

İletişim / Correspondence:

¹ Uzm. / MSc.
İstanbul Medeniyet
Üniversitesi
saniye.ada@medeniyet.edu.tr

² İstanbul Medeniyet
Üniversitesi
cemrerturk@hotmail.com

³ İstanbul Medeniyet
Üniversitesi
aylinzeynepucar@gmail.com

⁴ İstanbul Medeniyet
Üniversitesi
s.zahidakyuz@gmail.com

⁵ İstanbul Medeniyet
Üniversitesi
ezgiii_821@hotmail.com

⁶ Dr. Öğr. Ü. / Assoc. Prof. Dr.
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
burcu_yucel@msn.com

Geliş Tarihi: 24.08.2021
Kabul Tarihi: 30.11.2021

Received Date: 24.08.2021
Accepted Date: 30.11.2021

Anahtar Kelimeler:
Kanser; Kanser
Metabolizması; Glukoz; Lipit;
Glutamin

Keywords:
Cancer; Cancer Metabolism;
Glucose; Lipid; Glutamine

Kanser Hücre Metabolizması

Saniye ADA¹, Cemre ERTÜRK², Aylin UÇAR³, Süleyman AKYÜZ⁴,
Fatma DOĞAN⁵, Burcu YÜCEL⁶

Özet

Kanser, büyüme ve gelişimi sağlayan kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu hücrenin kontrolsüz bölünmesiyle meydana gelen doku veya organlarda görülen bir hastalık türüdür. Dünya’da en çok görülen ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Kanserli hücreler hızla bölündüklerinden dolayı normal hücrelere göre daha fazla besin alma ihtiyacı hissederler. Bu sebeple kullandıkları besinlerle metabolizmalarında değişikliğe giderler. Bu derlemedeki amacımız kanser hücrelerinin glukoz, glutamin ve lipit metabolizmalarının normal hücre metabolizmalarından farkını açıklamak ve bu farklılıkların kanser gelişimine etkisini göstermektir.

Cancer Cell Metabolism

Saniye ADA¹, Cemre ERTÜRK², Aylin UÇAR³, Süleyman AKYÜZ⁴,
Fatma DOĞAN⁵, Burcu YÜCEL⁶

Abstract

Cancer is a kind of disease that is seen in tissues or organs that occurs when the cell divides uncontrollably because of deterioration in the control mechanisms that ensure cell growth and development. It is the second most common cause of death in the world. Cancer cells act like they need to get more nutrients than normal cells because of their rate of division. For this reason, they change the metabolism of the nutrients they use. Our aim in this review is to explain the difference of glucose, glutamine, and lipid metabolisms of cancer cells from normal cells metabolisms and to show the effect of these differences on cancer development.

1. Giriş

Dünyada, altı ölümden birinin sebebi kanserdir ve ölüm nedenleri arasında da ikinci sıradadır. Kanser biyolojisi içinde en karmaşık ve en çok çalışılan alan ise kanser metabolizmasıdır. Kanser hücreleri, hızlı hücre bölünmesine enerji sağlamak ve biyokütle ihtiyacını karşılamak amacı ile değişen enerji metabolizmasıyla pek çok enzim ve metabolitin dâhil olduğu metabolik yeniden programlamayı gerçekleştirir (Maniam ve Maniam, 2020). Kanser fenotipleri hakkında toplanan kanıtlar, tüm kanser tiplerinin ortak altı özelliğinin olduğunu gösterir. Bunlar; aralıksız proliferatif sinyalleşme, büyüme süpresörlerinden kaçınma, hücre ölümüne direnç, ölümsüzlük, anjiyogenez indüksiyonu ve invazyon/metastaz aktivasyonudur. Sonraki çalışmalar ile bunlara iki özellik daha eklenmiştir; yeniden programlanmış enerji metabolizması ve immun-aracılı yok edimden kurtulma (Kato, ve diğ., 2017).

Metabolik yeniden programlamayla oksidatif fosforilasyondan glikolize değişim, fırsatçı besin alımı modlarını kullanma ve artan lipid biyosentezinde değişiklikler meydana gelir. Kanser hücrelerinde Warburg etkisi de dahil olmak üzere birçok metabolik değişiklik tümör mikro çevresini etkiler (Ramapriyan, ve diğ., 2019).

Disfonksiyonel vaskülatüre ve yüksek besin tüketim oranlarına bağlı olarak tümör mikroçevresinde oksijen ve besin azlığı görülür. Metabolik plastisite ile kanser hücreleri, metabolik yolları tekrar yapılandırma, alternatif besinler kullanma ve diğer hücreler ile etkileşime girmeye bu stres ortamını yöneterek hayatta kalıp çoğalırlar. Metabolik genlerin mutasyonu ya da ekspresyonundaki değişiklikler metabolik yolları yeniden programlar ve bundan sebep normal hücrelerin diğer kaynaklardan sentezleyebileceği non-esansiyel besinlere kanser hücreleri bağımlılıklar geliştirir. Ayrıca bu enzimlerin aktivite kaybı metabolit ara ürünleri ve prekürsörleri etkilediği gibi ikinci olarak non-

metabolik fonksiyonları da etkiler (Garcia-Bermudez, ve diğ., 2019). Son zamanlarda tüm bunlardan dolayı kanser araştırmaları daha bir popülerlik kazanmıştır. Bu derlemedeki amacımız, kanser metabolizmasının normal hücrelerdekenden özellikle ayrıldığı noktalarda genel bir bakış sağlamaktır.

2. Glukoz Metabolizması

Basit bir şeker olan glukoz yaşam için en önemli karbonhidratlardan biridir. Hücreler onu bir enerji kaynağı ve metabolik reaksiyonlarda bir ara ürün olarak kullanır. Glukoz katabolizması glikoliz ve trikarboksilik asit döngüsü basamaklarını kapsar. Glikoliz tepkimelerinde glukoz pirüvata çevrilmekte ve ortaya bir miktar enerji açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan pirüvat matrikste oksidatif dekarboksilasyonla asetil CoA'ya dönüşür. Çeşitli metabolik yollarda oluşan asetil CoA'nın tamamen oksitlenmesi için trikarboksilik asit döngüsüne girmesi gerekir. Döngü sonunda karbondioksit, su ve enerji açığa çıkar.

2.1. Glukoz Taşıyıcıları

Hücresel düzeyde glukoz alma ve metabolize etme yeteneği, mevcut organizmaların büyük çoğunluğu tarafından paylaşılan bir özelliktir. Memeli hücrelerinin çoğu, membran taşıma proteinlerinden GLUT (Glukoz Transporter/SLC2A) familyasının üyelerinin aracılık ettiği sodyumdan bağımsız kolaylaştırıcı difüzyon işlemi ile glukozu hücre içine alır. On dört GLUT proteini insanda eksprese edilir ve fruktoz, miyoinositol ve ürat gibi glukoz dışındaki substratlar için de taşıyıcılar içerir. Çoğu GLUT proteini, substratlarının membranlar arasında kolay (enerjiden bağımsız) çift yönlü transferini katalize eder ve bunlar simetrik veya asimetric taşıma kinetiği sergileyebilir (Thorens ve Mueckler, 2010).

GLUT1, eritrositler, plasenta, endotelial hücrelerde eksprese edilir ve bu nedenle kan-beyin bariyeri boyunca girişi düzenler; büyüme

faktörü, insülin ve stres varlığında hücrel farklılaşma ve dönüşüm koşullarında değiştiği bulunmuştur (Jun ve diğ., 2011). GLUT2, glukoz için eşsiz bir km'ye (~17 mM) sahiptir. Pankreas β hücrelerinde, intestinal ve böbrek epitel hücrelerinin ve hepatositlerin bazolateral membranlarında çok yüksek düzeyde ekspres edilir (Thorens, 1992). GLUT3, baskın olarak beyinde ifade edildiği bulunan başka bir taşıyıcıdır. Bununla birlikte, plasenta ve testisler gibi yüksek glikoz talebine sahip dokularda da bulunur. GLUT 4, genellikle kalp, iskelet ve kas dokusu gibi insüline duyarlı dokularda bulunur. GLUT5, ince bağırsak ve testislerde fruktozun primer taşıyıcısıdır (Augustin, 2010).

2.2. Glikoliz

Glukozun pirüvata çevrilmesini ve bu esnada 2 ADP'den 2 ATP üretimini gerçekleştiren reaksiyonlar serisine glikoliz denir. Glukozun kullanımı için ana yoldur ve tüm hücrelerde sitozolde meydana gelir. 10 reaksiyondan oluşur. Oluşan pirüvat daha sonra aerobik koşullarda sitrik asit döngüsüne katılır, anaerobik koşullarda ise LDH (Laktat dehidrojenaz) enziminin katalizlediği tepkimeyle laktata indirgenir.

2.3. Warburg Etkisi

Oksijen varlığında mitokondrisi olan birçok hücre pirüvatın oksidasyonu yoluyla glukozu karbondioksite metabolize eder. Bu reaksiyon, NADH [nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD⁺), indirgenmiş] üretir, bu da minimum laktat üretimi ile ATP üretimini maksimuma çıkarmak için oksidatif fosforilasyonu teşvik eder. Farklılaşmış hücrelerin büyük miktarda laktat üretmesi yalnızca anaerobik koşullar altındadır. Buna karşılık, çoğu kanser hücresi, oksijenin mevcudiyetinden bağımsız olarak büyük miktarlarda laktat üretir ve bu metabolizmaya 'aerobik glikoliz' ya da 'Warburg etkisi' denir (Van der Heiden, ve diğ., 2009).

Warburg 1924'te kanser hücrelerinin mitokondri defekti geliştirmesini, bu defektin

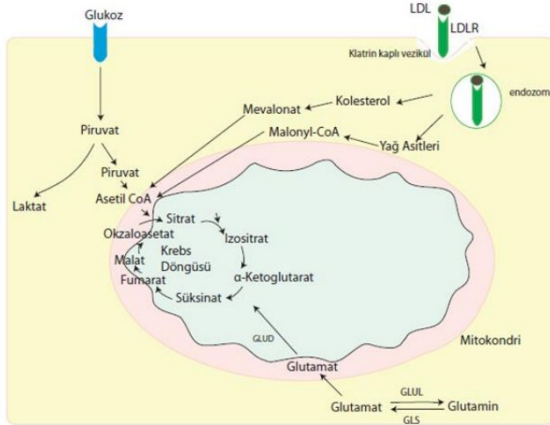
aerobik solunumun bozulmasına ve ardından glikolitik metabolizmaya bağımlı hale gelmesine yol açtığını varsaydı (Warburg,1956). Bununla birlikte, sonraki çalışmalar mitokondriyal fonksiyonun çoğu kanser hücresinde bozulmadığı ve kanser hücrelerinde aerobik glikoliz için alternatif bir yol olduğunu göstermiştir (Weinhouse, 1976).

Aerobik glikolizin kullanımıyla daha az enerji elde edilir fakat bu durum iki ana avantaj ile telafi edilir. İlk olarak, aerobik glikoliz daha hızlıdır ve daha fazla sayıda gerçekleşir. Glikoz alımı, hücre dışı ortamdan olabildiğince artar ve birim zaman başına Trikarboksilik asit (TCA) döngüsünden elde edilenden daha fazla enerji elde edilir. İkincisi de prolife tümör hücrelerinin bolca ihtiyacı olan nükleik asit, protein ve lipit sentezi için bazı ara ürünler metabolik yollara farklı noktalardan girerler (Rodríguez, ve diğ.,2021).

2.4. Trikarboksilik Asit Döngüsü

Trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, aerobik organizmaların asetil CoA'yı oksitlemelerine ve hücreye enerji, makromoleküller ve redoks dengesi sağlamasına izin veren, mitokondriyal matriks içinde meydana gelen 8 biyokimyasal reaksiyondan oluşur (Şekil 1) (Anderson, ve diğ., 2018). Bunun dışında biyosentetik yollar için prekürsör sağlanması, glukoneogenez, transaminasyon, deaminasyon ve lipogenezde önemli rol alır. Birkaç TCA döngüsü enzimi kanserde deregüle edilir (Valle-Mendiola ve Soto-Cruz, 2020).

Şekil 1. Sitrik Asit Döngüsü



2.5. Oksidatif Fosforilasyon ve Elektron Taşıma Sistemi (ETS)

Yağ asiti, amino asit ve karbonhidrat oksidasyonu sonucu açığa çıkan enerjinin çoğu NAD⁺ ve FAD gibi indirgeyici ekivalanlara aktarılır. NAD⁺ ve FAD, NADH ve FADH₂'ye indirgenir. NADH ve FADH₂ tekrar eski hallerine dönüşmek zorundadır ve bu dönüşüm elektronların ETS aracılığıyla O₂'e aktarılmasıyla sağlanır. Bu aktarım sırasında oluşan enerjinin çoğu, protonların matriksten membranlar arası boşluğa pompalanmasını sağlar. Membranlar arası boşlukta biriken protonların oluşturduğu proton gradienti sonucunda proton itici gücü meydana gelir. Protonların matrikse doğru hareketi sonucunda depolanan enerji salınır ve ATP sentezlenir.

Sitozolde oluşan NADH'ların mitokondriye geçerken tercih ettikleri mekik sistemlerine göre 36/38 ATP elde edilir. Dihidroksiaseton fosfat/glisero-3-fosfat mekiğinde sitozoldeki NADH'ın mitokondriye FADH₂ şeklinde girmesinden dolayı net 36 ATP elde edilir. Malat/Aspartat mekiğinde sitozoldeki NADH mitokondriye NADH şeklinde girer ve 38 net ATP açığa çıkar.

2.6. Kanser Hücrelerinde Glukoz Metabolizmasının Yeniden Düzenlenmesi

Hücre, proliferasyonla ilişkili -biyosentez gerektiren talepleri karşılamak için dışarıdan besin alımını arttırmalıdır. Kanser hücreleri devamlı olarak prolife olduklarından özellikle glukozu çok fazla ihtiyaç duyarlar (Pavlova ve Craig, 2016). Bu yüzden kanserli hücreler, normal hücrelere göre, kandan glukozu 5 - 10 kat daha fazla alır, hatta yapılan çalışmalara göre kanserli bir hücre, ağırlığının %30'u kadar glukozu bir saate tüketebilir (Hamanaka ve Chande, 2012). Bu metabolizma farklılıkları hız kısıtlayıcı allosterik enzimlerin kontrolü kaybetmesiyle olabileceği gibi glukoz taşıyıcılarının aktivasyonlarıyla da ortaya çıkabilir. Bu mekanizmaya, glukoz taşıyıcılarından GLUT1, GLUT3 ve GLUT4'ün aktive edilmesi örnek verilebilir. Bu aktivasyon, tümör -baskılayıcı gen olan p53'ün, GLUT'lar üzerindeki inhibitör etkisinin kalkmasına bağlıdır (Zhang, ve diğ., 2010). p53, hücre döngüsü önleme, DNA onarımı, apoptoz ve yaşlanmaya katılan proteinlerin ekspresyonunu kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür. p53 ayrıca hücre metabolizmayı düzenler, tümör baskılayıcı aktivitelerinde anahtar rol oynar (Parralles ve Iwakuma, 2016).

Glikolizin ilk basamağı olan glukozdan glukoz-6-fosfat oluşumunu katalizleyen heksokinazlar arasında yer alan heksokinaz2 (HK2) tümör hücrelerinin glikolitik mekanizmasının yeniden düzenlenmesinde iki önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Birincisi, HK2'nin artışının glikolizis oranlarındaki artış ile sonuçlanmasıdır. Diğer bir rolü ise HK2'nin bir kompleks içerisinde dış mitokondrial membran üzerindeki, voltaj bağımlı anyon kanalları ile mitokondriden sitokrom c salınmasını engelleyerek apoptozis inhibe edilmesine katkıda bulunmasıdır.

Fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-fosfata dönüşümünü katalizleyen fosfofruktokinaz-1 (PFK1) glikolizin majör regülatör basamağıdır. PFK1 aktivitesi, üretimi fosfofruktokinaz 2 (PFK2) tarafından düzenlenen allosterik aktivatörü olan

fruktoz-2,6-bifosfat tarafından arttırılmaktadır (Kisaçam ve Temizer Ozan, 2019).

Fosfofruktokinaz 2, FBPaz ile bifonksiyonel enzim görevi görür (Granchi, Fancelli ve Minutolo, 2014). PFK2/FPaz ailesine ait PFKFB3, HIF1 α düzenlemesi altındaki hipoksik tümörlerde aşırı eksprese olmakta ve kinaz aktivitesindeki artış sayesinde, bu tümörlerde glikolitik aktivitedeki artışa katkı sağlamaktadır (Salamon ve diğ., 2017).

Glikolizin son kontrol basamağını katalizleyen ve fosfoenol piruvatın (PEP) piruvata dönüşümünü sağlayan pirüvat kinazın normal dokularda bulunan dominant formu M1PK dır. Kanseri hücrelerinde ise M2PK baskın hale geçer. M2 izoformunun aktivitesi M1 'e göre çok düşüktür, çünkü enzimin aktif bölgesinde bulunan tirozin rezidülerinden fosforillenmiştir. M2 izoformunun düşük aktivitesi nedeniyle piruvat-asetil-CoA dönüşümü azalır. Piruvatların TCA ya girişi engellenir ve laktat oluşumu artar (Erdamar ve diğ., 2015).

Pirüvatın geri dönüşümlü olarak laktata dönüşümünü katalizleyen laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin bir izoformu olan LDH-A'nın invazif glikolitik kanserlerde aşırı ifadenmesi hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığını, düşük oksijen konsantrasyonlu ortamlarda dahi tümörün hayatta kalmasını sağladığını göstermektedir (Granchi ve diğ., 2014).

Kanseri hücrelerde aktif yolak anaerobik glikolizdir, yeterince oksijen alamayan hücrelerin mitokondri fonksiyonları bozulur. Mitokondri fonksiyonlarının baskılanmasında hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF-1 α) rol oynar. HIF-1 α , yetersiz oksijenden dolayı pirüvatı laktata çeviren LDH enziminin transkripsiyon hızını düzenleyerek olaya etki eder (Erdamar, Hacıevliyagil Kazancı ve Gök, 2015). Tümör hücrelerinde oluşan reaktif oksijen türevlerinin Akonitaz'ı ve ETZ bileşenlerinden Kompleks I ve Kompleks III'ü inhibe etmesi de mitokondri baskılanmasının diğeri bir nedenidir.

Glikolize paralel olarak pentoz fosfat yolu (PFY) da kanser hücreleri için çok önemlidir. Glukoz 6-fosfat (G6P), oksidatif ve oksidatif olmayan iki farklı faza sahip olan PFY'yi başlatabilir. Oksidatif faz, NADPH ve ribuloz-5-fosfat (R5P) üretir; oksidatif olmayan faz sadece nükleotidlerin öncüsü olan R5P'yi üretir. NADPH, yağ asidi sentezi için gereklidir. Ayrıca NADPH, glutatyonun (GSH) glutatyon disülfidden (GSSG) yeniden üretilmesi için gerekli olan indirgeme gücüne de sahiptir. PFY, redoks homeostazını sürdürmek ve kanser hücrelerini oksidatif stresten korumak için kritik öneme sahiptir. Birkaç onkogenik protein PFY akışını upregüle eder. Kanseri hücrelerinde, hiperaktif PI3K/AKT ve mTORC1 sinyal yolları, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1 (SREBP1) aktivasyonu yoluyla PFY'deki hız sınırlayıcı enzimlerin (örn., G6PD ve RPIA) ekspresyonunu arttırır (Park ve diğ., 2020).

3. Farklı Besin Türlerinin Kanseri Hücre Çoğalmasında Etkileri

3.1. Glutamin Metabolizması

Glutamin kanda en çok bulunan, nötral, durumsal esansiyel bir aminoasittir ve ana görevi protein yapısının oluşturulmasıdır. Vücuttaki birçok doku glutamin sentezleyebildiği için normal metabolik durumlarda esansiyel olmayan bir aminoasit olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı durumlarda (fazla egzersiz yapma gibi) vücutta üretilen glutamin yetersiz kalır ve şarta bağlı esansiyel hale geçer yani dışarıdan alınması gerekebilir, çünkü metabolik kullanım hızı sentez hızından daha fazla olmaktadır. Glutamin proteinlerin en önemli aminoasitidir. Yapısında, molekül başına iki amin grubu içerir, dolayısıyla nükleik asit sentezinde nitrojen taşıyıcısı olarak önemli görev alır.

Glutamin metabolizmasının bir yan ürünü olan glutatyon [γ -glutamil-sisteinil-glisin (GSH)] hücre içerisinde bulunan en yoğun antioksidanlardan biridir ve normal dokuyu oksidatif hasara karşı korumaktadır. Glutamin hücreleri hızlı bir şekilde

bölmek için birincil yakıttır ve azotun organlar arasında taşınmasında önemli bir rol oynar (Cruzat, ve diğ., 2018). Glutamin, enerji kaynağı ve nitrojen taşıyıcı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, glikoneogenez ve protein sentezinin en önemli düzenleyicisidir.

Glutamin metabolizmasında çeşitli enzimler yer alır; iki ana hücre içi enzim, glutamin sentetaz (GS) ve fosfata bağlı glutaminazdır (GLS). GS glutamat ve amonyum (NH₄⁺) iyonundan ATP ile glutamin sentezlerken, GLS bunun tam tersi etki göstererek glutamini tekrar glutamat ve amonyum iyonuna döndüren glutamin hidrolizinden sorumludur. Hücre içi yerleşimle ilgili olarak GS, öncelikle sitoplazmada bulunur; GLS (aktif halde) mitokondri içinde bulunur. Bu konular, enzimlerin işlevleriyle uyumludur: GS, sitoplazmik proteinlerin ve nükleotitlerin sentezi için glutamin üretir, GLS, glutamata glutamin dönüşümünü, TCA döngüsü girişinde önemli bir adım olarak katalize eder (Cluntun, ve ark., 2018). GS ile glutamin sentezi, glutamat mevcudiyetine bağlıdır. Glutamat, sırasıyla, glutamat dehidrojenazın etkisiyle 2-oksooglutarat NH₄⁺'ten veya dallı zincirli amino asitler (özellikle lösin) gibi diğer amino asitlerin katabolizmasından sentezlenir. Sıçanlarla yapılan çalışmalar, lösin gibi dallı zincirli amino asitlerin (BCAAs), hemen hemen sadece serbest NH₃⁺ içerebilen ve GS formundaki glutamin formunun etkisi altında kalabilen glutamat oluşturmak için α -ketoglutarat ile transamine edilebileceğini bildirmiştir (Holecek, 2018).

Vücut, stres faktörlerinden etkilendiği zaman vücudun metabolik gereksinimlerinin arttığı ve glutaminin iskelet kaslarından dolaşıma salındığı bilinmektedir. Kansere gibi hiperkatabolik stres zamanlarında ise daha fazla glutamin iskelet kaslarından çekilip dolaşıma salınmaktadır. Ayrıca, çalışmalarda kanserli hastaların plazma glutamin seviyelerinde de azalmalar tespit edilmiştir. Glutamindeki bu önemli azalmanın nedeni tam olarak anlaşılabilmiş olmasına rağmen; bunun kas kütlelerinde azalmayla, kas

tarafından veya tümörün büyümesiyle birlikte glutamatın glutamine dönüşümüyle ve glutamin alımının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Noe, 2009).

Prolifere olmayan hücreler, kendi enerji ihtiyaçlarını karşılamak için glukoz kökenli karbonları TCA siklusunda tamamen okside etmekteyken, proliferen olan hücreler ATP üretimine ek olarak besinleri biyosentezi desteklemek için kullanmaktadır. Sitrat üretimine katkı yaparak glutamin "de novo lipogenezisi" destekler (Salamon, ve diğ., 2017). Prolifere olan hücrelerde sitrat, sitoplazmada lipid biyosentezinde -öncül olan asetil CoA'nın oluşturulmasında kullanılmak üzere mitokondri dışına gönderilmektedir.

TCA döngüsünde devam eden sitrat kaybından dolayı, TCA ara ürünlerinin yenilenmesi (anaplerozis) önemlidir ve glutamin çoğu proliferen olan hücrede önemli bir anaplerotik substrattır (Daye, Wellen, 2012). Sitrat, asetil CoA ve okzalasetatın kondenzasyonundan meydana gelmektedir. Glukoz ile glutaminin proliferen olan glioblastoma hücrelerinde 13-karbon'a (13C) etiketlenmesi, bu hücrelerde okzalasetatın en büyük kaynağının glutamin olduğunu, glukoz karbonlarının ise asetil CoA'nın önemli bir kaynağı olduğunu ortaya koymuştur (DeBerardinis, Mancuso, Daikhin, ve diğ., 2007). Glutaminin TCA döngüsü fonksiyonlarını destekleyen karbon kaynağı olarak rolü glutamin bağımlı kanser hücreleri için kritiktir. c-Myc'i onkojenik düzeylerde eksprese eden hücreler glutamin tükenmesinde ölümler ve canlılık piruvat, okzalasetat ya da α -ketoglutarat gibi TCA siklusu ara ürünlerinin temini ile restore edilebilir (Gao ve diğ., 2009).

Bazı tümör türlerinde TCA döngüsü enzimlerinden süksinat dehidrojenazı ve fumarat hidratazı kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu enzimler inaktive olmakta, mitokondride süksinat fumarat metabolitleri artmaktadır. Bu metabolitlerdeki artışlar α -ketoglutarat bağımlı prolif hidrosilaz ailesinin aktivitesini bozar.

Böylece HIF-1α'nın yıkılması önlemekte, hipoksik yanıt ile glikolizde artışa neden olmaktadır (Le, ve diğ., 2012). Bu sebeple, glutaminin lipit sentezi ve proliferasyonu desteklemesi, büyük ölçüde tümör mikroçevresindeki besinlerin ulaşılabilirliğini sağlaması ve sitrik asit döngüsünde anaplerotik substrat olarak rol oynamasıyla ilişkilidir (Gao ve diğ., 2009). Glutaminin azalması veya eksikliği radyasyon toleransında da azalmaya yol açabilmektedir, çünkü glutaminin normal dokulardaki oksidatif hasara karşı koruma fonksiyonu bulunmaktadır. Özetle, glutaminin hücrede azalması radyoterapi veya kemoterapi ile oluşan doku hasarının genişliğinin artışı ile sonuçlanabilmektedir.

Hızlı bölünen tümör hücrelerinin enerji ve azot kaynağı (ATP üretimi) yanında hücre metabolizmasının etkin bir düzenleyicisi olarak (protein sentezi ve aminoasit transportu regülasyonu) glutamine ihtiyaç duymaktadır. Kötü huylu kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla 5 ila 10 kat daha hızlı glutamin kullanır. Kullanılabilir glutaminin yetersizliğine bağlı gelişen metabolik bozukluklar insülin direnci, hiperlipidemi, adipoz doku kaybı, kas yıkımı, akut faz proteinlerinin hepatik üretimindeki artış ve azalmış bağırsak-bariyer fonksiyonunu içermektedir. Normal insan vücudunda bulunan doğal öldürücü hücreler (NK), bazı tümör hücrelerine karşı doğal parçalama özelliğine sahiptir ve kanserin ilerlemesi veya gerilemesinde önemli bir role sahiptirler. Doğal öldürücü hücrelerin sayısının artması glutamin desteğine bağlıdır. Tümör büyümesi bu hücrelerdeki glutamin konsantrasyonlarındaki düşüşe bağlı olarak doğal katil hücre aktivitesindeki tükenmeyle ilişkilidir. Bundan dolayı glutamin desteği tümör büyümesini yavaşlatmaktadır (Ünal, 2010).

4. Lipit Metabolizması

Lipitler, nonpolar çözücüler ile dokulardan elde edilebilen, suda çözünür olmayan (hidrofobik) organik moleküllerden oluşan heterojen bir gruptur. Lipitler sulu çözeltiler içinde

çözünmediklerinden dolayı, genellikle ya membran lipitlerinde olduğu gibi bölümlere ayrılmış halde veya beyaz adipositlerde triaçilgliserol damlacıklar halinde bulunurlar ya da lipoproteinin partiküllerinde olduğu gibi proteinle birlikte veya albümin üzerinde plazmada taşınırlar. Lipitler vücut için sadece ana enerji kaynağı olmakla kalmazlar, ayrıca hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölümlenmesine olanak sağlayan hidrofobik bariyer görevini de üstlenirler. Lipitlerin yağda çözünen bazı vitaminlerin düzenleyicisi ve koenzim olarak görev almaları, prostaglandinler ve steroid hormonların vücut homeostazisinin kontrolünde önemli rol üstlenmeleri gibi (Harvey ve Ferrier, 2015) vücutta birçok önemli işlevi bulunmaktadır.

Lipit metabolizması, birden fazla sinyal yolu ile düzenlenir ve çeşitli biyoaktif lipit molekülleri üretir. Yağ asidi, eikozanoidler, diaçilgliserol, fosfatidik asit, lisofosfatidik asit, seramid, sfingosin, sfingosin-1-fosfat, fosfatidilinositol-3 fosfat ve kolesterol gibi sinyalleme molekülleri olarak bilinen bu biyoaktif lipid molekülleri lipit metabolizmasının aktifleştirilmesinde rol oynarlar.

Lipit metabolizması, hücre büyümesi, çoğalma, farklılaşma, hayatta kalma, apoptoz, iltihaplanma, hareketlilik, membran homeostazı, kemoterapi tepkisi ve ilaç direnci gibi birçok hücresel işlemin düzenlenmesine katılır. Biyoaktif lipit molekülleri, mitokondriyal membran geçirgenliğini modüle ederek ve kaspazlar da dahil olmak üzere farklı enzimleri aktive ederek intrinsik yoldan apoptozu teşvik eder (Huang ve Freter, 2015).

Kanser hücreleri sıklıkla biyokimyasal temeli sağlayan ve doğrudan tümör oluşumuna ve maligniteye katkıda bulunan hücre metabolizmayı değiştirir. Aerobik glikoliz ve arttırılmış glutamin metabolizması gibi metabolik programların yeniden yapılandırılması, kanser hücrelerinin birincil bir tümörden dökülmesi, besin ve enerji açığının üstesinden gelmesi ve sonunda hayatta kalması ve metastazları

oluşturması için çok önemlidir. Bununla birlikte, kötü huylu kanserlerin agresif özelliklerini ortaya çıkaran lipit metabolizmasının rolü belirsizliğini korumaktadır. Araştırmacılar, metastatik hastalık patogenezi ile ilişkili lipit metabolizmasındaki anahtar enzimlere odaklanmıştır. Ayrıca, tümörün agresif ilerlemesine aracılık etmede önemli bir zar yapısı olan-lipit sallarının işlevi de üzerinde durulması gereken bir noktadır.

Lipit metabolizması ve akciğer kanseri arasındaki ilişki son zamanlarda dikkati çeken araştırma konularından biridir. Akciğer kanseri şu anda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Birden fazla tedavi seçeneği olmasına rağmen, hayatta kalma hala çok az sayıdadır. Metabolizma değişikliği insan kanserinde tarif edilen özelliklerden biri olmasına rağmen, lipit metabolizması bozuklukları daha az bilinmektedir. Lipit metabolizması farklılıkları son zamanlarda daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle daha derin bir temel bilimsel bilgiye ulaşmak, tanıyı doğrulamak, prognozu tahmin etmek, serulenin, SCD1, ACLY inhibitörleri; statinler, polifenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşiklere dayanan terapötik ajanlar geliştirmek, yeni stratejiler elde etmek için faydalı olabilir (Salvador ve diğ., 2017).

Gelişmiş proliferasyon ve hayatta kalma, kanser hücrelerinin ortak özellikleridir. Kanser hücreleri, besin açısından fakir ortamlarda hayatta kalmalarına yardımcı olan metabolik olarak yeniden programlanır. Dolayısıyla, metabolik yeniden programlama günümüzde kanserin bir işareti olarak kabul edilmektedir. Son bulgular lipit metabolizmasının yeniden programlanmasının kanser hücrelerinde de meydana geldiğini göstermektedir, çünkü lipitler; membranların biyosentezi, translasyon sonrası modifikasyonlar, sinyal iletimi için ikinci haberciler ve besin yoksunluğu sırasında bir enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Birçok bilimsel çalışma, tümörün progresinde yağ asidi ve kolesterol ile ilgili enzimlerin aşırı ifadenmesinin olduğunu bildirmiştir. Bunlardan kolesterol; membran

biyogenezi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan birincil lipittir ve ayrıca spesifik biyolojik cevapları indükleyen steroid hormonlarının ve sterollerin öncüsüdür. Normal hücrelerden farklı olarak tümör hücreleri, hücre içi kolesterolü aşırı ifade eder ve bunun gibi başka pek çok metabolitin anormal agregasyonunu gösterir (Yang ve diğ., 2020).

5. Sonuç ve Öneriler

Hücre büyümesi ve çoğalması için ön koşullardan biri proteinler, nükleik asitler ve lipitler dahil olmak üzere makromoleküllerin sentezidir. Hücreler, biyokütle üretiminin öncüsü olan metabolik ara maddelerin üretimine izin vermek için metabolizmalarını değiştirmek zorundadır. Onkogenik sinyal yolları birkaç seviyede metabolik süreçleri hedef alır. Kanser hücrelerinin artan metabolik talebi, terapötik müdahale için hedeflenebilecek seçici bağımlılıklar da üretir. Glukoz ve lipit metabolizmasının kanser hücresi büyümesini ve hayatta kalmasını desteklemedeki rolünü anlamak, kanser tedavisi için terapötik pencereler sağlayabilen temel süreçleri belirlemek için çok önemlidir (Brault ve Schulze, 2016).

Kanser küresel olarak en çok görülen hastalıklardan biridir. En sık görülen ve en çok ölüm sebebi olan kanser türleri akciğer, meme, prostat ve kolon kanseridir. Kanserden meydana gelen ölümler genelde düşük ve orta gelirli ülkelerde görülür. Kanser hücreleri sürekli ve kontrolsüz proliferasyon yapma yeteneğine sahiptir. Normal şekilde karşılayamadıkları besin ihtiyaçlarından dolayı metabolizmalar üzerinden değişikliğe giderler. Glukoz metabolizması en çok üstünde durulan ve araştırma yapılan metabolizmadır. Kanser hücrelerinin glukoz metabolizmasında yeniden düzenlenen enzimlerinden biri olan heksokinaz 2'yi inhibe edecek bir ilaç geliştirilmesi kanserden dolayı olan ölümleri azaltabilir. Glukoz metabolizmasının yanısıra glutamin ve lipit metabolizmalarını da

anlamak kanser gelişimini anlamak, tedavi stratejileri geliştirmede önem arz etmektedir.

6. Kaynakça

- Anderson NM, Mucka P, Kern JG. ve diğ. (2018), The emerging role and targetability of the TCA cycle in cancer metabolism. *Protein Cell*. 9 (2), 216-237.
- Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R. ve diğ. (2018), Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*, 10(11): 1564.
- Daye D, Wellen K.E. (2012). Metabolic reprogramming in cancer: Unraveling the role of glutamine in tumorigenesis. *Semin Cell Dev Biol* 23: 362-369.
- DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, ve diğ. (2007). Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci*, 104: 19345-19350.
- Erdamar H, Hacıevliyagil Kazancı F, Gök S. (2015). Kanserde Biyokimyasal Değişiklikler. *JCAM*, 1-9.
- Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, ve diğ. (2009). c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 458: 762-765.
- Garcia-Bermudez J, Williams RT., Guarecuco R. ve diğ. (2019). Targeting extracellular nutrient dependencies of cancer cells. *Molecular Metabolism* 33,67-82.
- Granchi C, Fancelli D, Minutolo F. (2014). An update on therapeutic opportunities offered by cancer glycolytic metabolism. *Bioorg Med Chem Lett*; 24:4915-4925.
- Hamanaka RB, Chandel N.S. (2012). Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med*,209(2):211-5.
- Harvey R, Ferrier D. (2015). Lippincot Biyokimya 5. Baskı, İstanbul.
- Holeček M. (2018). Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr. Metab.*15:33.
- Huang C, Freter C. (2015). Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *International journal of molecular sciences*. 16(1), 924-949.
- Jun YJ, Jang SM, Han H.L.ve diğ. (2011). Clinicopathologic significance of GLUT1 expression and its correlation with apaf-1 in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastroenterol*, 17:1866-1873.
- Kato Y, Maedaa T, Suzuki A. ve diğ. (2017). Cancer metabolism: New insights into classic characteristics Japanese Dental Science Review.54, 8-21
- Kışaçam MA, Temizer Ozan PS. (2019). Kanser Hücrelerinin Metabolik İhtiyaçları ve Bağımlılıkları. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.*; 31 (1): 67 - 72.
- Le A, Lane AN, Hamaker M, ve diğ. (2012). Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab* 15: 110-121.
- Maniam S, Maniam S. (2020). Cancer Cell Metabolites: Updates on Current Tracing Methods. *ChemBioChem*, 21, 3476 - 3488
- Noe J.E. (2009). L-Glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integrative Cancer Therapies*. 8(4): 409-415.
- Park JH, Pyun WY, Park H.W. (2020). Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. *Cells* 9, 2308;1-31.
- Parrales, A, Iwakuma T. (2016). p53 as a Regulator of Lipid Metabolism in Cancer. *International journal of molecular sciences*. 17(12), 2074.
- Pavlova NN, Craig B. (2016), The).The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. Jan 12; 23(1): 27-47.
- Ramapriyan R, Caetano MS., Barsoumian, H.B, ve diğ. (2019). Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 162-171.
- Rodríguez C, Puente-Moncada N, Reiter RJ, ve diğ. (2021).Regulation of cancer cell glucose metabolism is determinant for cancer cell fate after melatonin administration. *J Cell Physiol.*, 236:27-40.
- Salamon S, Podbregar E, Kubatkac P. ve diğ. (2017). Glucose metabolism in cancer and

ischemia: Possible therapeutic consequences of the warburg effect. *Nutr Cancer* 69: 177-183.

Salvador M, Gómez de Cedrón M, Rubio MM, ve diğ. (2017). M. Lipid metabolism and lung cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 112, 31-40.

Thorens B. (1992). Molecular and cellular physiology of GLUT2, a high-Km facilitated diffusion glucose transporter. *Int Rev Cytol* 137A: 209-238.

Thorens B, Mueckler M. (2010). Glucose Transporters in the 21st Century. *AJP*, 298:2, 141-145.

Ünal İ. (2010). Radyoterapi uygulanan pelvik malign tümörlü hastalarda profilaktik oral glutamin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara.

Valle-Mendiola A, Soto-Cruz I. (2020). Energy Metabolism in Cancer: The Roles of STAT3 and STAT5 in the Regulation of Metabolism-Related Genes. *Cancers*, 12;124,1-23.

Van der Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB, (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324:1029-1033.

Warburg O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science* 123: 309-314.

Weinhouse S. (1976). The Warburg hypothesis fifty years later. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*. 87:115-126.

Yang J, Wang L, Jia R. (2020). Role of de novo cholesterol synthesis enzymes in cancer. *Journal of Cancer*, 11:1761-1767.

Zhang XD, Qin ZH, Wang J. (2010). The role of p53 in cell Metabolism. *Acta Pharmacol Sin*;31(9):1208-12.