

L-karnitin ve kronik myeloid lösemi ilişkisi

Haniyeh BEHROUZİAD¹
Mine ERGÜVEN^{2*}
Ayhan BİLİR³

Geliş tarihi / Received: 15.12.2018

Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 05.01.2019

Kabul tarihi: 25.01.2019

Öz

Kronik myeloid lösemi (KML) lösemilerin yaklaşık dörtte birini oluşturur ve her 100.000 kişiden 1 veya 2'sinde bu hastalık görülür. Diyetten elde edilen ya da böbrekte, karaciğere ve beyindeki lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenen bir yardımcı faktör olan L-karnitin (LK), uzun zincirli yağlı asitlerini (YA'lar), sitrik asit döngüsü üzerinden ATP üretimi için mitokondriyal matrikse taşır. YA'lerinin blokajına bağlı olan tedavi uygulamaları ve LK seviyelerindeki düşüş, kanser gerilemesine yol açar. Akut miyeloid lösemi (AML) dahil olmak üzere çeşitli kanser tiplerine tek olarak veya kombinasyon halinde LK uygulanması, apoptozun başlatılması yoluyla inhibisyon etkisi gösterir. Bununla birlikte LK üzerine, kansere neden olduğu ve kanser hücrelerini uygulanan kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi kanser tedavilerinin verdiği zarardan koruduğu hakkında yayınlanmış bazı tartışmalı çalışmalar da bulunmaktadır. Bu derlemedeki amacımız LK'nın etkilerini genel kanser şeması ile birlikte KML yönünden tekrar değerlendirmektir. Diğer LK baz alınarak yapılan deneysel ve klinik çalışmaların analizleri ve analiz yorumlarına yer verilerek yaptığımız bu derlemenin sonunda, LK'nın gıda takviyesi olarak alınırken veya zayıflamak için kullanılırken veya tek başına ve/veya çoklu kanser tedavilerinde adjuvant terapi ajanı olarak kullanılırken LK'nın plazma konsantrasyon seviyeleri, apoptotik ve anti-apoptotik etkileri ile kanserojen olabilen metabolitleri göz önüne alınarak kanser oluşturma riskine karşı dikkatli olunması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: L-Karnitin, kronik myeloid lösemi, apoptoz, yağ asidi, gıda

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Güvenliği Programı, henieh.behrouzi@yahoo.com

^{2*} Doç. Dr. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, mine.erguven@gmail.com

³ Prof. Dr. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ayhanbilir@aydin.edu.tr

The relationship between L-carnitine and chronic myeloid leukemia

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) accounts for about a quarter of the leukemia disease and is seen in 1 or 2 out of every 100.000 people. L-carnitine (LK) is provided by diet or an endogenous synthesized factor derived from lysine and methionine at brain, kidney and liver transfers long chain fatty acids (FAs) to the mitochondrial matrix for ATP production via the citric acid cycle. The treatment applications due to blockade of FAs and the decrease in LK levels lead to cancer regression. The administration of LK, either alone or in combination with various types of cancer including acute myeloid leukemia (AML), shows inhibitory effect via the initiation of apoptosis. On the other hand, there are some controversial studies about LK that it leads to cancer and protects cancer cells from the damage done by cancer therapies such as chemotherapy and/or radiotherapy. The aim of this review is to re-evaluate the effects of LK in terms of CML with the general cancer aspect. At the end of this review which was made via the inclusion of analysis and analysis interpretations of other experimental and clinical studies based on LK, it was concluded that user should be careful against the risk of cancer progression by considering changes in plasma concentrations of LK, apoptotic and anti-apoptotic effects of LK with its cancerogen metabolites while LK is taken as a food supplement or it is used for weight loss aid or as a single or adjuvant therapy agent at multiple cancer treatments.

Keywords: L-Carnitine, chronic myeloid leukemia, apoptosis, fatty acid, food.

Giriş

Kronik myeloid lösemi

Kronik myeloid lösemi (KML) hastalığı, yaşamın herhangi bir döneminde 9'uncu ve 22'nci kromozomların birer parçasının karşılıklı yer değiştirmesi [Translokasyon, t(9:22) (q34, q11)] sonucu değişikliğe (mutasyona) uğrayarak oluşan Philadelphia kromozomu (Mutant 22. kromozom) ve oradaki BCR-ABL1 füzyon geninin varlığı ile ilişkili bir kan ve kemik iliği neoplazisidir (Lee ve ark., 2017; Pereira ve ark., 2017). KML, lösemilerin yaklaşık dörtte birini oluşturur ve her 100 bin kişiden 1 veya 2'sinde bu hastalık görülür (Pereira ve ark., 2017).

BCR-ABL1 füzyon geni, TK aktivitesi yüksek ve KML oluşum nedeni olarak saptanan Bcr-Abl1 adlı anormal bir proteini meydana getirir. Bu gen-protein sinyal kaskadı ile görevlerini yerine getiremeyen kontrolsüz çoğalan anormal beyaz kan hücreleri meydana gelir (Pereira ve ark., 2017). Bcr-Abl1, kompleks bir sinyal iletim kaskadının başlatılmasına katılan birden fazla domenden oluşan bir proteindir. Onkoproteinin BCR kısmı, serin ve treonin kinaz aktivitesine sahip bir domen ve Src homoloji-2 (SH2) domenlerine bağlanan bölgeleri içerirken, c-ABL kısmı SH3, SH2 ve tirozin kinaz (SH1) domenlerine ek olarak dört prolin açısından zengin domen, bir nükleer translokasyon sinyaline, bir DNA ve bir aktin bağlayıcı domen içerir (Pereira ve ark., 2017). KML'nin gelişim süreci üç evreyi kapsamaktadır: Kronik, hızlandırılmış ve blast fazları. Kronik fazda, olgun granülositlerin aşırı üretimi ile sonuçlanan lösemik kök hücrelerin büyük bir kısmı farklılaşmaya yönelir. Hızlandırılmış fazda, farklılaşma durdurulur ve şiddetli hastalık fenotipi, blast fazında artan olgunlaşmamış blastların çoğalması ile görülür (Pereira ve ark., 2017).

Bcr-abl1'in aktin filamentlere bağlanmasının transformasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Burada önemli olan nokta, TK aktivitesinin Bcr-Abl1'in transformasyon potansiyeli için gerekli olduğudur (Pereira ve ark., 2017). BCR-ABL geni ve proteini sinyal sistemi hücre çoğalması ve büyümesinde etkili RAS, Janus kinaz/sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktive edicileri (JAK/STAT), fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt), nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi yolakları uyararak, BCL-XL6 ve MCL-17 ekspresyonlarını artırarak ve Tümör nekroz edici faktör (TNF)-bağlantılı apoptozu indükleyici ligandı (TRAIL) engelleyerek iç ve dış apoptotik yollara karşı direnç oluşturmaktadır (Pereira ve ark., 2017; Deininger ve ark., 2000).

KML'nin imatinib mesilat gibi tirozin kinaz inhibitörlerine dayalı kemoterapi uygulamalarına duyarlı olduğu ve tedavilerin genel olarak başarılı sonuç verdiği görülse de, BCR-ABL geni amplifikasyonunun, hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltan ve onkogenik/direnç alternatif sinyal yollarının aktivasyonunu artırdığı hücre tarafından geliştirilen direnç mekanizmaları yenilikçi anti-kanser kombinasyonlarının ve yeni anti-neoplastik ilaçların bulunması gerekli kılmıştır (Pereira ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2017; Yao ve ark., 2017). Plazma ve hücre içinde tedavi edici ilaç konsantrasyonlarına ulaşmak için verilen yüksek konsantrasyonda

ilaç veya ilaç kombinasyonları yüksek toksisiteye neden olmakta, birçok hasta kanserden değil kemoterapi ve radyoterapi yan etkilerinden hayatını kaybetmektedir (O'Brien ve ark., 2006). Günümüzde birçok klinisyen ve araştırmacı doğal olarak elde edilen yüksek aktiviteye ancak düşük toksisiteye sahip olan anti-neoplastik ilaçlara yönelmektedir.

Yağ asitlerinin metabolizması ve L-karnitin

Yağ asidi oksidasyonu (YAO), YA moleküllerinin mitokondride asetil-CoA'ya metabolize olduğu biyokimyasal bir süreçtir. Asetil CoA, solunum zincirinde elektron verici olarak görev alan nikotinamid adenin dinükleotit (NADH₂) ve flavin adenin dinükleotit (FADH₂)'nin üretimi ile birlikte sitrik asit döngüsüne girer. Bunun sonucunda da YAO ile hücre için enerji üretimi sağlanmış olur (Wu ve ark., 2015; Qu ve ark., 2016).

YA'lerinin metabolizması YAO, ko-faktör olan karnitine ihtiyaç duyar. LK (4-trimetil-amino-3-hidroksibütirik asit) besin yoluyla veya vücutta böbrekte, karaciğerde ve beyinde lizin ve metionin aminoasitleri kullanılarak endojen olarak sentezlenir (Wu ve ark., 2015; Shao ve ark., 2016). Günde 15 mg kadar LK vücutta üretilirken, besinler ile dengeli bir beslenmede günde ortalama 30 mg alınır. Vücuttaki sabit karnitin miktarı 20-25 g'dır. LK, en fazla kırmızı ette bulunur. 100 g biftekte veya bonfilede 80 mg LK vardır. LK üretemeyen diğer hücreler, hücre zarı üzerinde bulunan aktif bir karnitin taşıma sistemi vasıtasıyla plazmadan alım yoluyla besinden gelen veya vücutta üretilen LK'yı kullanabilir (Wu ve ark., 2015; Qu ve ark., 2016).

Karnitin Palmitoil Transferaz (CPT)-1 enziminin uzun zincirli açıl-KoA'yı karnitin ile bağlaması sonucunda CACT ile sitozolden mitokondri matriksine taşınan uzun zincirli açıl karnitin oluşur (Wu ve ark., 2015; Qu ve ark., 2016). Mitokondride uzun zincirli açıl karnitin CPT-2 enzimi tarafından karnitinden ayrılarak tekrardan uzun zincirli açıl-KoA'ya dönüştürülür ve asetil-KoA oluşturmak üzere birden fazla oksidasyon turuna girer (Wu ve ark., 2015; Qu ve ark., 2016).

Yağ asitlerinin metabolizması ile L-karnitinin kanser metabolizması ilişkisi

YAO'nun, karbonhidratlar dışında (Aerobik glikoliz ve normoksik koşullar altında yüksek bir glikoliz oranı görülen Warburg etkisi) kanser hücre

çoğalmasını, büyümesini ve hayatta kalmayı (direnci) destekleyen önemli bir yol olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Wu ve ark., 2015; Shao ve ark., 2016; Pucci ve ark., 2016; Deep ve Schlaepfer, 2016). YAO, kanser hücresi sağkalımı için ATP formunda enerji sağlamasının yanı sıra, kanser hücreleri tarafından oksidatif strese karşı koymak için redoks gücünü sağlayan sitozolik indirgeyici güç olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfatı (NADPH₂) sağlar (Wu ve ark., 2015). YAO, CPT ekspresyonlarını da artırarak tümör kemorezistansında da etkilidir (Wu, 2015). Kanser hücrelerinin, glikoz tüketimi ve hipoksi (oksijensiz ortam) ile karakterize metabolik stress koşullarını aşmasını sağlar (Wu ve ark., 2015). CPT-1'in aynı zamanda uzun zincirli yağ açıl KoA, palmitoil KoA, seramid gibi hücreyi apoptoza götüren sitotoksik yağların işlevini engellediği de gösterilmiştir (Wu ve ark., 2015). Bcl-2'nin CPT-1 üzerinden apoptozu inhibe ettiği de saptanmıştır (Wu ve ark., 2015). Bunun sonucunda, YA'lerinin mitokondri içine girerek okside olamaması ile sonuçlanan CPT-1 enziminin engellenmesi ile LK seviyelerinin düşürülmesini hedef alan tedavi modelleri tercih edilmeye başlanmıştır (Wu ve ark., 2015; Shao ve ark., 2016; Pucci ve ark., 2016; Deep ve Schlaepfer, 2016; Chen ve ark., 2017).

LK'nın tek başına uygulandığı bazı kanser tiplerinde apoptoz aracılı anti-proliferatif etki gösterdiği ve birlikte kullanıldığı bazı kanser ilaçlarının ise etkilerini artırdığına (sinerjistik/aditif etki) dair çalışmalar bulunmakla birlikte, tam tersine kansere neden olduğuna ve birlikte kullanıldığı kanser ilaçlarının veya radyoterapi gibi farklı tedavi modellerinin etkisini azalttığına dair de birçok çalışma bulunmaktadır (Park ve ark., 2012; Fan ve ark., 2009; Roscilli ve ark., 2013; Huang ve ark., 2016; Ibrahim ve ark., 2014; Tas ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2015; Rogalidou ve ark., 2010; Thomadaki ve ark., 2008). Örneğin Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karnitin TRAIL ile birlikte kullanımının TRAIL'e dirençli kanser hücrelerini (akciğer kanseri, kolon karsinoma ve meme karsinoma) Bax ekspresyonlarını artırarak, TRAIL tarafından indüklenen hücre ölümüne duyarlı hale getirdiği saptanmıştır (Park ve ark., 2012). Aynı çalışmada LK'nın tek başına da Bax seviyelerini artırdığı da gösterilmiştir (Park ve ark., 2012).

Fan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, LK'nın karaciğer kanserinde Fas ligand aracılı apoptozu indüklediği ve Bcl-2 ekspresyonunu da azalttığı saptanmıştır (Fan ve ark., 2009). Fas ve arkadaşları, bu inhibisyon mekanizmasını, LK uygulamasının bu hücrelerde hem ekstresek hem de intrensek apoptotik yolları kullanarak yaptığı şeklinde sonuca bağlamışlardır (Fan ve ark., 2009). Roscilli ve arkadaşları, LK ve kurkumini tek başına ve kombine ederek kolon kanser hücreleri üzerinde uygulamışlar ve sinergistik etki saptayarak, ilerlemiş adenoma lezyonlarının gelişimini tamamiyle durduğunu saptamışlardır (Roscilli ve ark., 2013). Huang ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü LK ile proteazom inhibitörü bortezomid birlikte hepatoma hücreleri üzerine kullanılmış ve ikisinin birlikte sinergistik inhibisyon etkisi gösterdiğini *in vitro* ve *in vivo*da belirlemişlerdir (Huang ve ark., 2016).

Bu çalışmaların aksine, İbrahim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, LK'nın tamoksifen ile birlikte uygulanmasının Ehrlich asit karsinoma taşıyan farelerin ömrünü uzattığı, ancak tamoksifenin anti-tümör etkisini de apoptozu engellemek suretiyle azalttığını saptamıştır (İbrahim ve ark., 2014). Tas ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada LK'nın, kolonik mukoza hücrelerini abdominopelvik radyoterapi etkilerinden koruduğu saptanmıştır (Tas ve ark., 2016). Zhu ve arkadaşları ise kanserde yaygın olarak kullanılan siklofosfamidin erkek germ hücreleri üzerine toksik etkisini araştırmış ve LK kullanımının apoptoz inhibisyonu ve otofaji modülasyonu ile siklofosfamidin etkisini azalttığını saptamıştır. Zhu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma kanser üzerine olmasa da kanser üzerine yapılan çalışmalardaki anti-apoptotik etkiyi destekler niteliktedir (Zhu ve ark., 2015). Weinheirt ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, uzun süre uygulanan LK'nın dönüştüğü trimetilamin-N-oksit (TMAO) metaboliti üzerinden kansere neden olabileceği belirtilmiştir (Weinheirt ve ark., 2017).

LK ile de lösemi kanser tipinde yapılan çalışmalar çoğunlukla AML ve diğer lösemi tiplerinde olup, KML ile ilgili inhibitör etkisi çok az sayıdaki çalışmada saptanmıştır (Wu ve ark., 2015; Rogalidou ve ark., 2010; Thomadaki ve ark., 2008). Bunlardan Thomadaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LK, tek başına ve dinükleer bakır (II) kompleksi ile birlikte AML ve KML hücrelerine uygulanmış ve bu uygulama ayrıca bakır klorid

dihidrat ile de karşılaştırılmıştır (Thomadaki ve ark., 2008). Bu çalışmada, her iki hücre soyunda tek başına uygulanan LK'ya ve bakır klorid dihidrata göre farklı mekanizmalarla gerçekleşen uygulanan konsantrasyona bağlı değişen artmış inhibisyon etkisi görülmüştür: AML hücrelerinin çoğalma etkinliğinin azaldığı ve KML hücrelerinin ise nekrotik görünümünün arttığı saptanmıştır (Thomadaki ve ark., 2008). Rogalidou ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, terapi öncesi ve sonrasında çeşitli zamanlarda açıl karnitin seviyelerine bakılmış akut lösemilerde, çocuklarda karnitin seviyelerinde düşüş saptanmıştır ve kemoterapi esnasında karnitin takviyesi yapılmasının uygun olacağı görüşüne varılmıştır (Rogalidou ve ark., 2010). Wu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, AML hücrelerinde karnitin taşıyıcısı olan CPT-2 aşırı eksprese edildiği ve geninin susturulmasının AML hücrelerinin büyümesini ve canlılığını azalttığı saptanmıştır (Huang ve ark., 1998)

Sonuç

Bu derleme çalışmasında, LK'nın gıda takviyesi olarak alınırken veya zayıflamak için kullanılırken veya tek başına ve/veya çoklu kanser tedavilerinde adjuvant terapi ajanı olarak kullanılırken, plazma konsantrasyon seviyeleri, apoptotik ve anti-apoptotik etkileri ile kanserojen olabilen metabolitleri göz önüne alınarak, kanser oluşturma riskine karşı dikkatli olunması gerektiği sonucuna varıldı.

Çıkar Çatışması

Maddi ve manevi hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

[1] Chen, Y., Wang, Y., Huang, Y., Zeng, H., Hu, B., Guan, L., Zhang, H., Yu, A.M., Johnson, C.H., Gonzalez, F.J., Huang, M., Bi, H., (2017). PPAR α regulates tumor cell proliferation and senescence via a novel target gene carnitine palmitoyltransferase1C. *Carcinogenesis*, 38(4): 474-483.

[2] Deep, G., Schlaepfer, I.R., (2016). Aberrant Lipid Metabolism Promotes Prostate Cancer: Role in Cell Survival under Hypoxia and Extracellular Vesicles Biogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), pii: E1061.

[3] Deininger, M.W., Goldman, J.M., Melo, J.V., (2000). The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 96(10): 3343-56.

- [4] Fan, J.P., Kim, H.S., Han, G.D., (2009). Induction of apoptosis by L-carnitine through regulation of two main pathways in Hepa1c1c 7 cells. *Amino Acids*, 36(2): 365-72.
- [5] Huang, H., Liu, N., Yang, C., Liao, S., Guo, H., Zhao, K., Li, X., Liu, S., Guan, L., Liu, C., Xu, L., Zhang, C., Song, W., Li, B., Tang, P., Dou, Q.P., Liu, J., (2012). HDAC inhibitor L-carnitine and proteasome inhibitor bortezomib synergistically exert anti-tumor activity in vitro and in vivo. *PLoS One*, 7(12): e52576.
- [6] Huang, Y., Tan, A., Shen, Y., Lu, J., (1998). Scavenging effect of total flavonoids of *lyceum barbarum* L on active oxygen radicals and inhibitory effects on heat output from L1210 cells. *Wei Sheng Yan Jiu*, 27(2): 109-11, 115.
- [7] Ibrahim A.B., Mansour H.H., Shouman S.A., Eissa A.A., Abu El Nour S.M., (2014). Modulatory effects of L-carnitine on tamoxifen toxicity and oncolytic activity: in vivo study. *Human & Experimental Toxicology*, 33(9): 968-79.
- [8] Lee, J.Y., Lee, S.M., Yoon, H.K., Kim, K.H., Choi, M.Y., Lee, W., (2017). A case of synchronous multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Blood Research*, 52(3): 219-221.
- [9] O'Brien, M.E., Borthwick, A., Rigg, A., Leary, A., Assersohn, L., Last, K., Tan, S., Milan, S., Tait, D., Smith, I.E., (2006). Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *British Journal of Cancer*, 95(12): 1632-6.
- [10] Park, S.J., Park, S.H., Kim, J.O., Kim, J.H., Park, S.J., Hwang, J.J., Jin, D.H., Jeong, S.Y., Lee, S.J, Kim, J.C., Kim, I., Cho, D.H., (2001). Carnitine sensitizes TRAIL-resistant cancer cells to TRAIL-induced apoptotic cell death through the up-regulation of Bax. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 428(1): 185-90.
- [11] Pereira, WO, De Carvalho, DD, Zenteno, ME, Ribeiro, BF, Jacysyn, JF, Sardinha, LR, Zanichelli, MA, Hamerschlak, N, Jones, GE, Pagnano, KB, Castro, FA, Calle, Y, Amarante-Mendes, G.P., (2017). BCR-ABL1-induced downregulation of WASP in chronic myeloid leukemia involves epigenetic modification and contributes to malignancy. *Cell Death Disease*, 8(10): e3114.

- [12] Pucci, S., Zonetti, M.J., Fisco, T., Polidoro, C., Bocchinfuso, G., Palleschi, A., Novelli, G., Spagnoli, L.G., Mazzarelli, P., (2016). Carnitine palmitoyl transferase-1A (CPT1A): a new tumor specific target in human breast cancer. *Oncotarget*, 7(15): 19982-96.
- [13] Qu, Q., Zeng, F., Liu, X., Wang, Q.J., Deng, F., (2016). Fatty acid oxidation and carnitine palmitoyltransferase I: emerging therapeutic targets in cancer. *Cell Death Disease*, 19(7): e2226.
- [14] Rogalidou, M., Evangeliou, A., Stiakaki, E., Giahnakis, E., Kalmanti, M., (2010). Serum carnitine levels in childhood leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 32(2): e61-9.
- [15] Roscilli G., Marra E., Mori F., Di Napoli A., Mancini R., Serlupi-Crescenzi O., Virmani A., Aurisicchio L., Ciliberto G., (2013). Carnitines slow down tumor development of colon cancer in the DMH-chemical carcinogenesis mouse model. *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(7): 1665-73.
- [16] Shao, H., Mohamed, E.M., Xu, G.G., Waters, M., Jing, K., Ma, Y., Zhang, Y., Spiegel, S., Idowu, M.O., Fang, X., (2016). Carnitine palmitoyltransferase 1A functions to repress FoxO transcription factors to allow cell cycle progression in ovarian cancer. *Oncotarget*, 7(4): 3832-46.
- [17] Tas, S., Ozkan, O. F., Cikman, O., Kiraz, A., Akgun, Y., Karaayvaz, M., (2016). L-carnitine has a protective effect on the colonic mucosa during abdominopelvic radiotherapy in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(9): 615-620.
- [18] Thomadaki, H., Karaliota, A., Litos, C., Scorilas, A., (2008). Enhanced concentration-dependent cytotoxic effect of the dinuclear copper(II) complex of L-carnitine $Cu_2(L\text{-carnitine})_2Cl_2(H_2O)_2Cl_2$, compared to L-carnitine or copper chloride dihydrate, in human leukemic cell lines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13): 3713-9.
- [19] Weinert, C.H., Empl, M.T., Krüger, R., Frommherz, L., Egert, B., Steinberg, P., Kulling, S.E., (2017). The influence of a chronic L-carnitine administration on the plasma metabolome of male Fischer 344 rats. *Molecular Nutrition Food Research*, 61(5).

- [20] Wu, Y., Hurren, R., MacLean, N., Gronda, M., Jitkova, Y., Sukhai, M.A., Minden, M.D., Schimmer, A.D., (2015). Carnitine transporter CT2 (SLC22A16) is over-expressed in acute myeloid leukemia (AML) and target knockdown reduces growth and viability of AML cells. *Apoptosis*, 20(8): 1099-108.
- [21] Yao, R., Heinrich, M., Weckerle, C.S., (2017). The genus *Lycium* as food and medicine: A botanical, ethnobotanical and historical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 212: 50-66.
- [22] Zhang, X.J., Yu, H.Y., Cai, Y.J., Ke, M., (2017). *Lycium barbarum* polysaccharides inhibit proliferation and migration of bladder cancer cell lines BIU87 by suppressing Pi3K/AKT pathway. *Oncotarget*, 8(4): 5936-5942.
- [23] Zhu, B., Zheng, Y.F., Zhang, Y.Y., Cao, Y.S., Zhang, L., Li, X.G., Liu, T., Jiao, Z.Z., Wang, Q., Zhao, Z.G., (2015). Protective effect of L-carnitine in cyclophosphamide-induced germ cell apoptosis. *Journal of Zhejiang University Science B*, 16(9): 780-7.