

Poliaminler ve Kanser; Kanserli Hastaların Beslenmesinde Poliaminlerin Rollerleri

Nihal Büyükuşlu¹, Seda Erdoğan Eröz²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beykoz, İstanbul - Türkiye

²Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Kahramanmaraş - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Nihal Büyükuşlu
İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beykoz, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: nbuyukuslu@medipol.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Ocak 2015 / January 25, 2015

ÖZET

Poliaminler ve kanser; Kanserli hastaların beslenmesinde poliaminlerin rolleri

Poliaminler (putresin, spermidin ve spermin) tüm canlılarda bulunan bazı moleküllerdir. Hücre büyümesi, farklılaşması, DNA, RNA ve protein sentezinden sorumludurlar. Hücrelerde endojen olarak üretildikleri gibi diyet yoluyla ekzojen olarak da alınırlar. Kanserli dokularda, poliamin sentezinden sorumlu enzimlerin aktiviteyi artırır, buna bağlı olarak poliamin sentezinde de artış görülür. Dolayısıyla kanser hastalarının kan ve idrarında poliamin seviyesi yüksektir. Düşük poliamin içerikli diyetlerin kanser hastalarının yaşam kalite ve sürelerini olumlu etkilediği belirtilmektedir. Bu derlemenin amacı, poliaminlerin kanser oluşumundaki rolleri ve düşük poliamin içeren diyetle beslenmenin, hastalığın gelişimi ve kanserli hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkilerini anlatmak, şimdiki kadar yapılan çalışmalarını özetlemektir.

Anahtar sözcükler: Poliamin, kanser, beslenme, putresin, spermidin, spermin

ABSTRACT

Polyamines and cancer; The role of diet polyamines in patients with cancer

Polyamines (putrescine, spermidine and spermine) are basic compounds that are found in all living systems. They are responsible for cell proliferation and differentiation, DNA, RNA and protein synthesis. In addition to the endogenous synthesis of polyamines inside the cell, exogenous intake is also possible. The activity of enzymes that are involved in polyamine synthesis increases in cancer tissues, and consequently the level of polyamines rise. Therefore, polyamine concentrations in serum and urine of cancer patients are found in high levels. Reducing polyamine dietary intake has been shown to be beneficial on the quality of life in cancer patients. The aim of this review is to explain the functions of polyamines in cancer and the importance of low dietary intake of polyamines on cancer development and the treatment of patients and to summarize the literature.

Key words: Polyamine, cancer, nutrition, putrescine, spermidine, spermine

GİRİŞ

Poliaminler, tüm canlılar için önemli fizyolojik rollere sahip olan biyojenik aminlerin bir grubunu oluştururlar. Normal biyolojik fonksiyonlarının yanı sıra memelilerde hücre büyümesi ve çoğalmasında etkin olmaları nedeniyle biyoaminlerden ayrı bir ilgi alanı oluşturmuşlardır (1,2). Bazı karakterlerinden dolayı, nükleik asitler gibi anyonik yapılarla etkileşme eğilimindedirler. DNA üzerindeki fosfat gruplarının negatif yüklerini stabilize ederler (3), RNA'nın sekonder yapısını etkileyerek protein sentezi üzerinde etkinlik gösterirler, ribozomlara bağlanarak alt ünitelerinin biraraya gelmesini sağlarlar (4), ökaryotlarda in vitro transkripsiyonu artırır (5) ve reseptör proteinlerle etkileşirler (6). Poliaminlerin hücre proliferasyonuna etkileri uzun yıllardır çalışılmakla birlikte, kanserli dokularda poliamin birikmesi ilk kez 1958'de (7) kanserli dokular ve ornitin dekarboksilaz

(ODC) aktivitesi arasındaki ilişki 1968'de (8) yayınlanan makalelerde açıklanmıştır. Günümüze kadar tüm prokaryotik ve ökaryotik hücreler için önemli fonksiyonları tanımlanan poliaminlerin moleküler yapılarının ve metabolik yollarının belirlenmesinin tüm canlılar açısından önemi, kanser ile ilişkisi ve besin içeriklerinin tespit edilmesi konularında önemli sayıda makale ve derleme yayınlanmıştır (9-13). Hızlı büyüyen dokularda, normal büyüme ve gelişme sürecinde veya tümör hücrelerinde metabolik poliamin gereksinimi oldukça yüksektir (14-16). Bu nedenle neonatal süreç, ameliyat sonrası veya yaraların kapanması durumu gibi hızlı hücre büyümesi gerektiren durumlarda diyet yoluyla poliamin alımının artırılması önerilmektedir (1). Buna karşılık, tümör oluşumunu hızlandırması nedeniyle, kanser hastalarının beslenmesinde poliamin içeriği yüksek besinlerden uzak durulmasının, hastaların yaşam kalitesini olumlu etkilediği ifade edilmiştir (17-19).

Memeli hücrelerde sentezlenen poliaminlerin yanı sıra diyetle alınan ve barsak bakterilerinin ürettiği poliaminler vücut havuzunu oluşturmaktadır. Tümör hücreleri hem diyet hem de gastrointestinal bakteriler tarafından üretilen ekstraselüler poliaminleri alma yeteneğine sahiptirler. Tümör hücrelerinde poliamin biyosentezinin inhibe edilmesi ile birlikte başlıca ekzojen kaynaklar olan besin ve mikroflora-türevli poliaminlerin azaltılması terapötik yaklaşımda ümit verici olmuştur.

Diyetlerin poliamin içeriğinin belirlenmesi, besin maddelerindeki poliamin içeriklerinin bilinmesini gerektirir. Bazı ülkelerde önemli derecede tüketilen besinlerin poliamin içerikleri ve günlük tüketim miktarları belirlenmiş olmakla birlikte (20-22) ülkemizde bu konuda sınırlı sayıda çalışma (23-25) karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde, özellikle kanserli hastaların beslenmelerinde uygun menülerin oluşturulması açısından besinlerin poliamin içeriklerini belirten bir veri bankasının oluşturulması önemlidir.

Poliaminlerin Metabolizması

Poliaminler arjinin, ornitin ve metiyonin amino asitlerinden sentezlenir (Şekil 1). Mitokondriyal arjinaz enzimi arjinden ornitin sentezini katalizler. Memeli hücrelerinde bulunan üç önemli poliamin sentezi ornitinden başlayarak gerçekleşir. Sentezde ilk basamak, ornitin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla gerçekleşen ornitinden putresin sentezidir. Enzim yardımıyla ornitin dekarboksilasyona uğrar. Bunu, "S-adenozilmetiyonin" (SAM), SAM dekarboksilaz etkisiyle "dekarboksile S-adenozilmetiyonin" (DAM) dönüşümü izler. DAM, spermidin sentaz aracılığıyla putresini spermidine dönüştürür. İkinci DAM ilavesiyle, spermin sentaz spermidinden spermin oluşturur. Bu şekilde, putresinden spermidin ve spermidinden spermin sentezi gerçekleşir.

Spermidin ve sperminin yıkım reaksiyonları tek bir enzim, spermidin/spermin asetiltransferaz (SSAT) aracılığıyla gerçekleşir ve N-asetil-spermidin ile N-asetil-spermin oluşur. Bunların daha ileri katabolik reaksiyonu poliamin oksidaz enzimi reaksiyonu sonucu putresin ve spermidinin açığa çıkması ve yanı sıra hidrojen peroksit ve asetoamidopropanol oluşması ile sonuçlanır (10). Poliamin biyosentezinde kritik öneme sahip olan enzimler ornitin dekarboksilaz, S-adenosil-metiyonin dekarboksilaz, spermidin sentaz ve spermin sentazdır. Bunların arasında ornitin dekarboksilaz hız belirleyici enzimdir (26). Enzime ait gen, hormonlarla

veya bir onko protein olan myc ile uyarılır. Çekirdekte ve stoplazmada yer alan enzim birkaç dakikalık bir dönüşüm hızına sahiptir. Hücre büyümesi ve ilaç geliştirme üzerine yapılan çalışmalarda hedef enzim olarak yer alır.

Katabolik reaksiyonlarda önemli olan enzimler SSAT ve poliamin oksidazdır (PAO). SSAT konsantrasyonunun tümörlü dokuda arttığı, PAO konsantrasyonunun ise azaldığı tespit edilmiştir (27). Poliaminler, PAO enzimi ile yüksek oranda apoptozu uyarıcı olarak bilinen hidrojen peroksit açığa çıkarırlar. Dolayısıyla, PAO aktivitesi azaldığında tümör hücrelerinde apoptoz azalır. Bundan faydalanılarak PAO aktivitesini uyarıcı ilaçların geliştirilme çalışmaları sürdürülmektedir.

Hücrede poliamin seviyesi anabolizma (sentez), katabolizma (yıkım) ve aktarımın birlikte düzenlenmesiyle gerçekleştirilir.

Poliaminlerin Sindirimi ve Emilimi

Vücut poliamin havuzu diyetle alınan, hücrede sentezlenen ve barsakta mikrobiyal sentez yoluyla üretilen poliaminler olmak üzere üç kaynaktan beslenir (10). Gastrointestinal sistem, ekstraselüler poliaminlerinin başlıca kaynağıdır. Luminal gastrointestinal poliaminler ise diyet veya bakteriyel floradan kaynaklanır (28,29). Yemek sonrasında luminal poliaminlerin önemli bir kısmı duodenal ve jejunal lümeninden pasif difüzyonla geçer ve sistemik dolaşıma girmeden önce barsakta degrade olurlar. Radyoaktif işaretli poliaminlerin ağız yoluyla alınması sonrasında hızla bütün dokulara yayıldığı gösterilmiştir (30). Emilen poliaminler, vücudun tamamına dağılır ve hücre büyümesi için kullanılırlar. İnce barsakta ve kolon lümeninde en yaygın bulunan poliamin putresindir. Putresin hızlı bir şekilde emilir ve metabolik aktif spermidin ve spermine dönüşür (31). Benamouzig ve ark.'nın sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, intestinal lümeninde poliaminlerin derişimi 12 saat açlık sonrasında jejunumda ileumdan daha yüksek bulunmuş ve bunun endojen salgılanmadan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (32). Jejunumda, ileumdan daha yüksek derişim olması proksimal absorpsiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, poliaminlerden özellikle spermin ve spermidinin intestinal matürasyonda rol oynadığını (33,34) diyet ile alınan putresinin ise intestinal absorpsiyonu ve enterosit proliferasyonunu artırdığını göstermiştir (35).

Poliaminlerin Kanser Gelişimindeki Rolü

Poliaminlerin kanser metastazı üzerine etkileri çeşitli araştırmalara konu olmuştur (36-39). Kan ve idrarda poliamin seviyesi yüksek olan kanser hastalarında metastatik hastalık sıklığında artış olduğu tespit edilmiş ve bu hastaların diğer hastalardan daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum şu şekilde açıklanmaktadır; primer tümörde kronik hipoksiye maruz kalan hücrelerdeki poliamin sentezi azalır. Ancak dışarıdan alımında artış görülür. Özellikle ekstraselüler spermin artışı hipoksi bağımlı adezyon molekülü CD44 ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu azalma tümör hücrelerinin migrasyonunu artırır. Migrasyon sonucu dolaşıma katılan hücrelerde poliamin sentezinde artış başlar ve bu duruma ODC'nin aşırı ekspresyonu eşlik eder (40-42). Bu da hücrelerdeki invazyon yeteneğinde artışa neden olur. Bununla birlikte birçok proteinaz ve enzimlerin aktivitesinde de artış olur, hücrede vasküler endotelial büyüme faktörü sentezi artar, böylece anjiyogenez tetiklenir (43). Hücrede poliamin bulunmadığında hücre proliferasyonunun inhibe edildiği ve bazen hücre ölümüyle (nekroz ve/veya apoptoz) sonuçlandığı gösterilmiştir. Poliamin biyosentezinde rol alan enzimlerin inhibisyonu hücre büyümesi veya ölümünü yavaşlatmaktadır (44).

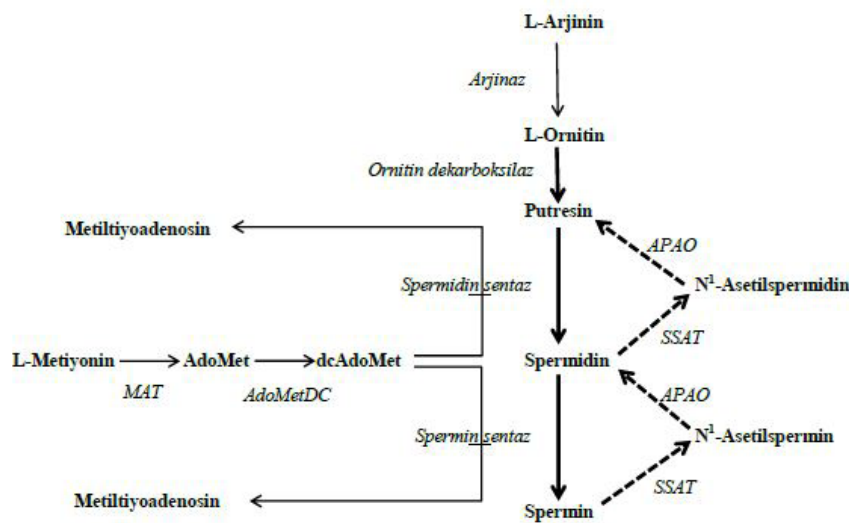
Tümör hücreleri tarafından poliamin alımının engellenmesi, poliamin bazlı kanser tedavilerinin temelini oluştur-

maktadır. Tümör oluşturulan hayvanların, poliamin içeriği düşük diyetlerle beslenmesi sonucunda tümörün küçüldüğü ve metastatik yayılmanın azaldığı tespit edilmiştir (14,45). Benzer şekilde, poliamin içeriği düşük besin verilen kanser hastalarında yaşam süreleri ve kalitelerinin olumlu etkilendiği bildirilmiştir (17). Bu nedenle deri, mide, kolorektal, akciğer, prostat ve meme kanserlerinde poliamin metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanılmasına ilişkin çalışmalar sürdürülmektedir (16,38,46-48).

Kanser hastalarının kan ve idrar analizlerinde poliamin derişiminin artması, kanserli dokularda poliamin sentezinden sorumlu enzimlerin aktivitesiyle poliamin sentezinin arttığının göstergesidir. Kanser dokuları tarafından sentezlenen poliaminler kan dolaşımına ve böbreklere geçerler ve idrar yoluyla atılırlar (49). Bu nedenle kan ve idrarda bulunan poliamin metabolitlerinin, kanser için erken tanı yöntemi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (50).

Poliaminler hücre büyümesi için gerekli olduğundan poliamin sentezindeki artış tümör proliferasyonunun bir yansıması olabilmektedir. Bu nedenle, poliamin sentezinin baskılanması kanser hücre büyümesini geciktirebilir. Hayvanlar üzerinde yapılan denemelerde, ODC inhibitörü olan DL- α -difluoro-metilornitin (DMFO) kullanılan farelerde tümör büyümesini baskıladığı ve yaşam süresini uzattığı tespit edilmiştir (51). Bu olumlu etkilere karşılık, bazı kanserlerde DMFO kullanımı istenilen sonuçları vermemiştir (52,53).

Bütün olarak değerlendirildiğinde, poliamin sentezinin



Şekil 1: Poliamin metabolizması. --- katabolizma; _biyosentez. dcAdoMet: dekarboksile S-adenosil-L-metiyonin; AdoMet: S-adenosil-L-metiyonin; MTA: Metilüyoadenosin; AdoMetDC: S Adenosil-L-metiyonin dekarboksilaz; MAT: Metiyoninadenosil transferaz; SSAT: Spermidin/spermin asetiltransferaz; APAO: Asetilpoliamin oksidaz.

inhibe edilmesi, poliamin kaynağının azaltılması veya yok edilmesi ve poliamin taşıyıcıları yoluyla poliamin alımının inhibe edilmesi kanser tedavisinde ümit verici sonuçlar ortaya çıkarmıştır (54,55).

Diyet Yoluyla Alınan Poliaminler ve Kanser

Diyetle alınan poliamin konsantrasyonunun azaltılması bazı kanser hastalarında ve hayvan denemelerinde olumlu etki göstermiştir. Örneğin, 1990'larda ekzojen poliaminlerin ortadan kaldırıldığı tedavi yöntemi geliştirilmiştir (56). Düşük poliamin içerikli beslenmenin hormona dirençli prostat kanseri (HRPC) hastalarında performansı ve ağrı kontrolünü iyileştirdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, düşük (<100 nmol/g) veya orta poliamin (101-200 nmol/g) içeren diyetler ile diyet poliaminlerin 20 kez kadar azaltılabileceği ileri sürülmüştür (17). Poliamin içermeyen oral beslenme desteği verilen kastrasyona dirençli Faz 1 hastalarında ağrı kontrolü ve yaşam kalitesinin olumlu etkilendiği gözlenmiştir (18). Vargas ve ark. diyet poliaminlerinin kolorektal adenom poliplerin oluşum riskini artırdığını açıklamışlardır (57). Düşük poliamin içeren diyetle beslenen prostat kanseri hastalarında uzun süreli yaşam ve yaşam kalitesinin olumlu etkilendiği bildirilmiştir (58).

Uzun süre poliaminden yetersiz diyet ile beslenen sıçanlarda ince barsak ve kolon mukozasında belirgin hipoplazi gelişmiştir. Bu sonuç, diyet luminal poliaminlerin, ince barsak ve kolon mukozasının gelişimi ve büyümesinde önemli lokal büyüme faktörleri olabileceğini göstermiştir (59). Bununla birlikte, kandaki poliamin miktarının kısa dönemli diyet poliamin miktarının azaltılmasından etkilenmediği ancak diyet poliaminlerinin azaltılmasının yanı sıra ikinci bir kaynak olan intestinal mikrobiyotanın elimine edilmesi ile değiştirilebildiği açıklanmıştır (60). Kanseri hastalarında poliaminler, kanser dokularında üretilen ile birlikte intestinal lümen emilen kısmı da içermektedir.

Minois ve ark., kanserde poliaminlerin rolünün henüz tam olarak açıklanamadığını, ilişkiyi açıklamak için poliamin biyosentez yolu inhibitörleri veya poliamin analoglarının kullanıldığı çalışma stratejilerinin geliştirilmesini önermişler ve kullanılan bazı analogların etkilerini açıklamışlardır (61). Farelerde spermin analoğu DENSPM kullanıldığında tümör hücre hatlarında proliferatif aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (62). Poliamin sentez inhibitörleri, poliamin analogla-

rı veya poliamin-konjuge bileşikler kemoterapötik ajan potansiyeli olan gruplardır (63). DMFO, ODC inhibitörü olarak kullanılan ilk ilaçtır. Üçüncü fazında sporadik kolorektal adenomadan koruyucu sulindak ve DFMO kullanılan klinik denemede, diyet poliaminlerin rolü araştırılmış ve diyet poliamin alan grupta metakronoz adenoma riskinde azalma gözlenmiştir (64). Gerner, farelerde diyet putresinin sulindak'ın intestinal tümör oluşumunu baskılama yeteneğini azalttığını ve bu nedenle kolon kanser kemopreventiv stratejilerinde diyet poliamin miktarlarının dikkate alınması gerektiğini ileri sürmüştür (65). Monoterapi veya poliamin inhibitörlerinin diğer ilaçlarla kombine edildiği klinik çalışmalar da gerçekleştirilmektedir (66).

SONUÇ

Bu derlemede, poliaminlerin yapıları, fonksiyonları ve kanser ile ilişkileri literatüre dayalı incelenmiştir. Doğada yaygın bulunan poliaminlerin (putresin, spermindin ve spermin) önemli fizyolojik rolleri bulunmaktadır. Ekzojen, endojen ve mikrobiyal kaynaklı olarak vücut havuzunda bulunan poliaminler canlılığın sürdürülebilmesi için elzemdir. Büyüme döneminde olan bebek ve çocuklarda, ameliyat sonrası hastaların iyileşmesi, yaraların kapanması gibi durumlarda poliamin içeriği yüksek olan beslenme tercih edilmesi gerekirken tümör oluşumunu hızlandırması nedeniyle kanserli hastaların beslenmesinde poliaminlerden uzak diyet önerilmelidir. Poliaminlerin tümör invazyonu ve metastazı sadece varolan tümörlere karşı immün sistem aktivitesini baskılayarak değil aynı zamanda kanser hücrelerinin invazif ve metastatik kapasitesini değiştirerek hızlandırdıkları görülmüştür. Poliaminler, immün ve kanser hücre fonksiyonlarında biyolojik aktiviteleri gözönüne alındığında, poliamin sentezinin ve poliamin taşıyıcıları aracılığıyla poliamin alımının inhibe edilmesiyle kanser terapilerinde faydalı sonuçlar verebilmektedir. Endojen poliamin metabolizmasını hedef alan çalışmaların yanı sıra ekzojen poliamin konsantrasyonlarının azaltılması da kanserli hastaların yaşam kalitelerini iyileştirme açısından önemlidir. Bu nedenle, ülkemizde besinlerin poliamin içeriklerinin belirlenmesi ve kanser hastalarına yönelik düşük poliamin içerikli menüler hazırlanması çalışmalarına ağırlık verilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Bardocz S, Duguid TJ, Brown DS, Grant G, Pusztai A, White A, Ralph A. The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr.* 1995; 73(6): 819-828.
- Yatin M. Polyamines in living organisms. *J Cell Mol Biol.* 2002; 1: 57-67.
- Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010; 42(1): 39-51.
- Kakegawa T, Hirose S, Kashiwagi K, Igarashi K. Effect of polyamines on in vitro reconstitution of ribosomal subunits. *Eur J Biochem.* 1986; 158(2): 265-269.
- Igarashi K, Hashimoto S, Miyake A, Kashiwagi K, Hirose S. Increase of fidelity of polypeptide synthesis by spermine in eukaryotic cell-free systems. *Eur J Biochem.* 1982; 128(2-3): 597-604.
- Ficker E, Talgialatela M, Wible BA, Henley CM, Brown AM. Spermine and spermidine as gating molecules for inward rectifier K⁺ channels. *Science.* 1994; 266: 1068-1072.
- Kosaki T, Saka T. Polyamines and cancer cells. *Proc Natl Acad of Japan.* 1958; 34: 295-299.
- Russell D, Snyder SH. Amine synthesis in rapidly growing tissues: ornithine decarboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo, and various tumors. *Proc Natl Acad Sci.* 1968; 60: 1420-1427.
- Wayne EC. A review of polyamines and cancer. *Turk J Med Sci.* 2003; 33: 195-205.
- Tabor CW, Tabor H. Polyamines. *Ann Rev Biochem.* 1984; 53: 749-790.
- Allen JC. Biochemistry of the polyamines. *Cell Biochem Funct.* 1983; 1(3): 131-140.
- Nowotarski SL, Woster PM, Casero RA. Polyamines and cancer: implications for chemotherapy and chemoprevention. *Expert Rev Mol Med.* 2013;22:15:e3. doi: 10.1017/erm.2013.3.
- Thomas T, Thomas TJ. Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58(2): 244-258.
- Seiler N, Sarhan S, Grauffel C, Jones R, Knödgen B, Moulinoux JP. Endogenous and exogenous polyamines in support of tumor growth. *Cancer Res.* 1990; 50(16): 5077-5083.
- Manni A, Washington S, Griffith JW, Verderame MF, Mauger D, Demers LM, Samant LM, Welch DR. Influence of polyamines on in vitro and in vivo features of aggressive and metastatic behavior by human breast cancer cells. *Clin Exp Metastasis.* 2002; 19(2): 95-105.
- Smith MK, Goral MA, Wright JH, Matrisian LM, Morris RJ, Klein-Szanto AJ, Gilmour SK. Ornithine decarboxylase overexpression leads to increased epithelial tumor invasiveness. *Cancer Res.* 1997; 57(11): 2104-2108.
- Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine reduced diet (PRD) nutrition therapy in hormone refractory prostate cancer patients. *Biomed Pharmacother.* 2010; 64: 363-368.
- Cipolla B, Bansard JY, Ecalard JP, Moulinoux JP. Treating metastatic castration-resistant prostate cancer with novel polyamine-free oral nutritional supplementation: Phase I study. *BioMedicine.* 2013; 3: 114-119.
- Frydman B, Valasinas A. Polyamine-based chemotherapy of cancer. *Expert Opin Ther Pat.* 1999; 9-8: 1055-1068.
- Kalac P, Krausova P. A review of dietary polyamines: formation, implications for growth and health and occurrence in foods. *Food Chem.* 2005; 90: 219-230.
- Nishimura K, Shiina R, Kashiwagi K, Igarashi K. Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *J Biochem.* 2006; 139(1): 81-90.
- Ali MA, Poortvliet E, Strömberg R, Yngve A. Polyamines: total daily intake in adolescents compared to the intake estimated from the Swedish Nutrition Recommendations Objectified (SNO). *Food Nutr Res.* 2011; 14: 55.
- Durlu-Ozkaya F, Ayhan K, Ozkan G. Biogenic amine determination in Tulum cheese by high performance liquid chromatography. *Milchwissenschaft.* 2000; 55(1): 27-28.
- Durlu-Özkaya F. Biogenic amine content of some traditional Turkish cheeses. *Biogenic amines. J Food Prod Preservation.* 2002; 26(4): 259-265.
- Büyükuslu N. Besinlerin poliamin içerikleri. *MÜSBED.* 2014; 4(2): 105-110.
- Thomas T, Thomas TJ. Polyamine metabolism and cancer. *J Cell Mol Med.* 2003; 7: 113-126.
- Wallace HM, Duthie J, Evans DM, Lamond S, Nicoll KM, Heys SD. Alterations in polyamine catabolic enzymes in human breast cancer tissue. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 3657-3661.
- Seidel ER, Scemama JL. Gastrointestinal polyamines and regulation of mucosal growth and function. *J Nutr Biochem.* 1997; 8: 104-111.
- Rao JN, Wang JY. Regulation of gastrointestinal mucosal growth. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54091/>
- Kobayashi M, Xu YJ, Samejima K, Goda H, Niitsu M, Takahashi M, Hashimoto Y. Fate of orally administered 15N-labeled polyamines in rats bearing solid tumors. *Biol Pharm Bull.* 2003; 26: 285-288.
- Osborne DL, Seidel ER. Gastrointestinal luminal polyamines: cellular accumulation and enterohepatic circulation. *Am J Physiol.* 1990; 258(4): G576-584.
- Benamouzig R, Mahe S, Luengo C, Rautureau J, Tome D. Fasting and postprandial polyamine concentrations in the human digestive lumen. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(3): 766-770.
- Buts JP, De Keyser N, Kolanowski J, Sokal E, Van Hoof F. Maturation of villus and crypt cell functions in rat small intestine. Role of dietary polyamines. *Dig Dis Sci.* 1993; 38(6): 1091-1098.
- Ter Steege JC, Buurman WA, Forget PP. Spermine induces maturation of the immature intestinal immune system in neonatal mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25(3): 332-340.
- Grant AL, Holland RE, Thomas JW, King KJ, Liesman JS. Effects of dietary amines on the small intestine in calves fed soybean protein. *J Nutr.* 1989; 119(7): 1034-1041.

36. Gerner EW, Meyskens FL. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 781-792.
37. Romano M, Bonelli P. Polyamine oxidase activity in serum of cancer patients and healthy subjects. *Tumori*. 1988; 74: 397-399.
38. Clifford A, Morgan D, Yuspa SH, Soler AP, Gilmour S. Role of ornithine decarboxylase in epidermal tumorigenesis. *Cancer Res*. 1995; 55: 1680-1686.
39. Casero R A, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 373-390.
40. Linsalata M, Caruso MG, Leo S, Guerra V, Attoma B, Leo A. Prognostic value of tissue polyamine levels in human colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2002; 22: 2465-2469.
41. Becciolini A, Porciani S, Lanini A, Balzi M, Cionini L, Bandettini L. Polyamine levels in healthy and tumor tissues of patients with colon adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991; 34: 167-173.
42. Canizares F, Salinas J, Heras M, Diaz J, Tovar I, Martinez P, Penafiel R. Prognostic value of ornithine decarboxylase and polyamines in human breast cancer: correlation with clinicopathologic parameters. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 2035-2041.
43. Soda K. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 11: 30-95.
44. Bethel DR, Hibasami H, Pegg AE. Regulation of polyamine content in cultured fibroblasts. *Am J Physiol*. 1982; 243(5): C262-269.
45. Moulinoux J-Ph, Quemener V, Cipolla B, Guille F, Havouis R, Martin C, Lobel B, Seiler N. The growth of MAT LyLu rat prostatic adenocarcinoma can be prevented in vivo by polyamine deprivation. *J Urol*. 1991; 146: 1408-1412.
46. Muth A, Madan M, Archer JJ, Ocampo N, Prdriguez L, Phansteiel O. Polyamine inhibitors: design, synthesis, and combination therapies with difluoromethylornithine. *J Med Chem*. 2014; 57(2): 348-363.
47. Muth A, Kamel J, Shicora AC, Ayene IS, Gilmour SK, Phansteiel O. Polyamine transport ligands with improved metabolic stability and selectivity against specific human cancers. *J Med Chem*. 2013; 56(14): 5819-5828.
48. Gerner EW. Cancer chemoprevention locks onto a new polyamin metabolic target. *Cancer Prev Res*. 2010; 3(2): 125-127.
49. Moulinoux JP, Quemener V, Khan NA, Delcros JG, Havouis R. Spermidine uptake by erythrocytes from normal and Lewis lung carcinoma (3LL) grafted mice: I. In vitro study. *Anticancer Res*. 1989; 9: 1057-1062.
50. Park MH, Igarashi K. Polyamines and their metabolites as diagnostic markers of human diseases. *Biomol Ther*. 2013; 21(1): 1-9.
51. Klein S, Miret JJ, Algranati ID, Lustig ES. Effect of alpha-difluoromethylornithine in lung metastases before and after surgery of primary adenocarcinoma tumors in mice. *Biol Cell*. 1985; 53: 33-36.
52. Herr HW, Kleinert EL, Conti PS, Burchenal JH, Whitmore WF. Effects of alpha-difluoromethylornithine and methylglyoxal bis (guanylhydrazone) on the growth of experimental renal adenocarcinoma in mice. *Cancer Res*. 1984; 44: 4382-4385.
53. Olsen RR, Zetter BR. Evidence of a role for antizyme and antizyme inhibitor as regulators of human cancer. *Mol Cancer Res*. 2011; 9: 1285-1293.
54. Aziz SM, Gillespie MN, Crooks PA, Tofiq SF, Tsuboi CP, Olson JW, Gosland MP. The potential of a novel polyamine transport inhibitor in cancer chemotherapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 278: 185-192.
55. Chen Y, Weeks RS, Burns MR, Boorman DW, Klein-Szanto A, O'Brien TG. Combination therapy with 2-difluoromethylornithine and a polyamine transport inhibitor against murine squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2006; 118: 2344-2349.
56. Quemener V, Blanchard Y, Chamailard L, Havouis R, Cipolla B, Moulinoux JP. Polyamine deprivation – a new tool in cancer-treatment. *Anticancer Research*. 1994; 14: 443-448.
57. Vargas AJ, Wertheim BC, Gerner EW, Thomson CA, Rock CL, Thompson PA. Dietary polyamine intake and risk of colorectal adenomatous polyps. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(1): 133-141.
58. Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine contents in current foods: a basis for polyamine reduced diet and a study of its long term observance and tolerance in prostate carcinoma patients. *Amino Acids*. 2007; 33(2): 203-212.
59. Löser C, Eisel A, Harms D, Fölsch UR. Dietary polyamines are essential luminal growth factors for small intestinal and colonic mucosal growth and development. *Gut*. 1999; 44: 12-16.
60. Sarhan S, Knodgen B, Seiler N. The gastrointestinal tract as polyamine source for tumor growth. *Anticancer Res*. 1989; 9: 215-223.
61. Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. *Aging*. 2011; 3(8): 716-732.
62. Bernacki RJ, Oberman EJ, Seweryniak KE, Atwood A, Bergeron RJ, Porter CW. Preclinical antitumor efficacy of the polyamine analogue N1, N11-diethyl norspermine administered by multiple injection or continuous infusion. *Clin Cancer Res*. 1995; 1: 847-857.
63. Amendola R, Cervelli M, Fratini E, Polticelli F, Sallustio DE, Mariottini P. Spermine metabolism and anticancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009; 9: 118-130.
64. Raj KP, Zell JA, Rock CL, McLaren CE, Zoumas-Morse C, Gerner EW, Meyskens FL. Role of dietary polyamines in a phase III clinical trial of difluoromethylornithine (DFMO) and sulindac for prevention of sporadic colorectal adenomas. *Br J Cancer*. 2013; 108(3): 512-518.
65. Gerner EW. Impact of dietary amino acids and polyamines on intestinal carcinogenesis and chemoprevention in mouse models. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35(Pt 2): 322-325.
66. Bachrach U. Polyamines and cancer: minireview article. *Amino Acids*. 2004; 26: 307-309.