






Cisplatin'in Normal ve Prostat Kanseri Hücrelerinin Aminoasit Metabolizması Üzerine Etkileri

Effects of Cisplatin on Amino Acid Metabolism of Normal and Prostate Cancer Cells

Erkan ARSLAN¹ , Ebru TEMİZ² , Şükrü AKMEŞE³ ,
Nihayet BAYRAKTAR⁴ , İsmail KOYUNCU⁴ 

¹ Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uşak, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Programı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Erkek üreme sistemini etkileyen bir kanser türü olan prostat kanseri, dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser türü olup, erkeklerde tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Prostat kanseri hastalarında kullanılan birincil tedavi yöntemlerinden biri kemoterapidir. Sisplatin, prostatkanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacı olup, DNA replikasyonu ve transkripsiyon süreçlerine müdahale ederek etki gösterir. Fakat kanser hücrelerinde sisplatin'e karşı gelişen ilaç direnci ve normal hücreler üzerindeki yan etkiler bu ilacın kullanımı kısıtlayıp tedavi verimini azaltmaktadır. Son zamanlarda kanser hücrelerinde sisplatin'e karşı gelişen direncin "metabolik yeniden programlama" kaynaklı olduğu edilmiştir. Bu çalışmada, sisplatinin prostat kanseri hücrelerinde metabolik süreç üzerine etkileri belirlemek ve ilaç direncini tersine çevirmek için potansiyel yeni bir strateji geliştirmek hedeflenmiştir.

Materyal ve metod: Bu nedenle bu çalışma sisplatininkanserli ve normal prostathücrelerinin aminoasit metabolizması üzerindeki etkilerinin incelenmiştir.Çalışmada prostatkanseri hücresi (DU-145) ve normal prostathücrelerine (PNT-1A) 10 µM sisplatin uygulanıp 24 saat inkübe edildi.Elde edilen hücre lizatındaki serbest aminoasit profili LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Verilerin analizi SPSS ve MetaboAnalyst 5.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Sisplatin uygulanan PNT1A hücrelerinde arginin miktarı azalırken, taurin, fosfoetonalamin, ornitin ve triptofan seviyesinin arttığı gözlemlendi.Sisplatin uygulanan DU-145 hücrelerinde isearginin,glisin ve 2-Aminoheptandioik Asit miktarının arttığı, sarkozin ve beta alanin ise azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışma sonucunda sisplatin normal ve kanser hücrelerinin aminoasit metabolizması üzerinde farklı etkiler gösterdiği, bu nedenle farklılık gösteren aminoasitlerin invitro ortamda uygulanarak yeni çalışmaların yapılması, kanser tedavisinde olumlu etkiler oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Aminoasit Metabolizması, Metabolomik, Prostat kanseri, Sisplatin

Abstract

Background: Prostate cancer, which is a type of cancer affecting the male reproductive system, is the second most common type of cancer worldwide and constitutes 10% of all cancers in men. One of the primary treatment methods used in prostate cancer patients is chemotherapy. Cisplatin is a chemotherapy drug widely used in the treatment of many types of cancer, especially prostate cancer, and it acts by interfering with DNA replication and transcription processes. However, drug resistance against cisplatin in cancer cells and side effects on normal cells limit its use and reduce the treatment efficiency. Recently, resistance to cisplatin in cancer cells has been reported to be due to "metabolic reprogramming". In this study, it was aimed to determine the effects of cisplatin on the metabolic process in prostate cancer cells and to develop a potential new strategy to reverse drug resistance.

Materials and Methods: This study investigates the effects of cisplatin on amino acid metabolism of cancerous and normal prostate cells. In the study, 10 µM cisplatin was applied to prostate cancer cells (DU-145) and normal prostate cells (PNT-1A) in the medium and incubated for 24 hours. The free amino acid profile in the obtained cell lysate was analyzed by LC-MS/MS method. Data analysis was done with SPSS and MetaboAnalyst 5.0 program.

Results: While the amount of arginine decreased in the PNT1A cells treated with cisplatin, the levels of taurine, phosphoethonalamine, ornithine and tryptophan were increased. It was determined that the amount of arginine, glycine and 2-Aminoheptandioic Acid increased, while sarcosine and beta alanine decreased in DU-145 cells when treated with cisplatin.

Conclusions: As a result of the study, cisplatin has different effects on amino acid metabolism of normal and cancer cells, therefore, new studies by applying different amino acids in vitro may have positive effects in cancer treatment.

Key Words: Amino acid Metabolism,Cisplatin, Metabolomics, Prostate cancer

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Erkan ARSLAN

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uşak, TÜRKİYE

E-mail: drurology.erkan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 25.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1138186

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser türüdür (1). Son çalışmalarda prostat kanserinin tüm kanserler arasında üçüncü sırada ve en yüksek beş yıllık sağ kalım oranına sahip olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca, yaşlanan nüfusun gelişmesi ve yaşam kalitesinin artmasıyla birlikte prostat kanseri insidansı önemli ölçüde artmıştır(2, 3). Prostat kanseri için mevcut tedavi esas olarak cerrahi, androjen yoksunluğu tedavisi ve kemoterapiden oluşmaktadır(4, 5). Androjen yoksunluğu tedavisi ilk aşamalarda etkili bir yöntem olmasına rağmen, tedavi sonunda hastaların çoğunda tedavisi mümkün olmayan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserine dönüşür. Ayrıca androjen yoksunluğu tedavisine duyarlı olmayan birçok prostat kanseri hastası bulunmaktadır(6, 7). Bu nedenle, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri için yeni etkili terapötiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır(8). İlerlemiş prostat kanseri için bir başka etkili ve yaygın olarak kullanılan tedavi şekli kemoterapidir (9). Sisplatin en etkili kemoterapötik ilaçlardan biri olup, meme kanseri, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri ve prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünü tedavi etmek için kullanılırken (10), ciddi yan etkiler ve ilaç direnci gibi nedenler prostat kanserindeki kullanımını sınırlamaktadır (11).

Bu nedenle son yıllarda sisplatinin yan etkilerini ve ilaç direncini azaltmak için kombinasyon tedavilerinin etkili olacağı önerilmiştir (12, 13). Bu nedenle prostat kanserini etkin bir şekilde tedavi edebilmek için ilaç toksisitesinin üstesinden gelebilecek alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılması gerekmektedir (8). Sisplatin direncinin nedeninin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalar genellikle genetik, epigenetik ve sinyal iletim yollarının incelenmesine dayanmıştır. Ayrıca son zamanlarda metabolomik alanındaki gelişmelerde sisplatin direncinde tümör metabolizması rolüne artan bir ilgi gösterilmesine neden olmuştur (14).

Kanser hücrelerinin etrafındaki mikro-ortam, normal hücrelerin çevresinden tamamen farklıdır. Bu nedenle, tümör hücreleri, hipoksi ve hipotrofik koşullara hızlı bir adaptif yanıt göstermektedir. "Metabolik yeniden programlama" olarak bilinen tümör hücrelerindeki bu biyo-enerjetik fenomeni, kanserin on özelliğinden biri olarak tanımlanmıştır (15).

Glikoz, amino asit ve lipid metabolizmasının yeniden şekillenmesi ile oluşan metabolik yeniden programlama; bir yandan tümörlerin enerji ve malzeme gereksinimlerini karşılarken, öte yandan, epigenetik düzenlemeyle; tümör oluşumu, metastaz, ilaç direnci ve diğer süreçlerde önemli bir rol oynar (16, 17). Sisplatinin tümör hücresi ölümünü indüklediği ve tümör hücrelerinin sisplatin kaynaklı ölüme direndiği süreçlere metabolik yeniden programlama eşlik eder. Bu nedenle metabolik süreçleri hedeflemek, sisplatin direncini tersine çevirmek için potansiyel bir yeni stratejiyi temsil eder.

Bu çalışmada sisplatinin normal ve kanserli prostat hücrelerinin aminoasit metabolizması üzerindeki değişiklikler incele-

nerek, kanser hücrelerinde gelişen sisplatin direnci ile sisplatinin normal hücrelerdeki istenmeyen toksik etkilerinin oluşmasında aminoasitlerin etkisinin olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metod

Hücreler ve Kültür Koşulları

Çalışmada ATCC'den temin edilip stokladığımız; Prostat kanseri (DU-145) ve normal (PNT-1A) hücreleri kullanıldı. Kullanılan hücrelerin beslenmesi ve büyümesi için DMEM-F12(Sigma-Aldrich Cat No: D9785, ABD) ve RPMI-1640(Sigma-Aldrich Cat No: R8758, ABD)besi ortamı, %10 FBS(Sigma-Aldrich Cat No: F7524, ABD) ve %1 L-glutamin-Sigma-Aldrich Cat No: 59202C, ABD), %1 penisilin/streptomisin(Sigma-Aldrich Cat No: P4333, ABD) kullanıldı. Hücre stokları 37°C'de çözülürerek, falkon tüpe alınan besi ortamına içinde 5000 rpm 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan pellet halindeki hücreler 25 cm²lik flaska 4 ml besi yeri ortamı içinde süspansiyon haline getirilerek 37 °C'de, %5 CO₂ ve %95 nemli ortamda 24 saat inkübe edildi. Hücreler 25 cm²lik flaska %80 yoğunluğa ulaştıktan sonra hücrelere 10 µM sisplatin uygulanarak 24 saat inkübe edildi. Hücre içi serbest amino asit profili incelemek için daha önceki çalışmamızda yapılan metoda göre yapıldı. İnkübasyon sonrası hücreler 2 defa soğuk PBS ile yıkandıktan sonra hücre kazıyıcısı ile hücreler toplandı. Hücreler 1ml soğuk PBS ortamına alındıktan sonra 1200 rpm 5 dk santrifüj edilerek süpernatantları uzaklaştırılarak pellet elde edildi. Elde edilen pellet üzerine soğuk lizisbuffer eklenerek homojenizatör (Qiagen Tissue Lyser, Almanya) ile +4 °C 10 dk lize edildi ve 14.000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant ile amino asit profillemeye kit prosedürü uygulanarak analizler yapıldı.

Serbest aminoasit profilinin LC-MS/MS ile incelenmesi

Hücre içi serbest aminoasit profillemeye analizi daha önce çeklik ark. (21) tarafından yapılan metod modifiye edilerek, ticari kit protokolü (Bome Triviron, Trimaric-BR130030, Türkiye) uygulanarak LC-MS/MS (Shimadzu-8045) ile yapıldı. Bu kit yönteminde serbest aminoasitlerin analizinde türevli yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemde 100 µL örnek alındıktan sonra 0.1 M HCl içerisinde hazırlanmış ve 20 adet C13 ve N15 işaretli atomları içeren aminoasitten oluşan iç standart karışımı ile karıştırılır. İkinci aşamada pH'ı dengelemek ve türev reaksiyonun daha verimli gerçekleşmesini sağlamak için propanol içerisinde hazırlanmış bazik özelliğe sahip organik tampon bileşenleri eklenir. Bu aşamada örnek içerisindeki proteinlerin çöktürülmesi de gerçekleşir. Daha sonra karışım üzerine aktif bileşen olarak %5 oranında alkil kloroformat içeren kloroform/izooktan karışımı eklenerek oda sıcaklığında 3 dk bekletilir. Türevlendirilen aminoasitler santrifüj işlemi ile organik solventleri içeren üst faza alınır. LC-MS/MS sistemine bu fazdan 1 µL enjeksiyon yapılır. Ekstraksiyon ve türevlendirme işlemi sonrası esterleştirilen ami-

noasitlerim molekül ağırlığı arttığı ve daha uçucu hale geldiği için MS cihazında verdiği sinyal de artmaktadır. Kromatografik ayırım ise C18 ters faz dolgu maddesi içeren Trimaric Amino asit LC-MS/MS kolonunda (250mm x 2mm, 3µM) gerçekleştirilmiştir. Mobil faz A içeriği Su: MeOH:1M Amonyum format (85:14:1) ve Mobil faz B içeriği MeOH olarak belirlenmiştir. Amino asit molekülleri ESI (+) iyonizasyon yöntemi ile MRM modunda analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc.) kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı ve ortalama ± standart sapma (Sd) olarak sonuçlar verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile ardından Tamhane testi kullanılarak analiz edildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Çok değişkenli istatistiksel analiz için MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metabolanalyst.ca/>) kullanıldı. Principal Component Analysis (PCA) ile gruplar arasındaki ayrışma ve kümeleşme belirlendi. Bu

ayrışma ve kümeleşmeye katkısı olan aminoasitleri tespit etmek için Variable Importance in Projection (VIP) skorları bulundu. Ayrıca gruplar arasında değişim gösteren aminoasitlerin yoğunluklarını görselleştirmek amacıyla ısı haritası oluşturuldu.

Bulgular

Sisplatinin kanser ve normal hücre aminoasit profili üzerindeki etkileri

Sisplatinin kanser ve normal hücre aminoasit profili üzerindeki etkileri LC-MS/MS ile incelenerek sonuçlar tablo1'de verilmiştir. Sisplatinin PNT1-A(A)/ DU-145(Cis) (D); PNT1-A(Cis)(B) /DU-145(Cis)(D) ve DU-145 (C)/ DU-145 (Cis) (D) grupları kıyaslandığında 2-aminoheptandioik asit, arginin, glutamin ve taurin aminoasitleri anlamlı şekilde artarken; B-alanin, sarkozin, asparajin ve sitrülün anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi.

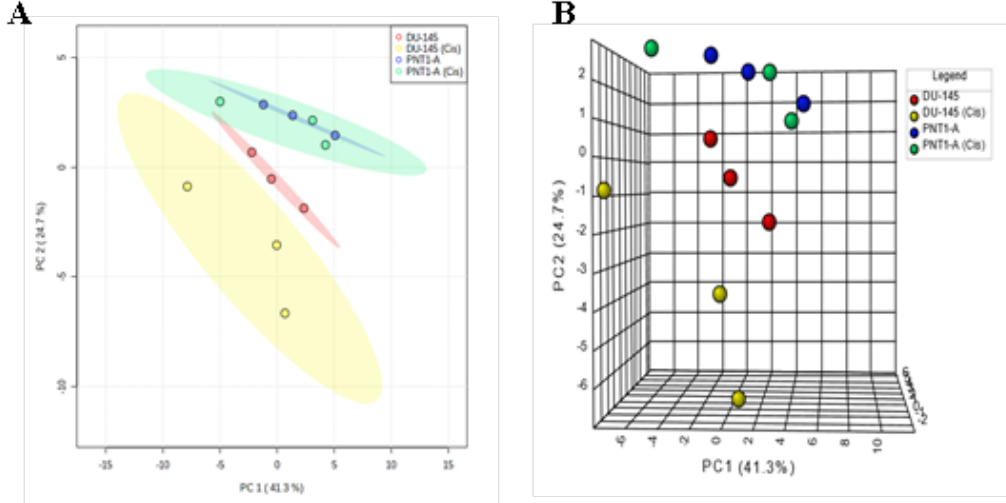
Tablo1. Sisplatin DU-145 ve PNT1-A hücre aminoasit profili üzerindeki etkisi.

Amino Asit (µmol/L)	Kı-saltma	Gruplar				p	Post-Hoc (Tukey)
		PNT1-A (A)	PNT1-A (Cis) (B)	DU-145 (C)	DU-145 (Cis) (D)		
2-Aminobütirik Asit	2-Aba	0.16±0.04	0.14±0.04	0.09±0.02	0.05±0.04	0.096	-
2-Aminoheptandioik Asit	2-Aha	0.59±0.08	0.61±0.02	0.63±0.10	1.02±0.16	0.003	A-D, B-D, C-D
4-Hidroksiprolin	4-Hyp	2.52±0.44	2.31±0.81	2.07±0.29	1.70±0.58	0.493	-
5-Hidroksilizin	5-Hyl	0.23±0.09	0.16±0.13	0.31±0.04	0.07±0.06	0.113	-
Alanin	Ala	6.23±0.72	5.96±2.69	4.46±0.66	3.47±1.50	0.200	-
Arginin	Arg	2.58±0.57	0.61±0.43	4.25±0.65	10.85±0.40	<0.001	A-B, A-C, A-D,
Asparajin	Asn	7.60±1.39	8.05±3.55	2.82±0.90	1.84±1.00	0.010	B-C, B-D, C-D
Aspartik Asit	Asp	8.35±1.11	6.69±3.00	9.56±1.04	4.71±2.65	0.102	A-D, B-D
Sitrülün	Cit	8.73±1.50	8.67±2.56	3.49±0.73	2.34±1.36	0.002	-
Glutamin	Gln	163.08±21.21	140.71±50.28	139.11±17.44	447.93±126.50	0.001	A-C, A-D, B-C,
Glutamik Asit	Glu	10.61±0.81	10.25±5.48	14.32±2.32	14.91±8.90	0.540	B-D
Glisin	Gly	7.61±0.95	6.59±2.80	5.54±0.73	5.18±2.21	0.436	A-D, B-D, C-D
Histidin	His	1.19±0.17	1.23±0.44	1.34±0.22	1.57±0.36	0.502	-
Lösin	Leu	10.78±2.48	10.30±3.61	9.26±1.13	9.65±3.75	0.921	-
İzolösin	Ile	5.99±1.19	5.20±1.93	4.19±0.97	5.24±1.95	0.596	-
Alloizolösin	Allo-Ile	0.11±0.05	0.09±0.03	0.08±0.01	0.07±0.02	0.592	-
Lizin	Lys	6.83±1.59	6.44±2.07	6.28±1.11	6.94±2.53	0.968	-
Metionin	Met	0.95±0.13	0.90±0.31	1.38±1.16	0.57±0.02	0.685	-
Ornitin	Orn	1.52±0.26	3.34±1.68	1.06±0.32	1.27±0.87	0.070	-
Fenilalanin	Phe	1.22±0.17	1.15±0.39	1.41±0.41	2.05±0.86	0.212	-
Prolin	Pro	5.19±1.61	3.99±1.48	4.83±1.08	3.75±2.00	0.656	-
Serin	Ser	4.18±0.79	3.89±1.56	3.45±0.70	3.07±0.99	0.618	-
Treonin	Thr	3.53±0.65	3.56±1.33	4.29±0.53	5.43±1.61	0.214	-
Triptofan	Trp	0.61±0.10	0.63±0.19	0.65±0.13	0.83±0.36	0.606	-
Tirozin	Tyr	3.05±0.91	2.94±0.91	3.10±0.79	2.43±2.39	0.933	-
Valin	Val	4.48±0.72	4.10±1.61	4.38±0.64	3.26±0.76	0.478	-
Anserin	Ans	7.10±0.97	6.78±0.26	6.81±0.87	6.37±1.13	0.791	-
Beta-Alanin	B-Ala	0.11±0.02	0.09±0.05	0.85±0.11	0.25±0.17	<0.001	-
Sarkozin	Sar	0.50±0.08	0.40±0.18	1.43±0.11	0.47±0.23	<0.001	-
Sistatinyonin	Cyt	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.03	0.940	A-C, B-C, C-D
Tiyoprolin	Typ	0.03±0.01	0.10±0.08	0.10±0.01	0.13±0.18	0.773	A-C, B-C, C-D
Sistin	Cys	0.83±0.11	2.08±1.69	0.44±0.06	0.45±0.20	0.449	-
Fosforiletanolamin	P-Eta	2.67±0.44	9.11±5.03	10.38±1.15	25.11±16.88	0.071	-
Taurin	Tau	2.88±0.81	7.61±1.27	7.14±1.04	14.72±6.11	0.012	-
							A-D

PCA ile Grupların Ayrılması

Aminoasit konsantrasyon farklılıklarına göre gruplardaki örneklerin dağılımları temel bileşen analizi (PCA) ile görselleştirildi. PCA skor grafikleri iki ve üç boyutlu olarak verildi (Şekil 1). Bu sonuçlara göre DU-145 ve DU-145 (Cis) grupları hem kendi arasında hem de diğer gruplardan belirgin şekilde ayrılmıştır. PNT1-A ve PNT1-A (Cis) grupları diğer

gruplara göre belirgin şekilde ayrışmasına rağmen kendi aralarında ayrışma göstermemiştir. PNT1-A ve DU-145 gruplarındaki aminoasit konsantrasyonları arasındaki belirgin farklılıklar olduğu ve cisplatin uygulamasının da DU-145 hücreleri üzerinde belirgin değişiklikler yaptığı ama PNT1-A hücreleri üzerinde kısmi değişiklikler oluşturduğu sonucuna ulaşıldı.

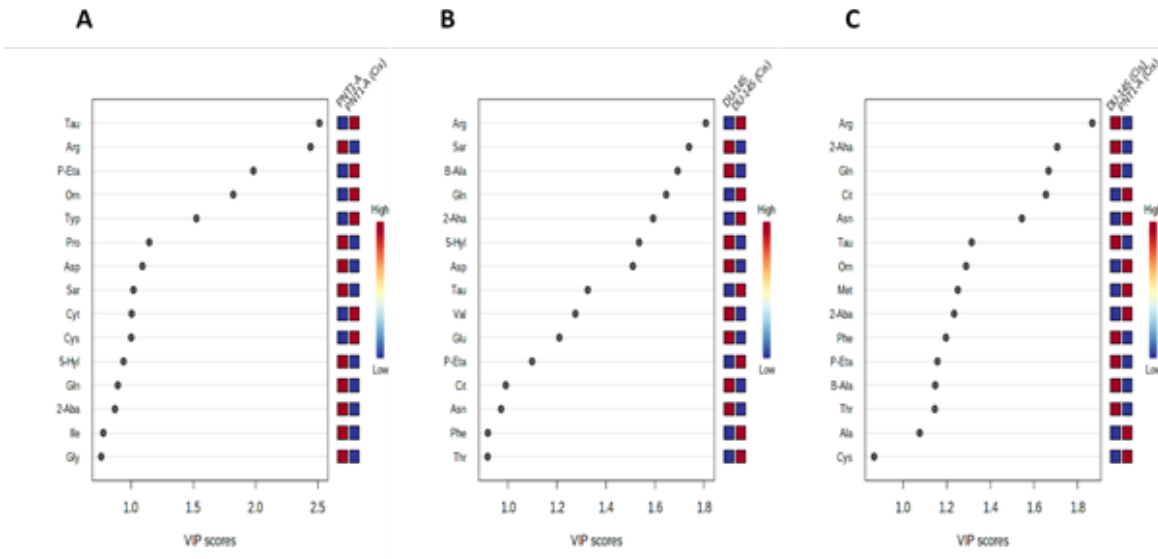


Şekil 1. Grupların iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) PCA grafikleri. DU-145 (Kırmızı); DU-145 (Cis) (Sarı); PNT1-A (Mavi); PNT1-A (Cis) (Yeşil) gruplarında değişen amino asitlerin gösterimi. Sisplatin uygulanan DU-145 hücrelerinde diğer gruplara kıyasla amino asit ayrışımı belirgindir.

Sisplatin Uygulanan Hücrelerdeki Farklılaşan Aminoasitlerin VIP Analizi

Gruplardaki ayrılmaya katkıları olan aminoasitlerin projeksiyonda değişken önem (VIP) grafikleri çizildi ve en yüksek 15 aminoasit sıralandı. VIP skoru ne kadar yüksekse ayrılmaya olan katkısı da o derece artmaktadır. Grafiklerdeki kırmızı ve mavi kutucukları sırasıyla o aminoasidin artışı ve azalışını temsil etmektedir. Sisplatin uygulanan PNT1-A hücrelerinde arginin miktarı azalırken, taurin, fosfoetonal-

min, ornitin ve triptofan seviyesinin arttığı gözlemlendi. Sisplatin uygulanan DU-145 hücrelerinde ise arginin, glisin ve 2-Aminoheptandioik Asit miktarının arttığı, sarkozin ve beta alanin ise azaldığı tespit edildi. Sisplatin uygulanan kanser ve normal hücrelerdeki ayırt edici aminoasitleri tespit etmek amacıyla MetaboAnalyst programında VIP analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda cisplatin kanser hücrelerinde arginin, 2-Amino heptandioik Asit ve glutamin aminoasitlerinde artışa yol açarken, normal hücrelerde bu aminoasitlerin azalmasına neden olmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Grupların ayrılmasına katkısı olan aminoasitlerin VIP grafikleri. **A:** PNT1-A ve PNT1-A(Cis); **B:** DU-145 ve DU-145 (Cis); **C:** DU-145 (Cis) ve PNT1-A (Cis) grupları kıyaslandığında değişen amino asitlerin grafikleri.

Tartışma

Sisplatin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacıdır. Tümör hücreleri, sisplatin'e karşı normal hücrelere kıyasla daha duyarlıdır. Sisplatin, DNA replikasyonu ve transkripsiyon süreçlerine müdahale ederek bir anti-tümör etkisi gösterir. Bununla birlikte, tümör hücrelerinin ilaca direnç özellikleri sıklıkla sisplatin etkinliğinin kaybına ve kemoterapinin başarısız olmasına neden olarak tümörün ilerlemesine neden olur. Tümör hücrelerinin ihtiyaç duyduğu büyük miktarda enerji ve bileşikler nedeniyle, metabolik yeniden programlama, tümörlerin oluşumunda ve gelişmesinde önemli bir rol oynar. DNA hasarı onarımı ve metabolizma arasındaki etkileşimin de sisplatin direnci üzerinde etkisi vardır. Bu nedenle; glukoz metabolizması, amino asit metabolizması, lipid metabolizması ve diğer metabolik yollardaki moleküler değişiklikler, tümör hücrelerinin sisplatin direncini etkiler (14-17). Bu çalışmada sisplatin normal ve kanserli hücrelerin aminoasit metabolizması üzerindeki değişim incelenmiştir. Çalışma sonucunda; Sisplatinin normal prostat hücreleri (PNT-1A) üzerindeki etkisi incelendiğinde kontrol gurubuna göre; arginin, glutamin, B-alaninve sarkozin anlamlı şekilde azalırken; ornitin, fosforiletanolamin ve taurinin ise anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Sisplatinin prostat kanser hücresi (DU-145) aminoasit değişimi incelendiğinde; kontrol gurubuna göre; arjinin, sitrülün, beta-alanin ve sarkozin azalırken, Fosforiletanolamin, taurin ve glutamin seviyelerinin arttığı tespit edildi.

Çok sayıda çalışma, amino asitlerin sadece protein sentezi için substrat olarak değil, aynı zamanda kanser hücrelerinin büyümesini desteklemek için metabolitler ve metabolik düzenleyiciler olarak da kullanıldığını göstermiştir (18, 19). Amino asit alımı ve metabolizması, spesifik amino asitlere bağımlılık gösteren birçok kanserde anormaldir. Amino asitler, genotoksite, oksidatif stres ve beslenme stresi altında kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekler. Bu nedenle, amino asit metabolizmasını hedeflemek potansiyel bir kanser tedavisi stratejisidir(20, 21). Ayrıca amino asit metabolitleri ve metabolik enzimler de sisplatin direncini etkiler(14).Metabolik plastisite, tümör hücresinin hayatta kalmasını teşvik ederek kanser büyümesini mümkün kılar. Özellikle amino asitler, çoğalan hücrelerde nükleotid metabolizması dahil olmak üzere metabolik akış için gerekli olan karbon, amino ve amido gruplarını bağışlayarak aracı metabolizmada hayati bir rol oynar (22). Glutamin, esansiyel olmayan bir amino asittir, ancak birçok tümör hücresi, hayatta kalmak için hücre dışı glutamine bağımlıdır. Bu nedenle glutamin, şartlı olarak gerekli bir amino asit olarak kabul edilir. Glutamin, amino asitleri, lipidleri ve nükleik asitleri sentezlemek için ana nitrojen kaynağı ve karbon kaynağı olarak kullanılır(21).Glutamin, kanser hücrelerinde ilaç direnciyle ilgili en çok çalışılan amino asittir. Glutamin hücre biyolojisinde pleiotropik bir role sahiptir ve çeşitli kanser türlerinde bağımlılığı iyi bilinmektedir. Ayrıca, farmakolojik müdahale veya glutamin metabolizmasının diyet modülasyonu umut verici bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilir (23, 24). Arjinin; yarı esansiyel bir amino asit olup, kanser hücresi büyümesi ve hayatta kalma ve bağışıklık hücresi işlevi gibi çeşitli biyolojik işlevlerde yer alır. Bu nedenle, arginin mevcudiyetinin modülasyonu, metabolizmaya dayalı kanser tedavileri için umut verici bir terapötik strateji olarak vurgulanmaktadır (24).Yaptığımız çalışma sonucunda; sisplatin kanser hücrelerinde argininve glutamin aminoasitlerinde artışa yol açarken, normal hücrelerde bu aminoasitlerin azalmasına neden olmuştur.Sonuç olarak, kanserlerde ilaç direncini artırmada amino asit metabolizmasının temel rollerine ilişkin bilgiler, ilaç direncinin üstesinden gelmek için potansiyel terapötik yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Konvansiyonel kemoterapi ve ilgili toksisitenin gerekliliğini azaltmaya yardımcı olmak için amino asit metabolizmasının modülasyonu hakkında daha fazla araştırma yapılacağını umuyoruz. Bu yönde daha fazla çalışma, kanser tedavisinde birçok ilerlemeyle sonuçlanan kişiselleştirilmiş amino asit modülasyonunun tasarımına yol açabilir.

Etik onam: İnsan ve hayvan deneklerle herhangi bir çalışma içermemektedir. Çalışma hücre kültürü ortamında yapılmış olup etik izne tabi değildir.

Yazar Katkıları:

Konsept: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Literatür Tarama: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Tasarım: E.A., E.T., Ş.A., İ.K.

Veri toplama: E.A., E.T., Ş.A., İ.K.

Analiz ve yorum: E.T., Ş.A., İ.K.

Makale yazımı: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Eleştirel incelenmesi: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yoktur

Kaynaklar

1. Zhu W, Li Y, Gao L. Cisplatin in combination with programmed cell death protein 5 increases antitumor activity in prostate cancer cells by promoting apoptosis. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(6):4561-6.
2. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—A systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):830-5.
3. van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *European urology*. 2013;64(2):204-15.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
5. Wilkins LJ, Tosoian JJ, Sundi D, Ross AE, Grimberg D, Klein EA, et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(12):679-90.

6. Powers E, Karachaliou GS, Kao C, Harrison MR, Hoimes CJ, George DJ, et al. Novel therapies are changing treatment paradigms in metastatic prostate cancer. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):1-13.
7. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(12):701-11.
8. Huang H, Li P, Ye X, Zhang F, Lin Q, Wu K, et al. Isoalantolactone Increases the Sensitivity of Prostate Cancer Cells to Cisplatin Treatment by Inducing Oxidative Stress. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021:809.
9. Pignot G, Maillot D, Gross E, Barthelemy P, Beauval J-B, Constans-Schlurmann F, et al. Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2018;15(8):498-510.
10. Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(1):37-50.
11. Su F, Ahn S, Saha A, DiGiovanni J, Kolonin MG. Adipose stromal cell targeting suppresses prostate cancer epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance. *Oncogene*. 2019;38(11):1979-88.
12. de Porras VR, Wang XC, Palomero L, Marin-Aguilera M, Solé-Blanch C, Indacochea A, et al. Taxane-induced attenuation of the CXCR2/BCL-2 axis sensitizes prostate cancer to platinum-based treatment. *European urology*. 2021;79(6):722-33.
13. Valentovic MA. Evaluation of resveratrol in cancer patients and experimental models. *Advances in cancer research*. 2018;137:171-88.
14. Wang L, Zhao X, Fu J, Xu W, Yuan J. The role of tumour metabolism in cisplatin resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8:691795.
15. Yoshida GJ. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2015;34(1):1-10.
16. Biswas SK. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression. *Immunity*. 2015;43(3):435-49.
17. van der Mijl JC, Panka DJ, Geissler AK, Verheul H, Mier JW. Novel drugs that target the metabolic reprogramming in renal cell cancer. *Cancer & metabolism*. 2016;4(1):1-18.
18. Li C, Zhang G, Zhao L, Ma Z, Chen H. Metabolic reprogramming in cancer cells: glycolysis, glutaminolysis, and Bcl-2 proteins as novel therapeutic targets for cancer. *World journal of surgical oncology*. 2015;14(1):1-7.
19. Sun L, Suo C, Li S-t, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2018;1870(1):51-66.
20. Akmeşe Ş, Temiz E, Koyuncu İ, Taşkıran H, Tüysüz MZ. Farklı Meme Kanseri Hücre Hatlarında Karnitin Metabolizmasının İncelenmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022;19(1):1-7.
21. Wei Z, Liu X, Cheng C, Yu W, Yi P. Metabolism of amino acids in cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;8:603837.
22. Melchini A, Traka MH. Biological profile of erucin: a new promising anticancer agent from cruciferous vegetables. *Toxins*. 2010;2(4):593-612.
23. Arslan E, Koyuncu I. Comparison of Amino Acid Metabolisms in Normal Prostate (PNT-1A) and Cancer Cells (PC-3). *Oncologie*. 2021;23(1).
24. Yoo H-C, Han J-M. Amino Acid Metabolism in Cancer Drug Resistance. *Cells*. 2022;11(1):140.