

Kanser hastası ve açlık

Cancer patient and hunger

Dilşa MIZRAK, Hakan AKBULUT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Kanser hücre metabolizması, büyüme ve proliferasyon üzerine kurulmuştur ve temel besin kaynağı glukozdur. Malnutrisyona yol açmayacak bir diyet kısıtlamasının, birçok organizmanın yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. İnsanlarda ise diyet kısıtlaması diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalığın insidansını azaltmaktadır. Kanser tedavisinde temel strateji, normal hücrelere zarar vermeden tümör hücrelerini öldürmektir. Kısa süreli açlığın, kanser hücrelerini değil ancak normal hücreyi kemoterapi etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Kanser hücresi çoğalma ile ilgili genlerdeki mutasyonlar nedeniyle açlık durumunda bile metabolik aktivitesini devam ettirebilmektedir. Kalori içeriği yüksek olan besinlerin kanser hücrelerinin çoğalmasında ya da hastalığın yayılmasında rol oynadığına ilişkin ciddi bir veri bulunmamaktadır. Kanserli farelerde diyet kısıtlamasının sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Diyet yapılmasından ziyade kısa süreli açlık periyotlarının kanserli hastalarda denenmesi daha kolay bir stratejidir.

Anahtar sözcükler: Açlık; kanser; kemoterapi.

Cancer cell metabolism is based on growth and proliferation. It uses glucose as primer nutrient source. Calorie restriction that does not cause to malnutrition has shown to extend the life of several organisms. In humans, calorie restriction is related to the decreased incidence of diabetes, cardiovascular diseases and cancer. Aim of cancer therapy is killing cancer cells without effecting the normal cell. It is shown that short term starvation can protect normal cell from the harmful effects of chemotherapeutics. Cancer cell can survive and proliferate in starvation because of mutations in genes related to proliferation. We have no powerful data about high calorie intake and proliferation of cancer cells. It is shown that calorie restriction can cause long survival in mice with cancer. Not calorie restriction but short term starvation can be a good strategy in cancer patients.

Keywords: Cancer; chemotherapy; fasting.

Onkoloji hekimleri hemen her gün kanserli hasta ve yakınlarından şekerli yiyecekler yiyip yiyemeyecekleri sorusu ile karşılaşılırlar. Yine medyada sık sık kanserli hastaların aç kalması gerektiği ya da kanserli hastaların şeker ve şekerli ürünleri tüketmemeleri gerektiğine ilişkin yorumları görmek mümkündür. Kanser hastasının aç olup olmaması ile ilgili kararı vermeden önce kanser hücre metabolizması ile ilgili bazı bilgileri ve açlığın normal sağlıklı hücre ve kanser hücresi üzerine etkisini gözden geçirmek gerekir.

Kanser hücre metabolizması

Kanser hücre metabolizması ile normal hücre metabolizması arasındaki fark ilk olarak Otto Warburg tarafından 1920'li yıllarda saptanmıştır.^[1,2] Normal hücreler ile kanserli hücreler arasındaki bu metabolizma farkı daha sonraları Warburg fenomeni olarak adlandırılmıştır. Warburg fenomenine göre normal hücreler sadece anaerobik şartlarda glikolizis yolağını kullanarak laktat üretirken, tümör hücreleri oksijen varlığından bağımsız ola-

rak temel besin olarak glukozu kullanıp, bundan aerobik şartlar altında glikolizis yaparak laktat üretmektedir. Birçok doku için birincil enerji kaynağı glukozdur. Glukozun hücre içine girişini glukoz transport proteinleri (Glut) sağlar.^[2] İnsüline duyarlı dokularda asıl taşıyıcı Glut4 iken, kanser hücreleri de dahil insüline duyarlı olmayan dokularda hücre içine glukoz taşınmasını Glut1, Glut2 ve Glut3 sağlar. Taşıyıcı proteinler glukozu affiniteleri ve taşıma kapasitelerine göre farklılaşırlar.

Tümör hücresine özgü bu metabolizma, tümör büyümesi açısından önemli avantajlara sahiptir.^[1,2]

1. Hücreler, değişen oksijen düzeylerinden etkilenmeden yaşamlarını sürdürebilirler
2. Aerobik glikolizis ile tümör hücreleri, bikarbonik ve laktik asit oluştururlar. Tümör hücreleri tarafından üretilen laktik asit tümör mikroçevresinde asidik bir ortam oluşturarak tümör invazyonunu kolaylaştırırken yine mikroçevrede bulunan anti-kanser immün efektör mekanizmaları baskılar. Ayrıca tümör hücreleri tarafından oluşturulan laktat, ortamdaki stromal hücreler tarafından alınarak pürivata dönüştürülür. Stromal hücreler tarafından üretilen piruvat oksidatif fosforilasyonda kullanılabilirdiği gibi, besin olarak kanser hücresine de verilebilir. Böylece anaerobik komponentler (kanser hücresi) ve aerobik komponentler (stromal hücre) arasında tümörün canlılığını devam ettirmesi ve büyümesi için gerekli enerjisi sağlar.
3. Kanser hücresi, glukozu pentoz fosfat yolağı ile metabolize edebilme yeteneğine de sahiptir. Tümör hücreleri bu yoldan hücreyi kemoterapötiklere karşı koruyan anti-oksidan olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oluşumunu sağlar.
4. Kanser hücresi glikolitik yolun ara ürünlerini, anabolik reaksiyonlar için kullanır (ör; glukoz-6-fosfatı glikojen sentezinde, dihidroksiaseton fosfatı triaçilgliserit ve fosfolipid sentezinde vs.). Eğer glukoz oksidatif fosforilasyon ile tam olarak karbondioksite metabolize edilirse, biyosentetik reaksiyonlar için gerekli ara bileşikler elde edilemez.

Dolayısıyla kanser hücre metabolizması, büyüme ve proliferasyon üzerine kurulmuştur ve temel

besin kaynağı ise glukozdur.

Başlıca aerobik glikolizi kullanmasına rağmen, birçok tümör hücresi en azından bazı besinleri oksidatif fosforilasyonla metabolize eder. Deneysel çalışmalar, tümör hücresinin kullandığı ATP'nin %80'ini oksidatif fosforilasyondan ve %20'sini aerobik glikolizisten sağladığını göstermektedir.^[2] Bununla birlikte glukoz, kanser hücresinin tek besin kaynağı değildir. Bazı kanserlerde glukoz alımının artmadığı gösterilmiştir.^[2] Bu kanser hücreleri ana karbon kaynağı olarak aminoasit glutamini kullanırlar. Glutamin, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün bir bileşeni olan α -ketoglutarata metabolize olur.

Kanser hücresinin karakteristiği olan artmış glukoz alımı, kanser hücresinin görüntülenmesinde de kullanılmıştır. Glukoz analogu olan 2-deoksiglukozda, glukoz taşıyıcılarıyla hücre içine alınır ve 2-deoksiglukoz-fosfata dönüştürülür. 2-deoksiglukoz fosfat hücre dışına çıkamaz ve daha fazla metabolize edilemez. 2-deoksiglukoz, florin-18 ile konjuge edilerek PET yöntemi ile hücrenin aldığı glukoz miktarı ölçülerek tümörün metabolik aktivitesi ölçülür ve görüntülenir.^[2]

Kanser, hücrelerin uygunsuz proliferasyonuna neden olan genetik değişiklikler sonucu oluşur. Bu genetik değişiklikler en genel anlamda onkogen ekspresyonu veya tümör süpresör gen kaybına neden olurlar.

Son yıllarda kanser hücresinde metabolik yollarda yer alan moleküler hedefler tedavi açısından ön plana çıkmaya başlamıştır. Aerobik glikolizisin anahtar metabolik kontrol noktalarının hedef alınması, efektif kanser tedavisine yardımcı olabilir. Nitekim son veriler, diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılan metformin gibi ilaçların, kanserli hastalarda etkili olabileceğini göstermektedir.^[2]

Diyetin büyüme faktörleri ve yaşlanmaya etkisi

Yaşlanma hasar birikimi, fonksiyon kaybı ve hastalıklara artmış yatkınlıkla karakterize kompleks bir olaydır. Fare çalışmalarında diyet kısıtlamasının, özellikle karbohidrat, yağlılık süresini anlamlı ölçüde uzattığı gösterilmiştir.^[3] Birçok

basit genetik değişikliğin, laboratuvar modellerinde yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, genellikle besinlerin uyardığı sinyal yollarının aktivitesinin azaltılmasında rol alan genlerde meydana gelmektedir.^[3] Besinlerin uyardığı sinyal yollarına Ras, adenilat siklaz (AC) ve protein kinaz A (PKA) sinyal yolağını veya target of Rapamycin (TOR) içeren yolları örnek olarak verebiliriz. Bu yollarda ki değişiklikler sıklıkla fizyolojik açlığa benzer bir durum oluşturmaktadır. Malnutrisyona yol açmayacak bir diyet kısıtlamasının, birçok organizmanın yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.^[3] İnsanlarda ise diyet kısıtlaması diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalığın insidansını azaltmaktadır. GH (büyüme hormonu)-IGF (insülin benzeri büyüme hormonu)-1 aksında eksikliği olan bireyler takip edildiğinde diyabet ve kanserin nadiren saptandığı görülmüştür.^[3] GH sinyalizasyonundaki azalmanın yaşam süresi ve morbidite üzerine etkisi konusundaki araştırmalar devam etmektedir. Böyle bir etkinin kesin sonuçları elde edildiğinde yüksek riskli hastalarda kullanılmak üzere GH ve IGF-1 reseptörünü bloke edecek ilaçlar geliştirilebilir.

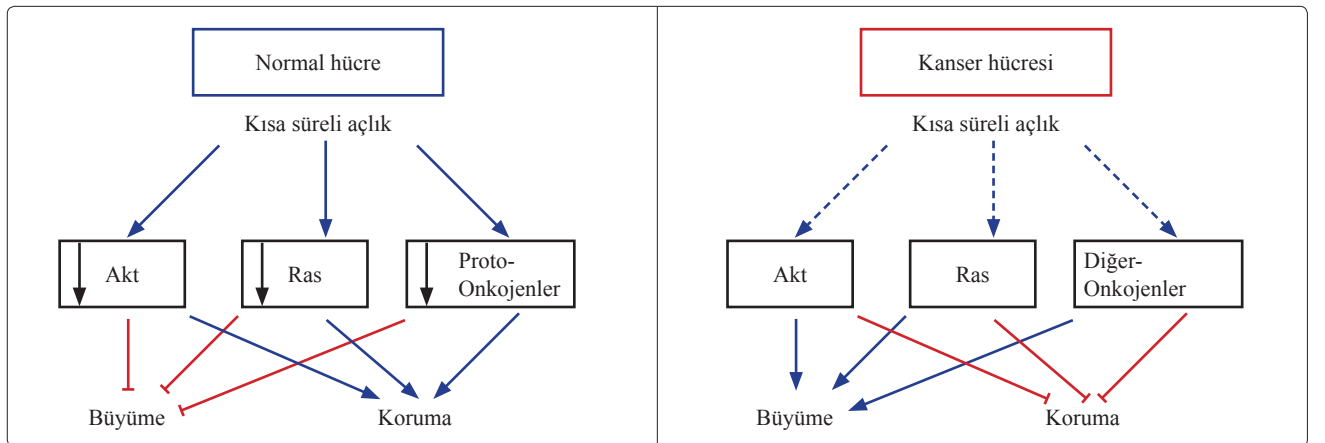
Diyetin normal hücre ve kanser hücresi üzerine etkileri farklıdır

Kanser tedavisinde temel strateji, normal hücelere zarar vermeden tümör hücrelerini öldürmektir. Hedefe yönelik tedaviler ile yan etkiler azaltılmış olmasına karşın klasik sitotoksik tedavilerin uygulanmasında yan etkiler hala en önemli doz azaltma

nedenidir. Bu nedenle dexrazoxane, amifostine, palifermin gibi protektanlar sağlıklı hücreyi korumak için kemo ve radyo protektan olarak önerilmektedir.^[4] Ancak bu ajanlar, ilaca spesifiktir ve sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bu da sağlıklı hücreyi kemoterapi yan etkilerinden korumak için yeni arayışlara neden olmuştur.

Raffaghello ve ark.; kısa süreli açlığın, kanser hücresini değil ancak normal hücreyi kemoterapi etkilerinden koruduğunu göstermişlerdir.^[5] Buna ‘farklı stres direnci’ adı verilmiş ve normal hücrenin açlık veya kalori kısıtlaması durumunda büyüme fazını kapatarak, yaşamı idame fazına geçtiğini ve böylece hızlı bölünen hücreleri etkileyen sitotoksik tedavilerin etkisinden kurtulduğunu göstermişlerdir. Kanser hücresi ise normal hücrelerden farklı olarak çoğalma ile ilgili genlerdeki mutasyonlar nedeniyle kontrolsüz bir şekilde büyümenin yanı sıra büyüme faktörlerinden bağımsız olarak metabolizmasının regülasyonunda rolü olan IGF1R, Ras, Akt veya mTOR yollarının bir veya birçok komponentinin hiperaktivasyonu nedeniyle açlık durumunda bile metabolik aktivitesini devam ettirebilmektedir. Sonuç olarak ortamdaki besin miktarından etkilenmeden proliferasyona devam eder (Şekil 1).^[5]

Açlık durumunda GH/IGF-1 aksında yeni duruma adaptasyon için birçok fizyolojik değişiklik oluşmaktadır. Normal şartlarda GH, karaciğerden IGF-1 sentezine neden olmaktadır ve IGF-1, GH’nin büyüme etkilerinden sorumludur. İnsanlarda kısa süreli (36–120 saat) açlığa cevap ola-



Şekil 1. Normal hücre ve kanser hücresinde farklı stres direnci.^[5] Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkder.org).

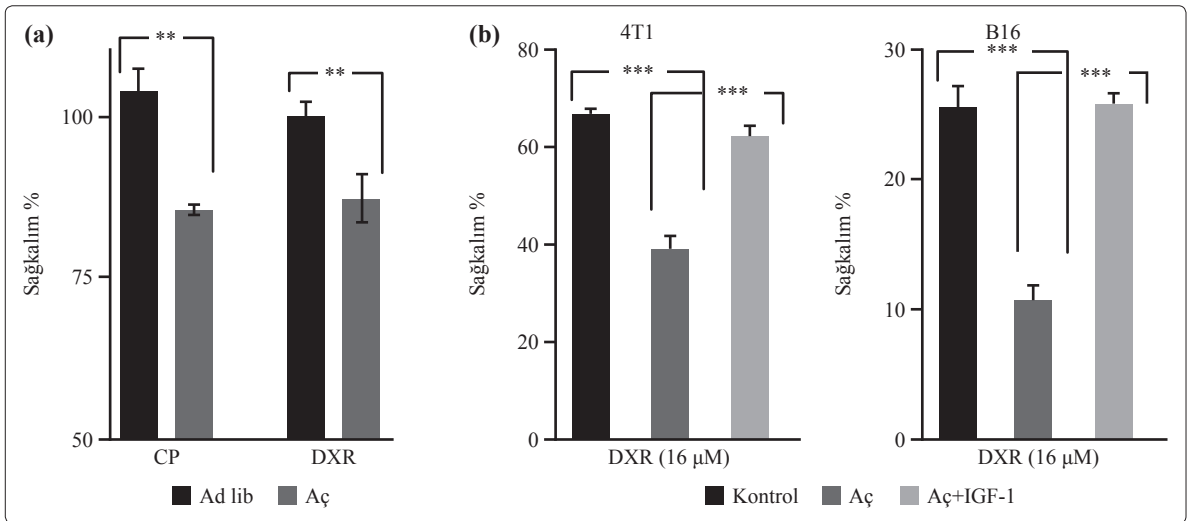
arak, artmış GH miktarına rağmen IGF-1 düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.^[6,7] Normal hücrelerde kalori kısıtlaması veya açlığa bağlı olarak RAS/RAF/AMPK ve PTEN/PI3K/AKT yolları down regüle olabilir, bu da IGF-1 düzeyindeki düşmeye bağlıdır. Lee ve ark., açlığa cevap olarak normal sağlıklı hücre ve kanser hücrelerinin oluşturduğu farklı stres direncinin düşük IGF-1 düzeyi tarafından sağlandığını göstermişlerdir.^[8] Bu çalışmada 72 saatlik kısa süreli açlık sonrası farelerde IGF-1 düzeyinin %70 azaldığı ve bu durumda ortama doksorubisin verildiğinde sağlıklı hücrenin ilaçtan etkilenmeyerek yaşamına devam ettiği gösterilmiştir. Ortama tekrar IGF-1 eklendiğinde ise hücrelerin sağkalım yüzdesi azalmıştır, dolayısıyla kısa süreli açlığın sağlıklı hücrede oluşturduğu doksorubisine karşı koruyucu etki kaybolmuştur. Normal hücrenin açlığa olan cevabı belirlendikten sonra yine Lee ve ark., açlığın kanser hücrelerinin kemoterapiye duyarlılığını artırdığını göstermişlerdir.^[9] Bu çalışmada, aç farenin serumunda kültüre edilen mürin meme kanseri hücrelerinin, normal beslenmiş (Ad lib) farenin serumunda kültüre edilen meme kanseri hücrelerine göre kemoterapötik ajanlar olan doksorubisin ve siklofosfamid daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 2 a). Normal hücreleri, kemoterapi toksik etkilerinden IGF-1'in koruduğu gösterilmişti, kanser hücrelerinin kemoterapiye

duyarlılığını artırmada IGF-1'in rolü olup olmadığını belirlemek için de 4T1 ve B16 kanser hücre serilerinin bulunduğu açlığı simgeleyen ortama IGF-1 eklenmiş ve hücrelerin duyarlılığının geri döndüğü gösterilmiştir (Şekil 2 b). Bundan sonra ise yine aynı grup araştırmacı, glioma hücrelerinin kemoterapi ve radyoterapiye duyarlılıklarının açlıkla arttığını gösterdiler.^[10]

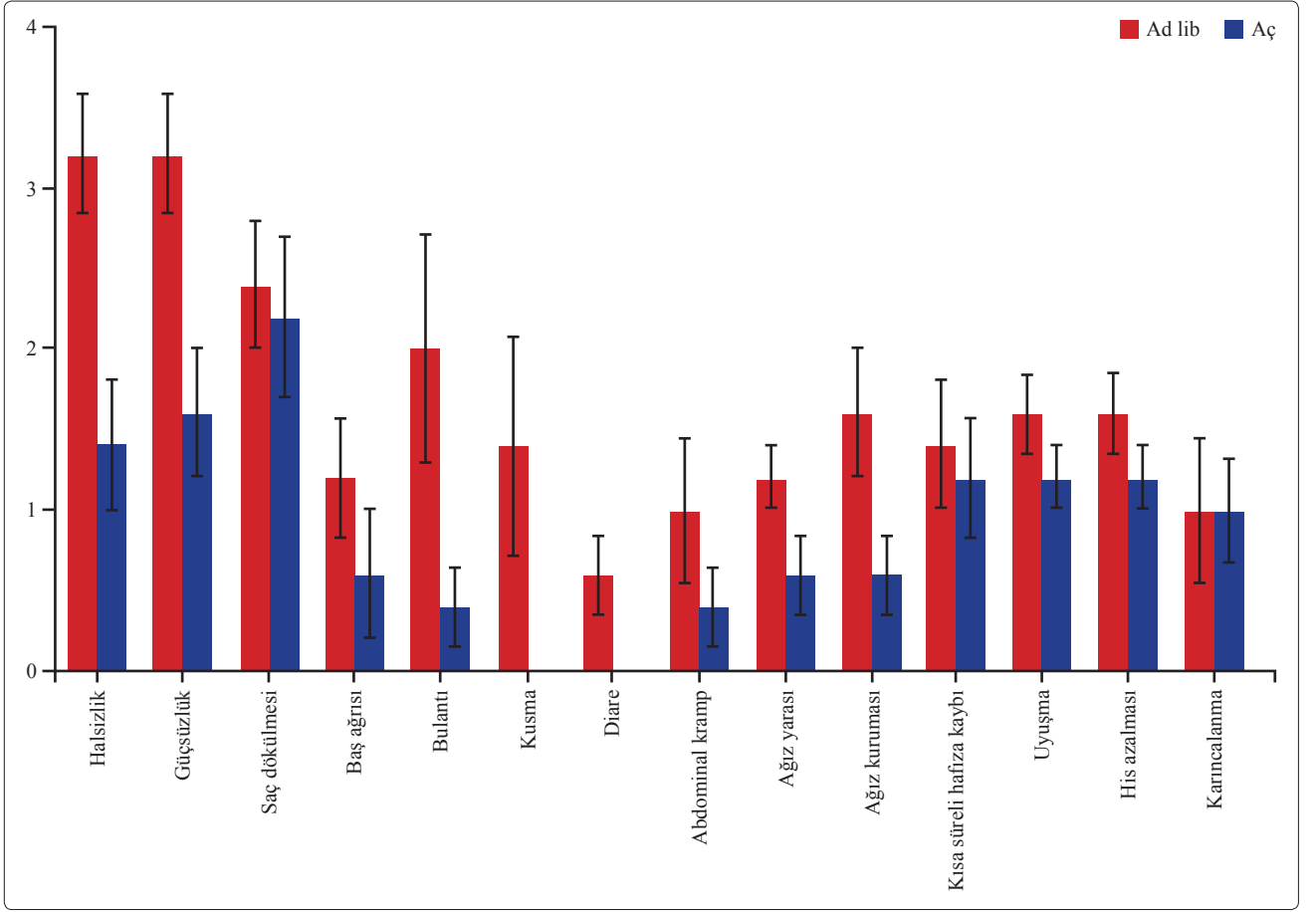
İnsanlarda ise açlık ve kemoterapi etkisini gösteren bir olgu çalışması Safdie ve ark. tarafından yayınlandı ve kısa süreli açlık ile kemoterapi yan etkilerinin belirgin azaldığı gösterildi (Şekil 3).^[11]

Neden diyet kısıtlaması değil de kısa süreli açlık

Diyet kısıtlaması, kalori alımındaki %20–40'lık bir azalmayı tarifler. Açlık ise kalori alımının tamamen durdurulmasıdır. Her ikisinin de strese direnci artırdığı ve model organizmalarda yaşamı uzattığı gösterilmiştir. Bunu, besinler ile uyarılan sinyal yollarını down regüle ederek yapmaktadırlar. Ancak kalori kısıtlamasının, kanser hastalarında uygulanması zordur çünkü, uzun süreli kalori kısıtlamasının yararlı etkileri haftalar-aylar sonra ortaya çıkmakta ve hastalarda kronik kaşeksiye neden olmaktadır. Hastaların böyle bir diyeti benimsemesi de zordur. Oysa kısa süreli açlık 72 saat ile sınırlıdır, hastalar çok kısa bir süre sonra eski kilolarına dönebilirler, kaşeksiye yol açmaz ve koruyucu et-



Şekil 2. (a) Aç farenin serumu ve normal beslenmiş (Ad lib) farenin serumunda kültüre edilen meme kanser hücrelerinin siklofosfamid (CP) ve doksorubisine duyarlılıkları.^[9] (b) IGF-1'in, açlıkla indüklenen kanser hücrelerinin (4T1, B16) kemoterapi duyarlılığına etkisi.^[9]



Şekil 3. İnsanlarda açlık ve normal (Ad Lib) beslenmede bildirilen yan etki oranları.^[11]

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkder.org).

kileri kısa sürede ortaya çıkar. Aynı zamanda kalori kısıtlamasının normal hücre üzerindeki koruyucu etkinliği, açlığa göre çok daha azdır. Kalori kısıtlaması serum glukoz ve IGF-1 düzeyinde yaklaşık %15 azalma yaparken, kısa süreli açlıkta bu oran %75'e yaklaşmaktadır.^[12]

Sonuç olarak; kısa süreli açlık, kemoterapi alan hastalarda yan etkiyi en aza indirmek ve kemoterapi etkinliğini artırmak için uygulanabilecek bir yöntem olabilir. Bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır. Pratik uygulamada kanser hastalarının mental olarak aç kalmaya uyum sağlaması zordur. Mathews ve ark. kemoterapi uygulanan hastalara nutrisyon hemodiyalizini önermişlerdir.^[13] Böylece diyet kısıtlaması yapmadan hastaların kan glukozu ve buna bağlı IGF-1 düzeyi düşürülerek istenilen yan etki ve etki profiline ulaşılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008;13(6):472–82.
2. Vander Heiden MG. Cancer Metabolism. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 9th edition. Lipincott Williams&Wilkins 2011. p. 91–100.
3. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science* 2010;328(5976):321–6.
4. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27(1):127–45.
5. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*

- 2008;105(24):8215–20.
6. Thissen JP, Underwood LE, Ketelslegers JM. Regulation of insulin-like growth factor-I in starvation and injury. *Nutr Rev* 1999;57(6):167–76.
 7. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55(5):999–1002.
 8. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res* 2010;70(4):1564–72.
 9. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4(124).
 10. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One* 2012;7(9):e44603.
 11. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)* 2009;1(12):988–1007.
 12. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene* 2011;30(30):3305–16.
 13. Mathews EH, Liebenberg L. Short-term starvation for cancer control in humans. *Exp Gerontol* 2013;48(11):1293.