKNİKLERİ

- Gen tedavisinde, etkin bir gen aktarımı en önemli bir koşuldur.
- Genleri istenilen hücrelere taşıyabilmek için kullanılan yöntemler genel olarak iki kategoride toplanmaktadır:
- ✓ Fiziksel yöntemler ve biyolojik vektörler: Fiziksel yöntemler, DNA'nın doğrudan doğruya enjeksiyonu, lipozom formülasyonları ve balistik gen enjeksiyonu yöntemlerini içerir.
- ✓ Doğrudan DNA enjeksiyonunda ilgili gen DNA'sını taşıyan plazmit, doğrudan doğruya, örneğin kas içine, enjekte edilir.

- *Yöntem basit olmasına karşın kısıtlı bir uygulama alanı vardır.*
- *Lipozomlar, lipitlerden oluşan moleküllerdir.*
- *DNA'yı içlerine alma mekanizmalarına göre iki gruba ayrılırlar: Katyonik lipozomlar ve pH-duyarlı lipozomlar.*
- ✓ **Birinci grup lipozomlar** *artı yüklü olduklarından, eksi yüklü olan DNA ile dayanıklı bir kompleks oluştururlar.*
- ✓ **İkinci grup lipozomlarsa** *negatif yüklü olduklarından DNA ile bir kompleks oluşturmaz, ama içlerinde taşırlar.*

- *Parça bombardımanı ya da gen tabancası olarak da adlandırılan balistik DNA enjeksiyonu, ilk olarak bitkilere gen nakli yapmak amacıyla geliştirilmiştir.*
- *Bu ilk uygulamalarından sonra, bazı değişiklikler yapılarak memeli hücrelerine gen nakli amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.*
- *Bu yöntemde, genellikle altın ya da tungstenden oluşan 1 - 3 mm boyutunda mikroparçacıklar, tedavi edici geni taşıyan plazmit DNA'sı ile kaplanır, sonra da bu parçacıklara hız kazandırılarak, hücre zarını delip, içeri girmeleri sağlanır.*

- *Basit olmalarına karşın fiziksel yöntemler verimsizdir; ayrıca, yabancı genler, sadece belirli bir süre fonksiyonel kalabilmektedirler.*
- *Bu nedenle araştırmacıların çoğu, genellikle virüs kökenli vektörlere yönelmişlerdir. "**Vektör**" kelimesinin bir anlamı da "**taşıyıcı**" dır.*
- ✓ *Benzer şekilde, gen terapisinde genleri hücrelere taşıma amacıyla kullanılan ve genetik olarak zararsız hale getirilmiş virüslere de vektör denir.*

- *Günümüzde yapılan araştırmalarda, virüslerin hastalığa yol açan gen parçalarının yerine, hastaları iyileştirme amacıyla rekombinant genler yerleştirilmektedir.*
- *Bu hücrelere tedavi edici geni taşıyan bir genetik yapı sokulduğunda, tedavi edici geni içinde taşıyan virüsler elde edilir.*
- *Bu şekilde değiştirilmiş virüsler hücreye girmek için kendi yöntemlerini kullanırlar ve genomlarının ekspresyonu sonucu, genin kodladığı protein üreilmeye başlanır.*
- *Öte yandan, virüsün kendisini çoğaltmak için ihtiyaç duyduğu genler, tedavi edici genlerle değiştirilmiş olduğundan, virüs çoğalıp hücreyi patlatamaz.*

- *Bunu yerine, hücrede virüsün taşıdığı hastalığı düzeltici genin ekspresyonu olur, genin kodladığı protein (yani ilaç) üretilir ve genetik bozukluk nedeniyle üretilemeyen proteinin yerini alır.*
- *En çok kullanılan viral vektörler, retrovirüsler, adenovirüsler, herpesvirüsler (uçuk virüsü) ve adeno-ilişkili virüslerdir.*

Her vektörün kendine özgü dezavantajları vardır:

- *Bölünmeyen hücreleri enfekte edememek (retrovirüs),*
- *olumsuz immünolojik etkiler (adenovirüs),*
- *sitotoksik (hücre için zararlı ya da toksik etkisi olan) etkiler (herpesvirüs) ve*
- *kısıtlı yabancı genetik materyal taşıyabilme kapasitesi (adeno-ilişkili virüs).*

- *İdeal bir vektörde aranan özellikler;*
- ❖ *yüksek titraj (titre, oran, derece, salınım),*
 - ❖ *kolay tasarlanabilme, integre olabilme yeteneği ve*
 - ❖ *gen transkripsiyonunun kontrol edilebiliyor olmasının yanında,*
 - ❖ *immünolojik etkilerin olmamasıdır.*

7.1. GEN AKTARIM TEKNİKLERİ

7.1.1. Viral Vektörler

- 1-** *Retroviral vektörler*
- 2-** *Adenoviral vektörler*
- 3-** *Adeno-asociated virüs*
- 4-** *Herpes Simpleks Virüs Tip-1*
- 5-** *Polio Virüs*
- 6-** *Ördek Hepatit Virüsü*
- 7-** *Parvovirüs*
- 8-** *Sendaivirüs*
- 9-** *Sindbis virüs*

7.1.2. Fiziksel ve Kimyasal Yöntemler

- 1-** *Transferin-reseptörü aracılığı ile*
- 2-** *Asiaglikoprotein DNA konjugatları*
- 3-** *Lipofection*
- 4-** *Direk aktarım*
- 5-** *Kalsiyum fosfat çöktürmesi ile*
- 6-** *Diethylaminoetil dekstran*
- 7-** *Elektroporasyon*
- 8-** *Sonikasyon*
- 9-** *Kazıma yöntemiyle*
- 10-** *Polibrene/dimetilsülfoksid*
- 11-** *Jet injeksiyon*
- 12-** *Partikül bombardımanı*

7.2. GENLERİN VÜCUDA YERLEŞTİRİLMESİ YÖNTEMLERİ

- Genleri vücuda yerleştirmenin çeşitli yolları vardır.
- Genel olarak, gen tedavisi iki esas bölümde sınıflandırılabilir.

7.2.1. Ex vivo yaklaşım

- Bu yaklaşımda hücreler vücuttan alınır; in vitro koşullarda gen transferi yapılır.
- Tekrar vücuda geri verilir.

Bu yaklaşımın avantajları şunlardır:

- a.)** Gen aktarımı genel olarak yüksektir.
- b.)** Eğer vektör seçilebilir marker gen taşıyorsa; gen aktarılan hücreler zenginleştirilebilir.
- c.)** Re-implantasyon (implantasyon = içine yerleştirme, çilt altına yerleştirme gibi) öncesinde etkinlik kontrol edilebilir.

7.2.2. *In vivo* yaklaşım

- **Vücuttaki hücrelere genlerin direk transferidir.**
- ✓ Bu aktarım, *in vitro* koşullarda gerçekleştirilir ve hücreler alıcıya tekrar geri verilerek yapıldığı gibi alıcının dokusuna *in situ* (yerinde incelemek, bulunduğu organda incelemek gibi) direk aktarım şeklinde de yapılabilir.
- ✓ Ayrıca henüz kullanılmamakta ise de bir vektör aracılığı ile de kan yoluyla aktarım gerçekleştirilebilir.
- ✓ Bu vektörler plazmidin konakçı hücrede takibini sağlayacak şekilde flöresans ile işaretlenebilir.
- ✓ En önemli sorun spesifiklik ve durağan gen transferinin düşük etkinliğidir.
- ✓ Bu klinikte arka arkaya tedavi işlemlerini gerektirmektedir.

7.3. GEN TEDAVİSİNDE ANTİSENS OLİGONÜKLEOTİD KULLANIMI

- *Antisens oligonükleotidler, küçük sentetik nükleotid dizileri olup; bunlar spesifik DNA veya RNA dizilerine komplementerdirler.*
- ✓ *Eksojen oligonükleotidler nükleik asit bağlayıcı reseptörler aracılığı ile hücre içersine alınırlar.*
- ✓ *Terapötik (terapik amaçlı, terapiye yönelik) ürün olarak hazırlanmalarında başlıca sorun hücre içersine taşınabilmeleridir.*

- ✓ Oligonükleotidlerin gen tedavisinde kullanılması ‘eğer belirli bir gen bir hastalıktan sorumlu ise; bunun çalıştırılmaması klinik anormalliğin düzelmesini sağlayabilir’ prensibinden yola çıkarak tasarlanmaya başlanmıştır.
- ✓ Antisens oligonükleotidler genin çevrilmesini durdurarak hastalığa neden olan genlerin ekspresyonunu (gen ekspresyonu: gen ifadesi, DNA dizisinden ibaret olan genlerin yardımıyla fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesi işlemi) engelleyen yapılardır.

- ✓ Bu yapılar **onkogenleri (kanser oluşturmaları)** kontrol altına alabilmekte ve virüs DNA'sının çevrilmesini engelleyebilmektedirler.
- ✓ Birçok ilaçta amaç defektif (sakat, noksan, eksik, kusurlu, hatalı olan) veya istenmeyen proteinin sentez edildikten sonra fonksiyonuna engel olmaktır.
- ✓ **Antisens teknolojide amaç protein sentezinin spesifik kısa tek sarmal DNA veya RNA dizileri kullanılarak önlenmesidir.**

Bu önleme, protein sentezinin:

- 1- Genomik DNA'nın mRNA' ya transkripsiyonunda***
- 2- mRNA' nın proteine translasyonu sırasında mümkün olabilir.***
- *Sitoplazmik mRNA, DNA 'ya oranla daha kolay bir hedef gibi görünmektedir.*
- ✓ *Bu yaklaşımla, c-myc geni/lenfoma hücre dizileri bcr-abl/ Kronik Myelositer Lösemide blast hücrelerinde denemeler yapılmıştır.*

- *In vitro* çalışmalarda, anormal mRNA oluşturan Burkitt lenfoma hücre dizilerinin çoğalması antisens oligonükleotidlerle durdurulmuştur.
- Antisens oligonükleotidler, hücre dizilerinin kanserleşmesini veya metastatik potansiyellerini azaltır.
- Antisens olarak geliştirilen ve AIDS' li hastalarda oluşan sitomegalovirüs retinitini tedavi edecek olan ilaç intra vitreal enjeksiyonla 1998 yılında insanda kullanılmaya başlanmıştır.

7.3.1. Oligonükleotid İle Gen Modifikasyonu

- Amaç DNA'da var olan hatanın, yapısal DNA hatasına dönüştürülerek, tamir mekanizmasının tanıyabilmesini sağlamaktır.
- 20 bazlık bir oligonükleotide bağlanan bir alkile edici ajan, ikili helikse yapışır.
- Tek iplikçikli oligonükleotid hedef DNA' da kendisine uyan bölgeye yapışır.
- Replikasyon sırasında, hücre tamir mekanizmaları devreye girer ve düzeltmeyi yapar.

Bu yöntem ile; obezite, b-adrenerjik reseptör (adrenal ve diğer benzer yapılı hormon ve ilaçlar) mutasyonu, Hb S ve kistik fibrozisin gen tedavisi çalışmaları yapılmaktadır.

7.3.2. Genetik İmmünomodülasyon

- Genetik immünomodülasyon, gen tedavisinde sitokinleri kodlayan genlerin vektörler aracılığı ile aktarılmasını kapsamaktadır.
- Sitokinlerin (*Hayvan ve bitki hücrelerinde üretilen, hücrelerin birbiriyle iletişimini sağlayan protein ve peptidlerin bir grubu*), klinik olarak tümör büyümesi üzerine önemli etkisi vardır.
- İmmün sistemde yapılacak modifikasyonla, konakçının antitümör immün cevabı geliştirilebilir.
- Tümör infiltrate (*Dokunun enfekte edilmesi*) eden lenfositlere TNF geni aktarılması modeli bunun bir örneğidir.

7.3.3. İlaç Hedeflemesi

- Gen tedavisinde kullanılan vektörlerin spesifik olarak hastalıklı hücrelerde eksprese (*gen ifadelenmesi*) olurken normal hücrelerde bunun oluşmaması temel amaçtır.

Değişik doku ve hücrelerde gen tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir:

Kemik iliği: Kemik iliği transplantasyonu (**kemik iliği nakli**) için gerekli olan teknik işlemlerin ve tedavinin geliştirilmesi ile hematopoetik (**kan yapıcı**) sistem gen tedavisi için uygun bir aday doku olmuştur.

- Pluripotent hematopoetik kök hücre (**pluripotent hematopoetik kök hücre**: **Emrionik gelişimin erken safhalarında, bütün bir canlıyı oluşturabilme yeteneğine sahip henüz farklılaşmamış kan yapıcı kök hücre**) , kemik iliği hücrelerinin %0.01-0.1'i kadardır.
- ✓ Pluripotent olması ve kendiliğinden yenilenmesi, ideal bir hedef doku halini almasını sağlar. Ex vivo tedavinin en güzel örneğidir.

- Yüksek sınıf hayvanlarda, bu hücrelerin enfekte edilmesi güçtür.
- Kemik iliğindeki bağ dokusu hücrelerinin etkin transferde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.
- Kemik iliğinin gen tedavisi için ilk hedef doku olmasının nedenleri şöyle sıralanabilir:
 - 1- Kemik iliği hücreleri kolayca elde edilebilir.
 - 2- In vitro olarak çalışılabilirler.
 - 3- Bireye tekrar reinfüze (tekrar aşılama ,ekim) edilebilirler.
 - 4- İnfüzyon (aşılama, ekim, zerk etme, kaynatma) sonrası organizmada çoğalarak, farklılaşmaya uğrarlar. Böylece organizmada yeni bir hücre popülasyonu oluşturulabilir.

Kas: Çok sayıda hedef kas hücresine gerek duyulduğunda yüksek etkinlikte gen transferine ihtiyaç vardır.

- Retrovirüsle infekte edilen primer myoblastların (**embriyonik kas hücreleri**) hayvan kası içine zerk edilmesi ile altı aylık bir sürenin üzerinde gen ekspresyonu sağlanmıştır.
- En önemli dezavantajı, myoblastların zerk edildiği bölgede kalmasıdır.
- ✓ Adenovirüs vektörünün intravenöz (**damar yoluyla**) olarak sıçana verildikten sonra, etkin bir transduction (**genetik materyalin bir yerden başka bir yere aktarılması**) hem kas fibrillerinde, hem de diğer dokularda sağlanmıştır.
- ✓ Kas fibrillerinin in vivo direkt gen aktarım teknikleri için de kullanılabildiği gösterilmiştir.

- Plazmid DNA'nın iskelet ve kalp kaslarına direkt zerki ile durağan gen ekspresyonu sağlanmıştır.
- Bu zerk edilen plazmid DNA' sı hücrede (plazmid: Bakterilerde bulunan, bir bakteriden diğerine konjugasyon ve transdüksiyonla aktarılan, kendi kendine çoğalabilen, ekstrakromozomal genetik öge) episomlar (Episom: Bakteri kromozomu ile geçici olarak bütünleşebilen ve bakteride kendini kopyalayan plâzmit. Yani Hem konakçı hücrenin kromozomuyla birleşebilen hem de bağımsız olarak bulunabilen plazmit) olarak bulunmaktadır.

Karaciğer: Hepatositleri, kültür ortamında manipüle etmek oldukça güçtür.

- ✓ Çünkü bu hücreler kültür ortamında çok az bölünmeye uğrarlar ve retroviral vektörlerle transduksiyon etkinliği % 20-25 gibi düşük düzeylerde (virüsün aracılık ettiği rekombinasyon olayına **transdüksiyon** denir).
- ✓ Her ne kadar in vivo olarak, hepatositler normal koşullarda bölünmezken, kısmi hepatektomi (**karaciğerin tümü veya bir kısmının çıkarılması işlemi**), hepatositlerin hücre bölünmesini aktive eder.
- ✓ Bunu takiben retrovirüs vektörünün in vivo perfüzyonu (**kanın dokulardan belirli hız ve basınçta geçmesi**) ile çok sayıda hepatosit infekte edilebilir. Ancak etkinlik % 1-2 civarındadır.

Santral sinir sistemi:

- Yapısal ve fizyolojik kompleksliği nedeni ile SSS bozukluklarında (**SSS: inme, dirençli nöbetler, ciddi bilişsel bozukluk ve ölüme yol açabilen yıkıcı, enflamatuvar bir beyin hastalığıdır**) somatik gen tedavisi uygulanması beraberinde önemli sorunları da getirmektedir.
- HSV-1 vektörleri hem in vivo, hem de ex vivo olarak sinir hücrelerinde aktarımda kullanılmıştır.

Trakea epiteli:

- Bu hücrelerin organizma dışına alınıp, kültüre edilmesi ve sonra tekrar organizmaya implante (**doku içine monte edilmesi**) edilmesindeki zorluklar nedeni ile in vivo aktarım kullanılmaktadır.
- Adenoviral vektörler ile trakea epiteline in vivo gen aktarımı, sıçanlarda başarılmıştır.

Lenfosit:

- Adenosine Deaminaz enzim eksikliğinde kullanılmıştır.
- T hücrelerinin yaşam sürelerinin sınırlı olmasının nedeni ile arka arkaya infüzyona (**içine aktarmak**) ihtiyaç bulunmaktadır.
- AIDS ve kanser tedavisinde en uygun hedef doku olarak ortaya çıkmaktadır.

Oküler hücreler:

- Vitröz (**göz sıvısı**) içine adenovirüs aracılığı ile gen aktarımı yapılmıştır.

Periferik kan progenitör hücreler:

- Kemik iliği yerine, periferik kandan izole edilen progenitör hücrelere (**kök ve öncül hücreler**) gen transfer edilmesi ile uzun süreli hematopoiesis (**kan hücrelerinin oluşması**) sağlanmıştır.

Umbilikal ven epiteli (göbek kordonu içindeki ven) :

- Umbilikal ven epiteline "Doku Faktör" transferi yapılmıştır.

Gen Terapisinin Çözüm Bekleyen Sorunları:

- İlk sorun, genlerin insana verilmesini sağlayacak daha kolay ve etkili yöntemlerin bulunmasıdır.
- Bir başka sorun ise, nakledilen genin hastanın genetik materyalinin hedeflenen bölgesine yerleşmesini sağlamak ve böylece olası bir kanser ya da başka bir düzensizlik riskini ortadan kaldırmaktır.
- Bu konudaki başka bir sorun da, yerleştirilen yeni genin vücudun normal fizyolojik sinyalleriyle etkin bir biçimde kontrolünün sağlanmasıdır.

- ✓ Örneğin insülin, doğru zamanda ve doğru miktarda üretilmediği zaman, hastaya yarar yerine zarar getirecektir.
- Şu ana kadar yapılan çalışmalar sonrası iyi sonuçlar alınabilmiş fakat kalıcı tedavi çoğu zaman başarılı olamamıştır.

Bunun iki nedeni;

- ❑ Vektörlerin taşıdıkları genin uzun süreli ekspresyonuna izin vermeyişleri,
- ❑ Diğeri ise denemelerde etkinlikten çok güvenliğin ön plana çıkmasıdır.

- *Şu anki duruma göre, önümüzdeki yıllarda gen tedavisindeki eğilim, genleri istenilen hücrelere en etkin biçimde taşıyabilecek vektörlerin dizayn edilmesi yolunda olacak gibi görünmektedir.*
- *O zaman, gen tedavisinin daha başarılı sonuçlar vereceği söylenebilir.*
- *Kanserin ilk çağlardan beri bir hastalık olarak var olduğunu bilinmektedir.*

- *Kanserin MÖ 2000 yıllarında Hindistan' da yazılmış belgelerde bahsedilen ve MÖ 1500 yıllarından günümüze gelen Mısır papirüslerinde de değinilen hastalıklardan olduğu ve MÖ 4. yy da Hipokratın tümörleri davranışlarına göre ikiye ayırdığı bilinmektedir.*
- *Virchow' un 19. yy da hücresel patoloji tanımını ortaya atmasıyla modern patolojinin temelini yanı sıra tümörlerin sınıflandırılmasına temel oluşturan bilgiler de doğmuş oldu.*

- *İnsan ömrünün uzaması ve mikrobik hastalıkların kontrol edilmesi sonucunda kanser 20. yüzyılın en önemli hastalıklarından biri oldu.*
- *Kanserin neden ve nasıl olduğu son 25 seneye kadar bilinmiyordu.*
- *Biyopsinin ancak son 25 yıl içerisinde gelişmesi, ilk başlarda ortaya çıkan kanser türlerinin ilkel kanserler olarak adlandırılmasının nedeni olan başka bir hastalıktan modifiye kanser türleri, kanserin asıl nedenlerini ve hedeflerini gizliyordu.*

- *Tedavi özelliği kanıtlanmış kanser ilaçlarının yaygın olarak kullanılması da 1970' li yılları buldu.*
- *Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara kemoterapi ilaçları ve bu ilaçlarla yapılan tedaviye kemoterapi tedavisi dendi.*
- ✓ *Birçok kemoterapi ilacı tesadüfen bulundu.*
- ✓ *Örneğin 1985 öncesinin en önemli ilacı cisplatin deney tüpünde yanlışlıkla bulunan platin bir çubuğun etrafında kanser hücrelerinin ürememesi gözlemine dayanarak geliştirildi.*

- ✓ *Diğer kemoterapi ilaçlarından birçoğu 1960' lı yıllarda dünyanın birçok bölgesinden toplanan bitki örneklerinin araştırılması sonucunda bulundu.*
- ✓ *1990'lı yılların en önemli ilaçlarından biri bir ağacın köklerinden üretildi.*
- ✓ *Bu ilacın bulunması ile insan üzerinde başarılı bir biçimde kullanılması arasında 25 yıl geçti.*
- *Kemoterapi ilaçlarının yanı sıra bunların saldıracakları hücreleri işaretleyen onları belirleyen ilaçlar da keşfedilmiştir.*

- *Bunların keşfedilmesi tabii ki kemoterapi ilaçlarının etkisini arttırmıştır.*
- *Tüm bu kanser ilaçlarının geliştirilmesinde en önemli yardımcılardan biri deneklerdir.*
- *Fakat kanser şuan için geri dönüşümsüz ve tehlikeli bir genetik hastalık olduğundan kanser ilaçlarının bulunması, denenmesi ve geliştirilmesi doku kültürü ortamlarında yapılmaktadır.*

- *Kültür ortamlarına ekilen kanserli dokular üzerinde, araştırılan ilaç denenmiş ve geliştirilmiştir.*
- *Tüm bunların yanı sıra kanserli hücrelerin diğer virütik ya da bakteriyel hastalıklara karşı nasıl davrandığını bulmak için de çalışmalar yapılmıştır.*
- *Aynı kültüre kanser hücreleri ve bakteri ya da virüsler de ekilip sonuçlar gözlenmiştir.*

- *Yapılan doku kültürü ekimlerinde araştırmacılar, kültür ortamındaki normal hücreler ile kanser hücreleri arasında önemli farklar var olduğunu görmüşlerdir.*
- *İn-vitrodaki normal hücreler maksimum çoğalma sınırına gelmeden önce enerjileri bitiyor, yani yaşlanma sürecine girip ölüyorlar.*
- *Bunun sebebi telomeraz enzimini sentezlemedeki yetersizlikleri olarak yorumlanıyor.*
- ✓ *Bunun karşılığında kanser hücrelerine neredeyse ölümsüz demek doğru olabilir.*

- *Kültürde hızlı bir şekilde çoğalabiliyorlar.*
- *Bunun en iyi örneği dünyanın her yerindeki tüm laboratuvarlarda olan **HeLa hücreleridir**.*
- *Bu hücreler yaklaşık 55 yıl önce rahim kanserinden ölen bir kadından izole edilmiştir.*
- *Kanser hücreleri üredikleri kültürlerde telomeraz enzimini normal hücrelere göre daha fazla üretebilmektedirler. Dolayısıyla üreme sınırları yoktur.*

- *Normal hücrelerin bir doku kültürü besi yerine konulduklarında üremeleri bulundukları kabın çeperlerine ve birbirlerine, tek sıralık bir hücre sırası olarak yayıldıklarında, değmeye başladıkları anda durur.*
- ✓ *Çünkü mitoz durmuştur. Bu olay kontak inhibisyon (contact inhibition) olarak adlandırılır.*
- *Kanser hücreleri contact inhibition sergilemezler.*
- *Dolayısıyla tek sıra hücre tabakası üreyip yüzeyi doldurduğunda üremeye devam edip ikinci ve üçüncü sıra tabakaya çıkmaktadırlar.*