

ADİPONEKTİN'İN MCF-7 PROLİFERASYONU VE GİRELİN SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF ADIPONECTIN ON MCF-7 PROLIFERATION AND GHRELIN LEVEL

Uğur ŞAHİN¹, Melda ŞAHİN², Okan SANCER³, Mustafa CALAPOĞLU¹, Nurgül ŞENOL⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Sahin U, Sahin M, Sancer O, Calapoglu M, Senol N. Adiponektin'in MCF-7 Proliferasyonu ve Girelin Seviyesi Üzerine Etkisi. Med J SDU 2022; 29(4): 591-595.

Öz

Amaç

Lokal ve sistemik faktörlerin, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri riskinde artış olan postmenopozal obez kadınlarda meme kanseri hücrelerinin büyümesini yönlendirdiği gösterilmiştir. Postmenopozal dönemdeki obez kadınlarda, dolaşımdaki girelin hormonunun azaldığı, bazı tümör hücreleri tarafından üretildiği ve ayrıca tümör büyümesini etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, adiponektin uygulamasının östrojen reseptörü pozitif MCF-7 meme kanseri hücre hattındaki rolünü ve girelin seviyeleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

MCF-7 meme kanseri hücre hattı 2 boyutlu kültürde çoğaltıldı. MCF-7 meme kanseri hücrelerine artan konsantrasyonlarda adiponektin (50-5000 ng/mL) ile muamele edilerek inhibisyon dozu belirlendi. MCF-7 meme kanseri hücre hattına 50, 100, 250 ve 500 ng/mL konsantrasyonda adiponektin uygulanarak 24, 48 ve 72. Saatlerde örneklerde girelin seviyeleri enzim bağlı immünosorbent analizi (ELISA) ile ölçüldü.

Bulgular

24, 48 ve 72. saate alınan MCF-7 meme kanseri hü-

re hattı kültür örneklerinde 50, 100, 250 ve 500 ng/mL adiponektin konsantrasyonuna bağlı olarak proliferasyonun azaldığı bulundu. 24, 48 ve 72. saate alınan MCF-7 meme kanseri hücre hattı kültür örneklerinde 50, 100, 250 ve 500 ng/mL adiponektin konsantrasyonuna bağlı olarak girelin miktarında artış olduğu bulundu.

Sonuç

Çalışmamızda MCF-7 meme kanseri hücre hattında (ER/PR pozitif) anti-kanserojenik özelliği kanıtlanmış olan ve aynı zamanda obezite ile negatif korelasyon gösteren adiponektinin, girelin ile karşılıklı etkileşimlerinin, ER pozitif meme kanserlerindeki rolünü ortaya koymuş olduk.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Hücre Kültürü, Girelin, MCF-7, Meme Kanseri

Abstract

Objective

Local and systemic factors have been shown to drive the growth of breast cancer cells in postmenopausal obese women who are at increased risk of estrogen receptor-positive breast cancer. In obese

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: U.Ş. / ugursahin2210@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.09.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.10.2022

ORCID IDs of the authors: U.Ş: 0000-0002-5629-3485; M.Ş: 0000-0001-9207-6931;

O.S: 0000-0001-7935-5004; M.C: 0000-0002-9567-7270; N.Ş: 0000-0002-3090-9835

postmenopausal women, it has been shown that circulating ghrelin hormone is decreased, produced by some tumor cells, and also affects tumor growth. In this study, we aimed to investigate the role of adiponectin administration in estrogen receptor positive MCF-7 breast cancer cell line and its effects on ghrelin levels.

Material and Method

The MCF-7 breast cancer cell line was propagated in 2D culture. The inhibition dose was determined by treating MCF-7 breast cancer cells with increasing concentrations of adiponectin (50-5000 ng/mL). Ghrelin levels were measured at the 24th, 48th, and 72nd hours by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by administering adiponectin at a concentration of 50, 100, 250 and 500 ng/mL to the MCF-7 breast cancer cell line.

Results

In MCF-7 breast cancer cell line culture samples taken at the 24th, 48th and 72nd hours, proliferation was found to decrease depending on 50, 100, 250 and 500 ng/mL adiponectin concentration. It was found that the amount of ghrelin increased depending on 50, 100, 250 and 500 ng/mL adiponectin concentration in MCF-7 breast cancer cell line culture samples taken at 24th, 48th and 72nd hours.

Conclusion

In our study, we revealed the role of adiponectin, which has proven anti-carcinogenic properties in the MCF-7 breast cancer cell line (ER/PR positive) and also negatively correlated with obesity, and ghrelin, in ER-positive breast cancers.

Keywords: Adiponectin, Breast Cancer, Cell Culture, Ghrelin, MCF-7

Giriş

Meme kanseri Türkiye'de en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. İnsidansı ve mortalite oranları Türkiye dahil gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (1). AdipoQ geni tarafından kodlanan 30 kDa'lık bir peptid hormonu olan adiponektin, glikoz metabolizmasında ve enerji homeostazında önemli rol oynar. Adiponektinin diyabet, iltihaplanma ve kanser gelişimi ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (2). Adiponektin, Erk1/2, Akt, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-1 β , NF- κ B, IL-6, IL-8 ve CCL2 dahil olmak üzere inflamatuvar sinyal moleküllerini düzenleyerek kanser hücreleri büyümesini negatif olarak düzenlemektedir (3).

Adiponektinin, çeşitli kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen meme kanseri hücrelerinde büyümeyi belirgin şekilde azalttığı ve apoptozu arttırdığı gösterilmiştir (4). Dolaşımdaki yüksek adiponektin konsantrasyonları, pro-inflamatuvar sitokinlerin azaltılması, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi ve yağ asidi metabolizmasının artması yoluyla olumlu sağlık etkilerine sahiptir (5). Açlık hormonu olarak adlandırılan ghrelin, iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynayan 28 aminoasitlik bir peptid hormonudur (6). Diğer iştah düzenleyici hormonların aksine, ghrelinin uzun süreli vücut ağırlığı düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (7). Ghrelin, kolorektal, hipofiz, baş ve boyun, özofagus, karaciğer, gastrointestinal, akciğer, nöroendokrin, non-hodgkin lenfoma, pankreas, tiroid, yumurtalık, prostat ve meme kanseri dahil çok sayıda kanserle ilişkilendiril-

miştir (8). Bazı hormon bağımlı kanserlerde, ghrelinin proliferatif etkileri olduğu, diğerlerinde ise anti-proliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Böylece, kanserler arasındaki heterojenlik, ghrelin ve des-asil ghreline verdikleri yanıtlara kadar uzanır (9). Meme kanserinden kurtulanlarda yaşam tarzı kilo verme müdahalelerinde dolaşımdaki ghrelinin oynadığı rolü keşfetmek, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle zorlayıcıdır. Çalışmamızda farklı konsantrasyonlardaki adiponektinin insan MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde ghrelin seviyesi üzerine yaptığı etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

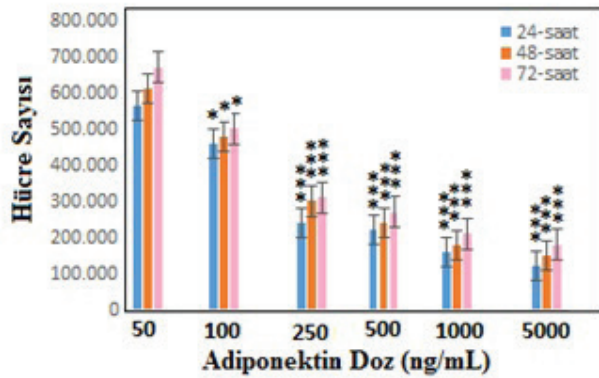
Gereç ve Yöntem

MCF-7 hücre hatları, American Type Culture Collection (ATCC)'dan temin edildi. Hücreler 50 U/mL penisilin ve streptomisin, 1,0 mM sodyum piruvat, 1,5 g/L sodyum bikarbonat, 0,1 mM esansiyel olmayan aminoasit, fetal sıgır serumu (FBS) ile zenginleştirilmiş RPMI 1640 besiyerinde 37 °C'de % 5 CO₂'li etüvde kültüre edildi. Hemasitometrede, tripan mavisi ile süspansiyondaki hücrelerin hem sayısı hem de canlılık oranları belirlendi. Hücrelere adiponektin inhibisyon dozu belirlenmesi için 50, 100, 250, 500, 1000 ve 5000 ng/mL adiponektin (Sigma-Aldrich, USA) uygulandı. 24, 48 ve 72. saatlerin sonunda hücreler toplanarak değerlendirildi ve adiponektin için %50 inhibisyona yol açan ortalama doz değeri olan ID50 değeri hesaplandı. Bu değer 250 ng/mL olarak bulundu. %100 canlı hücre süspansiyonundan 5x10⁵ MCF-7 hücresi 5'er ml RPMI 1640 medyumuna içine ekildi.

Hücelere 50, 100, 250 ve 500 ng/mL adiponektin ile muamele yapıldı. Her 24 saatte hücreler hemasiyometre ile sayıldı. Canlı hücre sayısı, hücelere tripan mavisi ile muamele ardından ışık mikroskopunda sayım uygulandı. Hücre kültürlerinde girelin düzeylerinin belirlenmesi sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı (Thermo Fisher Scientific, Austria). Girelin analizleri ticari kitin öngördüğü protokole göre uygulandı. Standart ve örnekler üç tekrarlı olarak ölçüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistikler IBM SPSS 18.0 programı kullanılarak normallik dağılımları incelenmiş ve 'Independent Sample t test' uygulanmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Doz belirleme deneyi kapsamında adiponektin için %50 inhibisyona yol açan ortalama doz değeri (ID50 değeri) 250 ng/mL olarak belirlendi. İnhibisyon dozunun alt ve üst dozları ise sırası ile 100 ve 500 ng/mL şeklinde tespit edildi. 50 ng/mL adiponektin ise kontrol grubu dozu olarak uygulandı (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).

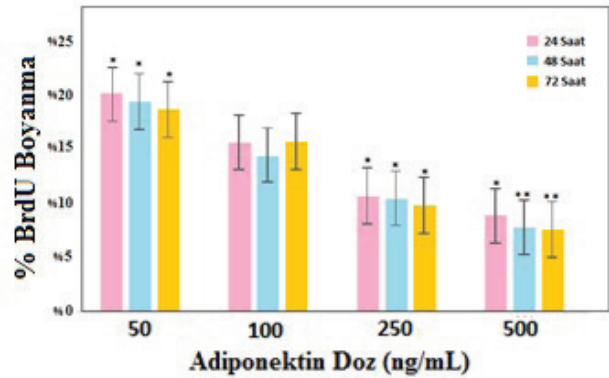


Şekil 1

MCF-7 hücreleri için adiponektin doz inaktivasyon grafiği :Adiponektin uygulamasından sonra 24, 48 ve 72. saatler sonunda yapılan hücre sayımlarında; tüm dozlarda hücre sayısında belirgin bir azalma olduğu görüldü. Adiponektin uygulanan MCF-7 meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu belirgin olarak azalttığı gözlemlendi ($*p < 0,05$, $*** p < 0,001$). p değeri 't' testine göre verilmiştir.

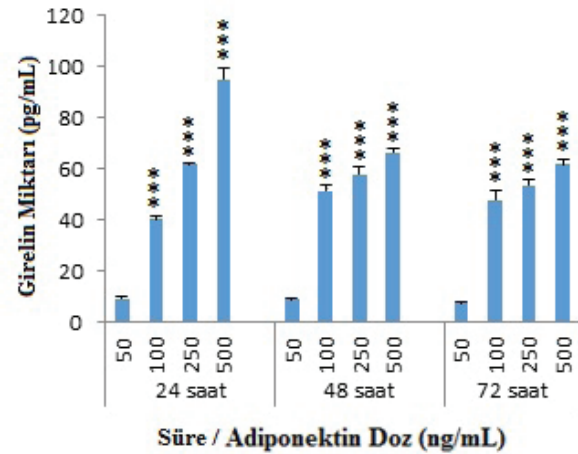
Tartışma

Bugüne kadar meme kanserli veya meme kanseri öyküsü olan kadınlarda dolaşımdaki girelin düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (10,11). Yapılan çalışmalar, dolaşımdaki girelin seviyelerinin



Şekil 2

MCF-7 Hücre hattında adiponektin uygulaması sonrası BrdU boyanma grafiği: Kontrol grubunda tüm saatlerde MCF-7 hücrelerinde S fazında çok sayıda BRDU ile işaretlenmiş hücreler gözlemlendi. 24. 48. 72. saatler için verilen adiponektin uygulanan gruplarda ise kontrol grubuna kıyasla BRDU işaretleme indeksinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($* p < 0,05$, $** p < 0,01$). Bu azalma adiponektin dozu arttıkça daha belirginleşti. p değeri 't' testine göre verilmiştir.



Şekil 3

Adiponektin dozu ve süreye bağlı olarak girelin miktarındaki değişim: 24, 48. ve 72. saate alınan MCF-7 meme kanseri hücre hattı kültür örneklerinde adiponektin konsantrasyonuna bağlı olarak girelin miktarı değişimi kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi ($*** p < 0,001$). p değeri 't' testine göre verilmiştir.

kanser riski ile ilişkilendirmek yerine, kemoterapi ve izoflavonoidler de dahil olmak üzere yapılan terapilerin dolaşımdaki girelin seviyeleri üzerindeki etkilerini açıklamaktadırlar. Au ve arkadaşları (2020) açılmış girelinin meme kanseri hücre kültürleri üzerindeki etkilerini karakterize etmeyi, etki mekanizması-

nı tanımlamayı ve açillenmemiş girelin veya analog AZP-531'in terapötik potansiyelini araştırmışlardır (12). Çalışmalarından elde ettikleri veriler, açillenmemiş girelinin güçlü anti-tümör etkisine sahip olduğunu göstermektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, girelin genindeki SNP'lerin ve girelin geni ile ilgili epigenetik faktörlerin meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (13-17). Kızılderili popülasyonunda yapılan bir çalışma Kızılderili soyuna sahip kadınların girelin genindeki SNP'lerin meme kanserine özgü mortalite ile ilişkili olduğunu da göstermiştir (18). Meme kanserleri gibi bazı hormona bağlı kanser tiplerinde yapılan çalışmaların bir kısmında girelinin proliferatif etkileri olduğu, diğerlerinde ise anti-proliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kanserler arasındaki heterojenlik, girelin ve des-asil girelin'e verdikleri yanıtlara ve aynı zamanda da girelin hormonu formlarının diğer hormonlarla karşılıklı düzenlenmelerine kadar uzanmaktadır. Girelin hormonu ve adipokinler obezite, diyabet gibi birçok metabolik hasıllıkların yanı sıra kanser patogenezinde de rol oynamaktadır. Özellikle postmenapozal dönemde değişen hormonal duruma bağlı olarak artan kilo alımı ile meme kanseri riskinin artması bu hormonların meme kanseri patolojisindeki yerini araştırmada öncelikli hale getirmektedir. Özellikle meme kanseri riskinin arttığı postmenapozal dönemdeki kadınlarda girelin ve adiponektin konsantrasyonları obezite durumundan bağımsız olarak cinsiyet hormonları ile ilişkilidir ve bu hormonların kan düzeyleri hem obezitede ve hem de postmenopozal dönemde düzensizlikler göstermektedir (19). Biz de çalışmamızda MCF-7 meme kanseri hücre hattında (ER/PR pozitif) anti-kanserojenik özelliği kanıtlanmış olan ve aynı zamanda obezite ile negatif korelasyon gösteren adiponektinin, girelin ile karşılıklı etkileşimlerinin, ER pozitif meme kanserlerindeki rolünü ortaya koyduk.

In vitro çalışmalar, girelinin hem proliferatif hem de anti-proliferatif etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (10). Midede iyi karakterize edilmiş ekspresyonuna ek olarak, girelin meme tümörleri de dahil olmak üzere birçok başka bölgede de üretilir. Girelin eksprese eden tümörleri olan meme kanseri hastaları, girelin ekspresyonu olmayanlara kıyasla nüks veya meme kanserine bağlı ölüm riski 2,5 ila 3 kat daha düşüktür (20). Bu durum göz önüne alındığında tümör hücre proliferasyonunda girelin rolünün daha iyi anlaşılmasının, çeşitli kanserler için ve özellikle meme kanserinde yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacağı öngörülebilmektedir.

Yapılan çalışmalar adiponektinin sadece kanser riski ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda tümör ilerlemesi ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (21). Bir anabo-

lik hormon olan girelin, metabolizma, iştah, beslenme, kilo alımı, mide hareketliliği ve mide boşalmasında çeşitli rollere sahiptir. Ayrıca GH, IGF-I, insülin ve leptin sentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynar (22). Girelin kanser hücre hatlarında proliferasyon, apoptoz ve hücre invazyonu ve migrasyonu gibi kanser ilerlemesi ile ilişkili süreçlerde rol oynamaktadır (23).

Yapılan çalışmalar adiponektinin bloklayıcı etkisinin yanında, meme kanseri hücrelerinde adiponektin uygulaması neticesinde artan girelinin MCF-7 kanser hücre proliferasyon çalışmalarında adiponektine bağlı-bağımlı olarak işlev gösterdiğini ortaya koymaktadır. MCF-7 hücrelerinin adiponektin reseptörlerini eksprese ettiğini ve büyümelerini, AMPkinaz aktivasyonunu ve p42/p44 MAPkinaz inaktivasyonunu azaltarak insan rekombinant adiponektinine yanıt verdiğini ve adiponektinin antiproliferatif etkisinin, hücre apoptozunun aktivasyonunu ve hücre döngüsünün inhibisyonunu içerdiği gösterilmiştir (24). Yaptığımız çalışmada uygulanan adiponektin dozuna bağlı-bağımlı olarak girelin miktarında da istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış olduğunu gözlemledik. Girelinin meme kanserinde var olan anti-tümörejenik etkisinin kullanılarak hastaların tedavi ve takibinde protokol oluşturulması yakın gelecekte mümkün görünmektedir. Bu şekilde planlanan olgularda tedavinin etkinliğini arttırmada kombine olarak adiponektin kullanılmasının girelin seviyesi üzerine etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle bulgularımız önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

Yazar Katkıları

UŞ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görüşeleştirme; Makalenin Yazımı

MŞ: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Finansman Eldesi; Araştırma; Kaynakların Sağlanması; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

OS: Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı.

MC: Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi

NŞ: Finansman Eldesi; Kaynakların Sağlanması

Kaynaklar

- Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2019 (3):141-146. doi: 10.5152/ejbh.2019.4890.
- Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrine reviews*. 2012;33(4):547-94. DOI:
- Zhao C, Wu M, Zeng N, Xiong M, Hu W, Lv W, et al. Cancer-associated adipocytes: Emerging supporters in breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39(1):1-17. DOI:
- Sultana R, Katakı AC, Borthakur BB, et al. Imbalance in leptin-adiponectin levels and leptin receptor expression as chief contributors to triple negative breast cancer progression in Northeast India. *Gene*. 2017;621:51-8.
- Chung SJ, Nagaraju GP, Nagalingam A, et al. ADIPOQ/adiponectin induces cytotoxic autophagy in breast cancer cells through STK11/LKB1-mediated activation of the AMPK-ULK1 axis. *Autophagy*. 2017;13(8):1386-403.
- Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;316(3):924-9
- Makris MC, Alexandrou A, Papatoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Gueron AD, et al. Ghrelin and obesity: identifying gaps and dispelling myths. A reappraisal. *in vivo*. 2017;31(6):1047-50
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511-1525.
- Sever S, White DL, Garcia JM. Is there an effect of ghrelin/ghrelin analogs on cancer? A systematic review. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(9):R393-R409
- Russo F, Linsalata M, Clemente C, D'Attoma B, Orlando A, Campanella G, et al. The effects of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC60) on the intestinal barrier function and gut peptides in breast cancer patients: an observational study. *BMC cancer*. 2013;13(1):1-11
- Nikander E, Tiitinen A, Laitinen K, Tikkanen M, Ylikorkala O. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(7):3567-72.
- Au CC, Furness JB, Britt K, Oshchepkova S, Ladumor H, Soo KY, et al. Three-dimensional growth of breast cancer cells potentiates the anti-tumor effects of unacylated ghrelin and AZP-531. *Elife*. 2020;9:e56913. DOI:
- Ossus L, McKay JD, Canzian F, Wilkening S, Rinaldi S, Biesy C, et al. Polymorphisms of genes coding for ghrelin and its receptor in relation to anthropometry, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3, and breast cancer risk: a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Carcinogenesis*. 2008;29(7):1360-6.
- Pabalan NA, Seim I, Jarjanazi H, Chopin LK. Associations between ghrelin and ghrelin receptor polymorphisms and cancer in Caucasian populations: a meta-analysis. *BMC genetics*. 2014;15(1):1-8.
- Wagner K, Hemminki K, Grzybowska E, Klaes R, Burwinkel B, Bugert P, et al. Polymorphisms in genes involved in GH1 release and their association with breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2006;27(9):1867-75.
- Feigelson HS, Teras LR, Diver WR, Tang W, Patel AV, Stevens VL, et al. Genetic variation in candidate obesity genes ADRB2, ADRB3, Ghrl, HSD11B1, IRS1, IRS2, and SHC1 and risk for breast cancer in the Cancer Prevention Study II. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R57. doi:10.1186/bcr2114
- Slattery ML, Lundgreen A, Hines L, Wolff RK, Torres-Mejia G, Baumgartner KN, et al. Energy homeostasis genes and breast cancer risk: the influence of ancestry, body size, and menopausal status, the breast cancer health disparities study. *Cancer Epidemiol* 2015; 39:1113-22. doi:10.1016/j.canep.2015.08.012
- Pellatt AJ, Lundgreen A, Wolff RK, Hines L, John EM, Slattery ML. Energy homeostasis genes and survival after breast cancer diagnosis: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Causes Control* 2016; 27:47-57. doi:10.1007/s10552-015-0681-6
- Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD, Rettberg J, Hodis HN, Mack WJ. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):508-15.
- Au CC, Furness JB, Brown KA. Ghrelin and breast cancer: emerging roles in obesity, estrogen regulation, and cancer. *Frontiers in oncology*. 2017;6:265
- Gronberg M, Fjallskog ML, Jirstrom K, Janson ET. Expression of ghrelin is correlated to a favorable outcome in invasive breast cancer. *Acta Oncol* 2012; 51:386-93. doi:10.3109/0284186X.2011.631576
- Öztürk B, Kutlutürk F, Sezer E. Üç farklı solid tümörde serum adiponektin düzeyleri. *Türk Diyab Obez* 2018;2: 65-71.
- Tian C, Zhang L, Hu D, Ji J. Ghrelin induces gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through GHS-R/NF-κB signaling pathway. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;382(1):163-72
- Dieudonne M-N, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve M-C, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;345(1):271-9. DOI: