

EGE TIP



ayın kitabı

KANSER METABOLİZMASI

Editör
Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

Sayı
126

KANSER METABOLİZMASI

EDİTÖR
Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

126

KANSER METABOLİZMASI

EDİTÖR

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

ISBN: 978-605-338-111-2

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 23.12.2014 tarih ve 34/13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Basım Yeri

Ege Üniversitesi Basımevi

Bornova, İzmir

Tel: 0232 388 10 22 / 311 20 66

e-mail: bsmmd@rektorluk.ege.edu.tr

Baskı Tarihi: Mart, 2015

Kanser Metabolizması /ed. Hikmet Hakan AYDIN.

İzmir: Ege Üniversitesi, 2015.

X, 64 s.: tbl.; 20 cm.

ISBN: 978-605-338-111-2

Tıbbi Biyokimya - Kanser, Medical biochemistry - Cancer

Onkoloji – Kanser , Oncology - Cancer

Kanser, metabolizmal etkiler, Cancer, metabolizable effects

Toksikoloji -- Toksinler, metabolizmal etkiler Toxicology –

Toxins, metabolizable effects

616.994 KAN 2015

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Prof. Dr. Ali BAŞÇI

Prof. Dr. Semra KARAMAN

Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Ayın Kitabı Editörleri:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Elvan ERHAN

Prof. Dr. Mehtap KÖKSAL

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100 – İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta : egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Prof. Dr. Handan AK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rüçhan USLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Zeki Gökhan SÜRMEİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Sevcan ATAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Uzm. Ali Burak ÖZKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Kanser metabolizmasının normal hücrelerden farklı olduğunu gösteren ilk çalışmalar Otto Warburg tarafından 1920'li yıllarda gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ile metabolik enzimleri kodlayan genlerde (*süksinat dehidrogenaz, fumarat hidrataz ve izositrat dehidrogenaz*) meydana gelen somatik ya da germline mutasyonların ve sebep oldukları onkometabolit üretiminin tümör gelişimi ile ilişkili bulunması kanser metabolizması araştırmalarının yeniden ilgi odağı haline gelmesine sebep olmuştur. Günümüzde gelinen noktada kanser metabolizması gerek temel kanser araştırmalarında gerekse tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesinde giderek artan oranda umut vadeden bir alan olarak görülmektedir.

Bu kitapta kanser metabolizması ile ilgili öncül çalışmalar tarihçe bölümünde özetlendikten sonra, Warburg etkisi ve aerobik glikoliz, kanserde metabolik yolaklar, kanser mikroçevre metabolizması, kanser metabolizmasının regülasyonu ve kanser metabolizmasının klinik önemi ile ilgili literatüre bilgileri ve güncel bilimsel değerlendirmeler konusunda uzman bilim insanları tarafından derlenmiştir.

Kanser Metabolizması Ayın Kitabının düşünce aşamasından kitap haline dönüşümünü sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kuruluna, Ege Üniversitesi Yönetim Kuruluna tüm yazarlar adına teşekkürlerimi sunarım. Bu kitabın oluşturulması esnasında gösterdikleri özen ve emek için tüm yazarlara teşekkürlerimi ifade etmek isterim. Kitabın dizgi ve basımı ile ilgili olarak gösterdikleri emekler için başta Sumru ÜZAN olmak üzere Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Bürosu ve Ege Üniversitesi Yayınevi çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
Ekim, 2014

İÇİNDEKİLER

Tarihçe.....1-5

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
Uzm. Sevcan ATAY

Warburg Etkisi ve Aerobik Glikoliz..... 7-10

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
Uzm. Ali Burak ÖZKAYA

Kanserde Metabolik Yolaklar 11-24

Prof. Dr. Handan AK
Uzm. Ali Burak ÖZKAYA

Kanser Mikroçevre Metabolizması 25-37

Prof. Dr. Handan AK
Uzm. Sevcan ATAY

Kanser Metabolizmasının Regülasyonu 39-45

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
Uzm. Ali Burak ÖZKAYA

Kanser Metabolizmasının Klinik Önemi 47-63

Prof. Dr. Rüçhan USLU
Uzm. Dr. Zeki Gökhan SÜRMEİ

TARİHÇE

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

Uzm. Sevcan ATAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Kanser metabolizmasının normal hücrelerden farklı olduğunu gösteren ilk çalışmalar Otto Warburg tarafından 1920'li yıllarda gerçekleştirilmiştir. Warburg gerçekleştirdiği solunum deneyleri ile kanser hücrelerinin normal hücrelerden oldukça fazla miktarda glukoz tükettiğini gözlemlemiş, kanser hücrelerinin oksijenden varlığından bağımsız olarak oksidatif fosforilasyon yerine laktat fermantasyonu ile enerji ihtiyaçlarını karşıladıklarını gözlemlemiştir (1). 1924 yılında bu buluşu ile Fizyoloji/Tıp Nobel ödülünü almaya hak kazanan Warburg'un hipotezi günümüzde "Warburg Etkisi" olarak bilinmekte olup halen kanser araştırmalarında önemli bir alana sahiptir. Warburg hipotezini 1966 yılında Lindau, Almanya'daki Nobel-Laurettes toplantısında gerçekleştirdiği "The Prime Cause and Prevention of Cancer" isimli konuşmasında kendi sözleri ile şu şekilde ifade etmiştir: *"Kanser diğer tüm hastalıklardan daha fazla, sayılamayacak kadar çok ikincil sebebe sahiptir. Fakat kanser için bile aslında tek bir birincil sebep bulunmaktadır. Birkaç kelime ile özetlemek gerekirse, kanserin birincil sebebi normal vücut hücrelerinin oksijenli solunum yerine şekeri fermante etmeleridir"* (2). Fakat güncel araştırmalar ile kanser hücrelerindeki enerji metabolizması değişikliğinin kanserleşmenin nedeni değil

sonuçlarından sadece biri olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur (3). Warburg etkisi kanserleşmenin temel nedeni olmasa dahi günümüzde oldukça kabul görmüş bir teori olup, kanser hücrelerindeki artmış glikoz tüketimi kanser tanısında kullanılan bir medikal görüntüleme tekniği olan pozitron emisyon tomografisi'nin de (18-FDG PET) temelini oluşturmaktadır (4,5). Bununla birlikte Warburg etkisi, glikolitik enzimlerin inhibisyonunu sağlayan ajanların kanser tedavisinde kullanım potansiyelini gündeme getirmesi açısından da önemlidir (6).

Kanser araştırmaları, DNA'nın yapısının aydınlatılması (7) ve sonrasında genetik regülasyon mekanizmalarının aydınlatılması ile hız kazanmıştır. İlerleyen yıllarda mutasyonların proteinler üzerindeki fonksiyonel etkilerinin belirlenmesi ve mutajenlerin tespiti kanserin genetik temelini anlaşılmasında büyük rol oynamıştır. Araştırmacıların kanserin oluşumunda kimyasal ajanlar, radyasyon gibi çevresel etmenler ile genetik farklılıkların ve mutasyonların rollerini belirleyebilmeleri mümkün olmuştur.

Araştırmaların kanser türlerine özel genetik değişikliklerin önemini ortaya koyması hedefe özgün tedavi stratejilerinin geliştirilmesini ilgili çalışmaların başlamasına imkan sağlamıştır (8,9). 1990'ların sonlarına kadar kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar kanser hücreleri üzerinde daha etkin olsa da normal vücut hücreleri üzerinde de etki göstermekteydi. Karsinogenezin genetik temelini araştırılmasına yönelik araştırmalar apoptotik sinyal yolları, hücre büyümesi, bölünmesi ve yayılmasının kontrolünde etkili hedefli terapilerin geliştirilmesinde etkili olmuştur.

Son yıllarda yapılan araştırmalar ile metabolik enzimleri kodlayan genlerde (*süksinat dehidrogenaz*, *fumarat hidrataz* ve *izositrat dehidrogenaz*) meydana gelen somatik ya da germline mutasyonların ve sebep oldukları

onkometabolit üretiminin tümör gelişimi ile ilişkili bulunması kanser metabolizması araştırmalarının yeniden ilgi odağı haline gelmesine sebep olmuştur Bu genlerde bulunan mutasyonlar paranglioma, böbrek kanserleri, leiomyoma, glioblastoma ve myeloid lösemi dahil olmak üzere birçok kanser türünde bulunmuştur (10). Onkometabolitlerin kanser gelişiminde, metastazda ve ilaç cevabındaki etkileri günümüzdeki aktif araştırma konularındandır

Kanser metabolizmasına güncel bakış sadece kanser hücre metabolizmasını değil aynı zamanda tümör mikroçevre metabolizmasını da kapsamaktadır. Yapılan araştırmalar kanser hücrelerinin etraflarındaki stromal normal hücreleri etkileyerek onların metabolizmasında tümörü destekleyecek bazı değişikliklere sebep olduğunu göstermektedir. Kanser hücreleri yararına çalışan bu hücreler daha sonra normal hücreler olarak sayılmayıp *"kanser ilişkili hücreler"* olarak adlandırılmışlardır. 2009 yılında Dr. Michael P. Lisanti ve arkadaşları Warburg etkisine olan bakışı kökten değiştirecek olan 'Ters Warburg Etkisi: Kanser ilişkili fibroblastlarda ve tümör stromasında aerobik glikoliz isimli bir çalışma yayınlanmıştır (11). Bu modele göre, Warburg etkisine ters biçimde aerobik glikoliz kanser hücreleri yerine kanser ilişkili fibroblastlarda gerçekte, kanser hücreleri aktif biçimde oksidatif fosforilasyon yapabilmektedir. Bu mekanizma kanser hücreleri ve stromal hücreler arasındaki metabolik işbirliği neticesinde ortaya çıkmaktadır (12). Ters Warburg etkisi, kanserde yeni prognostik belirteçlerin (13,14) ve terapötik yaklaşımların (15) geliştirilmesi açasından da önemlidir.

Günümüzde gelineen noktada kanser metabolizması gerek temel kanser araştırmalarında gerekse tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesinde giderek artan oranda umut vaadeden bir alan olarak görölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Warburg, Otto. "On the origin of cancer cells." *Science* 123.3191 (1956): 309-314
2. Otto Warburg, The Prime Cause and Prevention of Cancer". (1966): <http://healingtools.tripod.com/primecause1.html/>. (11.11.2014 tarihinde ulaşıldı.)
3. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "The hallmarks of cancer." *cell*100.1 (2000): 57-70
4. Kim, J. -W.; Dang, C. V. "Cancer's Molecular Sweet Tooth and the Warburg Effect". *Cancer Research* 66 (2006): (18): 8927–8930
5. Som, P.; Atkins, H. L.; Bandoypadhyay, D.; Fowler, J. S.; MacGregor, R. R.; Matsui, K.; Oster, Z. H.; Sacker, D. F.; Shiue, C. Y.; Turner, H.; Wan, C. N.; Wolf, A. P.; Zabinski, S. V. "A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection". *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 21 (1980): (7): 670–675
6. Chen, Zhao, et al. "The Warburg effect and its cancer therapeutic implications." *Journal of bioenergetics and biomembranes* 39.3 (2007): 267-274
7. Watson JD, Crick FH. "Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature* 171(1953): (4356): 737-738.
8. Hall, Jeff M., et al. "Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21." *Science* 250.4988 (1990): 1684-1689
9. Dancey, Janet E., et al. "The genetic basis for cancer treatment decisions." *Cell* 148.3 (2012): 409-420.
10. Adam, J., et al. "Rare insights into cancer biology." *Oncogene* 33.20 (2014): 2547-2556
11. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Frank PG, Casimiro MC, Wang C, Fortina P, Addya S, Pestell RG, Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, Lisanti MP. "The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma". *Cell Cycle* 8 (2009): (23): 3984–4001
12. Pavlides S, Tsigos A, Vera I, Flomenberg N, Frank PG, Casimiro MC, Wang C, Pestell RG, Martinez-Outschoorn UE, Howell A, Sotgia F, Lisanti MP. "Transcriptional evidence for the "Reverse Warburg Effect" in human breast cancer tumor stroma and metastasis: similarities with oxidative stress, inflammation, Alzheimer's disease, and "Neuron-Glia Metabolic Coupling". *Aging (Albany NY)* 2 (2010):(4): 185-99.

13. Witkiewicz AK, Dasgupta A, Sammons S, Er O, Potoczek MB, Guiles F, Sotgia F, Brody JR, Mitchell EP, Lisanti MP. "Loss of stromal caveolin-1 expression predicts poor clinical outcome in triple negative and basal-like breast cancers". *Cancer Biol. Ther.* 10 (2010):(2): 135-43
14. Sloan EK, Ciocca DR, Pouliot N, Natoli A, Restall C, Henderson MA, Fanelli MA, Cuello-Carrión FD, Gago FE, Anderson RL. "Stromal cell expression of caveolin-1 predicts outcome in breast cancer". *Am. J. Pathol.* 174 (2009):(6): 2035-43.
15. Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Chiavarina B, Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Tsigos A, Witkiewicz A, Lin Z, Balliet R, Howell A, Sotgia F. "Understanding the "lethal" drivers of tumor-stroma co-evolution: emerging role(s) for hypoxia, oxidative stress and autophagy/mitophagy in the tumor micro-environment". *Cancer Biol. Ther.* 10 (2010):(6): 537-42.

WARBURG ETKİSİ VE AEROBİK GLİKOLİZ

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

Uzm. Ali Burak ÖZKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Kanser metabolizmasından bahsetmek için öncelikle Otto Warburg'un ünlü Warburg etkisinden bahsetmek gerekmektedir. Alman biyokimyager Otto Warburg ilk olarak 1923 yılında gerçekleştirdiği çalışmalarla kanser dokusunda glukoz tüketiminin ve laktat üretiminin normal dokuya kıyasla çok yüksek olduğunu keşfetmiştir. Warburg ayrıca bu durumun ortamın kısmi O_2 basıncından bağımsız olarak gerçekleştiğini belirlemiştir (1). Warburg'un aerobik glikoliz olarak adlandırdığı bu durum günümüzde Warburg etkisi olarak bilinmektedir. Warburg etkisinin temelinde hücrenin glukozu metabolize ederken oksidatif fosforilasyon yerine laktat fermentasyonunu tercih etmesi yer almaktadır. Bu tercihin nedeni ise halen tartışma konusudur. Warburg, kanserin mitokondriyal defektler sonucunda ortaya çıkmış olan bir hastalık olduğunu düşünmekteydi (2). Warburg'a göre kanser hücreleri mitokondrieleri etkin çalışmadığı için oksidatif fosforilasyonu kullanamamaktaydı ve O_2 varlığında dahi laktat fermentasyonunu tercih etmekteydi. Buna karşın daha güncel çalışmalar Warburg'un bu teorisini çökertmiştir. Öncelikle kanserde mitokondri defektinin yaygın olmadığı bilinmektedir (3).

Kanser hücreleri oksidatif fosforilasyon yapabilmektedir (4,5) (ama tercih etmemektedir) ve hatta bazı transformasyon süreçleri mitokondri aktivitesine ihtiyaç duymaktadır (6). Kanser hücrelerinin aerobik glikolizi neden tercih ettiğini açıklamaya yönelik güncel teorileri ise üç başlık altında toplamak mümkün olacaktır (5):

1. Verim teorisi
2. Adaptasyon teorisi
3. Biyosentez teorisi

Verim teorisine göre kanser hücrelerinin laktat fermentasyonunu tercih etmesinin temel nedeni yüksek ATP üretim kapasitesidir. Oksidatif fosforilasyon, metabolitlerin mitokondriye transferini de içeren uzun bir süreçtir. Pek çok enzimin aktivitesi aracılığıyla gerçekleştirilir ve mitokondride membranlar arası bölgeye proton pompalanması aracılığıyla ATP elde edilir. Buna karşın laktat fermentasyonu çok daha kısa bir süreçtir, tamamı sitoplazmada gerçekleşmektedir ve bu süreçte görev alan enzimlerin turn-over'ları yüksektir. Her ne kadar birim glukoz başına elde edilen ATP oksidatif fosforilasyonda daha yüksek olsa da, glukozun sınırsız olduğu durumlarda birim zamanda elde edilen ATP laktat fermentasyonunda daha yüksektir. Bu teori kanser hücrelerinin aşırı glukoz tüketimini bu duruma bağlamaktadır.

Karsinogenez sürecinde tümör büyüdükçe, tümörün çekirdeği yeterince O_2 alamaz ve hipoksik hale gelir. Tümör ile ilişkili hipoksi tümör büyüdükçe devam eder ve hücre içi metabolik yolları etkiler. Adaptasyon teorisine göre kanser hücrelerinin metabolizması, karsinogenez sürecinde, hipoksik koşullara adapte olmaktadır. Bu adaptasyon, süreç devam ettikçe kalıcı hale gelmektedir ve belli bir noktadan sonra hücreler O_2 varlığında dahi oksidatif fosforilasyon yapamamaktadır.

Geçtiğimiz yıllarda ortaya atılan bir başka teori ise Warburg etkisine tamamen farklı bir noktadan bakmaktadır (5,7). Buna göre kanser metabolizması anabolik bir metabolizmadır ve metabolik yollardaki değişim ATP üretiminden çok biyosentez ile ilişkilidir. Kanser hücreleri yeni hücreler oluşturabilmek için enerji dışında karbohidrat, lipid, nükleik asit ve proteinler gibi makro moleküllere ihtiyaç duymaktadır. Glukoz makro moleküllerin sentezi için önemli bir karbon kaynağıdır. Biyosentez teorisine göre kanserde glikolitik süreç glikoliz ara metabolitlerinden bu makro moleküllerin sentezini mümkün kıldığı için aktiftir. Bu üç teorinin sadece birinin doğru olduğunu öne sürmek doğru olmayacaktır. Şüphesiz kanser hücrelerinin aerobik glikolizi tercih etmesinin birden fazla nedeni olabilir. Buna karşın son yıllarda yapılan çalışmalar kanser hücrelerinin aşırı tükettiği metabolitlerin biyosentez avantajı sağladığını ve çeşitli makro moleküllerin sentezinde kullanıldığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Koppenol, W. H., Bounds, P. L., and Dang, C. V. (2011) Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nature Reviews Cancer* 11, 325-337
2. Warburg, O. (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science* 123, 309-314
3. Frezza, C., and Gottlieb, E. (2009) Mitochondria in cancer: Not just innocent bystanders. *Seminars in Cancer Biology* 19, 4-11
4. Funes, J. M., Quintero, M., Henderson, S., Martinez, D., Qureshi, U., Westwood, C., Clements, M. O., Bourboulia, D., Pedley, R. B., Moncada, S., and Boshoff, C. (2007) Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 6223-6228.

5. Cairns, R. A., Harris, I. S., and Mak, T. W. (2011) Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews Cancer* 11, 85-95
6. Fogal, V., Richardson, A. D., Karmali, P. P., Scheffler, I. E., Smith, J. W., and Ruoslahti, E. (2010) Mitochondrial p32 Protein Is a Critical Regulator of Tumor Metabolism via Maintenance of Oxidative Phosphorylation. *Molecular and Cellular Biology* 30, 1303-1318
7. Heiden, M. G. V., Cantley, L. C., and Thompson, C. B. (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science* 324, 1029-1033.

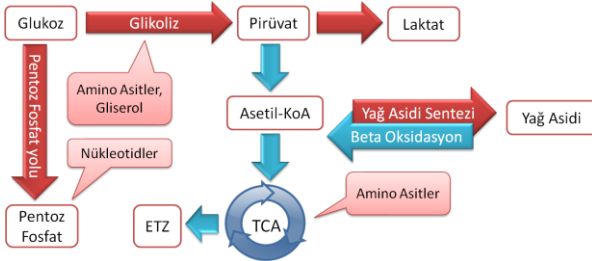
KANSERDE METABOLİK YOLAKLAR

Prof. Dr. Handan AK

Uzm. Ali Burak ÖZKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Ökaryotik hücrelerde temel metabolik süreçler; glikoliz, pentoz fosfat yolu, sitrat döngüsü ve elektron transport zinciri, beta oksidasyon ve yağ asidi sentezi olarak sınıflandırılabilir. Kanser hücrelerinde tüm bu süreçler normal hücrelerden farklı işlemektedir. Kanser metabolizması anabolik bir metabolizmadır ve hücrelerde protein, lipid ve nükleik asit sentez yolları aktifken bu makro moleküllerin degradasyonunu gerçekleştiren yollar inaktiftir (1). Genel olarak kanser hücrelerinde glikoliz, pentoz fosfat yolu ve yağ asidi sentezi hızında artış görülürken sitrat döngüsü ve elektron transport zinciri ile beta oksidasyon hızlarında azalma görülmektedir (Şekil-1).

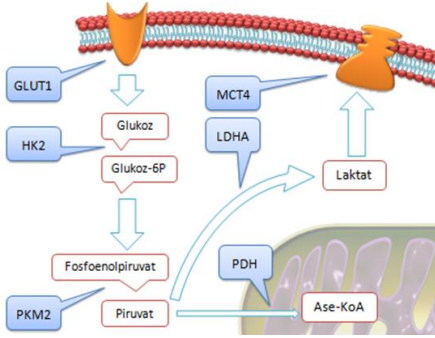


Şekil-1. Kanser metabolizması: kanserde aktive olan metabolik yollar (glikoliz, laktat sentezi, pentoz fosfat yolu, yağ asidi sentezi) kırmızı, inhibe olanlar ise (beta oksidasyon ve sitrat döngüsü) mavi ile gösterilmiştir.

1. Glikoliz

Glikoliz hücrelerde glukoz monomerlerinden pirüvat ve ATP elde edilen bir süreçtir. Özellikle hipoksik koşullarda hücrenin temel enerji kaynağı, glikoliz sırasında gerçekleşen substrat düzeyinde fosforilasyon aracılığıyla elde edilen ATP'dir. Birim glukoz başına net 2 pirüvat ve 2 ATP elde edilir. Kanser hücrelerinin sağ kalımı için glukoz merkezi bir rol üstlenir. Glukoz kanser hücrelerinin hem temel enerji hem de karbon kaynağıdır (2). Kanser hücrelerinin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler glukozun hücre içerisine alınmasıyla başlar. GLUT adı verilen ve kolaylaştırılmış difüzyon ile glukozun hücre içine alınmasını sağlayan proteinlerin ekspresyonu kanser hücrelerinde artmaktadır (3). Hücre içerisine alınan glukozun olası iki yıkım yolu pentoz fosfat yolu ve glikolizdir. Her iki yol için de glukozun öncelikle altıncı karbondan fosforile olması gerekmektedir. Bu reaksiyonu katalizleyen heksokinaz enziminin (HK2) ekspresyonu kanser hücrelerinde artmaktadır (4). Heksokinaz dışında glikolizin ara basamaklarında gerçekleşen reaksiyonları katalizleyen enzimlerden fosfogliseromutaz (PGM) enziminin ekspresyonu (5) ve fosfofruktokinaz (PFK) enziminin aktivitesi (6,7) kanser hücrelerinde artış göstermektedir. Kanser hücrelerinde glikoliz hızındaki bu artış, glikolizin son basamağına kadar devam eder. Glikolizin son basamağında fosfoenolpirüvatın, pirüvata dönüşümünü katalizleyen pirüvat kinaz (PK) enzimi görev yapmaktadır. Kanser hücreleri PKM2 adı verilen ve tetrametik formasyon yerine ancak dimerleşebilen özel bir pirüvat kinaz izoformunu eksprese etmektedir (8). Bu izoenzimin aktivitesi düşüktür (9). PKM2 glikoliz için bir fren sistemidir ve düşük aktivitesi glikoliz ara metabolitlerinin birikmesini mümkün kılar. Kanser hücresi bu ara metabolitlerden; serin, glisin ve sistein gibi aminoasitleri ve fosfolipid sentezinde görev alan gliserolü

üretebilmektedir (9,10). Bu biyosentez avantajı Warburg etkisinin temelini oluşturmaktadır. Glikoliz yolağında kanser sürecine özgü değişiklikler için ilgili şekilde gösterilmiştir (Şekil-2).



Şekil-2. Kanser hücrelerinde glukoz metabolizması. Kanser hücrelerinde glukozun hücre içine alım hızında artış görülmektedir. Bu artış, glut1 adı verilen glukoz transport proteininin ekspresyonunda artış aracılığıyla gerçekleşmektedir. Glukoz hücre içine alındıktan sonra hk2 (heksokinaz) enzimiyle glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Hk2 ekspresyonu da kanser hücrelerinde artmaktadır. Glikoliz reaksiyonlarındaki bu hızlanmanın aksine fosfoenolpiruvatın pirüvata dönüştüğü, glikolizin son basamağında yavaşlama görülmektedir. Bu durum kanser hücrelerinde piruvat kinaz enziminin özel, düşük aktivitesi, m2 izoformunun ekspresyonuna aracılığıyla gerçekleşmektedir. Glikolizin son basamağındaki yavaşlama glikoliz ara metabolitlerinden amino asit ve gliserol gibi makro moleküllerin sentezlenmesini mümkün kılmaktadır. Kanser hücrelerinde piruvat asetilkoaya yerine laktata dönüştürülmektedir. Bekleneceği üzere (pdh) piruvat dehidrogenaz kinaz enziminin aktivitesi düşük, (ldha) laktat dehidrogenaz enziminin aktivitesi yüksektir. Oluşan yüksek miktarda laktatın hücre dışına atılabilmesi için gerekli olan (mct4) laktat transport proteinlerinin de ekspresyonu kanserde artmaktadır.

2. Pentoz Fosfat Yolu

Glukozun tüketildiği alternatif bir yol da, pentoz fosfat yoludur. Pentoz fosfat glukoz-6 fosfat moleküllerinden 5 karbonlu fosforile şekerlerin (pentoz fosfat) ve indirgenmiş NADPH koenzimlerinin elde edildiği metabolik bir yoldur. Kansere hücrelerinde pentoz fosfatın hızında artış görülmektedir (11). Bu artış hem glikolizde de görev alan HK2'nin hem de sadece pentoz fosfat yolunda görev alan transketolaz (TKL1) proteininin ekspresyonunda artış ile görülmektedir (12,13). Bu artışın iki temel nedeni vardır. Bunlardan ilki hücrenin hem yağ asidi sentezi gibi biyosentez süreçlerinde hem de kendisini oksidatif hasardan korumak için kullandığı anti oksidan sistemlerin rejenerasyonunda ihtiyaç duyduğu NADPH koenziminin üretilmesi, ikincisi ise DNA ve RNA'nın yapısındaki nükleotidlerin sentezi için gerekli olan pentoz fosfatların üretilmesidir (14).

a. Asetil-KoA ve Laktat

Glikoliz ile üretilen pirüvatın kullanılabilmesi için iki olası yoldan ilkinde pirüvat asetil-KoA'ya dönüştürülerek sitrat döngüsüne katılır, ikincisinde ise laktata dönüştürülerek hücreden uzaklaştırılır. Kansere hücrelerinde pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümünü katalizleyen pirüvat dehidrogenaz (PD) enziminin aktivitesi düşüktür (15). Bu enzimin aktivitesi post translasyonel olarak kontrol edilmektedir. Pirüvat dehidrogenaz kinaz (PDK) enzimi PD enzimi fosforilleyerek inhibe eder. Kansere hücrelerinde PDK ekspresyonu artmaktadır (16,17). Böylece PD inhibe edilir ve pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümü baskılanır. Bunun yerine oluşan pirüvat sitoplazmada laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin aktivitesiyle laktata çevrilir. Kansere hücrelerinde LDH aktivitesi artmaktadır (18,19). Laktat, eğer hücre

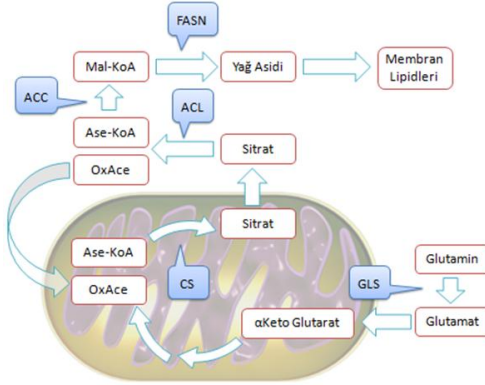
içerisinde birikirse toksik etki göstermektedir. Kanser hücreleri bunun üstesinden gelmek için laktat transport proteinlerinin (MCT4) ekspresyonunu arttırmaktadır (20). Böylece laktat hücre içerisinde birikmeden ekstraselüler alana salınır. Laktat kanser hücreleri için önemli bir metabolittir. Gerçekleştirilen çalışmalarda laktatın ekstraselüler pH'ı düşürerek invazyonu artırıcı ve kanser hücrelerini bağışık sistemi hücrelerinden koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir (21, 22).

b. Sitrat Döngüsü ve Elektron Transport Sistemi

Tamamı mitokondride gerçekleşen sitrat döngüsü hücrel metabolizmada merkezi bir konumda yer almaktadır. Temel görevi glukozdan ya da yağ asitlerinden elde edilen asetil-KoA moleküllerinden enerji elde etmek olan sitrat döngüsü aynı zamanda hücrel amino asit havuzu ile anaplerotik reaksiyonlar aracılığıyla sürekli bir etkileşim halindedir. Sitrat döngüsü ardışık oksidatif dekarboksilasyon basamaklarıyla döngü başına iki karbon harcarken, iki NADH, bir FADH₂ ve bir ATP elde edilir. İndirgenmiş koenzimlerin elektron transport zincirine katılması da hesaba katıldığında, sitrat döngüsünden net olarak asetil-KoA molekülü başına 10 ATP elde edilir. Kanser hücrelerinde ise sitrat döngüsü çok daha farklı bir amaçla kullanılmaktadır. Normal hücrelerdeki gibi kanser hücrelerinde de sitrat döngüsü; asetil-KoA ve oksaloasetattan sitratın sentezlenmesiyle başlar. Normal hücrelerde oksidatif dekarboksilasyona uğrayan sitrat, kanser hücrelerinde ise sentezlendikten hemen sonra mitokondriyi terk eder (Şekil-3).

Sitoplazmada sitrat, ATP-sitrat liyaz (ACL) aktivitesiyle yeniden asetil-KoA ve oksaloasetata parçalanır. Bu yolak hücrelerde sitoplazmik asetil-KoA elde edebilmenin en önemli yoludur (23). Pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümünü

katalizleyen pirüvat dehidrojenaz enzimi mitokondriyal bir enzimdir ve asetil-KoA birimleri mitokondri membranından geçememektedir. Bu nedenle sitoplazmik asetil-KoA'nın elde edilebilmesi için mitokondriyal asetil-KoA'nın öncelikli sitrata dönüştürülmesi gerekmektedir. Sitoplazmik asetil-KoA hücre membranının temel bileşeni olan yağ asitleri ve kolesterolün sentezinde öncü moleküldür.



Şekil-3. Kanser hücrelerinde sitrat döngüsü ve lipid metabolizması. Kanser hücreleri sitrat döngüsünü enerji ihtiyaçlarını karşılama yerine biyosentez avantajı elde etme amacıyla kullanmaktadır. Sitrat sentaz (cs) enziminin aktivitesiyle, asetil-koa ve oksaloasetattan elde edilen sitrat, sitoplazmada atp-sitrat liyaz (acl) enziminin aktivitesiyle tekrardan asetil-koa ve oksaloasetata parçalanır. Bu şekilde sitoplazmaya taşınan asetil-koa, sitoplazmik enzimlerin (asetil-koa karboksilaz-acc, yağ asidi sentaz-fasn) yağ asidi sentezinde kullanılmaktadır. Kanser hücrelerinde β-oksidasyon baskılanmıştır. Sitoplazmik yağ asitlerini, okside olabilecekleri mitokondriye taşıyan karnitin palmitoil transferaz (cpt1a) aktivitesi kanser hücrelerinde düşüktür. Asetil-koa'nın sitoplazmaya transportu dışında sitrat döngüsü, başta aspartik asit olmak üzere çeşitli amino asitlerin oksaloasetattan ya da glutaminden eldesi için de kullanılmaktadır. Glutamin sitrat döngüsüne αketoglutarat üzerinden katılmaktadır.

Kanser hücrelerinde sitrat döngüsünün temel amacı hücreye biyo-sentez avantajı sağlamaktır (24). Bu nedenle kanserde elektron transport zincirinin aktivitesinde düşüş gözlenmektedir. Bu düşüşün temelini sitokrom c oksidaz alt birimlerinden birisi olan SCO2 geninin ekspresyonunun azalması oluşturmaktadır (25). Bunun ötesinde, bazı kanserlerde, sit-rat döngüsünün ara reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerden izositrat dehidrogenaz (IDH) (26), süksinat dehidrogenaz (SDH) ve fumarat hidrataz (FH) (27) enzimlerinin mutant oldukları belirlenmiştir. Glioblastomalarda görülen mutant IDH aktivitesi ile α -keto gutarattan, süksinil-CoA yerine, onkometabolit olarak da anılan 2-hidroksiglutarat elde edilmektedir (28, 29). Bu metabolitin önemi ile kanser takibinde ve tedavisinde kullanım potansiyeli ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (30). Bunun dışında sitrat döngüsünde görev alan enzimlerdeki bu tip mutasyonların ilgili substrat metabolitin birikmesine neden olduğu ve biriken substrat metabolitlerin kanser metabolizmasının önemli bir sinyal proteini olan HIF1 transkripsiyon faktörünü aktive ettiği gösterilmiştir (31,32). Tüm bu veriler kanser hücrelerinin mitokondri metabolizmasını, kendi çıkarları doğrultusunda, biyo-sentez yönüne kaydırıldığını teorisini desteklemektedir.

c. Yağ Asidi Metabolizması

Normal hücrelerde yağ asitleri hepatosit ve adipositlerde sentezlenmektedir. Diğer somatik hücrelerde lipid metabolizması daha çok katabolizma yönündedir. Yağ asitlerinin yıkımı, β -oksidasyon, normal hücreler için temel enerji kaynaklarından birisidir. Lipid metabolizmasının regülasyonunda kompartmanlama önemli bir yer tutar. Yağ asidi sentezi sitoplazmada gerçekleşirken, β -oksidasyon mitokondride gerçekleşir. Bu sayede β -oksidasyon sonucu yağ asitlerinden elde edilen mitokondriyal asteil-KoA sitrat

döngüsüne katılarak hücreye enerji sağlarken, sitoplazmik asetil-KoA da yağ asidi sentezinde kullanılır. Kanser hücreleri bölünerek yeni hücreler oluştururken, yeni hücrelerin membranlarının sentezlenebilmesi için sürekli olarak yağ asitlerine ihtiyaç duymaktadır (33). Yapılan çalışmalar kanserde, diğer metabolik yollarda olduğu gibi, lipid sentezinde de anabolik sistemin katabolik sisteme kıyasla daha aktif olduğunu göstermektedir (33). Kanser sitrat döngüsünü sitoplazmik asetil-KoA üretmek için kullanmaktadır. Sitoplazmada sitrattan asetil-KoA üreten ACLY enziminin aktivitesinin kanser hücrelerinde arttığı, hatta kanser hücrelerinin sağ kalımının bu enzimin aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir (34). Yağ asidi sentezinin diğer basamaklarını katalizleyen Asetil-KoA karboksilaz (ACC) (35, 36) ve yağ asidi sentez (FASN) (37,38) enzimlerinin de aktivitesi kanserde artmaktadır. Bazı araştırmacılar FASN enziminin aktivitesinin neoplastik transformasyon için mutlak gereklilik olduğunu ve bu nedenle bu proteinin potansiyel bir onkogen olduğunu savunmaktadır (39,40).

d. Aminoasit Metabolizması

Kanser hücrelerinde glukoz nasıl temel karbon kaynağı ise glutamin de temel azot kaynağıdır. Hem glutamin, hem de glutaminin glutaminaz katalizinde deaminasyonu sonucunda elde edilen glutamat, α -keto asitlerden amino asitlerinin sentezinde amino vericisi olarak görev yapabilmektedir. Kanserde hücre içine glutamin alımını sağlayan transport proteinlerinin (41,42) ve glutaminaz (GLS) (43) enziminin ekspresyonu artmaktadır. Glutamin her iki amino grubunu da verdikten sonra oluşan α -keto glutarat, sitrat döngüsünün ara basamakları sonucunda oksaloasetata dönüştürülebilmektedir. Oksaloasetattan aspartat, α -keto glutarattan ise glutamat geri dönüşümlü olarak üretilebilmektedir. Bu mekanizma hem hücresel

amino asit havuzunun gereksinimlerini karşılamak hem de kanser hücrelerinin sürekli ihtiyaç duyduğu bir diğer makromolekül olan nükleik asit sentezi için önemlidir. DNA ve RNA'nın yapısına katılan nükleotidlerin temelini oluşturan pürin ve pirimidin moleküllerinin sentezi için aspartat ve glutamin amino asitlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanserde önemi bilinen amino asitlerden birisi de asparagindir. Asparagin metaboliti lösemilerde esansiyel olduğundan, asparaginaz tedavisi akut lenfoblastik lökemi hastası çocuklarda uzun yıllardır kullanılmaktadır (44,45). Benzer şekilde serin metabolizması ile ilişkili yolların meme kanseri hücreleri için esansiyel oldukları belirlenmiştir (46). Amino asidin pürin pirimidin sentezinde görev aldığı ve fosfatidilserin gibi fosfolipidlerin sentezinde alkol bileşeni olarak kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda metabolitin kanser hücreleri için potansiyel önemi açıktır. Bunlar dışında başta ASCT2 ve LAT1 olmak üzere plazma membranına lokalize amino asit taşıyıcılarının ekspresyonunun çeşitli kanserde arttığı belirlenmiştir (41).

KAYNAKLAR

1. Hsu, P. P., and Sabatini, D. M. (2008) Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell* 134, 703-707.
2. Shaw, R. J. (2006) Glucose metabolism and cancer. *Current Opinion in Cell Biology* 18, 598-608.
3. Macheda, M. L., Rogers, S., and Best, J. D. (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *Journal of Cellular Physiology* 202, 654-662.
4. Katabi, M. M., Chan, H. L. B., Karp, S. E., and Batist, G. (1999) Hexokinase type II: a novel tumor-specific promoter for gene-targeted therapy differentially expressed and regulated in human cancer cells. *Human gene therapy* 10, 155-164.

5. Durany, N., Joseph, J., Jimenez, O. M., Climent, F., Fernandez, P. L., Rivera, F., and Carreras, J. (2000) Phosphoglycerate mutase, 2,3 bisphosphoglycerate phosphatase, creatine kinase and enolase activity and isoenzymes in breast carcinoma. *British Journal of Cancer* 82, 20-27.
6. Vora, S., Halper, J. P., and Knowles, D. M. (1985) Alterations in the activity and isozymic profile of human phosphofructokinase during malignant transformation in vivo and in vitro: transformation-and progression-linked discriminants of malignancy. *Cancer research* 45, 2993-3001.
7. El-Bacha, T., de Freitas, M. S., and Sola-Penna, M. (2003) Cellular distribution of phosphofructokinase activity and implications to metabolic regulation in human breast cancer. *Molecular genetics and metabolism* 79, 294-299.
8. Mazurek, S., Boschek, C. B., Hugo, F., and Eigenbrodt, E. (2005) Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Seminars in Cancer Biology* 15, 300-308.
9. Christofk, H. R., Vander Heiden, M. G., Harris, M. H., Ramanathan, A., Gerszten, R. E., Wei, R., Fleming, M. D., Schreiber, S. L., and Cantley, L. C. (2008) The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 452, 230-U274.
10. Wong, N., De Melo, J., and Tang, D. (2013) PKM2, a central point of regulation in cancer metabolism. *International journal of cell biology* 2013
11. Boros, L. G., Lee, P. W. N., Brandes, J. L., Cascante, M., Muscarella, P., Schirmer, W. J., Melvin, W. S., and Ellison, E. C. (1998) Nonoxidative pentose phosphate pathways and their direct role in ribose synthesis in tumors: is cancer a disease of cellular glucose metabolism? *Medical Hypotheses* 50, 55-59
12. Langbein, S., Zerilli, M., zur Hausen, A., Staiger, W., Rensch-Boschert, K., Lukan, N., Popa, J., Ternullo, M. P., Steidler, A., Weiss, C., Grobholz, R., Willeke, F., Alken, P., Stassi, G., Schubert, P., and Coy, J. F. (2006) Expression of transketolase TKTL1 predicts colon and urothelial cancer patient survival: Warburg effect reinterpreted. *British Journal of Cancer* 94, 578-585.
13. Ramos-Montoya, A., Lee, W. N. P., Bassilian, S., Lim, S., Trebukhina, R. V., Kazhyna, M. V., Ciudad, C. J., Noé, V., Centelles, J. J., and Cascante, M. (2006) Pentose phosphate cycle oxidative and nonoxidative balance: A new vulnerable target for overcoming drug resistance in cancer. *International Journal of Cancer* 119, 2733-2741.

14. Cairns, R. A., Harris, I. S., and Mak, T. W. (2011) Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews Cancer* 11, 85-95
15. McFate, T., Mohyeldin, A., Lu, H., Thakar, J., Henriques, J., Halim, N. D., Wu, H., Schell, M. J., Tsang, T. M., Teahan, O., Zhou, S., Califano, J. A., Jeoung, N. H., Harris, R. A., and Verma, A. (2008) Pyruvate dehydrogenase complex activity controls metabolic and malignant phenotype in cancer cells. *Journal of Biological Chemistry* 283, 22700-22708.
16. Koukourakis, M. I., Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Gatter, K. C., Harris, A. L., and Tumor Angiogenesis Res, G. (2005) Pyruvate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase kinase expression in non small cell lung cancer and tumor-associated stromal. *Neoplasia* 7, 1-6.
17. Roche, T. E., and Hiromasa, Y. (2007) Pyruvate dehydrogenase kinase regulatory mechanisms and inhibition in treating diabetes, heart ischemia, and cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences* 64, 830-849.
18. Koukourakis, M. I., Giatromanolaki, A., Sivridis, E., and Tumor Angiogenesis Res, G. (2003) Lactate dehydrogenase isoenzymes 1 and 5: Differential expression by neoplastic and stromal cells in non-small cell lung cancer and other epithelial malignant tumors. *Tumor Biology* 24, 199-202
19. Koukourakis, M. I., Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Bougioukas, G., Didilis, V., Gatter, K. C., Harris, A. L., and Tumour Angiogenesis Res, G. (2003) Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *British Journal of Cancer* 89, 877-885.
20. Gallagher, S. M., Castorino, J. J., Wang, D., and Philp, N. J. (2007) Monocarboxylate transporter 4 regulates maturation and trafficking of CD147 to the plasma membrane in the metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231. *Cancer Research* 67, 4182-4189
21. Chiche, J., Brahimi-Horn, M. C., and Pouyssegur, J. (2010) Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 14, 771-794
22. Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., Edinger, M., Gottfried, E., Schwarz, S., Rothe, G., Hoves, S., Renner, K., Timischl, B., Mackensen, A., Kunz-Schughart, L., Andreesen, R., Krause, S. W., and Kreutz, M. (2007) Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 109, 3812-3819.

23. Bauer, D. E., Hatzivassiliou, G., Zhao, F. P., Andreadis, C., and Thompson, C. B. (2005) ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation. *Oncogene* 24, 6314-6322.
24. Heiden, M. G. V., Cantley, L. C., and Thompson, C. B. (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science* 324, 1029-1033.
25. Matoba, S., Kang, J.-G., Patino, W. D., Wragg, A., Boehm, M., Gavrilova, O., Hurley, P. J., Bunz, F., and Hwang, P. M. (2006) p53 Regulates Mitochondrial Respiration. *Science* 312, 1650-1653.
26. Reitman, Z. J., and Yan, H. (2010) Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Cancer: Alterations at a Crossroads of Cellular Metabolism. *Journal of the National Cancer Institute* 102, 932-941.
27. King, A., Selak, M. A. a., and Gottlieb, E. (2006) Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene* 25, 4675-4682.
28. Xu, W., Yang, H., Liu, Y., Yang, Y., Wang, P., Kim, S.-H., Ito, S., Yang, C., Wang, P., Xiao, M.-T., Liu, L.-x., Jiang, W.-q., Liu, J., Zhang, J.-y., Wang, B., Frye, S., Zhang, Y., Xu, Y.-h., Lei, Q.-y., Guan, K.-L., Zhao, S.-m., and Xiong, Y. (2011) Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cancer Cell* 19, 17-30
29. Dang, L., White, D. W., Gross, S., Bennett, B. D., Bittinger, M. A., Driggers, E. M., Fantin, V. R., Jang, H. G., Jin, S., and Keenan, M. C. (2009) Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 462, 739-744.
30. Losman, J.-A., and Kaelin, W. G. (2013) What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH,(R)-2-hydroxyglutarate, and cancer. *Genes & development* 27, 836-852.
31. Zhao, S. M., Lin, Y., Xu, W., Jiang, W. Q., Zha, Z. Y., Wang, P., Yu, W., Li, Z. Q., Gong, L. L., Peng, Y. J., Ding, J. P., Lei, Q. Y., Guan, K. L., and Xiong, Y. (2009) Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 α . *Science* 324, 261-265
32. Pollard, P. J., Briere, J. J., Alam, N. A., Barwell, J., Barclay, E., Wortham, N. C., Hunt, T., Mitchell, M., Olpin, S., Moat, S. J., Hargreaves, I. P., Heales, S. J., Chung, Y. L., Griffiths, J. R., Dalgleish, A., McGrath, J. A., Gleeson, M. J., Hodgson, S. V., Poulos, R., Rustin, P., and Tomlinson, I. P. M. (2005) Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1 α in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Human Molecular Genetics* 14, 2231-2239.

33. Mashima, T., Seimiya, H., and Tsuruo, T. (2009) De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy. *British Journal of Cancer* 100, 1369-1372.
34. Hatzivassiliou, G., Zhao, F. P., Bauer, D. E., Andreadis, C., Shaw, A. N., Dhanak, D., Hingorani, S. R., Tuveson, D. A., and Thompson, C. B. (2005) ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell* 8, 311-321.
35. Brusselmans, K., De Schrijver, E., Verhoeven, G., and Swinnen, J. V. (2005) RNA interference-mediated silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha gene induces growth inhibition and apoptosis of prostate cancer cells. *Cancer Research* 65, 6719-6725.
36. Chajes, V., Cambot, M., Moreau, K., Lenoir, G. M., and Joulin, V. (2006) Acetyl-CoA carboxylase alpha is essential to breast cancer cell survival. *Cancer Research* 66, 5287-5294.
37. De Schrijver, E., Brusselmans, K., Heyns, W., Verhoeven, G., and Swinnen, J. V. (2003) RNA interference-mediated silencing of the fatty acid synthase gene attenuates growth and induces morphological changes and apoptosis of LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Research* 63, 3799-3804
38. Menendez, J., and Lupu, R. (2007) Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 7, 763-777
39. Menendez, J. A., Decker, J. P., and Lupu, R. (2005) In support of fatty acid synthase (FAS) as a metabolic oncogene: Extracellular acidosis acts in an epigenetic fashion activating FAS gene expression in cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 94, 1-4.
40. Baron, A., Migita, T., Tang, D., and Loda, M. (2004) Fatty acid synthase: A metabolic oncogene in prostate cancer? *Journal of Cellular Biochemistry* 91, 47-53.
41. Fuchs, B. C., and Bode, B. P. (2005) Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: Partners in crime? *Seminars in Cancer Biology* 15, 254-266.
42. Hassanein, M., Hoeksema, M. D., Shiota, M., Qian, J., Harris, B. K., Chen, H., Clark, J. E., Alborn, W. E., Eisenberg, R., and Massion, P. P. (2013) SLC1A5 mediates glutamine transport required for lung cancer cell growth and survival. *Clin Cancer Res* 19, 560-570.
43. Gao, P., Tchernyshyov, I., Chang, T.-C., Lee, Y.-S., Kita, K., Ochi, T., Zeller, K. I., De Marzo, A. M., Van Eyk, J. E., Mendell, J. T., and Dang, C. V. (2009) c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 458, 762-765.

44. Oettgen, H. F., Old, L. J., Boyse, E. A., Campbell, H. A., Philips, F. S., Clarkson, B. D., Tallal, L., Leeper, R. D., Schwartz, M. K., and Kim, J. H. (1967) Inhibition of leukemias in man by L-asparaginase. *Cancer research* 27, 2619
45. Clavell, L. A., Gelber, R. D., Cohen, H. J., Hitchcock-Bryan, S., Cassady, J. R., Tarbell, N. J., Blattner, S. R., Tantravahi, R., Leavitt, P., and Sallan, S. E. (1986) Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England journal of medicine* 315, 657-663
46. Possemato, R., Marks, K. M., Shaul, Y. D., Pacold, M. E., Kim, D., Birsoy, K., Sethumadhavan, S., Woo, H.-K., Jang, H. G., and Jha, A. K. (2011) Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. *Nature* 476, 346-350.

KANSER MİKROÇEVRE METABOLİZMASI

Prof. Dr. Handan AK
Uzm. Sevcan ATAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tümör mikroçevresi neoplastik hücreler, vasküler hücreler, immün sistem hücreleri, mezenşimal hücreler, sinyal molekülleri ve ekstrasellüler matriks elamanlarını içeren dinamik bir yapıdır. Geçen on yıl içerisinde tümörlerin kanser hücreleri, stromal hücreler ve ekstrasellüler matrixi içeren kompleks organlar olarak görülme yaklaşımı giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Kanser hücreleri etkileşime girdiği stromal hücrelerin farklılaşmasına sebep olarak bu hücrelerde tümör proliferasyonunu destekleyen morfolojik ve genetik değişimlere sebep olmaktadır. Kanser hücrelerine hizmet eden farklılaşmış stromal hücrelerin de etkisi ile yeniden modellenen ekstrasellüler matriks, kanser hücrelerinin rahatça büyümesi, beslenmesi ve yayılması için gerekli olan ortamı oluşturur.

Bu bölümde stromal hücrelerin kanser metabolizması üzerindeki etkilerinden bahsedilecektir. Kanser ilişkili hücreler adı verilen farklılaşmış stromal hücreler üç ana başlık altında incelenebilir:

1. Kanser ilişkili fibroblastik hücreler,
2. İnfiltratif immün sistem hücreleri,
3. Anjiyogenik vasküler hücreler.

1. Kanser İlişkili Fibroblastik Hücreler

Fibroblastlar tümör stromasının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Homeostatik durumlarda fibroblastlar düşük proliferasyona sahiptirler ve normal fizyolojik dengenin sağlanması için gerekli olan faktörleri salgırlarlar. Doku zedelenmesi ya da yara sonucu normal fibroblastlar TGF-beta aracılığı ile geçici olarak aktive olmuş miyofibroblastlara farklılaşırlar ve proliferasyon oranlarını değıştirirler. Miyofibroblastlar normal fibroblastlardan alfa-düz kas aktin (*alpha-smooth muscle actin, SMA*) proteinini yüksek oranda eksprese etmeleri ile ayrılırlar. Karaciğer ve pankreas gibi yüksek oranda SMA eksprese eden dokular dışında normal sağlıklı epitelyal dokuda oldukça nadir gözlenirler. Bunlarla birlikte, aktive olan miyofibroblastların yara dokularında ve kronik enflamasyonun arttığı dokularda sayısının geçici olarak arttığı bilinmektedir. Doku iyileşme-sinde faydalı oldukları halde miyofibroblastlar; akciğer, karaciğer ve böbrek gibi organlarda gelişen kronik enflamasyonda patolojik fibrozis gelişimine katkıda bulunurlar. Fibrozis ve kollajen depolanması malignansi için de bir risk faktörüdür. Bu hücrelerin kronik enflamasyon ya da yara bölgelerinde olduğu gibi tümör çevresinde de yoğun fibrozis (dezmozoplazi) gelişimine katkıda bulunmaları terapötiklerin kanser hücrelerine ulaşmasını engelleyerek tümör gelişimini desteklemektedir. Bu durum birçok ilerlemiş kanser türünde gözlenmekle birlikte, özellikle pankreas kanserinde tedavinin etkinliğini kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir. Yara iyileşme yanıtında miyofibroblastlardan yoğun ekstrasellüler matrix ve büyüme faktörü salınımı gerçekleşir. Kanserde de stromal reaksiyon yara iyileşme yanıtına oldukça benzemektedir. Aslında vücut kanseri iyileşmeyen bir yara olarak algılanmaktadır. Bu durum birçok kanser türünde, tümör etrafında yara-izi dokusunun bulunmasını açıklamaktadır (1).

Normal yara iyileşme yanıtında bir süre sonra inaktive olan miyofibroblastlar tümör dokusunda normal homeostaza dönüşümü sağlayan kontrol mekanizmalarından yoksunluk sebebi ile inaktif duruma geçemezler. Aktive miyofibroblastların inaktif duruma geçişi TGF-beta sinyalinin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir (2). TGF-beta sinyalinin inhibisyonunda görevli olan bir protein de TGF-beta tip I reseptör kinaz inhibitörü olarak görev yapan Caveolin-1 (Cav-1)'dir (3). Meme kanseri hastalarında yapılan bir araştırmada kanser ilişkili fibroblastlarda aynı hastadaki normal meme fibroblastlarına göre Cav-1 ekspresyonunun dramatik olarak düşük olduğu belirtilmektedir (4). Normal meme fibroblastlarında Cav-1 ekspresyonunun engellenmesinin, bu hücrelerin kanser ilişkili fibroblastlara dönüşümünü (miyofibroblastik fenotipe geçiş) sağladığı gösterilmiştir (5). Dolayısı ile Cav-1 kaybının kanser ilişkili fibroblast belirteci olarak kullanılabileceği iddia edilmektedir.

Cav-1 kaybı gerçekleşen normal fibroblastik hücrelerde miyofibroblastlara özgü genetik ve fenotipik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlar; artmış proliferasyon ve kollajen üretimi, artmış TGF-beta sinyali (TGF-beta reseptörlerinin ve TGF-beta ilişkili genlerin artışı), kas ilişkili genlerin ekspresyonunda artış ve kasılma-gevşeme özelliğinin kazanımı olarak özetlenebilir (5).

Kanser ilişkili fibroblastların kanser proliferasyonunda etkili olduğunun bilinmesi stromal Cav-1 kaybının klinik önemine dikkat çekmiştir (6). 160 meme kanseri hastasında yapılan araştırma sonucunda stromal Cav-1 kaybının spesifik olarak artmış tümör reküransı, metastaz ve tamoksifen direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Stromal Cav-1 kaybının prognostik tahmin gücünün epitelyal belirteçlerden bağımsız olduğu ve meme kanserinin tüm majör alt sınıfları (ER+, PR+, HER2+ ve ER-/PR-/HER2-) arasında etkili bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

Bu belirtecin en etkili olduğu hasta grubu, stromal Cav-1 (+) hastalarda %80, stromal Cav-1 (-) hastalarda ise %7 oranında 5 yıllık yaşam oranı ile lenf nodu metastazı olan meme kanseri hastaları olarak belirlenmiştir (7). Benzer sonuçlar duktal karsinoma (DCIS) ve prostat kanseri hastalarında da elde edilmiş, stromal Cav-1 kaybının tümör progresyonu ile metastazı arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir (8,9). Birçok kanser türünde etkili bir prognostik belirteç olabileceği belirtilen stromal Cav-1 ile ilgili araştırmalar devam etmekte olup henüz klinikte kullanımı mevcut değildir.

Klinik etkinliğinin gösterilmesi araştırmacıları kanser ilişkili fibroblastlarda Cav-1 kaybının proteomik düzeyde etkilerinin araştırılmasına yönlendirmiş, 25'ten fazla aday stromal biyobelirteç belirlenmiştir. Bu belirteçlerin içerisinde beş miyofibroblast belirteci, üç sinyal molekülü, bir onkogen, sekiz metabolik ve glikolitik enzim ve üç fibrosis ve tümöröenez ile ilişkilendirilmiş ekstrasellüler matriks proteini bulunmaktadır. Sekiz glikolitik enzimden iki tanesi piruvat kinazın M2 izoformu ve laktat dehidrogenaz (LDHA) olup, bu enzimler Warbug etkisinin anahtar regülatörleridir (10,11). Bunlarla birlikte bu hücrelerde iki reaktif oksijen ürününün de (ROS) upregüle olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar stromal kompartmanda Cav-1 kaybının Warbug etkisinin (aerobik glikoliz) yeni bir belirteci olabileceğini göstermektedir. Bu mekanizma aerobik glikolizin epitelyal kanser hücreleri yerine stromal hücrelerde gerçekleşmesi nedeni ile '**Ters Warburg Etkisi**' olarak adlandırılmıştır (2).

Deri miyofibroblastları ile yapılan araştırmalarda bu hücrelerde glikoliz, laktat üretimi ve salgılanmasında artış gösterilmiş olup, aerobik glikolizin hem normal miyofibroblastlar hem de kanser ilişkili fibroblastların ortak özelliği olabileceğini ortaya koymaktadır (12). Yakın zamana değin deri miyofibroblastlarının aerobik glikolizi

kullanıyor olması tümöregenez ile ilişkilendirilememiş olup, son zamanlarda yapılan araştırmalar ile aerobik glikolizin kanser ilişkili fibroblastlarda miyofibroblastik fenotipin oluşumunda önemli bir etken olabileceği düşünölmeye başlanmıştır. Bu buluş, aerobik glikolizin sadece kanser hücrelerine spesifik bir mekanizma olmadığının gösterilmesi açısından önemlidir.

Ters Warburg Etkisi epitelyal kanser hücrelerinin stromal hücrelerde *Warburg Etkisi*'ni tetiklediğini ifade etmektedir. Cav-1 kaybı olan kanser ilişkili fibroblastlarda glikolitik belirteçlerin hem mRNA transkript hem de protein seviyesinde artışı (PMK2, LDH, enolaz, fruktoz-bifosfat aldolaz A gibi) Warburg etkisinin tümörün stromal kompartmanında da gerçekteştiğinin önemli bir göstergesidir. Glikolitik kanser ilişkili fibroblastların yüksek enerjili L-laktat, piruvat ve keton cisimleri üretimi ve tümör mikroçevresine salınımının ardından bu metabolitlerin kanser hücreleri tarafından alınabildiği ve enerji üretiminde kullanılabildiği gösterilmiştir. Kanser hücreleri mitokondriyelerinde oksidatif fosforilasyon ile bu metabolitleri kullanarak yüksek oranda ATP üretimi gerçekteştirebilmektedirler. Bu hipoteze göre, epitelyal kanser hücreleri normal stromal hücrelerin metabolik parazitleri olarak davranmaktadır (2). Bu görüşü destekler nitelikte yapılan araştırmalar insan meme kanseri örneklerinde Cav-1 kaybı olan tümör stromasının yüksek oranda glikolitik olduğu ve mitokondriyal disfonksiyon belirteci (BNIP3L) ile pozitif boyandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte Cav-1 (-) tümör stromasının laktat üretimi ve salınımı belirteci olan monokarboksilat transporter 4 (MCT4) açısından da pozitif olduğu gösterilmiştir (13,14). MCF7 meme kanseri hücrelerinin normal fibroblastlar ile ko-kültürü sonucunda bu fibroblastlarda MCT4 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Kanser ilişkili fibroblastlarda MCT4

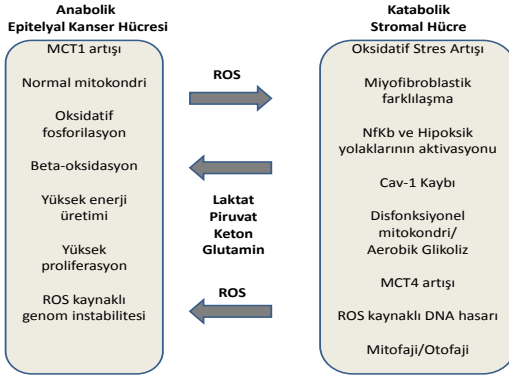
indüksiyonunun oksidatif stres veya psödo-hipoksi aracılı gerçekleştiğini ve N-asetil sistein, metformin ya da quercetin gibi anti-oksidanların bu upregülasyonu engellediği gösterilmiştir. Bunlarla birlikte, normal fibroblastlar ile ko-kültüre edilen MCF-7 meme kanseri hücrelerinde spesifik olarak bir diğer laktat transportunda görev yapan monokarboksilat transport proteininin (MCT1) upregüle olduğu belirtilmektedir. Benzer sonuçlar primer insan meme kanseri örneklerinde de gösterilmiştir (13).

Aynı tümör dokusu içerisinde stromal MCT4 ve kanser hücrelerinde MCT1 artışı stromal-epitelyal laktat mekiğinin ilk kanıtıdır. Daha sonraki araştırmalarda da farklı kanser türlerinde bu mekiğin varlığına işaret eden sonuçlar elde edilmiştir.

Bu hipoteze göre, kanser hücrelerinin stromal fibroblastlar üzerindeki bu etkileri büyük oranda oksidatif stres aracılığı ile gerçekleşmektedir. Kanser hücreleri hidrojen peroksit salgılayarak parakrin etkileşim ile fibroblastlarda NFkB ve HIF1 aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu yolların aktivasyonu kanser ilişkili fibroblastları strese sokarak bu hücrelerde mitokondriyal disfonksiyona (aerobik glikolize yönelme) ve lizozomal degradasyon (otofaji) ile Cav-1 kaybına sebep olmaktadır (15). MCF-7/fibroblast ko-kültür ortamına hidrojen peroksiti nötralize eden katalaz enziminin eklenmesi kanser hücrelerinde dramatik olarak apoptozun tetiklenmesine sebep olmaktadır (16). Bunun sebebinin kanser hücrelerinin fibroblastları yakıt kaynağı olarak kullanamaması gösterilmektedir. Bu hipotez prelinik modellerde katalaz terapisinin tümör reküransı ve metastazını baskılayıcı özelliğini de (17-20) bu şekilde açıklamaktadır.

Kanser ilişkili fibroblastlarda Cav-1 ile ROS arasındaki ilişki çift yönlü olup, artmış ROS Cav-1 kaybına sebep olabildiği gibi, Cav-1 kaybı da ROS artışına sebep olabilmektedir. Bu

hücrelerde giderek artan oksidatif stres kanser hücrelerini de etkileyerek bu hücrelerde genomik instabilite ve anaploidiye sebep olmakta, fakat mitokondriyal biyokütle ve fonksiyon artış göstermektedir (21). Kanser ilişkili fibroblastlarda ise meydana gelen mitokondriyal disfonksiyon bu hücrelerde otofaji ve mitofajinin tetiklenerek Ters Warburg Etkisinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu model '**otofajik tümör stroma modeli**' olarak adlandırılmıştır (22) (Şekil-4).



Şekil-4. Ters Warburg etkisi ve otofajik tümör stroma modeli. Epitelyal kanser hücreleri tarafından üretilen reaktif oksijen ürünleri (ROS) bitişik fibroblastlara etki ederek bu hücrelerde NFkB ve HIF-1 alfa gibi anahtar transkripsiyon faktörlerinin indüklenmesine neden olur. Bu yolların aktivasyonu sonucu stromal oksidatif stres, otofaji ve mitofaji aktive olmaktadır. Lizozomal degradasyon ile Cav-1 kaybı aktive olan (miyofibroblastik farklılaşma) fibroblastların inaktif duruma geçeme-mesine sebep olur. Stromal otofajik-glikolitik fibroblastlar laktat, keton cisimleri ve glutamin gibi yüksek enerjili molekülleri tümör mikro-çevresine salarlar. Kanser hücreleri bu molekülleri alarak mitokondriyal enerji metabolizmasında kullanır ve elde ettiği enerjiyi proliferasyon artışı ve apoptozdan korunmada kullanır. İleri safhalarda fibroblastlarda artan ROS miktarı kanser hücrelerini etkileyerek genomik instabiliteye yol açar ve kanser hücrelerinin evrimine katkıda bulunur.

Bu mekanizmalar sayesinde stromal dinamikler kanser hücrelerinin etkisi ile değişime uğrayarak tümör oluşumunu ve progresyonunu destekleyebilecek duruma gelmektedir. Tümör bölgesinde toplanan miyofibroblastlar ve normal doku fibroblastlarından farklılaşan kanser ilişkili fibroblastik hücrelerin anjiogenezi artırmadan kanser hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve migrasyonunu artırdıkları gösterilmiştir. Bu sonuç kanser tedavisinde anjiogenez inhibitörlerinin düşük etkinliğini açıklayabilmektedir. Anjiogenez inhibitörlerinin tümör stromasında hipoksiyi tetiklemesi stromal kompartmanda oksidatif stres ve otofajiyi tetiklemekte, kanser hücreleri bu mekanizmayı kullanarak stromal fibroblastlardan yüksek enerjili bileşikler (laktat, piruvat, keton cisimleri, glutamin vb.) elde edebilmektedir. Stromal otofaji bu sayede tümör proliferasyonunu ve metastazını desteklemektedir.

Bu mekanizma kanser hücrelerinin metastaz yaparken nasıl hayatta kaldıklarına da bir açıklama getirmektedir. Kanser hücreleri kan damarları veya besin maddelerine ulaşımının olmadığı durumlarda basitçe oksidatif stresi indükleyerek besin elde edebilmektedirler. Yapılan hayvan araştırmalarında kanser ilişkili fibroblastlar ile birlikte transplante edilen kanser hücrelerinin sadece kanser hücrelerinin aktarılması ile oluşan tümörlerle karşılaştırıldığında daha agresif oldukları gözlenmiştir (23).

Sonuç olarak, bu alanda yapılan araştırmaların devam etmesi, metformin ve chloroquin gibi var olan ilaçların ya da quercetin ve N-asetil-sistein gibi anti-oksidanların kanser tedavisinde kullanımını gündeme getirebilecektir. Bunlarla birlikte kanser hücrelerinde hücre içerisine laktat alınımını sağlayan MCT-1'i inhibe eden ilaçların geliştirilmesi de faydalı olabilir (24). Tümör mikroçevresini hedefleyen yeni terapötiklerin geliştirilmesi kişisel kanser tedavisinin önemli bir adımı olacaktır.

2. İnfiltratif İmmün Sistem Hücreleri

İnfiltratif ümmün sistem hücrelerinin kanser hücrelerinin metabolizmaları üzerine etkileri henüz yeni araştırılmaya başlanmıştır. İnflamasyon kanser mikroçevresinin anahtar bileşenlerindedir. Kanser ilişkili inflamasyonun en önemli özellikleri lökositlerin tümör içerisine infiltrasyonu, sitokinler ve kemokinlerin artışı, doku yenilenmesi ve anjiogenezdır (25). Günümüzde kanser ilişkili inflamasyonun tümör büyümesini ve progresyonunu artırdığı bilinmektedir (26-29).

Tümör ilişkili makrofajlar tümör içerisine infiltre olan majör immün sistem hücrelerindedir. Birçok insan kanser türünde tümör içerisine yüksek oranda makrofaj infiltrasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (30,31). Yapılan araştırmalar kanser ilişkili makrofajların kanser metabolizması üzerine etkilerinin bulunduğuna işaret etse de henüz etki mekanizması aydınlatılabilmiş değildir.

3. Anjiogenik Vasküler Hücreler

Tümörde anjiogenik vasküler yapının yoğunluğu ve işlevselliği tümöral enerji metabolizmasını direkt olarak etkilemektedir. Spesifik olarak yetersiz damarlanma kanser hücrelerinde hipoksik yolakların aktivasyonunu sağlayarak bu hücrelerde aerobik glikolizin aktivasyonunu sağlamaktadır (Bkz. Bölüm 3 ve 5) Aerobik glikolize geçiş kanser hücreleri için önemli bir basamak olup, hipoksik koşullara uyum sağlayabilen kanser hücreleri proliferasyon hızlarını artırarak uygun koşullarda invaziv büyüme yeteneği kazanmaktadırlar. Her ne kadar anjiogenik vasküler hücreler ile kanser hücreleri arasında metabolik bir işbirliği henüz gösterilmemiş olsa da, anjiogenezin kanser hücrelerinin metabolizmasını etkilediği bilinen bir gerçektir (27).

KAYNAKLAR

1. Schafer, M., and Werner, S. (2008) Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 628-638
2. Pavlides, S., Whitaker-Menezes, D., Castello-Cros, R., Flomenberg, N., Witkiewicz, A. K., Frank, P. G., Casimiro, M. C., Wang, C., Fortina, P., Addya, S., Pestell, R. G., Martinez-Outschoorn, U. E., Sotgia, F., and Lisanti, M. P. (2009) The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 8, 3984-4001
3. Razani, B., Zhang, X. L., Bitzer, M., von Gersdorff, G., Bottinger, E. P., and Lisanti, M. P. (2001) Caveolin-1 regulates transforming growth factor (TGF)-beta/SMAD signaling through an interaction with the TGF-beta type I receptor. *The Journal of biological chemistry* 276, 6727-6738
4. Mercier, I., Casimiro, M. C., Wang, C., Rosenberg, A. L., Quong, J., Minkeu, A., Allen, K. G., Danilo, C., Sotgia, F., Bonuccelli, G., Jasmin, J. F., Xu, H., Bosco, E., Aronow, B., Witkiewicz, A., Pestell, R. G., Knudsen, E. S., and Lisanti, M. P. (2008) Human breast cancer-associated fibroblasts (CAFs) show caveolin-1 downregulation and RB tumor suppressor functional inactivation: Implications for the response to hormonal therapy. *Cancer Biol Ther* 7, 1212-1225
5. Sotgia, F., Del Galdo, F., Casimiro, M. C., Bonuccelli, G., Mercier, I., Whitaker-Menezes, D., Daumer, K. M., Zhou, J., Wang, C., Katiyar, S., Xu, H., Bosco, E., Quong, A. A., Aronow, B., Witkiewicz, A. K., Minetti, C., Frank, P. G., Jimenez, S. A., Knudsen, E. S., Pestell, R. G., and Lisanti, M. P. (2009) Caveolin-1-/- null mammary stromal fibroblasts share characteristics with human breast cancer-associated fibroblasts. *Am J Pathol* 174, 746-761
6. Witkiewicz, A. K., Casimiro, M. C., Dasgupta, A., Mercier, I., Wang, C., Bonuccelli, G., Jasmin, J. F., Frank, P. G., Pestell, R. G., Kleer, C. G., Sotgia, F., and Lisanti, M. P. (2009) Towards a new "stromal-based" classification system for human breast cancer prognosis and therapy. *Cell Cycle* 8, 1654-1658
7. Witkiewicz, A. K., Dasgupta, A., Sotgia, F., Mercier, I., Pestell, R. G., Sabel, M., Kleer, C. G., Brody, J. R., and Lisanti, M. P. (2009) An absence of stromal caveolin-1 expression predicts early tumor recurrence and poor clinical outcome in human breast cancers. *Am J Pathol* 174, 2023-2034.

8. Witkiewicz, A. K., Dasgupta, A., Nguyen, K. H., Liu, C., Kovatich, A. J., Schwartz, G. F., Pestell, R. G., Sotgia, F., Rui, H., and Lisanti, M. P. (2009) Stromal caveolin-1 levels predict early DCIS progression to invasive breast cancer. *Cancer Biol Ther* 8, 1071-1079
9. Di Vizio, D., Morello, M., Sotgia, F., Pestell, R. G., Freeman, M. R., and Lisanti, M. P. (2009) An absence of stromal caveolin-1 is associated with advanced prostate cancer, metastatic disease and epithelial Akt activation. *Cell Cycle* 8, 2420-2424
10. Christofk, H. R., Vander Heiden, M. G., Harris, M. H., Ramanathan, A., Gerszten, R. E., Wei, R., Fleming, M. D., Schreiber, S. L., and Cantley, L. C. (2008) The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 452, 230-233
11. Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., and Thompson, C. B. (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, N.Y.)* 324, 1029-1033
12. Vincent, A. S., Phan, T. T., Mukhopadhyay, A., Lim, H. Y., Halliwell, B., and Wong, K. P. (2008) Human skin keloid fibroblasts display bioenergetics of cancer cells. *J Invest Dermatol* 128, 702-709
13. Whitaker-Menezes, D., Martinez-Outschoorn, U. E., Lin, Z., Ertel, A., Flomenberg, N., Witkiewicz, A. K., Birbe, R. C., Howell, A., Pavlides, S., Gandara, R., Pestell, R. G., Sotgia, F., Philp, N. J., and Lisanti, M. P. (2011) Evidence for a stromal-epithelial "lactate shuttle" in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle* 10, 1772-1783
14. Martinez-Outschoorn, U. E., Trimmer, C., Lin, Z., Whitaker-Menezes, D., Chiavarina, B., Zhou, J., Wang, C., Pavlides, S., Martinez-Cantarín, M. P., Capozza, F., Witkiewicz, A. K., Flomenberg, N., Howell, A., Pestell, R. G., Caro, J., Lisanti, M. P., and Sotgia, F. (2010) Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival: Role of hypoxia, HIF1 induction and NFkappaB activation in the tumor stromal microenvironment. *Cell Cycle* 9, 3515-3533
15. Martinez-Outschoorn, U. E., Pavlides, S., Whitaker-Menezes, D., Daumer, K. M., Milliman, J. N., Chiavarina, B., Migneco, G., Witkiewicz, A. K., Martinez-Cantarín, M. P., Flomenberg, N., Howell, A., Pestell, R. G., Lisanti, M. P., and Sotgia, F. (2010) Tumor cells induce the cancer associated fibroblast phenotype via caveolin-1 degradation: implications for breast cancer and DCIS therapy with autophagy inhibitors. *Cell Cycle* 9, 2423-2433

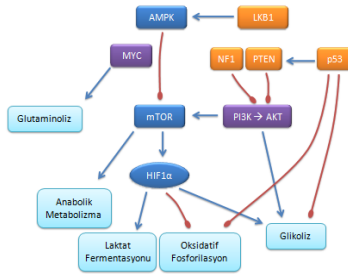
16. Lisanti, M. P., Martinez-Outschoorn, U. E., Lin, Z., Pavlides, S., Whitaker-Menezes, D., Pestell, R. G., Howell, A., and Sotgia, F. (2011) Hydrogen peroxide fuels aging, inflammation, cancer metabolism and metastasis: the seed and soil also needs "fertilizer". *Cell Cycle* 10, 2440-2449
17. Hyoudou, K., Nishikawa, M., Ikemura, M., Kobayashi, Y., Mendelsohn, A., Miyazaki, N., Tabata, Y., Yamashita, F., and Hashida, M. (2009) Prevention of pulmonary metastasis from subcutaneous tumors by binary system-based sustained delivery of catalase. *J Control Release* 137, 110-115.
18. Hyoudou, K., Nishikawa, M., Kobayashi, Y., Umeyama, Y., Yamashita, F., and Hashida, M. (2006) PEGylated catalase prevents metastatic tumor growth aggravated by tumor removal. *Free radical biology & medicine* 41, 1449-1458
19. Nishikawa, M., Tamada, A., Hyoudou, K., Umeyama, Y., Takahashi, Y., Kobayashi, Y., Kumai, H., Ishida, E., Staud, F., Yabe, Y., Takakura, Y., Yamashita, F., and Hashida, M. (2004) Inhibition of experimental hepatic metastasis by targeted delivery of catalase in mice. *Clin Exp Metastasis* 21, 213-221.
20. Nishikawa, M., Tamada, A., Kumai, H., Yamashita, F., and Hashida, M. (2002) Inhibition of experimental pulmonary metastasis by controlling biodistribution of catalase in mice. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 99, 474-479.
21. Martinez-Outschoorn, U. E., Balliet, R. M., Rivadeneira, D. B., Chiavarina, B., Pavlides, S., Wang, C., Whitaker-Menezes, D., Daumer, K. M., Lin, Z., Witkiewicz, A. K., Flomenberg, N., Howell, A., Pestell, R. G., Knudsen, E. S., Sotgia, F., and Lisanti, M. P. (2010) Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle* 9, 3256-3276.
22. Pavlides, S., Tsigos, A., Migneco, G., Whitaker-Menezes, D., Chiavarina, B., Flomenberg, N., Frank, P. G., Casimiro, M. C., Wang, C., Pestell, R. G., Martinez-Outschoorn, U. E., Howell, A., Sotgia, F., and Lisanti, M. P. (2010) The autophagic tumor stroma model of cancer: Role of oxidative stress and ketone production in fueling tumor cell metabolism. *Cell Cycle* 9, 3485-3505
23. Kalluri, R., and Zeisberg, M. (2006) Fibroblasts in cancer. *Nature reviews. Cancer* 6, 392-401.
24. Sotgia, F., Martinez-Outschoorn, U. E., and Lisanti, M. P. (2013) Cancer metabolism: new validated targets for drug discovery. *Oncotarget* 4, 1309-1316.

25. Biswas, S., Allavena, P., and Mantovani, A. (2013) Tumor-associated macrophages: functional diversity, clinical significance, and open questions. *Seminars in Immunopathology* 35, 585-600.
26. Mantovani, A., Romero, P., Palucka, A. K., and Marincola, F. M. (2008) Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *The Lancet* 371, 771-783
27. Hanahan, D., and Weinberg, Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, 646-674.
28. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., and Balkwill, F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* 454, 436-444
29. Coussens, L. M., and Werb, Z. (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420, 860-867.
30. Bingle, L., Brown, N. J., and Lewis, C. E. (2002) The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *The Journal of Pathology* 196, 254-265.
31. Zhang, Q.-w., Liu, L., Gong, C.-y., Shi, H.-s., Zeng, Y.-h., Wang, X.-z., Zhao, Y.-w., and Wei, Y.-q. (2012) Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumor: A Meta-Analysis of the Literature. *PLoS ONE* 7, e50946

KANSER METABOLİZMASININ REGÜLASYONU

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
Uzm. Ali Burak ÖZKAYA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Kitabın bu kısımda metabolizmada görev alan proteinlerdeki değişiklikleri kontrol eden mekanizmalardan bahsedilecektir. Bilindiği gibi kanser ardışık mutasyonlarla karakterize bir hastalıktır ve bu mutasyonlar sonucunda aktive olan onkogenler ve inhibe olan tümör süpresörler aracılığıyla iletilen sinyaller diğer pek çok süreç gibi metabolizmayı da yönlendirmektedir. Kanser metabolizmasındaki önemli sinyal yolları arasında HIF, p53, MYC, AMPK ve PI3K yolları yer almaktadır ve bu yollar, aerobik glikoliz ve anabolik metabolizma gibi, kanser metabolizmasının karakteristik özelliklerini regüle etmektedir (Şekil-5).



Şekil-5. Kanser Metabolizmasının Regülasyonu. Kanser hücrelerinde aktive olan “onkogenik” proteinler mor, kanser hücrelerinde inhibe olan “tümör süpresör” proteinler turuncu, metabolizmanın regülasyonunda görev alan temel sinyal yolağı proteinleri mavi ve metabolik süreçler yeşil ile gösterilmektedir. Mavi oklar aktivasyon, kırmızı oklar ise inhibisyonu ifade etmektedir.

1. HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) YOLAĞI

Kanser metabolizmasının temel özelliği O_2 varlığında dahi hipoksi metabolizmasının aktif olmasıdır (1). Hücrelerde hipoksi metabolizması HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*) adı verilen bir transkripsiyon faktörü aracılığıyla regüle edilmektedir (2). HIF-1 proteini α ve β alt-birimlerinden oluşan heterodimerik bir proteindir. Alt birimlerinden β alt birimi hücrelerde sürekli bazal düzeyde bulunurken, α alt-biriminin varlığı ortamdaki O_2 varlığına bağlıdır. Normoksik koşullarda α alt-birimleri oksijen bağımlı prolin hidroksilaz enzimleri tarafından hidroksillenir ve ardından proteolitik olarak yıkılır (3). Bununla birlikte kanser hücrelerinde hipoksik fenotip oksijenin kısmi basıncından bağımsız olarak mevcuttur ve bunun temelinde HIF-1 proteininin α alt-birimlerinin kararlılığı yer almaktadır. Onkogenik PI3K aktivitesi (4,5), tümör süpresör VHL (von Hippel-lindau) ihbisiyonu (6), sitrat döngüsü enzimlerindeki mutasyonlar (7-9) HIF-1 proteininin mTOR aracılı fosforilasyonunu ve degradasyonunun inhibisyonunu sağlamaktadır (10).

Hipoksik koşullarda ve bahsedilen onkogenik sinyaller sayesinde aktif halde bulunan protein, çeşitli genlerinin promotörlerine bağlanarak hücrelerde glikoliz hızının artmasını ve metabolizmanın oksidatif fosforilasyondan, laktat fermentasyonuna kaymasını sağlamaktadır. Glikolitik hızdaki artış glukoz taşıyıcılarının (GLUT1) ve heksokinaz (HK2) enziminin ekspresyonunun artırılması ile gerçekleştirilmektedir (11). Ayrıca HIF1 pirüvat dehidrogenaz kinaz (PDK) enzimlerinin ekspresyonunu artırarak pirüvat dehidrogenaz kompleksinin inhibisyonuna ve dolayısıyla pirüvattan asetil-KoA üretiminin yavaşlamasına neden olmaktadır (12). Üretilen asetil-KoA miktarları azaldığı için hücrelerde sitrat çevrimi ve oksijen tüketimi yavaşlamakta, enerji gereksinimlerinin karşılanabilmesi için glikoliz hızı ve laktat fermentasyonu artmaktadır (13-14). HIF-1 laktatin

hücre dışına atılmasını sağlayan laktat transport proteinlerinin (MCT4) ekspresyonlarını arttırarak laktat metabolizmasını destekler (15).

2. MYC Yolağı

HIF-1 ile birlikte kansere özgü metabolik fenotipin ortaya çıkmasında görev alan proteinlerden birisi de, onkogenik bir transkripsiyon faktörü olan MYC proteinidir (16). MYC proteininin ekspresyonunu arttırdığı proteinler arasında glikolitik yolak ve glutaminoliz proteinleri yer almaktadır. MYC proteininin warburg etkisi açısından en önemli fonksiyonu kanser spesifik pirüvat kinaz izoformu olan PKM2'nin ekzon kesiminden (*exone splicing*) sorumlu olmasıdır (17). Bunun ötesinde MYC glukoz transport proteinlerinin (GLUT), glikoliz enzimlerinin (HK1) ve laktat dehidrogenaz A enziminin ekspresyonunu düzenler (18-19). HIF-1 aktivitesine benzer şekilde MYC PDK enzimini aktive ederek metabolizmanın laktat fermantasyonuna kaymasını uyarır (18). MYC ayrıca glutamin metabolizmasının temel regülatörüdür. Glutaminin hücre içine alımından sorumlu olan SLC5A1 ile SLC7A1 proteinlerinin ekspresyonunu doğrudan ve glutaminaz (GLS1) enzimini dolaylı yoldan (glutaminaz inhibitörü olan miR23A ve B mikroRNA'larını inhibe ederek) aktifleştirir (20).

3. PI3K/AKT/mTOR Yolağı

PI3K yolağı kanserde en yaygın aktifleşen sinyal yolaklarından birisidir. PI3K yolağı, yolak proteinlerindeki aktive edici mutasyonlar ya da tirozin kinaz aktivitesi ile aktifleşebilir. PTEN ya da NF1 gibi tümör süpresörler yolağı baskılar (21,22). Yolak aktifleştiğinde hücrelerde bölünme uyarılır, apoptoz-otofaji baskılanır ve hücre metabolizması düzenlenir (22). Hem AKT hem de mTOR kanser metabolizmasının düzenlenmesinde kilit öneme sahiptir. PI3K'in

aktifleştirdiği AKT, glukoz transport proteinlerinin ekspresyon ve lokalizasyonunu uyarır, glikoliz enzimlerinden fosfofruktokinaz 2 ve heksokinaz enzimlerini fosforilleyerek aktifleştirir (23). AKT tarafından aktifleştirilen mTOR da HIF-1 transkripsiyon faktörünü aktifleştirir, FASN ve ACLY proteinlerini aktive ederek yağ asidi sentezini uyarır ve yağ asitlerinin metabolize edilmek üzere mitokondriye taşınmasından sorumlu olan karnitin palmitoiltransferaz-1 (CPT1A) proteinini inhibe ederek β -oksidasyonu baskılar (24,25).

4. AMPK Yolağı

AMPK (AMP-activated protein kinase), hücrenin enerji ve açlık sensör mekanizmalarından birisidir ve sağlıklı hücrelerde metabolit dengesi ile bölünme arasındaki ilişkiyi düzenler. Düşük enerji düzeylerini ifade eden yüksek AMP/ATP oranı ile aktifleşen AMPK hücre proliferasyonunu ve anabolik yolları baskılar, oksidatif ve katabolik yolları aktifleştirerek enerji düzeylerini dengelemeye çalışır (26). AMPK etkilerinin önemli bir kısmını mTOR proteininin inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Kanser hücreleri anabolik metabolizmaları korumak ve proliferasyonun sürekliliği için çeşitli onkogenik sinyaller aracılığıyla AMPK aktivitesini baskılar. Benzer şekilde AMPK proteinini aktifleştiren LKB1 proteini Peutz-Jeghers sendromunda mutant olan bir tümör süpresördür (27).

5. P53 Yolağı

Son yıllarda yapılan çalışmalar; DNA hasarını algılayarak hücreleri ölüm yollarına yönlendiren, genomun gardiyanı olarak da bilinen tümör süpresör p53 proteininin metabolizmanın regölasyonunda da önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir (19,28). Öncelikle elektron transport zincirinin bir bileşeni olan SCO2, p53 bağımlı olarak eksprese edilmektedir (28). Bu durum p53 kaybı görülen

kanserlerde oksidatif fosforilasyondaki azalmanın nedenleri arasındadır. Ayrıca p53, glikoliz inhibitörü fruktoz 2,6 bisfosfataz enzimi olan TIGAR proteininin ekspresyonunu da uyarmaktadır (29). Son olarak p53, PTEN adı verilen bir diğer tümör süpresörü uyararak PI3K, AKT sinyal yolağını baskılamaktadır (30).

KAYNAKLAR

1. Warburg, O. (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science* 123, 309-314
2. Iyer, N. V., Kotch, L. E., Agani, F., Leung, S. W., Laughner, E., Wenger, R. H., Gassmann, M., Gearhart, J. D., Lawler, A. M., Yu, A. Y., and Semenza, G. L. (1998) Cellular and developmental control of O-2 homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes & Development* 12, 149-162
3. Lee, J.-W., Bae, S.-H., Jeong, J.-W., Kim, S.-H., and Kim, K.-W. (2004) Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions. *Experimental & molecular medicine* 36, 1-12
4. Plas, D. R., and Thompson, C. B. (2005) Akt-dependent transformation: there is more to growth than just surviving. *Oncogene* 24, 7435-7442
5. Inoki, K., Corradetti, M. N., and Guan, K.-L. (2004) Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nature genetics* 37, 19-24
6. Kaelin Jr, W. G. (2008) The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nature Reviews Cancer* 8, 865-873
7. Pollard, P. J., Briere, J. J., Alam, N. A., Barwell, J., Barclay, E., Wortham, N. C., Hunt, T., Mitchell, M., Olpin, S., Moat, S. J., Hargreaves, I. P., Heales, S. J., Chung, Y. L., Griffiths, J. R., Dalgleish, A., McGrath, J. A., Gleeson, M. J., Hodgson, S. V., Poulson, R., Rustin, P., and Tomlinson, I. P. M. (2005) Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1 alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Human Molecular Genetics* 14, 2231-2239
8. King, A., Selak, M. A. a., and Gottlieb, E. (2006) Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene* 25, 4675-4682.

9. Zhao, S. M., Lin, Y., Xu, W., Jiang, W. Q., Zha, Z. Y., Wang, P., Yu, W., Li, Z. Q., Gong, L. L., Peng, Y. J., Ding, J. P., Lei, Q. Y., Guan, K. L., and Xiong, Y. (2009) Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 α . *Science* 324, 261-265
10. Land, S. C., and Tee, A. R. (2007) Hypoxia-inducible Factor 1 α Is Regulated by the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) via an mTOR Signaling Motif. *Journal of Biological Chemistry* 282, 20534-20543
11. Marin-Hernandez, A., Gallardo-Perez, J. C., Ralph, S. J., Rodriguez-Enriquez, S., and Moreno-Sanchez, R. (2009) HIF-1 α Modulates Energy Metabolism in Cancer Cells by Inducing Over-Expression of Specific Glycolytic Isoforms. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 9, 1084-1101
12. McFate, T., Mohyeldin, A., Lu, H., Thakar, J., Henriques, J., Halim, N. D., Wu, H., Schell, M. J., Tsang, T. M., Teahan, O., Zhou, S., Califano, J. A., Jeoung, N. H., Harris, R. A., and Verma, A. (2008) Pyruvate dehydrogenase complex activity controls metabolic and malignant phenotype in cancer cells. *Journal of Biological Chemistry* 283, 22700-22708
13. Papandreou, I., Cairns, R. A., Fontana, L., Lim, A. L., and Denko, N. C. (2006) HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metabolism* 3, 187-197
14. Kim, J. W., Tchernyshyov, I., Semenza, G. L., and Dang, C. V. (2006) HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metabolism* 3, 177-185
15. Ullah, M. S., Davies, A. J., and Halestrap, A. P. (2006) The Plasma Membrane Lactate Transporter MCT4, but Not MCT1, Is Up-regulated by Hypoxia through a HIF-1 α -dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry* 281, 9030-9037
16. DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., and Thompson, C. B. (2008) The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metabolism* 7, 11-20
17. David, C. J., Chen, M., Assanah, M., Canoll, P., and Manley, J. L. (2010) HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer. *Nature* 463, 364-368.
18. Kim, J.-W., Gao, P., Liu, Y.-C., Semenza, G. L., and Dang, C. V. (2007) Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Molecular and Cellular Biology* 27, 7381-7393.

19. Yeung, S. J., Pan, J., and Lee, M. H. (2008) Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis-the seventh hallmark of cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences* 65, 3981-3999
20. Dang, C. V. (2010) Rethinking the Warburg Effect with Myc Micromanaging Glutamine Metabolism. *Cancer Research* 70, 859-862.
21. Johannessen, C. M., Reczek, E. E., James, M. F., Brems, H., Legius, E., and Cichowski, K. (2005) The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 102, 8573-8578
22. Paez, J., and Sellers, W. (2004) PI3K/PTEN/Akt Pathway Signal Transduction in Cancer. (Frank, D. ed.), Springer US. pp 145-167
23. Elstrom, R. L., Bauer, D. E., Buzzai, M., Karnauskas, R., Harris, M. H., Plas, D. R., Zhuang, H. M., Cinalli, R. M., Alavi, A., Rudin, C. M., and Thompson, C. B. (2004) Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Research* 64, 3892-3899.
24. Düvel, K., Yecies, J. L., Menon, S., Raman, P., Lipovsky, A. I., Souza, A. L., Triantafellow, E., Ma, Q., Gorski, R., Cleaver, S., Vander Heiden, M. G., MacKeigan, J. P., Finan, P. M., Clish, C. B., Murphy, L. O., and Manning, B. D. (2010) Activation of a Metabolic Gene Regulatory Network Downstream of mTOR Complex 1. *Molecular cell* 39, 171-183
25. Guertin, D. A., and Sabatini, D. M. (2007) Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell* 12, 9-22
26. Shackelford, D. B., and Shaw, R. J. (2009) The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 9, 563-575.
27. Algire, C., Amrein, L., Bazile, M., David, S., Zakikhani, M., and Pollak, M. (2011) Diet and tumor LKB1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo. *Oncogene* 30, 1174-1182
28. Matoba, S., Kang, J.-G., Patino, W. D., Wragg, A., Boehm, M., Gavrilova, O., Hurley, P. J., Bunz, F., and Hwang, P. M. (2006) p53 Regulates Mitochondrial Respiration. *Science* 312, 1650-1653
29. Bensaad, K., Tsuruta, A., Selak, M. A., Vidal, M. N., Nakano, K., Bartrons, R., Gottlieb, E., and Vousden, K. H. (2006) TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 126, 107-120
30. Stambolic, V., MacPherson, D., Sas, D., Lin, Y., Snow, B., Jang, Y., Benchimol, S., and Mak, T. W. (2001) Regulation of PTEN Transcription by p53. *Molecular Cell* 8, 317-325.

KANSER METABOLİZMASININ KLİNİK ÖNEMİ

Prof. Dr. Rüşhan USLU
Uzm. Dr. Zeki Gökhan SÜRMEİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Kanser hücrelerinin metabolik özellikleri, normal hücrelerden belirgin farklılıklar göstermektedir. Bölünmeyen normal hücreler, besinlerin önemli kısmını hücrenin enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılır ve erişkin dokularının çoğunda glikoz, oksidatif fosforilasyon ile karbondioksit kadar katabolize edilerek hücrelerin enerji ihtiyacı karşılanır. Buna karşın kanser hücrelerinde artan proliferasyon için gerekli olan enerji ve hammadde ihtiyacının dengelenmesi gerekmektedir. İlk olarak fizyolog Otto Warburg 1920'li yıllarda kanser hücrelerinin oksijen varlığında dahi glikozu, glikoliz ile laktata kadar metabolize ettiğini gözlemlemiştir (1). Kanser hücreleri, glikozu mitokondride oksidatif fosforilasyon ile katabolize etmek yerine, sitoplazmada glikoliz ile laktata kadar yıkmakta, yani "aerobik glikoliz" yapmaktadırlar. Daha sonraları "Warburg etkisi" olarak tanımlanacak olan bu özellik, kanser dokularının normal dokulardan farklı bir metabolik fenotip kazandığının önemli bir göstergesidir. Aerobik glikoliz ile glikoz kısmi olarak yıkılmakta, oksidatif fosforilasyon göre daha az ATP üretilmektedir; dolayısıyla enerji üretimi yönünden daha verimsizdir. Fakat hızla bölünmekte olan tümör hücrelerinin en önemli metabolik ihtiyacı, yeni hücrelerin yapıtaşlarını sağlayacak hammaddelerdir. Glikoliz ile kısmen yıkılan

glikozun, lipid, aminoasit, nükleik asit sentezinde kullanılarak hücre için avantaj sağladığı düşünülmektedir (2). Dolayısıyla kanser metabolizmasının anabolik bir fenotip gösterdiğini belirtmek mümkündür. Glikolizin aktive olmasının yanında enerji üretimi yönünden daha verimli olan oksidatif fosforilasyon hücrenin ATP ihtiyacının önemli bir kısmını karşılamaya devam etmektedir (3).

Tümör hücrelerinde gözlenen metabolik değişiklikler ve altta yatan mekanizmalar, son yıllarda ilgi çeken bir alan olmuştur. Birçok kanser türünün moleküler patogenezinde rolleri iyi tanımlanmış olan PI3K/AKT/mTOR gibi sinyal yollarının aktivasyonunun, p53 gibi tümör supresörlerinin kaybının ve tümör mikroçevresinin kanser metabolizmasının yeniden programlanmasında doğrudan etkili olduğu anlaşılmıştır (2,4). PI3K, bir serin-treonin kinaz olan AKT'yi aktive etmektedir. AKT, glikoz taşıyıcılarının (GLUT) ekspresyonunu arttırmakta, glikolizin düzenlendiği basamaklar olan heksokinaz ve fosfofruktokinaz aktivitesini arttırarak glikolizin erken basamaklarını hızlandırmakta ve mTOR aktivasyonuna neden olmaktadır. mTOR aktivasyonu, bir transkripsiyon faktörü olan HIF1 düzeyini arttırmaktadır. HIF1, normal hücrelerde hipoksik durumlarda aktive olan, glikoliz ve anjiogenezi arttıran bir transkripsiyon faktörüdür. HIF1, PI3K yolağı ile tümör hücrelerinde normal oksijen düzeylerinde veya doğrudan hipoksi nedeniyle aktive olarak, GLUT ve glikoliz enzimlerinin ekspresyonun arttırır. Ayrıca piruvat dehidrogenaz kinazların aktivasyonu ile piruvat dehidrogenazı inhibe eder; böylece piruvatın mitokondride oksidatif fosforilasyon ile kullanımını engellenmiş olur (4,5).

Tümör hücrelerinde yine sıklıkla artmış olarak eksprese olan Myc, onkojenik bir transkripsiyon faktörüdür. Laktat dehidrogenaz ekspresyonunu arttırarak, piruvatın laktata dönüşümünü arttırdığı bildirilmiştir (6). Myc ayrıca glutamin

metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonunu arttırarak, glutaminin hücre içine alınmasını ve metabolizmasını hızlandırmaktadır (7).

Bir tümör supresör gen ürünü olan ve hücre bölünmesinin, apoptozun düzenlenmesinde merkezi rol oynayan p53, hücre metabolizmanın düzenlenmesinde de görev almaktadır. p53, TIGAR ekspresyonunu arttırarak glikolizi baskılar (8). Ayrıca PTEN ekspresyonunu arttırarak PI3K yolağının aktivasyonunu engellemektedir (9).

Bahsedilen mekanizmalar ile ortaya çıkan ortak sonuç glikolizin aktive olduğu, glikoz alımının arttığı, oksidatif fosforilasyonun azaldığı, laktat üretiminin arttığı bir kanser metabolizmasıdır. Tümör hücrelerinin canlı kalma şansını arttıran bu metabolik değişikliklerin tanımlanması, radyolojik görüntüleme de yeni yöntemlere olanak sağlamış, tedavide yeni olası hedefler ortaya çıkarmıştır. Bu bölümde kanser metabolizmasının klinik pratikte karşılık bulan uygulamalarından, olası metabolik tedavi hedeflerinden ve geliştirilmekte olan ilaçlardan bahsedilecektir.

1. Pozitron Emisyon Tomografisi

Birçok kanser dokusunda artan metabolik ihtiyaçları karşılayacak şekilde, glikoz taşıyıcılarının (GLUT) artmış ekspresyonu ve glikolitik enzimlerin artışının da etkisi ile hücre içine glikoz alımı artmıştır. Bir glikoz analogu olan 2-deoksiglikoz, glikoz taşıyıcıları ile hücre içine alınmakta, hekzokinaz ile fosforile edilmektedir. 2-deoksiglikoz 6-fosfat, diğer enzimler tarafından metabolize edilememesi nedeniyle hücre içinde birirmektedir. Bir pozitron yayıcı radyoizotop olan florin-18'in (^{18}F), 2-deoksiglikoza konjuge edilmesi ile elde edilen 2- (^{18}F) fluoro-2-deoksiglikoz (FDG), damar yoluyla uygulanmakta, böylece dokuların glikoz alımı sintigrafik olarak değerlendirilebilmektedir (10). Bilgisayarlı tomografi ile birlikte kullanımı (PET/BT), meta-

bolik ve anatomik görüntülemenin birlikte yapılmasına olanak vermektedir. Son on yılda klinik kullanıma giren PET/BT, günümüzde kanser tanısında, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde ve tedavi ile elde edilen yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

2. Kanser Metabolizmasında Olası Hedefler

a. Glikoliz inhibitörleri

Hekzokinaz, glikozun fosforile edildiği glikolizin ilk basamağını katalize eder. Hekzokinazı inhibe eden üç molekülün (2-deoksiglikoz, 3-bromopiruvat, lonidamin) etkinliği, prelinik ve erken klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. 2-deoksiglikoz, hekzokinazın kompetitif inhibitörü olarak etki gösterir. 2-deoksiglikoz hücre içine alındıktan sonra hekzokinaz tarafından fosforile edilir, fakat diğer glikolitik enzimler tarafından metabolize edilemediği için hücre içinde birikir ve hücre ATP'nin tükenmesine yol açar (11). Tek ajan olarak etkinliği düşük olmakla birlikte kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte kullanımda etkinliği arttırabildiği prelinik çalışmalarda gözlenmiştir, faz I/II çalışmaları devam etmektedir (12,13). Bir hekzokinaz II inhibitörü olan 3-bromopiruvat, hücre içi ATP'yi tüketerek ilaç direncine yol açan taşıyıcıların aktivitesini azaltabilmekte, böylece hücre içi ilaç konsantrasyonunu arttırarak ilaç direncini azaltabilmektedir (14). Lonidamin, yine hekzokinaz II inhibitörü olarak etki göstermektedir. Lonidaminin etkinliği prelinik çalışmalarda görülmüştür; fakat faz II çalışma aşamasında karaciğer toksisitesi nedeniyle klinik çalışmalar durdurulmuştur (15).

Piruvat kinaz (PK), glikolizin son basamağında rol oynar ve fosfoenolpiruvatın piruvata dönüştürüldüğü hız kısıtlayıcı basamağı katalize eder. Erişkin dokularının çoğunda piruvat kinazın M1 izoformu bulunurken, tümör dokularında çoğunlukla M2 izoformu eksprese olmaktadır. Tümör

hücrelerinde bulunan PK M2 izoformu aktif tetramerik yapı yerine inaktif dimerik yapıdadır (16). Tümör hücrelerinde PK M2'nin inaktif formda bulunması ile glikolizin daha ileri basamaklara ilerlemesini engellenmekte ve nükleik asit, aminoasit, lipid gibi makromoleküllerin sentezi için hammadde sağlanmaktadır. Piruvat kinazın aktive edilmesi tümör hücresi proliferasyonunu engelleyebilmektedir (17,18). Bu bulgular, PK M2 aktivörleri kavramını ortaya çıkarmıştır ve geliştirilmiş olan PK M2 aktivörleri (TEPP-46, DASA-58, ML-265) prelinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Tümöre özgü bir izoform olması nedeniyle PK M2'nin, tanıda kullanımı da araştırılmaktadır. Örneğin kolorektal kanserin erken tanısında gaytada PK M2 ölçümünün kullanılabileceği bildirilmiştir (19). Yine plazma PK M2 düzeylerinin kolorektal ve biliyer kanserlerde prognoz ve tedavi yanıtını değerlendirmede faydalı olabilmektedir (20,21).

Laktat dehidrogenaz A

Laktat dehidrogenaz A (LDHA) glikolizin son basamağı olan piruvat ve NADH'in, laktat ve NAD⁺ya dönüşümünü katalize eder. Tümör hücrelerinde LDHA'nın baskılanması, hipoksik koşullarda çoğalma yeteneğinin azalmasına, artmış oksidatif stres ile hücre ölümüne yol açmaktadır (22,23). Oksamat ve FX11, prelinik olarak etkinliği değerlendirilmekte olan LDHA inhibitörleridir. Oksamatın, meme kanseri hücre kültüründe paklitaksel ile sinerjistik etki göstermektedir (24). Yine oksamatın nazofarenks kanserinde *in vitro* ve *in vivo* olarak etkin olduğu bildirilmiştir (25).

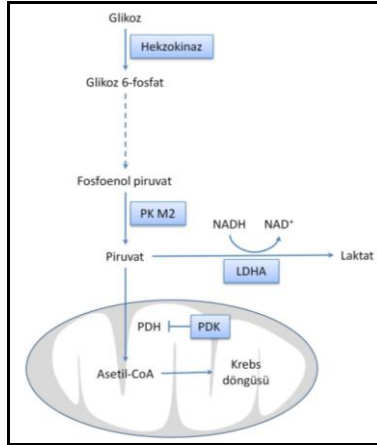
Piruvat dehidrogenaz kinaz

Piruvat dehidrogenaz, piruvatın asetil koenzim A'ya dönüştürülerek Krebs döngüsüne yönlendirilmesinden sorumludur. Piruvat dehidrogenaz kinaz (PDK), piruvat dehidrogenazı fosforile ederek inhibe olmasına neden olur; böylece piruvatın Krebs döngüsüne girmesi engellenir. HIF-1, PDK

düzeylerini artırır. PDK'nın inhibisyonu, glikolizin baskılanmasına ve mitokondriyel oksidatif fosforilasyonun aktive olmasına yol açar. Dikloroasetat, PDK'yı inhibe eden bir moleküldür. Preklinik olarak etkinliği gösterilen dikloroasetat, çeşitli kanser türlerinde faz I/II çalışmalarda değerlendirilmektedir (26-28).

Tablo-1. Glikoz metabolizmasında araştırılan ilaçlar.

Hedef	Etken	Etki	Aşama
Hezkokinaz	2-deoksiglikoz	Glikoliz inhibisyonu	Faz I/II
	3-bromopiruvat	Glikoliz inhibisyonu	Preklinik
Piruvat kinaz	TEPP-46, DASA-58, ML-265	Piruvat kinaz M2 aktivasyonu	Preklinik
Laktat dehidrogenaz	Oksamat, FX-11	LDH inhibisyonu	Preklinik
Piruvat dehidrogenaz kinaz	Dikloroasetat	Piruvat dehidrogenaz aktivasyonu	Faz I/II



Şekil-6. Glikoz metabolizmasında olası hedef basamakları (kutu içerisine alınmıştır). PK M2: Piruvat kinaz M2, LDHA: Laktat dehidrogenaz A, PDH: Piruvat dehidrogenaz, PDK: Piruvat dehidrogenaz kinaz.

b. Aminoasit Metabolizmasında Olası Hedefler

Tümör hücre kültürü ortamlarına, hücre çoğalmasının sağlanması için glutamin eklenmesi gerektiği bilinmektedir. Plazmada, en yüksek konsantrasyonda bulunan aminoasit olan glutaminin kanser metabolizması yönünden önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Kanser dokularında glikolizde gözlenen artış gibi, birçok tümör dokusunda glutaminolizin de arttığı bilinmektedir. Glutaminolizin ilk basamağında, glutaminaz (GLS) ile glutamin glutamata dönüştürülür. Glutaminin hücre içerisinde katılabileceği çeşitli yollar vardır. Glutamat, mitokondride oksidatif deaminasyon ile glutamat dehidrogenaz aracılığıyla veya sitoplazmada transaminasyon ile α -ketoglutarata dönüştürülür. α -ketoglutarat, Krebs döngüsüne girerek enerji üretimi ve makromoleküllerin sentezi için gerekli olan ara moleküllerin üretimine katkı sağlar. Kanser hücrelerinde gözlenen Warburg etkisine karşın, Krebs döngüsü de aktif olarak kullanılmakta ve glutamin Krebs döngüsü için gerekli olan karbon kaynağını sağlamaktadır, dolayısıyla kanser hücreleri Krebs döngüsü için glutamine ihtiyaç duymaktadır (29,30). Glutamat ayrıca hücrenin en önemli antioksidan mekanizmalarından olan glutathione, sistein ligaz enzimi ile dönüştürülebilir. Myc ekspresyonu artmış olan kanser hücreleri, glutamine daha fazla bağımlılık göstermektedir (31). Myc, glutamin taşıyıcıları olan SLC5A1 ve SLC7A1'in ekspresyonunu ve böylece glutaminin hücre içine alımını arttırmaktadır (32). Ayrıca Myc, glutaminaz 1 (GLS1) düzeylerini arttırmaktadır (32).

Glutamin metabolizması üzerinden etki gösterebilecek yeni tedavi ajanları araştırılmaktadır. Örneğin SLC5A1 tarafından kodlanan ve nötral aminoasit taşıyıcısı olan ASCT2, GPNA (γ -L-glutamil-p-nitroanilid) tarafından inhibe edilmektedir. Akciğer kanseri hücre hatlarında, SLC5A1'in özellikle

yassı hücreli karsinomda yüksek oranda eksprese olduğu, GPNA ile hücre çoğalmasının baskılandığı bildirilmiştir (33). GLS'yi inhibe eden BPTES (Bis-2-[5-fenilasetamido-1,2,4-tiadiazol-2-yl] etil sulfid), *in vitro* olarak etkinlik göstermektedir (34). Yine bir GLS inhibitörü olan CB-839'un, faz I çalışmaları devam etmektedir.

Kanser tedavisinde diğer aminoasitlere yönelik tedavi hedefleri de mevcuttur. L-asparaginaz, asparagini aspartat ve amonyuma yıkarak plazma asparagin düzeylerini azaltmaktadır. Normal esansiyel bir aminoasit olmayan asparagin, bazı tümör türlerinde sentezlenememekte ve serum asparagin düzeyinin azalması halinde bu tümör hücreleri çoğalamamaktadır. L-asparaginaz, uzun süredir akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır (35). Benzer şekilde, normal hücrelerde esansiyel bir aminoasit olmayan arjinin, hepatoselüler karsinom ve melanom hücrelerinde üretilmemekte ve dışardan alınması gerekmektedir. Arjinin deiminaz enzimi, arjinini sitrulin ve amonyuma yıkarak, plazma arjinin miktarını azaltmaktadır. Pegile arjinin deiminaz (ADI-PEG 20), hepatoselüler karsinomda faz II klinik araştırmalarda 15,8 aya varan medyan sağ kalım sağlamıştır (36,37); faz III klinik çalışması devam etmektedir. Melanomda tek ajan olarak etkinliği fazla olmamakla birlikte kombine kullanımla ilgili çalışmaları sürmektedir (38).

c. Lipid metabolizmasında olası hedefler

Tümör hücrelerinde yağ asidi sentezi artmıştır. Asetil-CoA, asetil-CoA karboksilaz (ACC) ile malonil-CoA'ya dönüştürülür. Multifonksiyonel bir enzim olan yağ asidi sentaz (*fatty acid synthase*-FASN) ile malonil-CoA kullanılarak yağ asidi sentezi sağlanır. Normal erişkin dokularında FASN ekspresyonu oldukça az iken, meme, kolorektal, endometrium gibi kanser türlerinde ekspresyonu artmıştır

ve artmış ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (39-41). FASN inhibisyonu, tümör gelişimini baskılamaktadır ve orlistat, serulenin, C75, GSK837149A gibi FASN inhibitörlerinin tedavide etkinliği prelinik çalışmalarda araştırılmaktadır (39). FASN inhibitörleri ile tedavi direncini azaltmada da olumlu sonuçlar alınmıştır; örneğin FASN inhibitörleri meme kanseri hücre hatlarında trastuzumab ve 5-FU direncini azaltmaktadır (42,43).

Tablo-2. Aminoasit ve lipid metabolizmasında araştırılan ilaçlar.

Hedef	Etken	Etki	Aşama
Aminoasit taşıyıcısı (ASCT2)	GPNA	Glutaminin hücre içine transportunun inhibisyonu	Prelinik
Glutaminaz	BPTES	Glutamin metabolizması inhibisyonu	Prelinik
	CB-839	Glutamin metabolizması inhibisyonu	Faz I
Arjinin	Pegile arjinin deiminaz (ADI-PEG 20)	Arjinin yıkımı	Faz III
FASN	Orlistat, serulenin, C75, GSK837149A	Yağ asidi sentezi inhibisyonu	Prelinik

Metformin ve kanser metabolizması

Tip 2 diabetes tedavisinde uzun süredir kullanılmakta olan metformin, son zamanlarda antineoplastik etkileri ile ilgi uyandırmaktadır. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalarda, metformin kullanımının kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44-47). Yine retrospektif olarak metformin kullanımının özellikle kolon, meme, endometrium ve over kanserlerinde sağkalım süresini arttırdığı bildirilmiştir (48-51). Prelinik çalışmalarda da metforminin *in vivo* ve *in*

vitro olarak antineoplastik etki gösterdiği saptanmıştır (52,53).

Metformin, antidiabetik etkisini büyük ölçüde hepatik glukoneogenezi baskılayarak gösterir. Hücresel düzeyde metformin, mitokondrial respiratuar kompleks I'ı baskılayarak, oksidatif fosforilasyonu engellemekte ve hücrenin enerji (ATP) üretimini kısıtlamaktadır.

AMPK (*ATP-activated protein kinase*), hücrenin enerji duruma göre hücresel yanıtları düzenleyen bir kontrol noktası olarak görev yapar. AMPK, hücre içi enerji/besin/oksijen durumuna göre enerji metabolizmasını düzenler. Hücrede enerji ihtiyacının arttığı (AMP/ATP oranının arttığı) durumlarda AMPK kompleksi aktive olarak, hücre metabolizmasını ATP üretimini arttıracak şekilde düzenler, oksidatif fosforilasyonu artırır, hücre proliferasyonunu ve enerji gerektiren anabolik yolları engeller. Tümör hücreleri çoğalmak için bu kontrol noktasını aşmak zorundadır. Çeşitli onkogenik mutasyon ve sinyal yolları, AMPK yolağını baskılayarak hücre bölünmesini, enerji durumundan bağımsız hale getirir (54). AMPK, LKB1 (*liver kinase B1*) tarafından aktive edilir. LKB1'i kodlayan *STK11* geni bir tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır ve *STK11* kalıtsal mutasyonları Peutz-Jeghers sendromuna neden olmaktadır. Bu sendromda çeşitli kanserlere yakalanma riski belirgin olarak artmıştır. Ayrıca özellikle akciğer adenokarsinomunda olmak üzere çeşitli kanser türlerinde *STK11*'in sporadik mutasyonu sık olarak saptanabilmektedir (55,56).

Metformin, oksidatif fosforilasyonu engelleyerek hücrenin enerji ihtiyacını artırır. Bu durum, AMPK aktivasyonuna neden olur. AMPK'nin bir hedefi de mTOR'dur (*mammalian target of rapamycin*). AMPK, tümör hücrelerinde sıklıkla büyüme sinyali yolları ile aşırı aktive olan mTOR'u inhibe etmektedir. Böylece metforminin, AMPK aktivasyonu ile

mTOR inhibisyonu yaparak anti-proliferatif etki gösterdiği düşünülmektedir (3). Son zamanlarda metforminin LKB1/AMPK'dan bağımsız olarak da anti-proliferatif etkinlik gösterdiği, hatta LKB1/AMPK kaybının hücreleri metformin etkisine duyarlılaştırdığı bildirilmiştir (57). Bu durumun, LKB1/AMPK yolağının aktif olmaması halinde hücrenin metformine bağlı ATP üretiminin azalmasını tolere edememesine ve hücrede bir enerji krizi oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (57).

Metforminin hücresel etkilerinin yanı sıra sistemik etkileri de antiproliferatif özellik gösterebilir. Özellikle hiperinsulinemisi olan bireylerde metformin, insülin düzeylerini düşürmektedir. Yüksek insülin düzeyi bazı kanser türlerinin riskini arttırmakta (58) ve bazı kanserlerde prognozu olumsuz etkilemektedir (59).

Tüm bu bulgular ışığında, metformin ve daha potent bir biguanid olan fenformin ile ilgili çalışmalar son yıllarda oldukça yoğunlaşmıştır. Metformin etkinliğinin değerlendirildiği çok sayıda prospektif klinik araştırma başlatılmıştır. Klinik kullanımda yer bulup bulmayacağı bu çalışmaların sonuçları ile belli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Warburg, O. (1956) On the origin of cancer cells. *Science* 123, 309-314.
2. Cairns, R. A., Harris, I. S., and Mak, T. W. (2011) Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 11, 85-95.
3. Pollak, M. (2013) Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest* 123, 3693-3700.
4. Jang, M., Kim, S. S., and Lee, J. (2013) Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets. *Exp Mol Med* 45, e45.
5. Engelman, J. A., Luo, J., and Cantley, L. C. (2006) The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 7, 606-619.

6. Dang, C. V., Kim, J. W., Gao, P., and Yuste, J. (2008) The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer* 8, 51-56
7. Hensley, C. T., Wasti, A. T., and DeBerardinis, R. J. (2013) Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest* 123, 3678-3684
8. Bensaad, K., Tsuruta, A., Selak, M. A., Vidal, M. N., Nakano, K., Bartrons, R., Gottlieb, E., and Vousden, K. H. (2006) TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 126, 107-120
9. Cheung, E. C., and Vousden, K. H. (2010) The role of p53 in glucose metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 22, 186-191
10. Plathow, C., and Weber, W. A. (2008) Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med* 49 Suppl 2, 43S-63S
11. Pelicano, H., Martin, D. S., Xu, R. H., and Huang, P. (2006) Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene* 25, 4633-4646
12. Maschek, G., Savaraj, N., Priebe, W., Braunschweiger, P., Hamilton, K., Tidmarsh, G. F., De Young, L. R., and Lampidis, T. J. (2004) 2-deoxy-D-glucose increases the efficacy of adriamycin and paclitaxel in human osteosarcoma and non-small cell lung cancers in vivo. *Cancer Res* 64, 31-34
13. Dwarakanath, B., and Jain, V. (2009) Targeting glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose for improving cancer therapy. *Future Oncol* 5, 581-585
14. Irlund, L. S., Hernlund, E., Khan, O., and Shoshan, M. C. (2008) 3-Bromopyruvate as inhibitor of tumour cell energy metabolism and chemopotentiator of platinum drugs. *Mol Oncol* 2, 94-101
15. Del Bufalo, D., Biroccio, A., Soddu, S., Laudonio, N., D'Angelo, C., Sacchi, A., and Zupi, G. (1996) Lonidamine induces apoptosis in drug-resistant cells independently of the p53 gene. *J Clin Invest* 98, 1165-1173
16. Wu, S., and Le, H. (2013) Dual roles of PKM2 in cancer metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 45, 27-35
17. Hitosugi, T., Kang, S., Vander Heiden, M. G., Chung, T. W., Elf, S., Lythgoe, K., Dong, S., Lonial, S., Wang, X., Chen, G. Z., Xie, J., Gu, T. L., Polakiewicz, R. D., Roesel, J. L., Boggon, T. J., Khuri, F. R., Gilliland, D. G., Cantley, L. C., Kaufman, J., and Chen, J. (2009) Tyrosine phosphorylation inhibits PKM2 to promote the Warburg effect and tumor growth. *Sci Signal* 2, ra73
18. Anastasiou, D., Yu, Y., Israelsen, W. J., Jiang, J. K., Boxer, M. B., Hong, B. S., Tempel, W., Dimov, S., Shen, M., Jha, A., Yang, H., Mattaini, K. R., Metallo, C. M., Fiske, B. P.,

- Courtney, K. D., Malstrom, S., Khan, T. M., Kung, C., Skoumbourdis, A. P., Veith, H., Southall, N., Walsh, M. J., Brimacombe, K. R., Leister, W., Lunt, S. Y., Johnson, Z. R., Yen, K. E., Kunii, K., Davidson, S. M., Christofk, H. R., Austin, C. P., Inglese, J., Harris, M. H., Asara, J. M., Stephanopoulos, G., Salituro, F. G., Jin, S., Dang, L., Auld, D. S., Park, H. W., Cantley, L. C., Thomas, C. J., and Vander Heiden, M. G. (2012) Pyruvate kinase M2 activators promote tetramer formation and suppress tumorigenesis. *Nat Chem Biol* 8, 839-847
19. Haug, U., Rothenbacher, D., Wenthe, M. N., Seiler, C. M., Stegmaier, C., and Brenner, H. (2007) Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 96, 1329-1334
 20. Fatela-Cantillo, D., Fernandez-Suarez, A., Moreno, M. A., Gutierrez, J. J., and Iglesias, J. M. (2012) Prognostic value of plasmatic tumor M2 pyruvate kinase and carcinoembryonic antigen in the survival of colorectal cancer patients. *Tumour Biol* 33, 825-832
 21. Dhar, D. K., Olde Damink, S. W., Brindley, J. H., Godfrey, A., Chapman, M. H., Sandanayake, N. S., Andreola, F., Mazurek, S., Hasan, T., Malago, M., and Pereira, S. P. (2013) Pyruvate kinase M2 is a novel diagnostic marker and predicts tumor progression in human biliary tract cancer. *Cancer* 119, 575-585
 22. Fantin, V. R., St-Pierre, J., and Leder, P. (2006) Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 9, 425-434
 23. Le, A., Cooper, C. R., Gouw, A. M., Dinavahi, R., Maitra, A., Deck, L. M., Royer, R. E., Vander Jagt, D. L., Semenza, G. L., and Dang, C. V. (2010) Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 2037-2042
 24. Zhou, M., Zhao, Y., Ding, Y., Liu, H., Liu, Z., Fodstad, O., Riker, A. I., Kamarajugadda, S., Lu, J., Owen, L. B., Ledoux, S. P., and Tan, M. (2010) Warburg effect in chemosensitivity: targeting lactate dehydrogenase-A re-sensitizes taxol-resistant cancer cells to taxol. *Mol Cancer* 9, 33
 25. Li, X., Lu, W., Hu, Y., Wen, S., Qian, C., Wu, W., and Huang, P. (2013) Effective inhibition of nasopharyngeal carcinoma *in vitro* and *in vivo* by targeting glycolysis with oxamate. *Int J Oncol* 43, 1710-1718.

26. Sun, R. C., Fadia, M., Dahlstrom, J. E., Parish, C. R., Board, P. G., and Blackburn, A. C. (2010) Reversal of the glycolytic phenotype by dichloroacetate inhibits metastatic breast cancer cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 120, 253-260.
27. Dunbar, E. M., Coats, B. S., Shroads, A. L., Langae, T., Lew, A., Forder, J. R., Shuster, J. J., Wagner, D. A., and Stacpoole, P. W. (2013) Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors. *Invest New Drugs*
28. Garon, E. B., Christofk, H. R., Hosmer, W., Britten, C. D., Bahng, A., Crabtree, M. J., Hong, C. S., Kamranpour, N., Pitts, S., Kabbinar, F., Patel, C., von Euw, E., Black, A., Michelakis, E. D., Dubinett, S. M., and Slamon, D. J. (2014) Dichloroacetate should be considered with platinum-based chemotherapy in hypoxic tumors rather than as a single agent in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 140, 443-452.
29. DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E., Nissim, I., Yudkoff, M., Wehrli, S., and Thompson, C. B. (2007) Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 19345-19350
30. Zhao, Y., Butler, E. B., and Tan, M. (2013) Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death Dis* 4, e532
31. Yuneva, M., Zamboni, N., Oefner, P., Sachidanandam, R., and Lazebnik, Y. (2007) Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol* 178, 93-105.
32. Wise, D. R., DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Sayed, N., Zhang, X. Y., Pfeiffer, H. K., Nissim, I., Daikhin, E., Yudkoff, M., McMahon, S. B., and Thompson, C. B. (2008) Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 18782-18787
33. Hassanein, M., Hoeksema, M. D., Shiota, M., Qian, J., Harris, B. K., Chen, H., Clark, J. E., Alborn, W. E., Eisenberg, R., and Massion, P. P. (2013) SLC1A5 mediates glutamine transport required for lung cancer cell growth and survival. *Clin Cancer Res* 19, 560-570.
34. Robinson, M. M., McBryant, S. J., Tsukamoto, T., Rojas, C., Ferraris, D. V., Hamilton, S. K., Hansen, J. C., and Curthoys, N. P. (2007) Novel mechanism of inhibition of rat kidney-type glutaminase by bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide (BPTES). *Biochem J* 406, 407-414.

35. Tennant, D. A., Duran, R. V., and Gottlieb, E. (2010) Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 10, 267-277.
36. Yang, T. S., Lu, S. N., Chao, Y., Sheen, I. S., Lin, C. C., Wang, T. E., Chen, S. C., Wang, J. H., Liao, L. Y., Thomson, J. A., Wang-Peng, J., Chen, P. J., and Chen, L. T. (2010) A randomised phase II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in Asian advanced hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 103, 954-960.
37. Glazer, E. S., Piccirillo, M., Albino, V., Di Giacomo, R., Palaia, R., Mastro, A. A., Beneduce, G., Castello, G., De Rosa, V., Petrillo, A., Ascierto, P. A., Curley, S. A., and Izzo, F. (2010) Phase II study of pegylated arginine deiminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 28, 2220-2226.
38. Ott, P. A., Carvajal, R. D., Pandit-Taskar, N., Jungbluth, A. A., Hoffman, E. W., Wu, B. W., Bomalaski, J. S., Venhaus, R., Pan, L., Old, L. J., Pavlick, A. C., and Wolchok, J. D. (2013) Phase I/II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 31, 425-434
39. Pizer, E. S., Chrest, F. J., DiGiuseppe, J. A., and Han, W. F. (1998) Pharmacological inhibitors of mammalian fatty acid synthase suppress DNA replication and induce apoptosis in tumor cell lines. *Cancer Res* 58, 4611-4615
40. Rashid, A., Pizer, E. S., Moga, M., Milgraum, L. Z., Zahurak, M., Pasternack, G. R., Kuhajda, F. P., and Hamilton, S. R. (1997) Elevated expression of fatty acid synthase and fatty acid synthetic activity in colorectal neoplasia. *Am J Pathol* 150, 201-208.
41. Alo, P. L., Visca, P., Marci, A., Mangoni, A., Botti, C., and Di Tondo, U. (1996) Expression of fatty acid synthase (FAS) as a predictor of recurrence in stage I breast carcinoma patients. *Cancer* 77, 474-482.
42. Vazquez-Martin, A., Colomer, R., Brunet, J., and Menendez, J. A. (2007) Pharmacological blockade of fatty acid synthase (FASN) reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin by transcriptionally inhibiting 'HER2 super-expression' occurring in high-dose trastuzumab-conditioned SKBR3/Tzb100 breast cancer cells. *Int J Oncol* 31, 769-776
43. Vazquez-Martin, A., Roperio, S., Brunet, J., Colomer, R., and Menendez, J. A. (2007) Inhibition of Fatty Acid Synthase (FASN) synergistically enhances the efficacy of 5-fluorouracil in breast carcinoma cells. *Oncol Rep* 18, 973-980.

44. Evans, J. M., Donnelly, L. A., Emslie-Smith, A. M., Alessi, D. R., and Morris, A. D. (2005) Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330, 1304-1305.
45. Noto, H., Goto, A., Tsujimoto, T., and Noda, M. (2012) Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7, e33411
46. Bodmer, M., Meier, C., Krahenbuhl, S., Jick, S. S., and Meier, C. R. (2010) Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 33, 1304-1308
47. Donadon, V., Balbi, M., Mas, M. D., Casarin, P., and Zanette, G. (2010) Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 30, 750-758.
48. Mei, Z. B., Zhang, Z. J., Liu, C. Y., Liu, Y., Cui, A., Liang, Z. L., Wang, G. H., and Cui, L. (2014) Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9, e91818.
49. Dilokthornsakul, P., Chaiyakunapruk, N., Termrungruanglert, W., Pratoomsot, C., Saokeaw, S., and Sruamsiri, R. (2013) The effects of metformin on ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 23, 1544-1551.
50. Ko, E. M., Walter, P., Jackson, A., Clark, L., Franasiak, J., Bolac, C., Havrilesky, L. J., Secord, A. A., Moore, D. T., Gehrig, P. A., and Bae-Jump, V. (2014) Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 132, 438-442.
51. Zhang, Z. J., and Li, S. (2014) The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*
52. Zakikhani, M., Dowling, R., Fantus, I. G., Sonenberg, N., and Pollak, M. (2006) Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 66, 10269-10273.
53. Anisimov, V. N., Berstein, L. M., Egormin, P. A., Piskunova, T. S., Popovich, I. G., Zabezhinski, M. A., Kovalenko, I. G., Poroshina, T. E., Semenchenko, A. V., Provinciali, M., Re, F., and Franceschi, C. (2005) Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp Gerontol* 40, 685-693.
54. Shackelford, D. B., and Shaw, R. J. (2009) The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 9, 563-575.
55. Sanchez-Cespedes, M., Parrella, P., Esteller, M., Nomoto, S., Trink, B., Engles, J. M., Westra, W. H., Herman, J. G., and Sidransky, D. (2002) Inactivation of LKB1/STK11 is a common

- event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res* 62, 3659-3662.
56. Sanchez-Cespedes, M. (2007) A role for LKB1 gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene* 26, 7825-7832.
 57. Algire, C., Amrein, L., Bazile, M., David, S., Zakikhani, M., and Pollak, M. (2011) Diet and tumor LKB1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo. *Oncogene* 30, 1174-1182.
 58. Ma, J., Giovannucci, E., Pollak, M., Leavitt, A., Tao, Y., Gaziano, J. M., and Stampfer, M. J. (2004) A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 96, 546-553.
 59. Wolpin, B. M., Meyerhardt, J. A., Chan, A. T., Ng, K., Chan, J. A., Wu, K., Pollak, M. N., Giovannucci, E. L., and Fuchs, C. S. (2009) Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27, 176-185.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç.Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç.Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr.Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHI
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç.Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof.Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç.Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç.Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2015	Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Editör: Prof. Dr. Handan AK

Ayın Kitaplarını;
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : egederqisi35@gmail.com

KANSER METABOLİZMASI

Kanser metabolizmasının normal hücrelerden farklı olduğunu gösteren ilk çalışmalar Otto Warburg tarafından 1920'li yıllarda gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ile metabolik enzimleri kodlayan genlerde meydana gelen somatik ya da germline mutasyonların ve sebep oldukları onkometabolit üretiminin tümör gelişimi ile ilişkili bulunması kanser metabolizması araştırmalarının yeniden ilgi odağı haline gelmesine sebep olmuştur. Günümüzde gelineen noktada kanser metabolizması gerek temel kanser araştırmalarında gerekse tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesinde giderek artan oranda umut vaadeden bir alan olarak görölmektedir.

