DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2017; 31 (1): 67 - 72
http://www.fusabil.org

# Kanser Hücrelerinin Metabolik İhtiyaçları ve Bağımlılıkları

**Mehmet Ali KISAÇAM**
**Penbe Sema TEMİZER OZAN**

Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Kanser, hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirdikleri, çok basamaklı bir süreçtir. Kanserli hücrelerin gelişmesi için hücrelerde sinyalizasyon, apoptozis ve sınırlı bölünme mekanizmalarının bozulması gerekmektedir. Normal hücreler dinlenme safhasında sadece enerji üretirken prolifere olan hücreler enerji üretiminin yanında makro molekülleri sentezlemeli ve hücresel redoks dengesini korumalıdırlar. Kanser hücreleri, atipik metabolik özellik gösterir. Hızlı prolifere olan tümörler, bir molekül glikozdan elde edilecek ATP miktarının çok az olmasına rağmen glikozu aerobik ortamda laktata dönüştürmektedir. Kanser hücrelerinin bu özelliği "Warburg Etkisi" olarak adlandırılmaktadır. Bu etki artmış glikoz alımı sayesinde nükleozitlerin ve aminoasitlerin üretimine katkıda bulunmakta ve enerji üretimi için hızlı bir yol oluşturmaktadır. Glikozun artan alımı ve tercihi katabolizmasının laktat yönünde olmasının biyokütle birikimini desteklemeye ve prolifere olan hücrelerde redoks dengenin korunmasına yönelik olduğu ileri sürülmektedir. Glikoz metabolizmasının bu şekilde yönlendirilmesi, glikozun spesifik membran ve laktat taşıyıcıları ile glikolitik yolağın çoğu ara ürününün aşırı ekspresyonuyla, aynı zamanda glikozun laktata dönüşmesinde görev alan sorumlu enzimlerin de artışı ile sağlanmaktadır. Glikolizis çeşitli glikolitik ara ürünlerinin substrat olarak görev yaptığı diğer birçok metabolik yolakla bağlantılıdır. Yüksek glikoz alımında glikolitik yolaktan dallanmış biyosentetik ara yollara glikolitik metabolitlerin akışı önemli ölçüde artmaktadır. Bu derlemenin amacını kanser hücrelerinin sahip olduğu metabolik özelliklerin ortaya konarak tedavide hedef alınabilecek ara ürünlerin ve metabolitlerin açıklanması oluşturmaktadır.

***Anahtar Kelimeler:*** *Kanser, warburg etkisi, glikolizis*

## Metabolic Requirements and Dependence of Cancer Cells

Cancer is a multistep disease leading normal cells to proliferate excessively in a timeless manner and to switch their metabolic activity. Corrupted signalling, apoptosis, and limited cell division is required for cancer cell growth. Normal resting cells should produce only ATP whereas proliferating cells should synthesize not only ATP but also macromolecules and protect cellular redox balance. It has been reported that cancer cells indicate atypical metabolic properties. Altough only a little ATP is obtained from the conversion of glucose to lactate, rapidly proliferating tumors convert glucose to lactate even in aerobic conditions. This feature of cancer cells are named as "Warburg effect". Enhanced glucose intake due to these effects contribute to the production of amino acids and nucleosides and quickly create a path for energy production. Increased intake of glucose and its preferred catabolism to lactate have been suggested to support biomass generation and to protect redox balance in proliferating cells. Branched glucose metabolism is provided with overexpression of glucose spesific membrane and lactate transporters moreover it is provided with expression of the enzymes which responsible for the conversion of glucose to lactate. Glycolysis is related to many pathways in which it serves as a substrate of various glycolytic intermediates. The flow of glycolytic metabolites to glycolysis diverted pathways increase significantly in high glucose intake. The aim of this review is to determine potential target for cancer treatment by assessing metabolic feature of cancer cells.

***Key Words:*** *Cancer, warburg effect, glycolysis*

**Geliş Tarihi :** 27.09.2016
**Kabul Tarihi :** 16.02.2017

**Yazışma Adresi**
**Correspondence**

**Mehmet Ali KISAÇAM**
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

mkisacam@firat.edu.tr

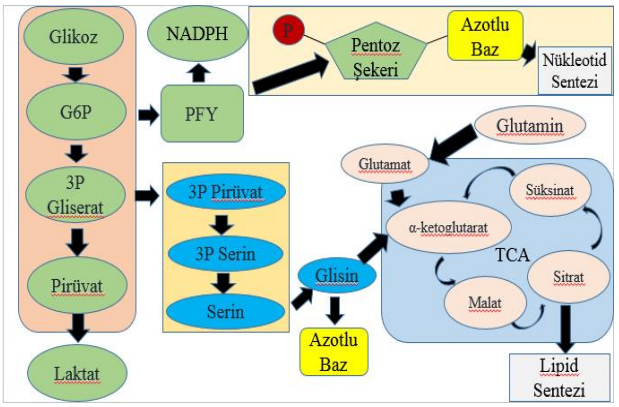
## 1.Giriş

Kanser, hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirdikleri, çok basamaklı bir süreçtir. Bu değişiklikler hücre çoğalmasını ve ömrünü, komşu hücrelerle ilişkileri ve immun sistemden kaçma kapasitesini kontrol eden mekanizmaların modifikasyonları sonucu ortaya çıkar. Kanserli hücrenin gelişmesi için üç ana kural ihlal edilmelidir. Bu kurallardan ilki, hücrelerin sadece uygun sinyal ile bölünmeleridir. Bu kuralın ihlali, hücrelerin bir hormon ya da büyüme faktörü ile uyarıldığında normal olarak aktif hale geçen devrelerin, bir daha kapanmamasıyla olmaktadır. Bir diğer kural, hücrelerin anormal koşullarla karşılaştığında, hasarlı olan genlerin DNA replikasyonunu başlatmak yerine apoptozisi aktif hale getirmeleridir. Apoptozisden kaçmak için hücrelerin normalde aşırı hücre bölünmesini engelleyen mekanizmaları önlemesi gerekmektedir. Bu mekanizmalar iki önemli gen tarafından düzenlenmektedir. Bu genler Retinoblastoma ve TP53 genleridir. Bu iki mekanizma mutasyonla etkisiz hale geldiğinde hücreler sadece bölünmez,

bununla birlikte apoptozisten de kaçarlar ve böylece tümöral doku oluşumu başlamaktadır. Sonuncusu ise normal hücrelerin sınırlı bölünmesiyle ilgilidir. Normal hücreler kromozomların ucunda bulunan telomerler nedeniyle belirlenmiş sayıda bölünmektedir. Telomerler, bölünmeyle uzaklaşan DNA tekrarlarından oluşur. Tekrarlar bittiğinde hücre bölünme özelliğini yitirmiş yaşlı hücre halini alır. Kanserli hücrede telomeraz enzimi kromozoma yeni tekrarlar ekleyerek bölünme özelliğinin ortadan kalkmamasını sağlar ve hücre programlandığından çok daha uzun bir süre boyunca bölünür (1, 2).

## 2. GLİKOLİZİS

Dinlenme safhasındaki normal hücrelerin metabolik programları, homeostatik dengelerini ATP üretimi ile karşılamaya yöneliktir. Buna karşın prolifere olan hücreler sadece hücre replikasyonu için yeterli enerjiyi üretmemeli, bununla birlikte makro moleküllerin biyosentez ihtiyacını karşılamalı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine cevap olarak hücresel redoks dengesini korumalıdır. Tümör hücrelerinin büyümesi ve devamlılığı metabolik çözümlere önemli ölçüde bağlıdır. Bu proliferatif çözümler primer olarak glikoz ve glutaminden sağlanır (3-6). Kanser hücresi, büyüme ve proliferasyon ihtiyaçlarını karşılayabilmek için hücresel metabolizmayı yeniden düzenlemek zorundadır. Çoğu metabolik değişiklik, büyük ölçüde normal prolifere olan hücrelerle aynı olmasına rağmen, kanser hücrelerinde genetik lezyonlar ve tümör mikro çevresi gibi genetik olmayan faktörlerin kombinasyonu sonucu, anormal şekilde artar (3, 5). Kanser hücrelerinin atipik metabolik özellik gösterebilecekleri, Otto Warburg'un 20. Yüzyılın ilk yarılarında yaptığı öncü çalışmalar sonucu anlaşılmıştır (3, 7). Normal hücreler oksijen varlığında glikozu, pirüvata glikolizis yoluyla parçalar ve daha sonra oluşan pirüvatın büyük çoğunluğunu oksidatif fosforilasyon yoluyla mitokondride tamamen okside edip $CO_2$'e dönüştürür. Anaerobik koşullarda ise, normal hücreler glikolitik pirüvatı mitokondrial oksidasyona yönlendirmeyip, onun yerine büyük ölçüde laktata indirger (8). Warburg'un çalışmasından köken alan temel paradigma normal hücrelerin aksine, hızlı prolifere olan tümörlerin, bu işlem sonucu üretilen 1 molekül glikozdan elde edilen ATP miktarının çok az olmasına rağmen glikozu aerobik ortamda laktata dönüştürmesidir (Şekil 1). Görünürde mantığa aykırı gelen bu fenomen, "WARBURG ETKİSİ" ya da "AEROBİK GLİKOLİZİS" olarak adlandırılır (3, 8). Tümör hücrelerinde bulunan çoğu metabolik yolak arasında anahtar rolü, bahsi geçen Warburg Etkisi oynar (9). Kanser hücrelerinin bu görünürde zarar verici davranışları aslında, prolifere olan hücrelerin geçici veya kalıcı hipoksik şartlara duyarsız olmalarını sağladığından hayatta kalma avantajı oluşturmaktadır. Ayrıca kanser dokularında meydana gelen artmış glikoz alımı sayesinde nükleozidlerin ve aminoasitlerin üretimine katkıda bulunmakta ve enerji üretimi için çok hızlı bir yol oluşturmaktadır (9, 10). Dahası laktat bu süreçte sadece atık ürün değil, aksine hücre göçünü, yeni damar ağlanmasını, immun sistemden kaçışı ve radyoaktif direnci geliştirerek tümör invazyonunu arttıran bir ajan olarak rol oynamaktadır (10, 11). Glikoz katabolizması, değişmiş kanser metabolizmasına atfedilmiş belirleyici marker olmasına rağmen, bu metabolizmadaki değişikliğin tek başına hücre büyümesinin metabolik ihtiyaçlarını karşıladığı söylenemez. Son yıllarda glutaminin, proliferasyonda önemli ölçüde enerji sağlayan kritik besin olduğu anlaşılmıştır. Glikoz ve glutaminin tümorogenezis sırasında nasıl ağlanma yaptığıyla ilgili çalışmalar kanser tedavisinin, bu belirteçlere yapılacak müdahaleyle mümkün olabileceği konusunda iyimser bir tavır doğurmuştur. Buna rağmen, normal prolifere olan hücreler de aynı metabolik ihtiyaçları ve adaptasyonları kullandığından, hedef tümör teropatik bakış açısının kurulmasının zor olduğu söylenebilir.




**Şekil 1.** Glikolizis, PFY, serin ve glisin metabolizması, glutamin.

Çoğu proliferatif hücre, glikozu daha fazla getirisi olan ve dinlenme aşamasında olan hücrelerin kullandığı oksidatif fosforilasyon yerine, aerobik glikolizis (Warburg Etkisi) ile metabolize etmektedir (4). Başlangıçtaki yanılgı, prolifere olan hücrelerin mitokondrial bozukluklara sahip olduğu ve bu yüzden fermantatif glikoz metabolizmasını enerji ihtiyaçlarını karşılamak için kullandıkları yönündeydi. Buna rağmen, mitokondrial solunumun çoğu prolifere olan hücrede devam ettiği ve sonuçta primer ATP kaynağı olarak rolünü sürdürdüğü gösterilmiştir (3, 8, 12). Bunun aksine, glikozun artan alımı ve tercihi katabolizmasının laktat yönünde olmasının biyokütle birikimini desteklemeye ve prolifere olan hücrelerde redoks dengenin korunmasına yönelik olduğu ileri sürülmüştür (3, 10).

Glikoz metabolizmasının bu şekilde yönlendirilmesi, glikozun spesifik membran (GLUTs) ve laktat taşıyıcıları (MCTs) ile glikolitik yolağın çoğu efektörünün aşırı ekspresyonuyla, aynı zamanda glikozun laktata dönüşmesinde görev alan sorumlu enzimlerin de artışı ile sağlanmaktadır (9).

### 2.1. Glikoz taşıyıcıları (GLUTs)

GLUTs, hidrofobik hücre membranları üzerinden glikozun transportunu düzenleyen protein ailesini oluşturmaktadır. Bugüne kadar, aynı yapısal özellikleri gösteren fakat farklı hücresel yerleşimli ve kinetik özellikli, glikoz ile diğer heksozlara farklı affiniteli GLUT genlerinin 14 izoformu tanımlanmıştır (9). Farklı GLUT'ların, kanser tiplerinin büyük bir kısmında aşırı eksprese olduğu ve bu ekspresyon düzeylerinin sıklıkla tümörün metastazik potansiyeli ve kötü prognozu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (13).

### 2.2. Hekzokinaz (HK)

Glikolizisin ilk basamağı hekzokinaz tarafından katalizlenmekte ve glikoz-6-fosfat ile sonuçlanan glikoza ATP'den elde edilen bir fosfat grubunun transferini içermektedir. Hekzokinazın izoformu HK2'nin, tümör hücrelerinin glikolitik metabolizmasını yeniden düzenlemede iki önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İlki, HK2'nin artışının glikolizis oranlarındaki artış ile sonuçlanmasıdır. Diğer rolü ise HK2'nin bir kompleks içerisinde dış mitokondrial membran üzerindeki, voltaj bağımlı anyon kanalları ile ilişkisiyle mitokondriden sitokrom c salınmasını engelleyerek apoptozisin inhibe edilmesine katkıda bulunmasıdır (9). Dahası, mitokondriye bağlı HK2 ürün inhibisyonuna duyarsızdır ve böylece glikozun fosforilasyonu için yeni sentezlenen ATP'ye tercihi erişim kazanır (14).

### 2.3. Fosfofruktokinaz (PFK)

Fosfofruktokinaz 1 (PFK1), glikolizisin en kritik basamaklarından biri olan fruktoz-6-fosfat ve ATP'nin fruktoz-1,6- bifosfat ve ADP'ye dönüşümünü katalizlemektedir. PFK1 aktivitesi, üretimi fosfofruktokinaz 2 tarafından düzenlenen allosterik aktivatörü olan fruktoz-2,6-bifosfat tarafından arttırılmaktadır. Fosfofruktokinaz 2'nin, kinaz ve fosfataz olarak ikili fonksiyonu olduğundan fruktoz-2,6-bifosfataz (PFK2/FBPase) olarak da isimlendirilmektedir (9). PFK2/FBPaz ailesine ait 4 izoenzim arasından PFKFB3, HIF1α düzenlemesi altındaki hipoksik tümörlerde aşırı eksprese olmakta ve kinaz aktivitesindeki artış sayesinde, bu tümörlerde glikolitik aktivitedeki artışa katkıda bulunmaktadır (10, 15).

### 2.4. Fosfogliserat Mutaz (PGM)

Fosfogliserat mutaz (PGM), 3-fosfogliseratın 2-fosfogliserata geri dönüşümlü değişimini katalizlemektedir. Memelilerde, iki kas (PGM-MM), iki beyin (PGM-BB) monomeri içeren iki homodimer ya da heterodimer olarak (PGM-MB) bulunmaktadır. Homodimerlerden bir tanesi, PGM-BB insanlarda PGM1 olarak da isimlendirilmektedir. PGM1'in genellikle insan kanser dokularında regülasyonunun arttığı fakat kanser hücre metabolizmasındaki rolünün tam olarak bilinmediği rapor edilmiştir (9).

### 2.5. Enolaz

Enolaz, 2-fosfogliseratın 2-fosfoenolpiruvata dönüştürülmesinden sorumlu glikolitik enzimdir. α-enolaz izoformun (ENO1) artmış ekspresiyonu çoğu tümörde tespit edilmiş ve son zamanlarda Muller ve ark. Enolazı anti-kanser hedef olarak tayin etmişlerdir (9).

### 2.6. Pirüvat Kinaz (PK)

Piruvat kinaz (PK), piruvat ve ATP sentezi için fosfat grubunun fosfoenolpiruvattan ADP'ye transferini içeren glikolizisin final hız sınırlayıcı basamağını katalizler. PKM2 izoformu yüksek aktiviteli tetramerik ve düşük aktiviteli dimerik formda bulunabilir. Dahası, glikolitik ara ürün fruktoz-1,6-bifosfat ve doğal aminoasit olan serin PKM2'nin allosterik aktivitörleridir. Az aktif olan PKM2'nin dimerik formu glikolizis oranlarında bir düşüşe neden olur ve çoğu tümör hücresinde PKM2'nin düzenlenmesinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum tümör hücrelerindeki laktat üretim oranına bakılarak paradoks olarak görülebilmektedir, fakat dimerik PKM2, kendi reaksiyonu üstündeki bütün glikolitik ara ürünlerin birikmesine neden olabilmekte, böylece sentetik anabolik süreç aynı zamanda enerji üretimi için metabolik öncüleri ulaşılabilir kılmaktadır (9, 16).

### 2.7. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Piruvatın laktata reversibl dönüşümünü eşzamanlı olarak kofaktör NAD'nin $NAD^+$'ye oksidasyonu ile katalizleyen en önemli glikolitik hedeflerden biri laktat dehidrogenaz (LDH) enzimidir. İnsan izoformu LDH-A ya da LDH5 dört A alt ünitesinden (LDH-A4) oluşmakta ve en fazla karaciğer ile kas dokusunda eksprese olmaktadır. Literatürdeki bulgular, invazif glikolitik kanserlerde aşırı regüle olan LDH-A'nın hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığını, düşük oksijen konsantrasyonlu ortamlarda dahi tümörün hayatta kalmasını sağladığını göstermektedir (9).

Glikolizis, tek bir glikozun alımı ve onun çok basamaklı bir süreç sonunda tek bir sonuca (piruvata) dönüştürüldüğü metabolik bir sonuç değil, aksine glikolizis karbon metabolizmasının önemli bir yoludur, özellikle hücresel yapıtaşlarının "de novo sentezi" ile ilişkilidir. Çeşitli glikolitik ara ürünlerinin substrat olarak görev yaptığı diğer birçok metabolik yolakla bağlantılıdır (17). Yüksek glikoz alımında glikolitik yolakta dallanmış biyosentetik ara yollara glikolitik metabolitlerin akışı önemli ölçüde artmaktadır. Örneğin; fruktoz-6-fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat, nükleotid biyosentezinde kritik ara ürün olan riboz-5-fosfat (R5P) ile sonuçlanan pentoz fosfat yolunun (PFY) non oksidatif koluna taşınmış olabilir (3).

## 3. PENTOZ FOSFAT YOLAĞI

Heksoz monofosfat şantı ya da fosfoglukonat yolu olarak da bilinen PFY, hekzokinaz tarafından katalizlenen birincil substrat olarak glikoz-6-fosfatı (G6P)

tüketen glikolizisin ilk basamağından dallanmaktadır (17). Eritrositlerde, PFY büyük bir ROS temizleyicisi olan indirgenmiş GSH'ın üretimi için gerekli olan NADPH'ın önemli bir kaynağıdır (Şekil 1). Bu yüzden zayıflatılmış PFY aktivitesi, eritrositleri PFY ile ilişkili olan oksidan ve ürünlere daha yatkın hale getirmektedir (18). Otto Warburg, 1930'larda PFY'nin ilk basamağı olan glikoz-6-fosfatın oksidasyonu için $NADP^+$'nin gerekli olduğunu keşfetmiştir. Ardından Frank Dickens ve arkadaşları 1950'lerde PFY yolağını tamamen aydınlatmıştır. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, temel fonksiyon olan fosfopentozların ve ribonükleotidlerin üretimine ek olarak, PFY yolağının NADPH'ın temel kaynağı olduğu ve hücresel redoks dengede esas rol oynadığı görülmüştür (Şekil 1). PFY iki faz veya kol içerir; Oksidatif kol ve nonoksidatif kol. NADPH ve ribonükleotid üreten oksidatif kol 3 geri dönüşümsüz reaksiyona sahiptir. İlk reaksiyonda G6P, G6PDH tarafından NADPH ve daha sonra 6-fosfoglukonolaktanaz (6PGL) tarafından 6- fosfoglukanata hidrolize olan 6-fosfoglukanolaktona dehidrojene edilmektedir. Üçüncü reaksiyon 6-fosfoglukonat dehidrogenaz tarafından 6-fosfoglukonatın ikinci bir NADPH ve daha sonra riboz-5-fosfata dönüştürülen ribuloz-5-fosfat (Ru5P) oluşturmak için oksidatif dekarboksilasyondur. Non-oksidatif kol fruktoz-6-fosfat (F6P) ve gliseraldehit-3-fosfat (G3P) gibi pentoz fosfatlara ve daha sonra tersine dönüşebilen ek glikolitik ara ürünlerin alındığı geriye dönüşümlü reaksiyonlar serisinden oluşmaktadır (17).

Hızlı bölünen hücrelerde DNA ile ilişkili olan Pentoz Fosfatların çoğu PFY'den köken almaktadır. Böylece PFY hem oksidatif koldaki G6P hem de nonoksidatif koldaki F6P ve G3P'nin üretimine doğru aktarılır. Bu yüzden PFY'nin farklı modları glikozun glikolizisteki akışını ve tersini etkileyebilmektedir (Şekil 1). PFY özellikle kanser hücreleri için önemlidir. Çünkü PFY yalnızca kanser hücrelerinin yüksek oranda nükleik asit sentezini karşılamak için pentoz fosfatları üretmez, bunun yanında hem yağ asitleri sentezi için hem de stres koşulları altında hücrelerin hayatta kalması için gerekli olan NADPH'ı temin eder. R5P ve NADPH üretimi oksidatif strese karşı hücresel savunmaya katkıda bulunmaktadır (17).

## 4. SERİN VE GLİSİN METABOLİZMASI

Pirüvatın alt yolak sonuçlarından biri alanine transamine olmasıyken, glikolitik ara ürün 3-fosfogliserat (3PG) serin biyosentez yolağı akışı üzerinden birçok esansiyel olmayan amino asite karbon iskeleti sağlamaktadır. Dahası, 3PG-kökenli serin fosfolipid sentezini besleyebilmesine rağmen, dihidroksiaseton fosfatın 3-fosfogliserata indirgenmesi etkin bir biçimde hücrelere fosfolipid ve triaçilgliserol biyosentezinde kritik bir substrat sağlamaktadır (Şekil 1). Glikolizisin alt yolağındaki glikoz kökenli pirüvat TCA siklusuna girer ve stoplazmaya taşınması ile "de novo yağ asidi sentezini" besleyen mitokondriyel sitratın üretimine katkıda bulunmaktadır (6). Kanser hücreleri hücre büyümesini ve proliferasyonunu sağlamak için çok özel metabolik yeniden düzenlemeler yapmaktadır (8). Aşırı enerji ihtiyacının yanında kanser hücreleri nükleik asitler, proteinler ve lipitlerin aynı zamanda hücresel redoks düzeyinin korunması için önemli kofaktörlerin içerisinde olduğu yeni hücresel bileşenlerin yapımı için yapı taşlarını biriktirmektedir (9). Glikoz ve glutamin glikolizis ve trikarboksilik asit döngüsünün (TCA) anaplerotik akışı gibi aktif esansiyel akışı korumada kullanılan iki ana kaynaktır. Anabolik yolaklarda serin biyosentetik yolu glikoz dönüşümünde önemli bir dönüm noktası teşkil etmektedir (19). Taşınan serin ve glikolizisin bir dalından köken alan serin, tek karbon metabolizması için karbon ünitelerini temin eden glisine dönüştürülebilmektedir. Proteinlerin, lipidlerin, nükleik asitlerin ve diğer kofaktörlerin sentezi folat bileşenlerinin kimyasal reaksiyonları üzerine kurulu olan karmaşık metabolik ağlanma olan tek karbon metabolizmasını gerektirir. Tek karbon metabolizması diğer metabolik yolaklara transfer olduğu periyodik yolaklara doğru yol almaktadır. Bu metabolik yolakların önemi son zamanlarda antifolat kemoterapisinin kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmasıyla belirlenmiştir. Serin ve glisin; protein, nükleik asit ve lipitler için öncü molekülleri temin etmektedir. Bununla birlikte, serin biyosentezinin düzenlenmesi antioksidan kapasiteyi direkt kontrol etmekte, bu yüzden tümör homeostazın korunmasında etki göstermektedir (20).

De novo serin biyosentezi, glikolizis, çoğu hücre türünde ATP ve enerji sağlar, fakat kanser hücreleri tümör gelişiminde önemli olan glikolizisi anabolizmayı sürdürmek için aşırı derecede kullanmaktadır. Serin biyosentezi bu glikolizis aktarılmış yolaklardan biridir. Glikolitik ara ürün 3-fosfogliserat üç basamaklı enzimatik reaksiyonun sonunda serine dönüştürülmektedir (20). Kanser hücreleri, glikolizisten köken alan 3-fosfogliseratın yaklaşık %10'unu serin öncüsü 3-fosfohidroksipiruvat'a dönüştürmek için fosfogliserat dehidrogenaz (PHGDH) enzimini kullanır (21). Yolaktaki sonraki enzimler 3-fosfohidroksipiruvat'ı serine transaminasyon (PSAT1) ve fosfat ester hidrolizi (PSPH) reaksiyonuyla dönüştürür. Serin biyosentetik reaksiyonlar için önemli bir metabolittir, fakat PHGDH baskılanması dış kaynaklı serin içeren vasatta kültüre edilmiş hücrelerde dahi proliferasyonu inhibe etmektedir (20). Hücre içi serin düzeylerinin kontrolünün yanında serin biyosentez aktivitesinin ek sonuç ve çıktıları, kanserde PHGDH'nin aşırı regülasyonunun gerekliliğine değinmektedir (22). Örneğin; PSAT1 PHGDH'nin ürünü olan 3-fosfohidroksipirüvatı kullanarak glutamatı α-ketoglutarata dönüştürmektedir. α-ketoglutarat, TCA döngüsünü yeniden besleyen ve kanser metabolizmasının devamlılığını sağlayan anaplerotik ara ürünlerden bir tanesidir. Bu yolaklar üzerinden serin sentez yolu, TCA ara ürünlerinin büyük bir iştirakçisidir ve TCA döngüsünün anaplerotik akışının yaklaşık yarısından sorumludur. "De novo serin sentezi" çoğu biyosentetik yol için öncüdür ve buna göre, "de novo serin sentezinin" en önemli yönlerinden biri de serin'in, serin hidroksimetiltransferaz (SHMT) enzimiyle glisine dönüştürülmesidir. Daha önce de belirtildiği gibi glisin,

glutatyonun (GSH), proteinlerin, pürinlerin ve DNA/histon metilasyonunun biyosentezi için gerekli tek karbon havuzunun en önemli kaynaklarındandır (20).

## 5. GLUTAMİN

Glutamin'in diğer amino asitlerle karşılaştırıldığında prolifere olan hücrelerin metabolizmasında benzersiz bir rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir (23, 24). Glutamin insan serumunda en fazla bulunan aminoasittir (3). Yine plazmada en fazla bulunan amino asittir ve çoğu tümör hücresi glutamin'i diğer amino asitlere oranla çok daha yüksek oranlarda tüketmektedir (23). Glutamin normal ve bölünmeyen dokular için non esansiyel bir amino asit olmasına rağmen, çoğu hücrenin çoğalması ve glutamin'e bağımlı olan bazı kanser hücrelerinin canlılığı için esansiyeldir (25). Glutamin metabolizması, kanser hücrelerinin devamlı büyüme ve prolifere olma yeteneğine ATP üretimini, protein, lipit ve nükleik asit biyosentezini destekleyerek katkıda bulunmaktadır. Glutamin aynı zamanda redoks homeostazı düzenlemekte ve sinyal iletim yolağı aktivitesi üzerine etki göstermektedir. Glutamin, enerji üretimi için karbon kaynağı olarak görev yapmakta, biyosentetik reaksiyonlara karbon, nitrojen katkısında bulunmakta ve redoks homeostazı düzenlemektedir (26).

Prolifere olmayan hücreler, kendi enerji ihtiyaçlarını karşılamak için glikoz kökenli karbonları TCA siklusunda tamamen okside etmekteyken, prolifere olan hücreler ATP üretimine ek olarak besinleri biyosentezi desteklemek için kullanmaktadır. Sitrat üretimine katkı yaparak glutamin "de novo lipogenezisi" destekler (27). Prolifere olan hücrelerde sitrat, stoplazmada lipit biyosentezinde prekürsör olan asetil CoA'nın oluşturulmasında kullanılmak üzere mitokondri dışına gönderilmektedir (Şekil 1). TCA döngüsünde devam eden sitrat kaybından dolayı TCA ara ürünlerinin yenilenmesi (anaplerozis) önemlidir ve glutamin çoğu prolifere olan hücrede önemli bir anaplerotik substrattır (16, 26, 28). Sitrat, Asetil CoA ve okzalasetatın kondenzasyonundan meydana gelmektedir. Glikoz ile glutamin'in prolifere olan glioblastoma hücrelerinde $^{13}C$ etiketlenmesi, bu hücrelerde okzaloasetatın en büyük kaynağının glutamin olduğunu, glikoz karbonlarının ise Asetil CoA'nın önemli bir kaynağı olduğunu ortaya koymuştur (27). Glutamin'in TCA döngüsü fonksiyonlarını destekleyen karbon kaynağı olarak rolü glutamin bağımlı kanser hücreleri için kritiktir. c-Myc'i onkojenik düzeylerde eksprese eden hücreler glutamin tükenmesinde ölürler ve canlılık piruvat, okzalasetat ya da α-ketoglutarat gibi TCA siklusu ara ürünlerinin temini ile restore edilebilir (29).

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 prolil hidroksilaz ailesinin aktivitesini bozar. Böylece Hipoksi indükleyen faktör 1α'nın yıkımlanması önlemekte, hipoksik yanıt ile glikoliziste artışa neden olmaktadır (30, 31). Bu yüzden glutaminin lipit sentezi ve proliferasyonu desteklemesi, büyük ölçüde tümör mikroçevresindeki besinlerin ulaşılabilirliğini sağlaması ve sitrik asit döngüsünde anaplerotik substrat olarak rol oynamasıyla ilişkilidir (26, 31).

## 6. SONUÇ

Kanserin tedavisi zor bir hastalık olarak karşımıza çıkmasında, kanser hücrelerinin tek bir metabolik yol kullanmadığı, farklı mekanizmalar üzerinden hayatta kalmayı ve prolifere olmayı sağladığı bu derleme ile ortaya konmaya çalışılmıştır. Kanser hücrelerinin metabolik özelliklerini ve değişkenliğini açıklamaya yönelik çalışmalar, yeni tedavi hedeflerinin ortaya konmasını ve tümör hücre ölümünü gerçekleştirebilmek için en önemli hedef olan metabolik yollar üzerine doğru müdahalenin açığa çıkarılmasını sağlayabilecektir.

## Kaynaklar


1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: The next Generation. Cell 2011; 145: 646-674.
3. Cantor JR, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: One hallmark, many faces. Cancer Discov 2012; 2: 881-898.
4. Vander Heiden MG, Lunt SY, Dayton TL, et al. Metabolic pathway alterations that support cell proliferation. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2011; 76: 325-334.
5. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. Nat Rev Cancer 2011; 11: 85-95.
6. Lunt SY, Vander Heiden MG, Aerobic glycolysis: Meeting the metabolic requirements of cell proliferation. Annu Rev Cell Dev Biol 2011; 27: 441-464.
7. Willem HK, Patricia LB, Chi VD. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. Nat Rev Cancer 2011; 11: 325-337.
8. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009; 324: 1029-1033.
9. Granchi C, Fancelli D, Minutolo F. An update on therapeutic opportunities offered by cancer glycolytic metabolism. Bioorg Med Chem Lett 2014; 24: 4915-4925.
10. Salamon S, Podbregar E, Kubatkac P, et al. Glucose metabolism in cancer and ischemia: Possible therapeutic consequences of the warburg effect. Nutr Cancer 2017; 69: 177-183.
11. Draoui N, Schicke O, Fernandes A, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of carboxycoumarins as a new antitumor treatment targeting lactate transport in cancer cells. Bioorg Med Chem 2013; 21: 7107-7117.
12. Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: A therapeutic window opens. Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 671-684.

13. Adekola K, Rosen ST, Shanmugam M. Glucose transporters in cancer metabolism. Curr Opin Oncol 2012; 24: 650-654.

14. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase-2 bound to mitochondria: Cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy. Semin Cancer Biol 2009; 19: 17-24.

15. Ros S, Schulze A. Balancing glycolytic flux: The role of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatases in cancer metabolism. Cancer Metab 2013; 1: 8.

16. Erdamar H, Kazancı FH, Gök S. Kanserde biyokimyasal değişiklikler / biochemical changes in cancer. JCAM 2014; 430-438.

17. Patra KC, Hay N. The pentose phosphate pathway and cancer. Trends Biochem Sci 2014; 39: 347-354.

18. Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. Science 1956; 124: 484-485.

19. Kalhan SC, Hanson RW. Resurgence of serine: An often neglected but indispensable amino Acid. J Biol Chem 2012; 287: 19786-19791.

20. Amelio I, Cutruzzolá F, Antonov A, Agostini M, Melino G. Serine and glycine metabolism in cancer. Trends Biochem Sci 2014; 39: 191-198.

21. Eggleston LV, Krebs HA. Regulation of the pentose phosphate cycle. Biochem J 1974; 138: 425-435.

22. Raïs B, Comin B, Puigjaner J, et al. Oxythiamine and dehydroepiandrosterone induce a G1 phase cycle arrest in Ehrlich's tumor cells through inhibition of the pentose cycle. FEBS Lett 1999; 456: 113-118.

23. Eagle H. The specific amino acid requirements of a human carcinoma cell (Stain HeLa) in tissue culture. J Exp Med 1955; 102: 37-48.

24. Kvamme E, Svenneby G. Effect of anaerobiosis and addition of keto acids on glutamine utilization by Ehrlich ascites-tumor cells. Biochim Biophys Acta 1960; 42: 187-188.

25. Fuchs BC, Bode BP. Stressing out over survival: Glutamine as an apoptotic modulator. J Surg Res 2006; 131: 26-40.

26. Daye D, Wellen KE. Metabolic reprogramming in cancer: Unraveling the role of glutamine in tumorigenesis. Semin Cell Dev Biol 2012; 23: 362-369.

27. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 19345-19350.

28. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. Cell Metab 2008; 7: 11-20.

29. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. Nature 2009; 458: 762-765.

30. Le A, Lane AN, Hamaker M, et al. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. Cell Metab 2012; 15: 110-121.

31. Obre E, Rossignol R. Emerging concepts in bioenergetics and cancer research: Metabolic flexibility, coupling, symbiosis, switch, oxidative tumors, metabolic remodeling, signaling and bioenergetic therapy. Int J Biochem Cell Biol 2015; 59: 167-181.