Derleme JCAM Review

Biochemical Changes in Cancer

Kanserde Biyokimyasal Değişiklikler

Kanser ve Metabolizma / Cancer and Metabolism

Hüsamettin Erdamar, Fatmanur Hacıevliyagil Kazancı, Sümeyye Gök
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Ankara, Türkiye

Özet

Tüm dünyada ölümlerin en sık nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan hemen sonra, ikinci sırada kanser gelmektedir. Bununla birlikte "kanserden kimse ölmez, kanserin oluşturduğu metabolik değişiklikler sonucu hastalar kaybedilir" sözü onkologlar arasında konuşulmaktadır. Kanser nedeniyle oluşan metabolik değişikliklerin tespit edilmesi hekimlere tanı veya tedavide yeni ufuklar açmıştır. Örneğin kanser evrelendirilmesinde kullanılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yönteminin prensibinde, kanserli hücrelerin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler yer almaktadır. Bu konudaki benzer diğer bir örnek ise; beyin tümörü nedeni ile opere edilmiş bir hastanın postoperatif çekilen kontrol beyin magnetik rezonans (MR) görüntülerinde izlenen şüpheli alanın, MR spektroskopi cihazı ile, o bölgenin metabolik aktivitesi kolin, kreatinin, N-asetil aspartat ve laktat düzeyleri ile incelenerek, rezidü, metastaz veya ödemin ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılabilmektedir. Bu derlemede kanserli hastalarda protein, karbonhidrat, lipid metabolizması ve membran yapısında oluşan başlıca değişiklilerden bahsedilecektir. Ayrıca kanserli hastaların % 20'sinde görülebilen paraneoplastik sendrom ve onkolojik acil bir tablo olan tümör lizis sendromu da ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler

Kanser; Glukoz; Lipid; Protein; Membran

Abstract

After cardiovascular diseases, the most common reasons of death in the world is cancer. However, oncologists think that "Nobody dies from cancer, the patiences pass away due to the results of metabolic changes stemmed from cancer". The identification of metabolic changes which is caused by cancer opens new insights to doctors in diagnosing and therapy. For instance, the method of imaging of Positron emission tomography (PET), which is used for the cancer grading, involves the changes of glucose metabolism in cancer cells. Another case related to this subject is that the differential diagnosis between residue metastasis and edema of the suspect area in the image of postoperative control brain magnetic resonance (MR) for a patient who is operated because of brain tumor can be made via MR spectroscope device by analyizing the metabolic activity of that area regarding the level of choline, creatinine, N-Asetyl aspartene and lactate. In this review, the main changes of metabolism of protein, carbonhydrate and lipid, and membrane structure in cancer patience will be mentioned. Furthermore, paraneoplastic syndrome and the tumor lysis syndrome, an urgent oncologic case, which can be seen in the 20 percent of cancer patience, will be undertaken.

Keywords

Cancer; Glucose; Lipid; Protein; Membrane

DOI: 10.4328/JCAM.3234 Received: 15.01.2015 Accepted: 31.01.2015 Printed: 01.06.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 430-8
Corresponding Author: Sümeyye Gök, Çamlıca Mah. Anadolu Bulvarı 16/A 06105, Gimat, Yenimahalle, Ankara, Türkiye.
GSM: +905058785757 E-Mail: sumeyye-gok@hotmail.com

Giriş

Yengeçler, düşmanını uzun dişli kollarıyla tutar ve yavaş yavaş kemirerek yer. Bu benzerlik nedeni ile kanserin kelime anlamı yengeçtir. Kanser bir genom hastalığı olup, DNA'da yapı değişikliğiyle başlayan süreçte temel sorun, kontrolsüz çoğalmadır. Kanserdeki ölümlerin çoğu tümöral dokunun kendisinden değil, kansere sekonder olarak gelişen metabolik değişimlerden kaynaklanmaktadır. Kanser hastalarının %63'ünde kilo kaybı geliştiği ve hastaların yaklaşık %22'sinin kaşeksiye bağlı hayatını kaybettiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir.[1] Kaşeksi, progresif olarak fonksiyonel bozukluğa neden olan, konvansiyonel nutrisyonel destek ile tamamen düzeltilemeyen, iskelet kası ve adipoz doku kaybının eşlik ettiği tablo olarak tanımlanır ve kaşeksinin pek çok sebebi vardır.

Anoreksi ve Kanser Kaşeksisi

Enerji alımıyla enerji kaybı arasındaki enerji dengesi, kanserli hastalarda, enerji kaybı lehinedir. Kaşeksinin en büyük nedeniyse anoreksi (iştahsızlık)'dir. Sağlıklı kişilerde ghrelin hormonu iştahı artırırken, kolesistokinin hormonu iştahı azaltarak yemek yemeyi sonlandırır.[2]

Kanserli vakalarda, tümör dokusundan mı yoksa konağın inflamatuar hücrelerden mi salındığı, henüz tam netleşmemiş olan bazı sitokinler, oroksijenik peptidlerden ghrelin ve nöröpeptid Y'nin salınımını inhibe ederler.[1] Bu nedenle, primer fizyolojik görevi açlık algısı ve gıda alımını artırma, olan bu peptidlerin azalması anoreksiye sebep olur.[2] Hastalara uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin de anoreksi gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir.[3]

Bilindiği gibi, hipotalamusun ventromedial nukleusundaki serotonerjik nörönlar tokluk hissini, lateral nukleusundaki dopaminerjik nöronlar ise açlık hissinin regülasyonundan sorumludur. Serotonin, triptofandan sentezlenen bir biyolojik amindir. Tümör varlığına, immun sistem tarafından cevap olarak salınan TNF-α (Kaşektin), IL-1 üretimini artırır. Bu da plazmada triptofan seviyesini ve daha sonra da beyin omurilik sıvısındaki (BOS) triptofan seviyesini yükseltir. Böylece BOS serotonin konsantrasyonu artar ve tokluk hissinin hakim olması sonucu anoreksi gelişir (Şekil 1).

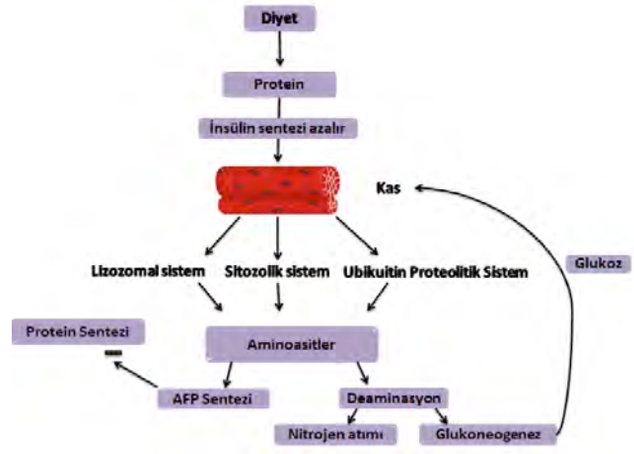


Şekil 1. Anoreksi gelişiminde, serotoninin rolü

Tüm bu nedenler, kanserli olguların gıda alımını kısıtlarken öte yandan, metabolik dengenin katabolizma lehine bozulması sonucu, vücut protein kitlesi azalır ve kaşeksi görülmeye başlar.

Kanser ve Protein Metabolizması

Proteinlerin diğer biyoorganik maddelerden en büyük farkı yapılarında azot bulundurmalarıdır. Kanser hücresi, sağlık hücrelerden sürekli azot (ç)alan adeta bir kapan gibidir. Yukarıda da belirtildiği gibi hastalarda kas ve total vücut protein konsantrasyonu azalmakta olup bu değişiklik çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. İskelet kasında protein katabolizmasının (proteoliz) aktif olmasının altında yatan neden: plazma insulin konsantrasyonunda ya da iskelet kasının insulin sensitivitesindeki azalma sonucu iskelet kasında üç ana proteolitik yolaktan birinin aktive edilmesidir (Şekil 2).



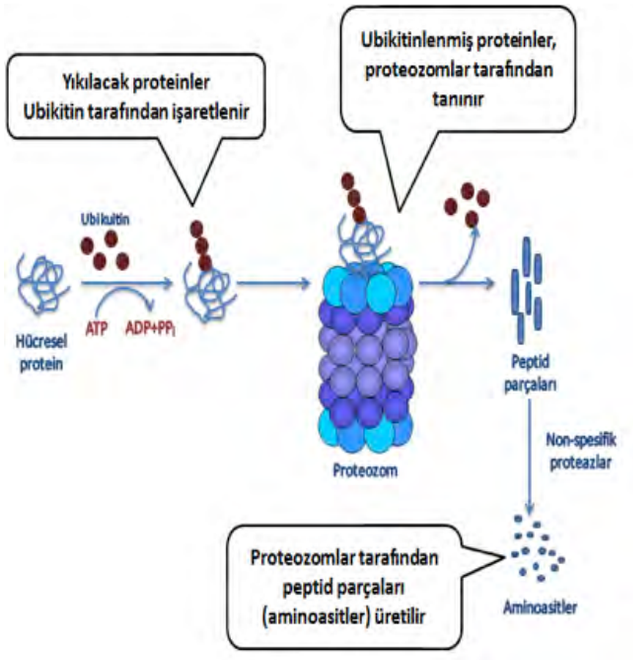
Şekil 2. İnsulin sensitivitesi ile proteolitik yolaklar arasındaki ilişki (AFP. Akut faz proteini)

Bu üç proteolitik yolak:

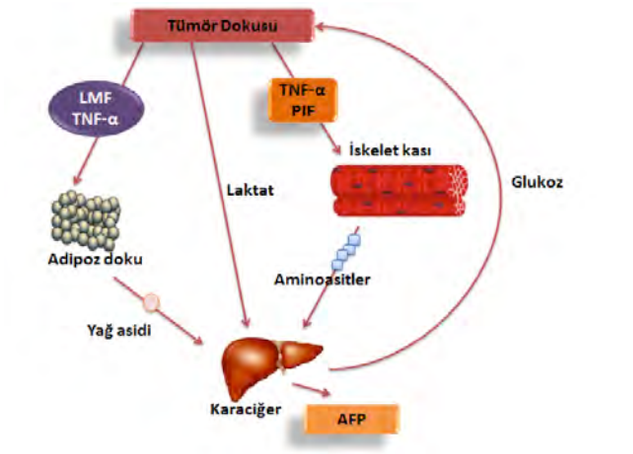
1. Lizozomal Sistem: Ekstrasellüler proteinleri ve hücre yüzey reseptörlerinin proteolizinden sorumludur.
2. Kalsiyumla Aktifleştirilen Sitozolik Sistem (Kalpain 1 ve 2 sistemlerini içerir): Doku hasarı, nekroz ve otolizden sorumludur.
3. ATP Bağımlı Ubikuitin Proteolitik Sistem: Ubikuitin, tüm ökaryotik hücrelerde bol miktarda bulunan (bol bulunan = ubiquitious) 76 aminoasid rezidüsünden oluşan ısıya-dirençli bir proteindir. Görevi, anormal yapıdaki ve kısa ömürlü proteinlerin katabolize edilmesi için, onları işaretleyip yıkım için proteozomlara iletmektir. Bu işaretleme işlemi, ubiquitinin C-terminalindeki glisin rezidüsü ile yıkılacak proteinin lizin rezidüsü arasında, ATP bağımlı non-alfa peptid bağı ile gerçekleşir. İşaretli (yıkılacak) protein ubiquitine spesifik proteazlarca tanınarak yıkıma uğrar (Şekil 3). Yukarıda bahsedildiği gibi, kanserde meydana gelen TNF-α artışı, iskelet kasında, ubikuitin gen ekspresyonununda belirgin artışa neden olur.[4-5]

Tüm bunlara ilaveten diğer bir mekanizma da proteolizi indükleyen faktör (PIF)'dür (Şekil 4).

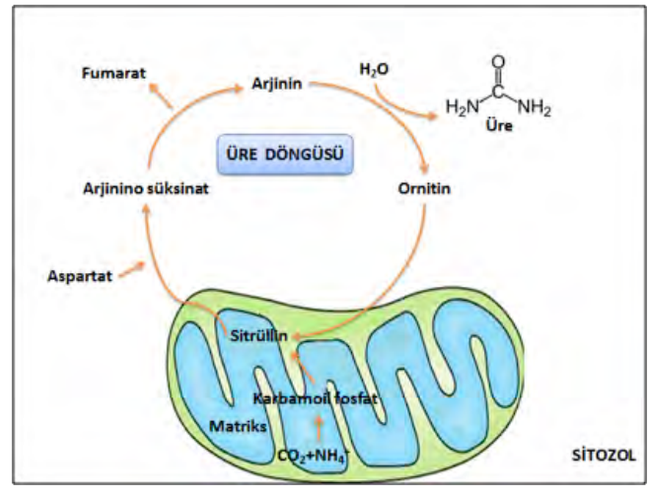
İskelet kasındaki meydana gelen tüm bu proteoliz işlemleri sonucunda açığa çıkan aminoasitlerin çoğu, karaciğerde akut faz proteinleri sentezinde kullanılır ve bu nedenle iskelet kasında protein sentezi için gereken bazı aminoasitler için rölatif eksiklik görülür. Açığa çıkan aminoasitlerin diğer kısmı deaminasyona uğrayarak katabolize edilir ve sonuçta iki farklı ürün meydana gelir. Ürünlerden biri olan karbon iskeletleri (ketoasit) glukuneogenezde kullanılmak üzere karaciğere gönderilir. Glukone-



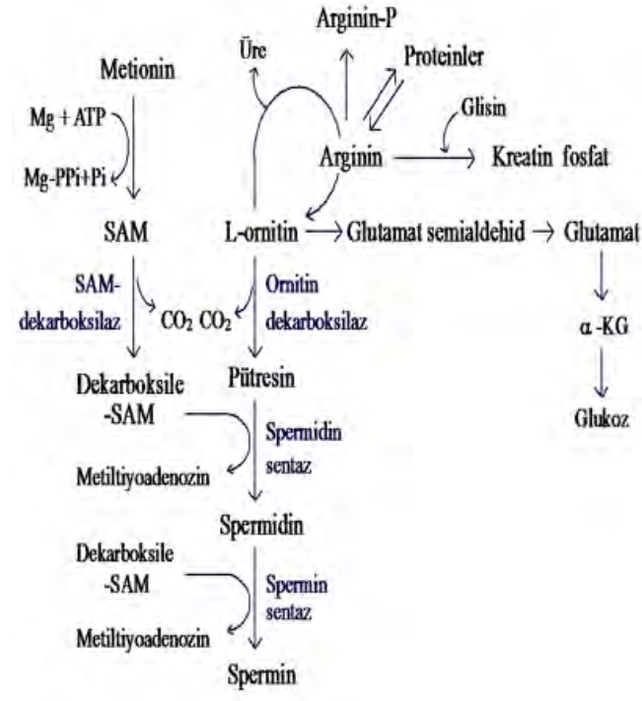
Şekil 3. ATP bağımlı ubikitin ile protein yıkımı



Şekil 4. Proteolizi indükleyen faktör (PIF)'ün etkisi



Şekil 5. Üre döngüsü



Şekil 6. Poliamin sentezi ile üre döngüsünün ilişkisi

ogenez, kısa dönemde (açlık gibi) faydalı iken, uzun dönemde (kanser gibi), hücrede aşırı enerji kaybına yol açması nedeni ile zararlı olabilmektedir. Bu konu aşağıda "Kanser ve Karbonhidrat Metabolizması" başlığı altında daha detaylı incelenecektir. İkinci ürün olan azot (amino grubu) ise; atılıma uğrar ve buna bağlı negatif azot dengesi oluşur. Negatif dengenin diğer bir sebebi de, tümör hücrelerinin, serbestleşen azotları adeta bir kapan gibi (ç)alıp, kendi ihtiyacı olan aminoasit ve protein sentezinde kullanmasıdır.

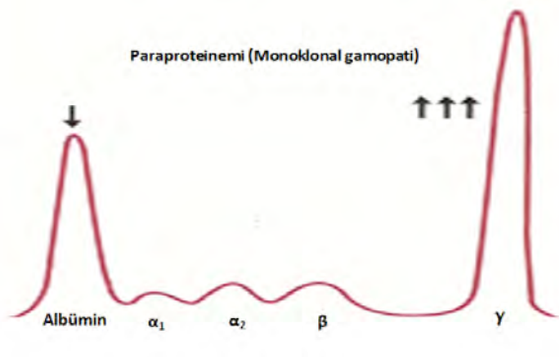
Üre döngüsü de kanserde bir takım değişikliklere uğramaktadır. Fizyolojik şartlarda üre döngüsünün amacı, vücudun zararlı azottan (amonyak) kurtarılmasıdır. Kanserli bir organizmada negatif azot dengesi mevcut olduğundan üre döngüsünün yavaşlaması beklenir (Şekil 5).

Ayrıca üre döngüsünün ara metabolitleri, poliamin sentezine doğru kayar.[6-7]

Şekil 6'da görüldüğü gibi, poliamin sentezinde kavşak nokta ornitindir. Putresin, spermin, spermidin gibi poliaminler yapısında birden fazla (=poli) amino grubu içerirler. Ornitinden sentezlenen poliaminler kanser hücresinin protein sentezi ve hücre proliferasyonu için kullanılır. Putresin'in, hücre proliferasyonu [8]; spermidin'in ise tümör yıkım belirteci olarak kullanılabileceği, yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir.[9] Sonuç olarak, poliamin konsantrasyonu, neoplazi gelişim hızının bir göstergesidir.

Rutin biyokimya tahlillerinde kanserli hastalardaki protein metabolizma değişikliklerinin birer yansıması olarak, genellikle beklenilen tablo total protein ve albümin konsantrasyonlarında azalma, fibrinojen ve globülin konsantrasyonlarında artma şeklindedir. Fibrinojen artışı, AFP olarak izah edilirken, globülin artışı görecelidir. Protein metabolizmasındaki bu değişikler protein elektroforezine, monoklonal gamopati (paraproteinemi) şeklinde yansır (Şekil 7). Paraproteinemi, immunglobulin üreten hücrelerin tek sınıf ve tek tipte anormal miktarda immunglobulin sentezlemesi durumudur. Paraproteinemi neoplaziye karşı immun yanıt veya sitotoksik tedaviye sekonder meydana gelir.

Bazı kanserli hastalarda serum protein elektroforezi yapıldığında, albümin pikinde azalmaya eşlik eden gama bandında dar ve dik pik artışı gözlenir. Bunun sebebi, normalde poliklonal olarak, antijenlere cevap veren B lenfositlerin, kanser durumunda tek



Şekil 7. Paraproteineminin serum protein elektroforezindeki görüntüsü

tip immunglobulin üretimiyle cevap vermesi sonucu, monoklonal bir artış olmasıdır. Monoklonal artışın en sık sebebi idiopatik monoklonal gamapati olup malign hastalıklar içerisinde monoklonal gamapatisi olan her üç hastadan ikisi multipl myelomdur. [10]

Bence Jones Proteini: Multipl myelomlu hastaların idrarında tespit edilmiş ve 1847 yılında keşfedilmiş olan ilk tümor belirtecidir. İmmunglobulinlerin hafif zincirlerinin idrarda atılması ile meydana gelir.[11] Bu proteinin bulunduğu idrarın karakteristik özelliği idrarın 45 – 60°C'de ısıtılması ile bulutumsu bir görüntünün ortaya çıkması, (çökelme sonucu) kaynatılınca kaybolup soğutulunca tekrar oluşmasıdır. Bence Jones Proteinürisi, multiple miyelom dışında başka durumlarda da görülür.

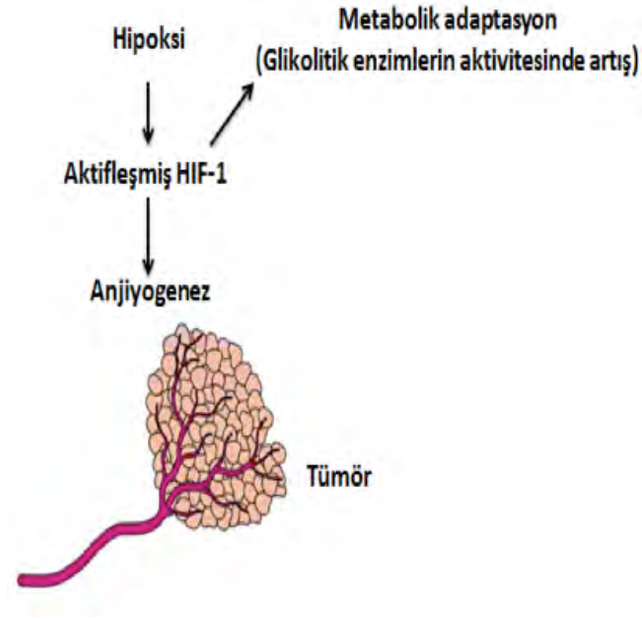
Kanser ve Karbonhidrat Metabolizması

Kanser hastalarında karbonhidrat metabolizmasında birçok değişim meydana gelir ve bu durum, kanser teşhis ve tedavisinde kullanılan yöntemlere kaynaklık etmektedir. Örneğin; kanser evrelendirilmesinde kullanılan PET görüntüleme yönteminin prensibinde, kanserli hücrelerin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler yer almaktadır.[12] Benzer diğer bir örnek ise; beyin tümörü nedeni ile opere edilmiş bir hastanın postoperatif çekilen kontrol beyin MR görüntülerinde izlenen şüpheli alanın metabolik aktivitesi; kolin, kreatinin, N-asetil aspartat ve laktat düzeyleri incelenerek, rezidü metastaz veya ödemin ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılabilmektedir.[13]

Kanser vakalarının çoğunda özellikle de kanser kaşeksisinde beklenen biyokimyasal bulgu hipoglisemidir. Bunun altında yatan mekanizmaları ise şöyle sıralayabiliriz:

Kanserogenez boyunca hücre içi hipoksi ve asidoz gözlenir. Anormal hızda, kontrolsüz büyüme ve çoğalma gösteren kanser hücresinin, yetersiz perfüzyonuna bağlı hipoksi gelişir. Kanser hücresi, sağlıklı bir hücre için asla istenilmeyecek bu anormal durumu bile, kendisinin vaskülarizasyonu için indükleyici bir sebep/avantaj olarak kullanabilmektedir. Vazkülarizasyon sorunu olan normal bir hücreye madde girişi (örneğin glukoz) problemli iken kanser hücresinde bu durum görülmez. Kanser hücreleri, normal hücreye göre, kandan glukozu 5 – 10 kat daha fazla alır hatta yapılan çalışmalara göre kanserli bir hücre ağırlığının %30'u kadar glukozu bir saate tüketebilir .[14] Dolayısı ile kanser hücresinde karbonhidrat metabolizmasının iki temel özelliği hipoksi ve hipoglisemidir.

Kanserli dokuda intrasellüler ortamda oksijen az, glukoz bol olduğundan, beklenen temel metabolik yolak anaerobik glikoliz olup, bol miktarda pirüvattan laktatın sentezlendiği bu fenomen, tarihsel olarak Warburg etkisi şeklinde adlandırılır.[15] Bu durumun oluşmasında en büyük rol, spesifik bir transkripsiyon faktörüne (genlerin kontrol elemanlarına bağlanan spesifik protein) aittir. Hipoksi ile indüklenebilir faktör–1 alfa (HIF–1α) olarak bilinen bu faktörün temel görevi kan damarı gelişimini sağlamak



Şekil 8. Tümör dokusunda HIF– 1α aracılı değişimler

ve metabolik adaptasyondur (Şekil 8).

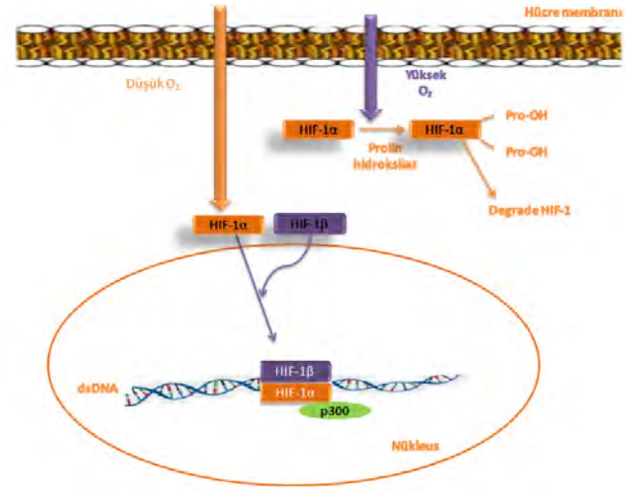
HIF-1α, glukoz metabolizmasıyla birlikte aminoasid ve nükleotid metabolizması ve pH'ın düzenlenmesinde de görevlidir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımı üzerinden anjiyogenezi kontrol eder. Bunlara ilaveten ekstraselüler martiks (ECM) metabolizması ve hücre adezyonunda, ilaç rezistansının gelişmesinde de rol alır.[16] (Şekil 9)



Şekil 9. HIF–1α'nın etkileri (AA. aminoasit)

Hipoksi durumunda stabil olan HIF-1α, oksijenizasyon arttıkça yıkılır. Yapılan araştırmalarda, yüksek oksijenli ortamda, prolin

hidroksilaz aktivitesinde artışa bağlı HIF–1α degrade olur.[17] (Şekil 10)

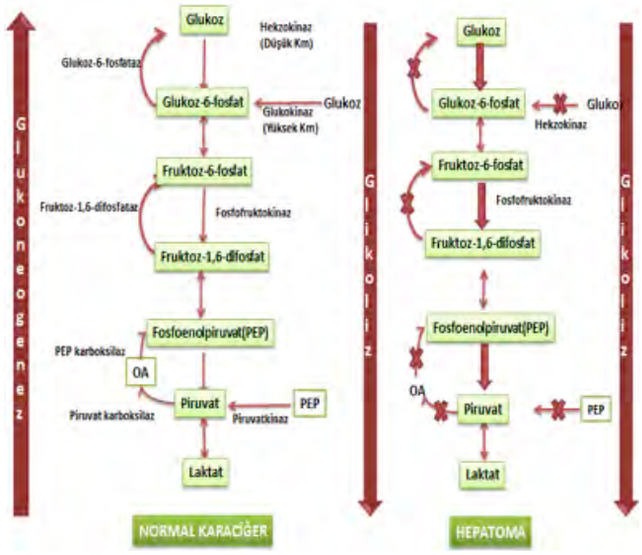


Şekil 10. Oksijenli ortamda HIF– 1α yıkımının şematik gösterimi

Kanser hücresinin kandan glukozu 5-10 kat daha fazla almasından sorumlu başka mekanizmalar da bulunmaktadır. Örneğin, glukoz taşıyıcılarından (= glukoz transporter =GLUT) GLUT1, GLUT3 ve GLUT4'ün aktivasyonları söz konusudur. Bu aktivasyon, tümör supressör gen olan p53'ün, GLUT'lar üzerindeki inhibitör etkisinin kalkmasına bağlıdır.[18]

Ayrıca HIF-1α da kanser hücre yüzeyindeki GLUT miktarını artırarak bu mekanizmada rol oynar.[19]

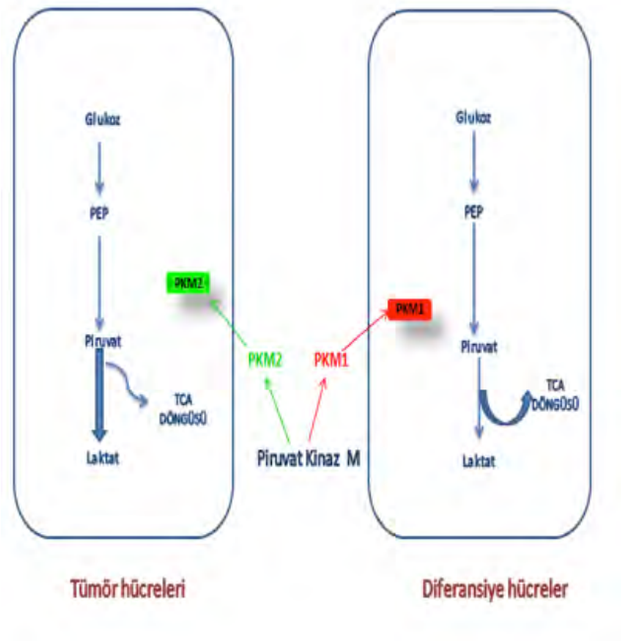
Diğer bir sebep ise hız kısıtlayıcı (düzenlenme basamaklarını katalizyen) allosterik enzimlerin kontrolü kaybetmesidir. Kanserli hepatosit ile sağlıklı hepatositin glikoliz metabolizması incelendiğinde birbirinin aynı olmadığı gözlenmiştir. En önemli fark kanserli hücrede normal glikoliz yolağındaki üç hız kısıtlayıcı enzimin kontrolsüz çalışmasına bağlı glikolizdeki anormal artıştır.[20] (Şekil 11) Yani kanser hücreleri oksijenin varlığına bakmak-



Şekil 11. Kanserli ile Normal hepatositdeki glikoliz metabolizmasının karşılaştırılması

sızın piruvatın büyük çoğunluğunu laktata dönüştürür.

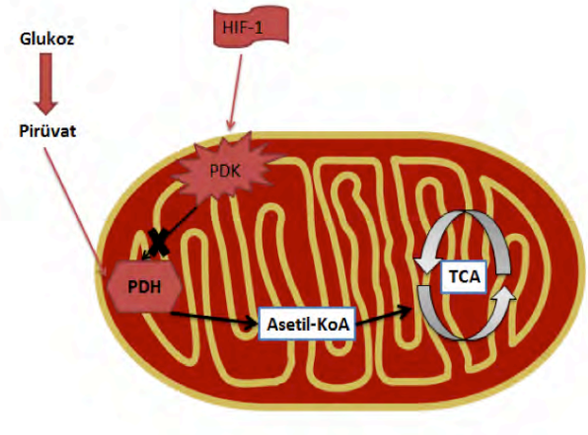
Kanserli bir hücredeki glikoliz yolunda görülen diğer bir anormallik piruvat kinaz (PK) basamağındadır. Fizyolojik şartlarda glikolizin son kontrol basamağını katalizleyen ve fosfoenol piruvatın (PEP) piruvata dönüşümünü sağlayan PK'nın normal dokularda bulunan dominant formu M1PK dır. Kanser hücresinde ise M_2PK baskın hale geçer. M_2 izoformun aktivitesi M_1'e göre çok düşüktür çünkü (enzimin aktif bölgesinde bulunan) tirozin rezidülerinden fosforillenmiştir. M2 izoformun düşük aktivitesi nedeniyle piruvat-asetil-CoA dönüşümü azalır. Piruvatların TCA (trikarboksilik asit = sitratdöngüsü) ya girişi engellenir ve laktat oluşumu artar. (Şekil 12)



Şekil 12. Tümör hücresi ve diferansiye hücrede farklı Pirüvat Kinaz izoenzimlerinin gösterimi

Kanserli hücrelerde primer aktif metabolik yolağın anaerobik glikoliz olduğunu daha önce belirtmiştik. Yeterince oksijenlenmeyen hücrenin mitokondri fonksiyonları bozulur, dolayısıyla TCA ve elektron transport zinciri (ETZ) de yeterince çalışamaz. Mitokondri fonksiyonlarının baskılanmasında HIF-1α'nın rol oynadığı gösterilmiştir.[21] Normalde glikolizin son ürünü olan pirüvat, pirüvat dehidrogenaz (PDH) enzim kompleksinin katalizlemesi ile astil Ko-A'ya gönüştürülüp TCA'ya girer. PDH'nın defosforile formu aktiftir. HIF-1α, pirüvat dehidrogenaz kinaz üzerinden PDH'yı fosforilleyerek inhibe eder.[21] (Şekil 13)

Sonuçta asetil-koA'ya dönüşemeyen pirüvatlar laktat dehidrogenaz (LDH) ile laktata dönüştürülür. LDH transkripsiyon hızının düzenlenmesinde HIF-1 önemli rol oynar. Kanserli olguların LDH



Şekil 13. HIF-1'in mitokondri fonksiyonlarını baskılaması (PDH= Piruvat dehidrogenaz PDK= Piruvat dehidrogenaz kinaz)

aktivitesinde çok belirgin artış görülür. Hatta bazı kanserler (küçük hücreli akciğer kanseri gibi) için tümör belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.[22]

Tümör hücrelerinde oluşan reaktif oksijen türevlerinin akonitazı (TCA enzimlerinden birisi) ve ETZ bileşenlerinden Kompleks I ve Kompleks III'ü inhibe etmesi de mitokondri supresyonunun diğer bir nedenidir.[23] Aşırı laktat üretimi ve ileri dönemde gelişen böbrek yetmezliğine bağlı olarak kanser olgularında metabolik asidoz oluşur. Bu aşırı laktat birikimi iki farklı metabolik sorunu da beraberinde getirir. Birincisi, asidoz nedeniyle hemoglobin–oksijen disosiasyon eğrisi sağa kayar. Böylece hemoglobinin oksijene olan afinitesi azalır ve hemoglobinin dokuya daha kolay/fazla oksijen bırakması sağlanmış olur. İkincisi ise sentezlenen laktatlar, kori siklusuna girmek için karaciğere taşınır. Kanser varlığında kori siklusunun aktivitesi %20'den %50'ye çıkar.[24] Böylece karaciğere laktat olarak gelen karbon kaynakları glukoneogenezle glukoza dönüşerek tekrar kana geçer. 1mol glukoz sentezleyebilmek için 6 ATP ve 2 NADH harcanırken, 1 mol glukozdan anaerobik glikoliz ile sadece net 2 ATP elde edilebilir. Bu da vücut için, ayrı bir enerji kaybı manasına gelir (kori döngüsünde anormal artış). Glukozunu glikolizde ve TCA'da verimli bir şekilde metabolize edemeyen kanser hücresi, az çalışan TCA döngüsü için de alternatifler bulmaya çalışır. Kanser hücresi "glutaminoliz yolu" ile glutaminden α-ketoglutarat sentezleyerek TCA siklusunu doldurmaya çalışır.[25] Glutamin glutaminaz aktivitesiyle glutamata, glutamat ise glutamat dehidrogenaz ile α-ketoglutarata dönüşür.

Nükleer magnetik resonans (NMR) spektroskopik analiz ile yapılan bir çalışmada Glioblastoma hücre kültürüne izotop işaretli glukoz ve glutamin eklenmiş ve kanser hücrelerinde TCA için anaplerotik karbon kaynağının glutamin olduğu tespit edilmiştir.[26] Glutamin birçok kanser hücresi için primer mitokondrial substrattır ve mitokondrial membran potansiyelinin devamı için gereklidir.[27] Glutaminaz inhibitörlerinin tümör oluşumunu ve büyümesini baskıladığı birçok çalışmada gösterilmiş ve bu nedenle kanser tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.[28-29]

Sonuç olarak, kanserli kişilerde görülebilen hipogliseminin nedenleri: Beslenme problemleri, glukozun tümör dokusu tarafından aşırı harcanması, glikoliz yolağının bozulması, ektopik insülin ve/veya somatomedin gibi insulin benzeri hormonların sekresyonu şeklinde sıralanabilir.

Kanserin hipoglisemik etkisi nedeniyle, BOS glukoz konsantrasyonunun çok düşük olması beklenir. Ayrıca kan beyin bariyerinde meydana gelen değişiklikler de BOS glukoz konsantrasyonunun azalmasına sebep olur.

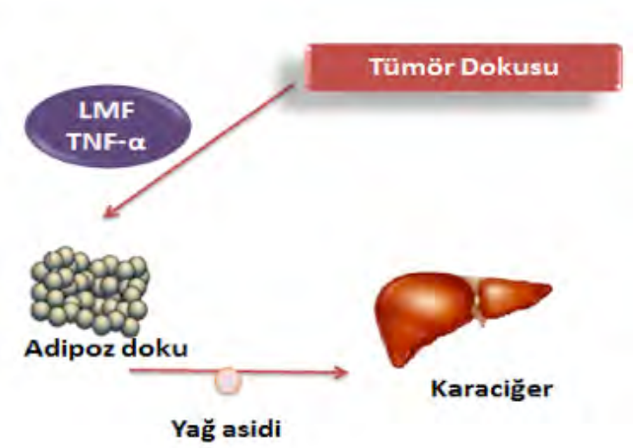
Kanserli hastaların genelinde hipoglisemi beklenirken feokromasitoma, cushing sendromu, hipofiz tümörleri, glukagonoma, ve somatostatinoma gibi istisnai durumlarda açlık hiperglisemisi daha olasıdır. Bunlara ilave olarak; kronik açlık, yatak istirahati, sepsis ve malnütrisyon nedeniyle endojen insulin salınımı azalır. Artan TNF-α'nın da katkısı ile glukoz intoleransı gelişip nadir de olsa hiperglisemi tablosuyla karşılaşılabilir.

Sonuç olarak kanser hücresi, adeta metabolizma parazitidir, normal hücrelerin enerjisini harcayarak onlara zarar verir. Özellikle, glukoneogenez aktivitesindeki aşırı artış nedeniyle enerji sarfiyatı yaklaşık %50 oranında artar bu da hastada 0,5–1 kg/ay kilo kaybına neden olur.

Kanser ve Lipid Metabolizması

Kanserde lipid metabolizmasındaki değişiklikler en az diğer makro moleküllerdeki değişiklikler kadar önemlidir. Kaşeksi gelişiminde kilo kaybının büyük kısmı yağ dokusu kaybına bağlıdır. Açlık, glukoz kullanımı yetersizliği, yetersiz besin alımının uzaması, adrenalin ve büyüme hormonlarının sekresyonuna bağlı olarak plazma serbest yağ asidi (FFA) konsantrasyonu artar. Yağ mobilizasyonunun artışı kanserde, yağ asidi metabolizmasında hiperaktiviteye neden olur.

Tümör dokusundan salınan lipid mobilize edici faktör (LMF), PIF ve TNF-α gibi sitokinlerin bu sürece katkısı vardır. (Şekil 14)

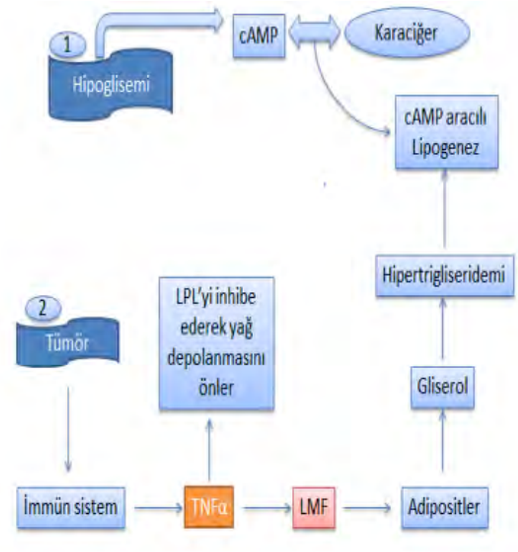


Şekil 14. Tümör varlığında adipoz dokunun LMF ve TNF-α aracılı yıkımı (LMF= lipid mobilize edici faktör)

LMF, adipoz dokuyu yıkıma uğratarak FFA ve gliserolün salınımını indükler. Ayrıca, glukoz yokluğuna bağlı (hipoglisemi) cAMP artışı da adipoz dokuda direkt lipolize neden olur.

PIF, iskelet kasında proteinlerin yıkımına sebep olur. TNF-α da her iki sitokinin bu etkilerine katkıda bulunur. Ayrıca TNF-α glukoneogenezi, lipolizi ve proteolizi aktive ederken glikojenezi, lipogenezi ve protein sentezini inhibe eder. Yapmış olduğu bu etkilerle kaşeksiye sebep olduğundan TNF-α'ya kaşektin de denir. Makrofajlardan salınan TNF-α'nın lipoprotein lipaz inhibisyonu yaptığı ve böylece yağ depolanmasını önlediği gösterilmiştir.[30] Açığa çıkan gliseroller, glukoneogenezde kullanılırken FFA'lar ise ATP eldesi için okside edilir. (Şekil 15)

Tümör varlığında lipid metabolizmasında gözlenen diğer bir değişiklik ise, total kolesterolün, özellikle de LDL-kolesterolün azalmasıdır. Bu değişikliğin sebebi kanserli hücre membranında LDL reseptör ekspresyonunun artmasına bağlı LDL klirensi-



Şekil 15. Tümör varlığında lipid metabolizmasındaki değişiklikler

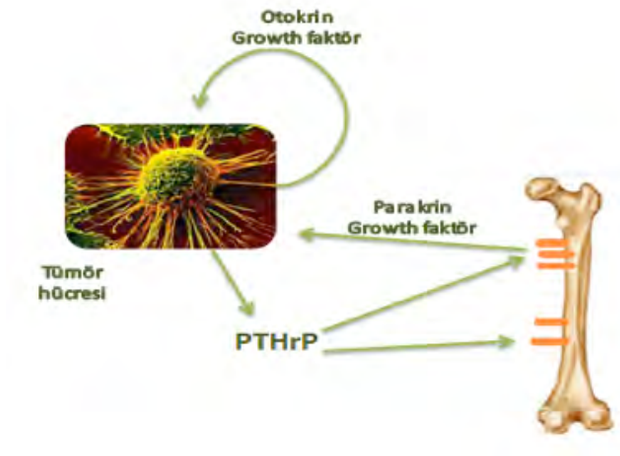
nin artışıdır.[31]
Ayrıca kanserde normal dokularda bulunmayan, atipik lipidler sentezlenir. Bunlar:
• Dezmosterol: Kolesterol sentezinde bir ara ürün olup, normalde yalnızca fetus beyninde tespit edilmiştir. Glioblastomalı hastaların beyninde miktarının arttığı gösterilmiştir.[32]
• Fukolipid: Fukoz (= metil pentoz) içeren lipiddir. Fukoz adenokarsinomların tanısında tümör belirteci olarak kullanılmaktadır.[33]
• Ayrıca kanserde sentezi tamamlanmamış, değişik karbonhidrat dizilişleri olan, artmış çift bağ içeren veya anormal uzunlukta glikosfingolipid sentezi de görülebilir.[34]
Sialik asid, nörominik asitin asetillenmiş türevi olup, doku ve hücrelerin yapısal bileşenidir. Karbonhidrat dizilimindeki farklılıklar sialik asidin gliloproteinlere bağlanmasını etkiler. Yapılan çalışmalar, kanser evresi ile ve özellikle metastaz varlığı ile serum sialik asit düzeyi arasında çok güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir.[35-36]

Kanser ve Hücre Membranı

Hücrenin malign transformasyonu hücre membranında o kadar büyük değişikliklere yol açar ki, "kanser, bir membran hastalığıdır" denilebilir. Kanserde görülen membran değişikliklerini şöyle özetleyebiliriz:
1. Hücre yüzeyindeki karbonhidrat kalıntılarında değişiklik sonucu membranda yeni karbonhidratlar oluşmaya başlar
2. Membranda majör histokompatibilite antijeni (MHA = Doku uygunluğu antijeni) kaybı meydana gelir
3. Sialik asid konsantrasyonunun artmasına bağlı, membranın (-) yükü artar
4. Membrandan karbonhidratların ve aminoasidlerin transportu artar
5. Alfa Feto Protein (AFP), Karsino Embriyojenik Antijen (CEA) gibi onkofetal antijenler ortaya çıkar. Bunlara ilaveten membranda çeşitli hormon veya büyüme faktörlerinin reseptörlerinde de değişiklikler olabilmektedir. Hatta bu değişikliklerin tespiti bazı kanser vakalarında spesifik tedaviye olanak sağlamaktadır.
• Örneğin, bazı meme kanserlerinde human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER2) reseptörünün aşırı sentezi hücrede çok hızlı bir şekilde büyüme ve sonuçta neoplaziye neden olur. Böyle vakalarda (HER2 mutasyonu pozitif) bu reseptörleri hedef alan tedavi yaklaşımları bulunmaktadır.[37-38]
• Bir diğer örnek ise akciğer adeno karsinomlarında epidermal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonu bulunmaktadır. Bu mutasyon varlığında tedavi amacı ile tirozin kinaz enzimini doğrudan inhibe ederek antikanserojen özellik gösteren ilaçlar kullanılmaktadır (erlotinib, gefitinib gibi).[39]
• HER2 (+) meme kanseri ve EGFR (+) adenokanserli vakalarda hedefe yönelik ajanların tedaviye eklenmesi hastaların prognozunun olumlu yönde etkilemiştir.
• Kanserde adenilat siklaz ve Na-K ATPaz gibi membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde de değişimler olur.[40]
Kanser metastazı oldukça kompleks bir olaydır. Tümör hücreleri bir yandan anjiojenik faktörler sağlayarak yeni damar oluşumu sağlarken bir yandan da matriks metalloproteinaz MMP, plazmin gibi proteazlar sağlayarak ekstrasellüler matriksin yıkımına yol açarlar. Böylece tümör hücrelerinin migrasyon ve invazyonu başlar. Önce intravaze olur, metastaz yapacağı dokulara gider ve ekstravazasyona uğrar, sonunda metastazı tamamlar.
Tümörün yayılmasında rol alan enzimler; proteaz, kollajenaz ve glikozidazlardır. Endotel hücrelerinin yeni kan damarı sentezinin önlenmesi amacıyla kollajeni yıkan enzimlerin blokajı (kollajenaz inhibitörleri), kanserle mücadelede yeni tedavi yaklaşımlarından bir diğeridir. Metastazın ilk basamağı tümör hücresi yüzeyinden fibronektin (bağ dokusunu oluşturan bir protein) kaybıdır. Böylece tümör hücrelerinin ECM'ye penetrasyonu kolaylaşır. Tümör hücresi normalden daha az adezif protein salgılayarak, kendisinin hücre dışı ortamda hareket etme kabiliyetini artırır yani metastaz potansiyelini arttırmış olur.
Kanserde membran değişiklikleri ile ilgili söyleyebileceğimiz son örnek ise kontakt inhibisyondur. Normal hücreler, hücre kültüründe ekzojen büyüme faktörleri varlığında büyüyebilirler, yaşam süreleri sınırlıdır ve ortalama 50 kez bölünürler. Kültür plağının bir sıra hücre tabakasıyla kaplanmasından sonra, kontakt inhibisyon nedeni ile proliferasyon durur. Fakat kanser hücrelerinde yapışkanlık, yapışıklık, kontak inhibisyonu, yoğunluk bağımlı inhibisyon özellikleri azalır ya da kaybolur. Dolayısıyla proliferasyon devam eder.[41]

Paraneoplastik Sendrom

Kanserli hastaların %20'sinde görülebilen bir durumdur. Normal fizyolojik koşullarda endokrin dokulardan salgılanan hormonlar, bazı neoplastik durumlarda tümör hücreleri tarafından anormal miktarda ve anormal dokularda sentezlenir (ektopik) ve pek çok sistemik etki ortaya çıkarırlar.[42] Kanser hücrelerinde üretilen sadece hormonlar değil, aynı zamanda enzimler ve eikazonoidler de paraneoplastik sendroma neden olabilir. Sonuçta hastanın yaşam konforu azalır ve yaşam süreci etkilenir. Örneğin ADH (antidiüretik hormon= vazopressin) hormonu normalde hipotalamustan sentezlenip nörohipofiz bezinden salınır. Fakat küçük hücreli akciğer kanserinde, akciğerlerden ADH sentezlenir ve dilusyonel hiponatremi gelişir.[43] Diğer paraneoplastik sendrom örnekleri aşağıdaki tablo 1'de gösterilmiştir.
Bu tablodan da anlaşılacağı üzere, şimdiye kadar görülen tüm paraneoplastik sendromlu hastalarda, sadece protein yapıdaki hormonların ektopik sentezi tespit edilmiştir.
Bazı tümör hücrelerinden paratiroid hormonu ilişkili peptid (PTHrP) sentezlenir ve aynen paratiroid hormon gibi davranarak osteoklastik aktiviteyi artırıp kemik rezorbsiyonuna yol açar.[44] (Şekil 16)



Şekil 16. PTHrP'in kemiklere etkisi (Paratiroid hormonu ilişkili peptid= PTHrP)

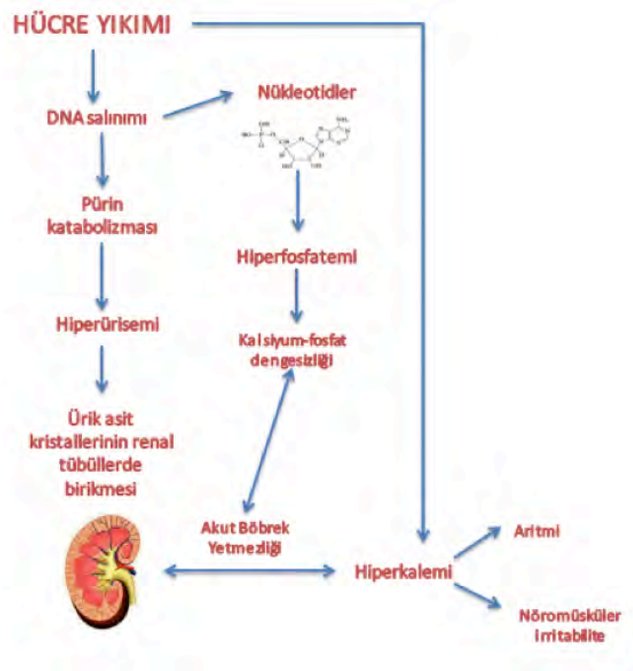
Meydana gelen hiperkalsemi aynı zamanda kanserli hastalarda immobilite hiperkalsemisi olarak da adlandırılır.[45] Bu nedenle özellikle kemik metastazı olan kanserli hastaların tedavi protokolüne bifosfonat grubu ilaçlar eklenerek osteoklast inhibisyonu

yapılır. Aksi takdirde hastada malign hiperkalsemi komplikasyonu gelişerek hasta kaybedilebilir.[46]

Tümör Lizis Sendromu

Onkolojik acillerden birisi olan tümör lizis sendromu, yüksek büyüme fraksiyonu olan ve kemoterapiye çok duyarlı tümörlerde görülen bir durumdur. Tedavi sonrası aşırı hücre yıkımına bağlı intraselüler metabolitler (ürik asit, potasyum ve fosfor gibi) böbreğin ekskresyon kapasitesini aşacak şekilde ortama çıkması bu duruma yol açar.

Özellikle myeloproliferatif karsinoma'da (lösemi, lenfoma gibi) aşırı hücresel gelişim ve yıkım sonucu hiperürisemiye bağlı gut atakları ve masif tümör erimesi sonucu da hiperkalemi oluşur. (Şekil 17)



Şekil 17. Tümör lizis sendromunda meydana gelen biyokimyasal değişimler

Tümör lizis sendromunda gözlenen biyokimyasal tablo:

- Hiperurisemi
- Hiperkalemi
- Hiperfosfatemi
- Serum BUN ve kreatinin seviyelerinde artış
- Hipokalsemi dir.

Hücre yıkımı sonucu DNA'nın serbestleşmesi bir taraftan pürin katabolizması artışına bağlı hiperürisemiye sebep olurken diğer taraftan da hiperfosfatemi gelişir. İntraselüler temel katyon olan potasyumun serbestleşmesi sonucu hiperkalemi, hiperkalemi sonucu; nöromusküler irritabilite, aritmi ve akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişebilir.[47] ABY'nin diğer sebepleri hiperfosfatemiye sekonder gelişen kalsiyum fosfat dengesizliği ve ürat kristallerinin böbrekte çökelmesidir.[48]

Sonuç olarak hem kanser hem de metastaz sadece karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını değil, aynı zamanda membran yapısını alt üst eden çok komplike bir durumdur. Zaten bu derlemedeki amacımız da bir taraftan kanserin çoğalmasını ve metastazını engel olmaya çalışan hekimlere, işin arka planında (mekanizmasında) meydana gelecek metabolik harabiyetin farkındalığını artırmaktır. Belki de bu farklılıklar kanserin patogenezinde, erken tanısında veya spesifik tedavisinde yeni kapılar açacaktır. Şu da unutulmamalıdır ki, tüm kanser hücreleri bahsetmiş olduğumuz bozukluklara bire bir uymak zorunda değildir, bunlar genel olarak karşılaşılan durumlardan birkaçıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Fujitsuka N, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine. Jpn J Clin Oncol 2013;43(7):695-705.
2. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jimenez L, Barrios V, Arilla Ferreiro E. Peptides and Food Intake. Front Endocrinol 2014;5:58.
3. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. Biomed Pharmacother 2013;67(8):807-17.
4. Tisdale MJ. Catabolic mediators of cancer cachexia. Curr Opin Support Palliat Care 2008;2(4):256-61.
5. Sun YS, Ye ZY, Qian ZY, Xu XD, Hu JF. Expression of TRAF6 and ubiquitin mRNA in skeletal muscle of gastric cancer patients. Clin Cancer Res 2012;31:81.
6. Thomas T, Thomas TJ. Polyamine metabolism and cancer. J Cell Mol Med 2003;7(2):113-26.
7. Gerner EW, Meyskens FL, Jr. Combination chemoprevention for colon cancer targeting polyamine synthesis and inflammation. Clin Cancer Res 2009;15(3):758-61.
8. Farriol M, Segovia-Silvestre T, Castellanos JM, Venereo Y, Orta X. Role of putrescine in cell proliferation in a colon carcinoma cell line. Nutrition 2001;17(11-12):934-8.
9. Fu S, Xiao C, Zhao W, Yu X. Polyamines analysis by HPLC and their application as tumor markers. Front Biosci 2012;4:1795-801.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009;113(22):5412-7.
11. Tishchenko VM. Role of cis- and trans-interactions in manifestations of amyloidogenic properties of variable domains of Bence-Jones proteins TIM and LUS. Biochemistry (Mosc) 2013;78(4):368-76.
12. Alavi A, Dann R, Chawluk J, Alavi J, Kushner M, Reivich M. Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. Semin Nucl Med 1986;16(1):2-34.
13. Artzi M, Bokstein F, Blumenthal DT, Aizenstein O, Liberman G, Corn BW, et al. Differentiation between vasogenic-edema versus tumor-infiltrative area in patients with glioblastoma during bevacizumab therapy: A longitudinal MRI study. Eur J Radiol 2014;83(7):1250-6.
14. Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. J Exp Med 2012;209(2):211-5.
15. Arora R, Schmitt D, Karanam B, Tan M, Yates C, Dean-Colomb W. Inhibition of the Warburg effect with a natural compound reveals a novel measurement for determining the metastatic potential of breast cancers. Oncotarget 2015.
16. Zhao T, Ren H, Jia L, Chen J, Xin W, Yan F, et al. Inhibition of HIF-1alpha by PX-478 enhances the anti-tumor effect of gemcitabine by inducing immunogenic cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncotarget 2014.
17. Marxsen JH, Stengel P, Doege K, Heikkinen P, Jokilehto T, Wagner T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes its degradation by induction of HIF-alpha-prolyl-4-hydroxylases. Biochem J 2004;381(Pt 3):761-7.
18. Zhang XD, Qin ZH, Wang J. The role of p53 in cell metabolism. Acta Pharmacol Sin 2010;31(9):1208-12.
19. Airley RE, Mobasheri A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics. Chemotherapy 2007;53(4):233-56.
20. Geschwind JF, Georgiades CS, Ko YH, Pedersen PL. Recently elucidated energy catabolism pathways provide opportunities for novel treatments in hepatocellular carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2004;4(3):449-57.
21. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. Cell metab 2006;3(3):177-85.
22. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Bougioukas G, Didilis V, Gatter KC, et al. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. Br J Cancer 2003;89(5):877-85.
23. Mazurek S, Boschek CB, Eigenbrodt E. The role of phosphometabolites in cell proliferation, energy metabolism, and tumor therapy. J Bioenerg Biomembr 1997;29(4):315-30.
24. Tijerina AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. Dimens Crit Care Nurs 2004;23(6):237-43.
25. Yin C, Qie S, Sang N. Carbon source metabolism and its regulation in cancer cells. Crit Rev in Eukaryot Gene Expr 2012;22(1):17-35.
26. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, 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 U S A2007;104(49):19345-50.

27. Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. Trends Biochem Sci 2010;35(8):427-33.
28. Aledo JC, Segura JA, Medina MA, Alonso FJ, Nunez de Castro I, Marquez J. Phosphate-activated glutaminase expression during tumor development. FEBS letters 1994;341(1):39-42.
29. Lobo C, Ruiz-Bellido MA, Aledo JC, Marquez J, Nunez De Castro I, Alonso FJ. Inhibition of glutaminase expression by antisense mRNA decreases growth and tumourigenicity of tumour cells. Biochem J 2000;348 Pt 2:257-61.
30. Tisdale MJ. Wasting in cancer. Journal Nutr 1999;129(1S Suppl):243s-6s.
31. Moschetta A. Nuclear receptor LXR as a novel therapeutic antitumoral target in glioblastoma. Cancer Discov 2011;1(5):381-2.
32. Paoletti P, Fumagalli R, Weiss JF, Pezzotta S. Desmosterol: a biochemical marker of glioma growth. Surg Neurol 1977;8(6):399-405.
33. Singhal AK, Singhal MC, Nudelman E, Hakomori S, Balint JP, Grant CK, et al. Presence of fucolipid antigens with mono- and dimeric X determinant (Lex) in the circulating immune complexes of patients with adenocarcinoma. Cancer Res 1987;47(21):5566-71.
34. Hakomori S. Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo(glyco)lipid metabolism. Cancer Res 1996;56(23):5309-18.
35. Vajaria BN, Patel KR, Begum R, Shah FD, Patel JB, Shukla SN, et al. Evaluation of serum and salivary total sialic acid and alpha-l-fucosidase in patients with oral precancerous conditions and oral cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013;115(6):764-71.
36. Sillanaukee P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. Eur J Clin İnvest 1999;29(5):413-25.
37. Early treatment with Herceptin could benefit a wider group of women with breast cancer. Bonekey reports 2013;2:403.
38. G DIC, Marengo G, Albanese NN, Marabeti MR, Musso R, Cancemi P, et al. Proteomic profiling of Trastuzumab (Herceptin(R))-sensitive and -resistant SKBR-3 breast cancer cells. Anticancer Res 2013;33(2):489-503.
39. Khozin S, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Boyd K, Murgo A, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Erlotinib for the First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 Deletions or Exon 21 (L858R) Substitution Mutations. Oncologist 2014;19(7):774-9.
40. van Zoelen EJ, Mummery CL, Boonstra J, van der Saag PT, de Laat SW. Membrane regulation of the Na+,K+-ATPase during the neuroblastoma cell cycle: correlation with protein lateral mobility. J Cell Biochem 1983;21(1):77-91.
41. Zeng Q, Hong W. The emerging role of the hippo pathway in cell contact inhibition, organ size control, and cancer development in mammals. Cancer cell 2008;13(3):188-92.
42. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010;85(9):838-54.
43. McDonald P, Lane C, Rojas GE, Masood A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in non-small cell lung carcinoma: a case report. Ecancermedicalscience 2012;6:279.
44. Chao Huang D, Fang Yang X, Ochietti B, Fadhil I, Camirand A, Kremer R. Parathyroid hormone-related protein: potential therapeutic target for melanoma invasion and metastasis. Endocrinology 2014:en20131803.
45. Ralston SH, Boyce BF, Cowan RA, Gardner MD, Fraser WD, Boyle IT. Contrasting mechanisms of hypercalcemia in patients with early and advanced humoral hypercalcemia of malignancy. J Bone Miner Res 1989;4(1):103-11.
46. Vehmanen L, Saarto T. Bisphosphonates and breast cancer. Duodecim 2010;126(10):1229-37.
47. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor Lysis Syndrome in Solid Tumors: An up to Date Review of the Literature. Rare Tumors 2014;6(2):5389.
48. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21(1):18-26.

How to cite this article:
Erdamar H, Kazancı FH, Gök S. Biochemical Changes in Cancer. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 430-8.