

## **Kanser Moleküler Patogenezinde Farklı Bir Perspektif: OBEZİTE**

**Aslıhan Aladağ, Meriç Ergene, Edip Cemil Katayıfçı, Büşra Tosun, Mine Senem Yılmaz**

**Danışman: Doç. Dr. Erkan Yurtcu**

### **ÖZET:**

Adipoz doku sadece yağ depolayan adipositlerin oluşturduğu bir depo olmayıp aynı zamanda salgıladığı hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci etkileyen aktif bir dokudur. Adipoz doku tüm vücuda yayılmış olup kilo artışına yol açan aşırı birikimi obezite olarak adlandırılmaktadır. Obez bireylerde kanser sıklığının fazla görülmesi ya da bir diğer deyişle zayıf bireylerin obez bireylere göre kansere daha az yakalandığının belirlenmesi obezite ve kanser arasında bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. Yapılan moleküler çalışmalar obezite oluşumunda rol oynayan adipoz doku hormonları ve adipokinlerin çoğu zaman hücre içi sinyal yollarını doğrudan ya da aracı moleküller ile etkileyebildiğini göstermiştir. Etkilenen sinyal yolları ise hücre döngüsünü düzenleyen onkogen ya da tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini düzenlemektedir. Bu özet çalışmasında adipoz dokudan salınan hormonların kanser oluşumu ve bunun engellenmesine ilişkin moleküler verileri içeren çalışmalar incelenmiştir. Aynı zamanda obez bireylerde görülen kanser tipleri ve sıklıklarını içeren epidemiyolojik çalışmalar da incelenmiştir. Obezitenin kanser gelişiminde oluşturduğu riskin moleküler temellerinin anlaşılması kanserin önlenmesinde etkili olabileceği gibi kanser tedavisinde yeni yaklaşımlara ışık tutabilecek gelişmelere de kapı aralayabilecektir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Obezite, Adipoz Doku

## **Giriş:**

Dünya Sağlık Örgütü (D.S.Ö)'nün tanımına göre obezite; yağ dokusunda artış veya vücut yağ oranında artış demektir (17). Erişkin, fazla kilolu erkeklerde yağ dokusu oranı %18 iken bu oran obez erkeklerde %22 ve üzeri olmaktadır. Erişkin, fazla kilolu kadınlarda yağ dokusu oranı %28 iken obez kadınlarda bu oran %32 ve üzeri olmaktadır (3,14). Obezite çevre ve genetiğin karşılıklı etkileşimi sonucunda oluşan kompleks, çok faktörlü ve kronik bir hastalıktır (3,14). Obezitenin oluşumunda çevresel etkiler genetik ya da biyolojik eğilimi harekete geçirmektedir (5).

Adipoz doku, adiposit adı verilen ve %95'i yağ damlacığıyla kaplı hücrelerce oluşturulan bir dokudur. Diğer organlardan farklı olarak, vücut boyunca dağılım gösteren adipoz doku oldukça dinamiktir. Vücut yerleşimlerine göre adipoz doku hücrelerinin gen ifadeneme kalıplarında küçük farklılıklar görülebilir. Yağ dokusu sadece yağ depolamadan sorumlu olmayıp aynı zamanda polipeptidik sitokinler ve hormon benzeri moleküller salgılama yeteneğine sahip hücrelerden oluşan organize bir endokrin dokudur (7).

Vücut ağırlığı arttıkça, adipoz doku genişler. İlk olarak trigliseritler hücre içinde birikir, böylece adipositlerin boyunda artış görülür. Sonraki aşamalarda adipoz doku, preadipositlerin stromal vasküler bölünmesi, adipoz doku oluşumu gibi belirli farklılaşmalar göstermeye başlar (7).

Obezitede, değişik endokrin ve metabolik sinyaller insülin direncine neden olur. Pankreas hiperglisemiden korunmak amacıyla hem tokken hem açken artan miktarlarda insülin salgılar ve bu durum insülin direnci olarak bilinir. İnsülin direnci sonucunda hiperinsülinemi ve plazma IGF-1 seviyeleri artar (7).

Multifaktöryel bir hastalık olan obezite bazen sendromik olarak da ortaya çıkabilir. Bu durum monogenik obeziteden oldukça farklı olup obezite hastasının klinik görüntüsünün sadece bir parçasıdır. Sendromik obezite tipleri kısaca aşağıda belirtilmiştir (7).

### **Kromozomal yeniden düzenlenmenin neden olduğu obezite sendromları:**

#### **1. Prader-Willi Sendromu**

Hiperfaji, hipotoni, mentalretardasyon, kısa boy ve hipogonadizm ile karakterizedir. En yaygın sebepleri paternal 15q11.2-q12 delesyonu, ya da uniparentaldizomi sebebiyle iki maternal homologun var olmasıdır. Obez fenotipe Grel'in neden olduğu düşünülmektedir. Grel'in, POMC/CART (cocaine- and amfetamin-regulated transkript) ve NPY hipotalamik nöronları ile etkileşime girerek iştahı arttırır (16).

### **Monogenik obezite: pleiotropik sendromlar**

Obezitenin klinik bir özellik olduğu yaklaşık 30 mendelian hastalık bulunmaktadır, bunlar sıklıkla mental retardasyon, dismorfik özellikler ve organlara özgü gelişimsel anomaliler

ile ilişkilidir. Pozisyonel genetik stratejiler bu sendromların altında yatan çeşitli nedensel mutasyonların tanımlanmasına öncülük etmiştir ama birçok vakada kusurlu gen ürünü tüm vücutta ifadelenen intrasellüler proteinlerdir ve fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir.

1. Bardet-Biedl Sendromu (BBS): Polidaktili, öğrenme güçlüğü, hipogonadizm ve renal anomalilere ek olarak merkezi obezite ile tanımlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Genetik olarak heterojen olup en az 8 bölge tanımlanmıştır.

2. Albright's Herediter Osteodistrofi Sendromu: G protein'in a altünitesini kodlayan GNAS1'de mutasyonun neden olduğu otozomal dominant bir bozukluktur. Maternal geçişte; kısa boy, tombul dış görünüş, ektopik doku kemikleşmesine ek olarak hedef dokuda Gs proteinini aktive eden paratiroid hormonu gibi birçok hormona direnç oluşumuna neden olurken paternal transmisyonu sadece psödohipoparatiroidizme neden olur. [18]

3. Borjeson, Forssman ve Lehmann Sendromu: Obeziteye ek olarak mental retardasyon, hipogonadizm ve jinekomasti görülür. Planthomoedomain (PHD) Zinc-finger geni (PHF6) etkilenmiş ailelerde tanımlanmıştır.

4. Cohen Sendromu: Obezite, mental retardasyon, mikrosefali, öne fırlamış üst merkezi kesici dişler ve ilerleyici retinokoroidaldistrofi ile karakterize olmuş, otozomal resesif bir bozukluktur ve dünya çapında vakalar rapor edilmesine rağmen Finlandiya'da sık görülür. 8q bölgesinde yerleşik COH1 geni mutanttır.

5. Aloström Sendromu: Hiperinsülinemi ile bağlantılı çocukluk çağı obezitesi, kronik hiperglisemi ve neurosensory defektleri ile karakterize olan otozomal resesif bir bozukluktur. Sorumlu gen ALMS1 olup proteininin hücre içi yerleşimli olduğu düşünülmektedir.

6. Frajil X Sendromu: Mental retardasyon, macroorchidism (anormal büyük testisler), büyük kulaklar, makrosefali, fırlak çene (mandibular prognathism) ve hafif obezite ile karakterizedir. Sorumlu gen FMR1 (frajil X mental retardasyon) olup CGG trinükleotid tekrar sayısının artışı görülmektedir. FMR geninin işlevi tam olarak bilinmese de transportun düzenlenmesinde ve bazı mRNAların translasyonunun stabilitesinin sağlanmasında rolü olabileceği önerilmiştir.

7. Ulnar-Mammary Sendromu: Bu sendrom ulnar kemik kusuru, pubertede gecikme ve hypoplastic nipples ile karakterizedir. İlgili gen 12q24.1'de lokalize olan TBX3'dür.

8. Simpson-Golabi-Behmel, Tip 2 (SGBS): İskelet ve iç organ anomalileri ile ilişkili bir X'e bağlı aşırı büyüme sendromudur. Xq26 da bulunan GPC3 (glypican-3) genindeki değişim bu bozukluğun daha hafif bir vakası olarak etiyolojiye geçmiştir. SGBS'li bireylerin tümünde GPC3 lokusunda mutasyon belirlenmesi bu sendromun bazı çeşitlerinde başka X kromozomu lokuslarının sorumlu olma ihtimalini düşündürmektedir.

9. Wilson-Turner Sendromu: Bu sendrom X'e bağlı mental retardasyon (XLMR), obezite, jinekomasti, konuşma güçlükleri, duygusal değişkenlik, konik parmaklar ve küçük ayaklar ile karakterizedir (16).

### **Adipoz Dokudan Salgılanan Hormon Ve Diğer Biyomoleküller Ve Obezite İlişkisi**

**Leptin:** Adipoz dokudan sentezlenen bir hormon olan Leptin insan ob geni tarafından kodlanmaktadır. Normal şartlarda, bir enerji algılayıcısı olarak iş gören leptin enerji harcamasını düzenler, tokluk hissi yaratır, kilo miktarını düzenler. Plazma leptin düzeyi açlık ve diyet halinde en azdır. Aşırı yeme sonucu miktarı yükselir. Leptin hipotalamustaki merkezi devreleri baskılayarak beyne iştahı azaltma yönünde sinyal gönderir. Obez bireylerde ise, leptinin yağ dokudan aşırı üretimi söz konusudur ve bu da beyni leptin sinyaline karşı duyarsızlaştırmaktadır. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.(11)

Leptin reseptörü (OB-Rb) sitokin-1 reseptörleri sınıfındaki gp130 ailesine ait olan; uzun, kısa ve soluble (eriyebilir) formlara sahip büyük ve tek membran proteindir. Uzun OB-R (OB-Rb), Leptin sinyalini JAK-STAT yoluyla gönderen majör sinyal izoformudur. Kısa OB-R (OB-Ra) leptinin kan-beyin bariyerini geçişinde rol oynar. (11)

**Adiponektin:** Adiponektin temel olarak visseral adipoz dokuda üretilen bir hormondur. Leptinin tersi olarak, adiponektin düzeyi yağ birikimi ile ters orantılıdır. Adiponektin obezite üzerindeki etkilerini glukoz metabolizmasını modüle ederek, yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırıp inflamatuvar sitokinlerin üretim düzeylerini düşürerek gösterir. (6,12) Adiponektin; metabolik sendrom, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obeziteye ilişkin rahatsızlıklara karşı koruyucu bir rolü olan önemli bir adipositokindir. (15)

Adiponektin aşırı kiloluluk/obezite ile değil kilo kaybıyla ilişkilidir. Düşük adipokin seviyesinin hiperinsülinemiyle ve yağlılıktan bağımsız insülin rezistansının derecesiyle yüksek korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu da adiponektin düzeyinin insülin direnci için belirteç olarak hizmet edebileceğini göstermiştir. (7)

**Rezistin:** Biyolojisi halen tam olarak anlaşılamayan Rezistin, sitokin de üreten hücrelerce üretilir ancak bir adipokin olup olmadığı hala sorgulanmaktadır. Kemirgenler üzerinde yapılan araştırmalarda rezistinin, karaciğerde insülin aktivitesini antagonize ettiği belirlenmiştir. (6,12)

**Visfatin:** İnsülin reseptörüne bağlanarak karaciğer hücrelerinden glukoz salınımının azaltılmasını ve adipositlerde glukoz kullanımının artırılmasını sağlayarak hipoglisemiye neden olmaktadır. Visfatin düzeyi, hipoksi, enflamasyon ve hiperglisemi ile artmaktadır; insülin, somatostatin ve statinlerle azalmaktadır. Bu hormon temel olarak visseral adipoz dokudan salınır ancak bunun yanında beyin, böbrek, akciğer, dalak ve testisler gibi

organlardan da ifadelenebilmektedir. Çeşitli obez hayvan modellerinde de visfatinin artış gösterdiği belirlenmiştir. Endokrin, parakrin ve otokrin bir hormon olarak hücre bölünmesinin artışında, NAM ve NAD biyosentezinde ve hipoglisemik etkinin görülmesinde rol oynar. (1)

**IGF-7:** IGF-7, temel olarak merkezi sinir sistemi tarafından uyarılmış karaciğer tarafından sentezlenen bir hormon ve büyüme faktörüdür. Özellikle birçok dokunun gelişiminde, prenatal büyümede ve gelişimin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. (6,12)

**NF-κβ:** İnflamasyon sinyalini düzenleyen transkripsiyon faktörü olup bakteriyel ve viral uyarı, büyüme faktörleri, TNFα, IL-1β, IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerince aktive edilir. NFκβ hücre çoğalması, apoptoz, inflamasyon, metastaz ve angiogeneze ilişkili genlerin ifadelenebilmesinin uyarılmasından sorumludur. (6,12)

### **OBEZİTE-KANSER İLİŞKİSİ**

Obezite, T2DM, dislipidemi, hipertansiyon, muskulotal hastalıklar ve kardiyovasküler bozukluklar ile ilişkilidir; ancak obezite kanser ilişkisi bu hastalıklardan daha güçlüdür. Son 10 yıldır yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, kilo vermenin meme, endometrium, özofagus, adenokarsinomlar, pankreas, kolektal, kolon ve böbrek kanserlerinin önlenmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. (Tablo 1)(7).

Tablo 1: Cinsiyet ve aşırı vücut ağırlığı ile ilişkili kanserler

	Erkek	Kadın
Aşırı vücut ağırlığı ile ilişkili artmış kanser riskinin güçlü/inandırıcı kanıtları	<ul style="list-style-type: none"><li>•Kolorektal kanser</li><li>•Özofajialadenokarsinom</li><li>• Böbrek kanseri</li><li>• Pankreas Kanseri</li><li>•Tiroid kanseri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Kolorektalkanser</li><li>•Endometrial kanser</li><li>•Özofajialadenokarsinom</li><li>• Safra kesesi kanseri</li><li>• Böbrek kanseri</li><li>• Pankreas kanseri</li><li>•Postmenopozal meme kanseri</li></ul>
Aşırı vücut ağırlığı ile ilişkili artmış kanser riskinin zayıf/muhtemel kanıtları	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lösemi</li><li>• Malin Melanom</li><li>•Multiplmiyelom</li><li>•Non-Hodgkin'slenfoma</li><li>•Rektal kanser</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lösemi</li><li>•Tiroid kanseri</li><li>•Premenopozal meme kanseri (sadece Asya-Pasifik toplumu)</li><li>•Non-Hodgkin's lenfoma</li></ul>

VKİ'si yüksek ER negatif kadınlarda tümör sıklığı ve tümörün boyutunun arttığı, histolojik derecenin ileri olduğu, S fazı fraksiyonunun, mitotik hücre sayısının ve hücre bölünme belirteçlerinin ifade düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. (10)

Epidemiyolojik çalışmalara göre belirli kanserlerde obezite nedeniyle ortaya çıkan oranlar Tablo 2'de gösterildiği gibidir. (4)

Tablo 2: Belirli kanserlerde obezite nedeniyle ortaya çıkan oranlar

	Obeziteye Bağlı Kanser Oranı
Kolon Kanseri	%11
Postmenopozal Meme Kanseri	%9
Endometrial Kanseri	%39
Böbrek Kanseri	%25
Özefagus Kanseri	%37

VKİ'nin her 5 kg/m<sup>2</sup> artışıyla herhangi/her nedenle mortalitede %30 artış ve kanser nedeniyle ölümden %10 artış olduğu gösterilmiştir. (4) Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki ölüm ve hastalık oranlarını artıran obezite meme, endotelyum, özofagus, kardiya, kolonorektum, safra kesesi, pankreas, böbrek, karaciğer kanserlerinde artışa sebep olmaktadır. (Tablo 3) (7)

Tablo 3: VKİ'si 25 olan bireyler göre kanser risk artışı

VKİ	Kanser risk artışı	
	Kadın	Erkek
25-29.9	%8	-
30-34.9	%18	%9
35-39.9	%32	%20
40-40+	%62	%52

### **OBEZİTE KANSER İLİŞKİSİ ALTINDA YATAN MEKANİZMALAR**

Son zamanlarda üzerinde en çok inceleme yapılan biyolojik mekanizmalar insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), cinsiyet hormonları ve adipokinlerdir. Hiperinsülinemi; insülin, insülin benzeri büyüme faktörü IGF-1 ve IGF-2, insülin reseptör (IR)- $\alpha$ , IR- $\beta$ , IGF-1R, IGF-2R, hibrid IGF-1R/IR- $\alpha$ , ve hibrid IGF-1R/IR- $\beta$  proteinlerinden oluşan karışık bir insülin-IGF yolağını tetikler. İnsülin ve IGF yollarının obeziteyle bağlantılı olduğu ve apoptozu inhibe ederek hücre bölünmesini uyardığının gösterilmesi bu faktörler ile kanser gelişimi arasında bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. (5) IGF'ler aynı zamanda, adrenal bezlerden salgılanan steroid yapıdaki cinsiyet hormonları olan

östrojenler, androjenler ve progesteronlar ile etkileşime girerler. Östrojen ise kendi reseptörüne bağlanır ve hücre döngüsünü uyararak tümör gelişimini başlatan bir intrasellüler sinyal yolağı aktive eder. (4)

Beyaz adipoz doku hücrelerindeki artış adipoz stroma hücrelerinin ve adipoz endotelial hücrelerinin tümör hücrelerine dönüşümünü hızlandırmaktadır. Ayrıca obeziteye bağlı kronik inflamasyon ve insülin rezistansının tümörögenезle ilişkili olabileceğı önerilmiştir. Bunlara ek olarak C-reaktif protein artışı ve sitokin uyarılı NF-κB ile çeşitli kanser tiplerinin ilişkilerine ait veriler elde edilmiştir. (4)

Serbest radikaller veya reaktif oksijen türlerinin artışı oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres NF-κB yolağını uyararak tümör gelişimini artırabilir. Obezite antioksidan aktiviteyi azaltarak oksidatif strese ve buna bağlı tümör gelişimine yol açabilir. (4)

Adipoz dokunun invazyon, büyüme, gelişme ve düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir adım neoanjiogenезdir. Ancak bu durum tümör hücrelerine besin ve oksijen aktarımına da yardımcı olur. (7)

Östrojenin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin reseptörleri aracılığıyla endometrial tümör gelişimine katkıda bulunabileceğı öne sürülmüştür. Obezite, endometrial kanser için bilinen bir risk faktörüdür. Leptin/Adiponektin oranı VKİ ve insülin direnciyle bağlantılıdır, kanser gelişimi gibi fizyolojik değişimlerde belirleyici role sahiptir.(2)

Premenopozal kadınlarda meme kanseri riski ve VKİ arasında ters bir ilişki olduğu ve perimenopozal kadınlarda kilo artışıyla birlikte ortaya çıkan abdominal obezitenin meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalara göre bel/kalça oranındaki artış meme kanseri risk artışıyla ilişkilidir. Ancak abdominal obeziteden kaçınmanın, kanser riskini azaltabileceğı henüz tam olarak doğrulanmamıştır. (7)

Obezite, hormon bağımlı kanserlerin başlama ve gelişmesinde etkili olabilir. Bu etkinin temelinde Sitokrom p450 aromataz enzimlerin aktivite artışı vardır. Bu enzimlerin aktivitesi toplam adipoz doku kütlesiyle ilişkilidir ve östrojenleri de içine alan androjenler aromatazlarla bağlantılıdır. (7)

Tüm bu veriler obezite kanser ilişkisinde moleküler düzenlenmenin önemine işaret etmektedir.

### **Leptin Prokarsinojen Bir Adipokin midir?**

Leptin sinyali, janus-activated kinase 2 – transducer and activators of transcription 3 (JAK2/STAT3) yolağını da içeren birçok sinyal yolağı üzerinden iletilir. JAK2/STAT3 sinyal yolağının uyarılması, leptin aracılı birincil sinyal iletim yolağıdır. Leptin STAT3 fosforilasyonuna ve çekirdeğe taşınmasını sağlayarak hedef genlerin transaktivasyonuna öncülük eder. STAT3, hücre döngüsünün devamlılığını sağlayarak ve apoptozu engelleyerek onkogeneze katkı sağlar. The supresor of cytoquine signalling (SOCS)

proteinleri ise, JAK/STAT yolağının negatif düzenleyicisidir ve sitokin sinyallerini inhibe ederler. Buna göre JAK aktivitesi engellenirse ya da protein yıkımı hızlanırsa SOCS protein sinyalinin etkisi de zayıflayabilir. SOCS proteinlerinin kanser hücrelerinde STAT aktivitesini azalttığı, bölünmeyi engellediği ve apoptozu uyardığı belirlenmiştir. SOCS-3, leptin sinyalinin uyarılabilir baskılayıcısı olarak iş görür. Meme kanseri hücrelerinde SOCS-3'ün aşırı ifadenmesi bölünme ve büyümeyi azaltmaktadır. (17)

Meme kanseri hücrelerinin Leptin reseptörü ifade ettiği belirlenmiştir. Leptin, kendi reseptörü aracılığıyla hücre bölünmesi ve büyümesini uyarır. Leptin bu etkisini değişik sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştirmektedir;

- Akt-Thr<sup>308</sup> veya Akt-Ser<sup>473</sup> fosforilasyonu ve PKC- $\alpha$  proteininin uyarılmasıyla fosfatidilinozitol 3-fosfatın yolağını uyarır,

- ERK1 ve ERK2 fosforilasyonunu başlatarak MAPK yolunu aktive eder,
- c-myc upregülasyonu sağlar ve STAT3 yolağını uyarır (8) (Şekil 1)

Leptin aynı zamanda Cdk2 ve siklin D1 artışı aracılığıyla hücre döngüsüne (G1 fazına) pozitif yönde etki eder. (8) Leptin, JAK/STAT yolağı aracılığıyla siklinD1 transaktivasyonu sağlayarak aşırı ifadenmesine yol açar.(10) Buna ek olarak fare meme kanseri hücre serilerinde leptin uygulaması, siklin D1 ve siklin A'ya ek olarak VEGF ve reseptörünün (VEGF-R2) ifadenmesini de artırır. Bu bulgu meme kanserinde leptinin VEGF sinyali aracılığıyla anjiyogenezi arttırabileceğini gösterdiği için önemlidir. Yapılan son çalışmalarda, büyüme faktörleri, hücre döngüsü düzenleyicileri, ECM proteinleri ve metastazla ilişkili genler dâhil 64'ten fazla leptin tarafından düzenlenen gen tanımlanmıştır. Meme kanserinde, leptinin pro-karsinojenik etkileri yalnızca hücre bölünmesini etkileyen sinyal yollarının uyarılmasıyla değil, aynı zamanda apoptotik cevabın olası azaltılmasıyla da ortaya çıkar. Uzun süre leptinle inkübe edilen meme kanseri hücrelerinde p21, p53 ifadenmesinde ve Bax üretiminde dikkat çekici bir azalma gözlenmiştir. Buna paralel olarak leptin, anti-apoptotik genler olan Bcl2'lerin salınımını ve hücrelerin hayatta kalma şansını artırır. Leptin aynı zamanda kaspaz-9 aktivitesinin inhibisyonuyla ve kemoterapötik ilaçların yararlı etkilerini ortadan kaldırarak apoptozu bastırır. Benzer şekilde Bcl2 negatif hücre dizilerinde leptin tarafından uyarılmış bölünme p53 ve p21WAF1/C1P1 ifadesiyle ilişkilidir. ER- $\alpha$  negatif insan meme kanseri hücrelerinde leptin hücre büyümesini uyarır ve bunu STAT3 ve/veya ERK 1/2 sinyal metabolik yolu üzerinden yapar. Ama leptin, meme kanseri hücrelerinin bölünmesini engelleyen cAMP taşıyıcı ajanlarla birleşince, Kaspaz-3 aktivasyonu ve PARP kırılımını takip eden güçlü bir Bad/Bc12 artışı olur, bu da apoptozun uyarılmasına öncülük eder.(8)

Leptin, östrojen üzerine olan etkisini aromataz mRNA, protein ve aktivitesini artırarak sağlar. Meme kanseri hücrelerinde ER $\alpha$ 'nın artışı hücrelerin östrojene duyarlılığını artırır.

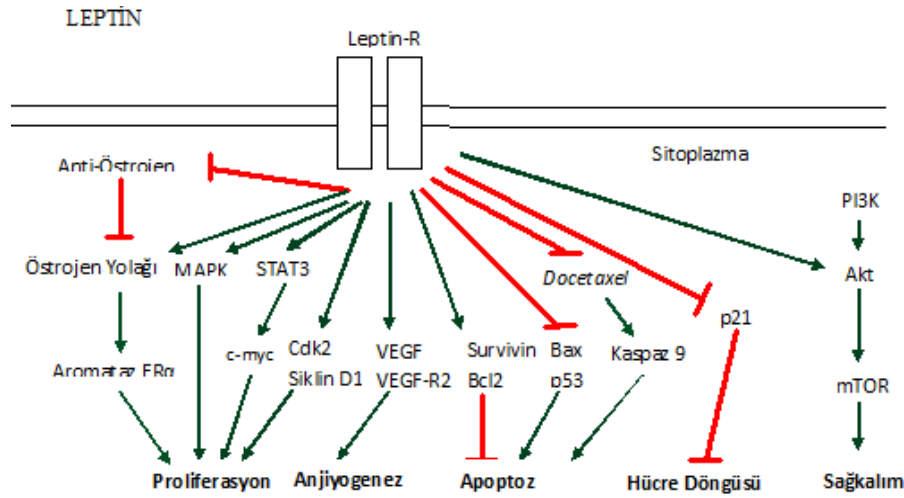


ERa aşırı ifade edilen hücrelerde leptin aracılı STAT3 transaktivasyonu hücre sağ kalımına katkı sunar.(8)

Tüm bu veriler toplu halde değerlendirildiğinde, hem ER negatif hem de ER pozitif meme kanseri hücre dizilerinde leptinin bölünme üzerine etkisi bulunduğu görülmüştür. Bu veriler leptin etkili hücre bölünmesinin yalnızca östrojen bağımlı mekanizmalarla açıklanamayacağını göstermektedir. (Şekil 1) (8)

Yapılan çalışmalar OB-Rb sinyalinin düzenlenmesinde inhibitör olan 2 molekül olduğunu göstermektedir: bunlar SOCS3 ve tirozin fosfatazdır (PTP1B). Obez deney hayvanlarında SOCS3'ün hipotalamik salgılanması yüksektir. Yüksek leptin düzeyi SOCS3 salgılanmasını uyararak OB-Rb sinyallerini azaltabilir. PTP1B içermeyen farelerde leptin duyarlılığı daha yalındır ve nöroendokrin anormalliklerin görülmediği saptanmıştır. (11)

Brokoli, hardal, turp, tere, lahana da dahil olmak üzere turpgillerde bol miktarda bulunan Benzil izotiyosiyanat (BITC), İzotiyosiyanatlar içinde antikanser ajan olarak en çok çalışılan moleküllerden birisidir. BITC, leptin tarafından aktive edilen STAT3 proteinini ve JAK2 proetinlerini fosforilasyon aracılığıyla inaktif hale getirir. BITC'in etkisi ile STAT3, içinde siklin D1'inde olduğu çoğu promotora karşı ilgisini kaybeder. (10)



Şekil1. Leptin yolağı

Sağlıklı meme dokularında ifade edilmeyen leptinin ductal karsinomaya komşu normal dokularda ifade edildiği belirlenmiştir. Leptin ve reseptörünün meme dokusundaki yerleşiminin tümör gelişimi için ön tanı olarak kullanılabilceği önerilmektedir. Ancak meme kanserinin başlangıcında leptin ve reseptörünün eş zamanlı ifadelenmesi gözlenmemiştir. Leptin, otokrin yolakta çoklu mekanizmalar aracılığıyla meme tümör hücreleri üzerinde etkiye sahiptir. Bunlar:

- 1) Hücrenin dış çevreye adaptasyonu
- 2) Apoptozun kontrolünün bozulması

### 3) Anti apoptotik genlerin fazla uyarılması

Leptin apoptoz ile ilgili sinyal yolları ile ilişkilidir. Ancak; in vivo deneyler her zaman in vitro sonuçları desteklemez ve leptin sistem ve apoptotik proteinler arasındaki fonksiyonel ilişkiler henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. (8)

Obez meme kanserli olgularda yüksek leptin seviyesi, lenf nodu metastazında yüksek risk yaratır ayrıca obez olmayan kanserli hastalarla kıyaslandığında bu hastalarda daha büyük tümör görülür. (10)

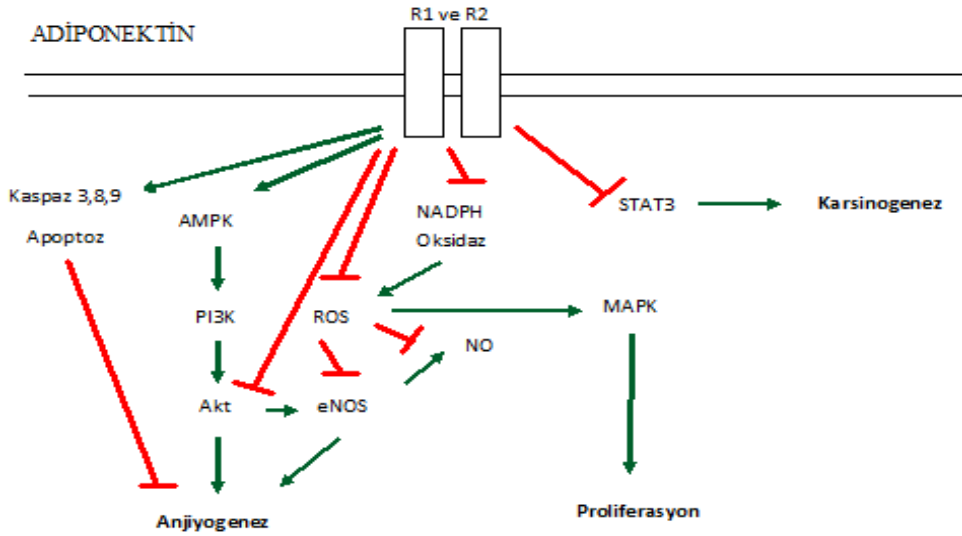
### **Adiponektin: anti-karsinogenadipokin?**

Adiponektinin iki tip reseptörü vardır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her iki tip reseptörün de çeşitli meme kanseri hücre dizilerinde mRNA ve protein düzeyinde ifadelendiği belirlenmiştir. Ama meme kanserindeki etken adiponektin reseptörünün hangisi olduğu kesin olarak tanımlanmamıştır. siRNA yaklaşımı ile AdipoR1 susturulmuş meme kanseri hücrelerinin büyümeye devam ettiği ve anti-proliferatif etkinliğin %50 civarında sınırlandığı belirlenmiştir. Buna karşın, AdipoR1 ve/veya AdipoR2'nin her ikisinin de susturulduğu farklı meme kanseri hücrelerinde adiponektin aracılı proliferasyon inhibisyonuna çok az etkisi olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar meme kanseri hücrelerindeki adiponektin aktivitesinin kısmen AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlere bağlı olduğunu ama diğer reseptörlerin de (T-Kaderin) etkili olduğunu ya da alternatif bir molekül/sinyal yolu olduğunu akla getirmektedir. Birçok çalışma ile adiponektinin meme kanseri hücre dizilerinde hücre büyümesi üzerindeki anti-proliferatif potansiyeli gösterilmiştir. (8)

24 saat adiponektin uygulanmasının meme kanserlerinde hücre bölünmesini azalttığı ve bu azalmanın 96 saate kadar devam ettiği gösterilmiştir. Meme kanseri hücrelerinde adiponektinin baskıladığı bölünme p44/42 MAPK protein 1 ve 3 ifadelenmesinin inaktivasyonu, Thr172'den fosforlanma yoluyla AMPK aktivitesinin uyarılmasıyla ve mTOR aktivitesinin azalmasına yol açan LKB1'in azalmış ifadelenmesiyle ilişkili Akt fosforilasyonunun azalmasıyla ilişkilidir. Meme kanseri hücrelerinde adiponektinin glikojen sentaz kinaz-3b (GSK-3b) ve Akt'nin fosforilasyonu ve b-katenin'in hücre içi birikimini azalttığı ve buna bağlı olarak da siklin D1 salınımını baskıladığı ve dolayısıyla hücre döngüsünü kontrol edebileceği gösterilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda adiponektin uygulamasının farklı meme kanseri hücre dizilerinde siklin D1 ve c-myc protein ifadelenmesine farklı şekillerde etki ettiği gösterilmiştir. Bu veriler adiponektin siklin D1 ifadesi arasında iki yönlü ilişki olduğunu akla getirmektedir. qRT-PCR ve mikroarray analizleri adiponektinin çok sayıda geni baskıladığını göstermiştir. Bu genler arasında hücre döngüsü (mitojen aktive edici protein kinaz 3 "MAPK3") ve yağ asidi metabolizması (açılkoenzim A dehidrogenaz "ACADS" ve DEGS1) vardır. (8) (Şekil 2 (9))

In vitro verilere göre 24 saat adiponektin uygulamasının apoptoza hiç etkisi olmadığı görülmüşken süre 48 saatten daha uzun olduğunda hücrenin östrojen reseptörü ifadesine bağlı olarak apoptoz ve PARP bölünmesinde artış gözlenmiştir. Anti-apoptotik ve pro-apoptotik genlerin ürünlerinin de adiponektin uygulaması ile değiştiği (Bcl2 ve Bag-1 down-regulasyonu, p53 ve Bax up-regulasyonu, Bax proteini artışı, Caspase-1, 3, 6, 8 ve 9 düzeylerinde değişme) çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. (8)

Adiponektin ile östrojen yolları arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Örneğin adiponektinin, meme kanseri hücrelerinde aromataz ve östrojen reseptör mRNA'larının salınımını azaltabileceği ve bu yolla östradiol uyarılı hücre proliferasyonunu önemli derecede engelleyebileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda adiponektin östrojen b2 ve b5 mRNA ifadenmesini uyarabileceği ve bu yolla bu reseptörün transkripsiyonal aktivitesini inhibe edebileceği belirlenmiştir. Ama adiponektinin in vitro ortamdaki anti-proliferatif etkisinin yaygın olarak hem ER pozitif, hem ER negatif hücre dizilerinde belirlenmesi, adiponektinin baskıladığı tümör proliferasyonunun sadece östrojen bağımlı mekanizmayla açıklanamayacağını düşündürmektedir. (Şekil 2) (8)



**Şekil 2 :Adiponektin Yolağı**

Adiponektinin baskın reseptörü olan AdipoR1 ve AdipoR2 meme kanseri dokularının yaklaşık %25-30'unda ifade edilmektedir. Adiponektinin AdipoR1 yoluyla stromal hücrelerini etkileyebileceği öne sürülmüştür. AdipoR2 ise kötü huylu hücrelerde normal meme dokularından daha fazla ifade edilmektedir. Bu veriler, meme kanserinde AdipoR1 ve AdipoR2 arasındaki fonksiyonel farklılıklar olduğu hipotezini desteklemektedir ve in vivo olarak her adiponektin reseptörü farklı sinyalizasyon yollarını aktive edebilir. (8)

Yapılan bir başka çalışmada adiponektin düzeyinin endometriyal kanser gelişimiyle ters ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.(7)

Serum adiponektin seviyeleri düşük olan hastalarda tümör boyutunda, histolojik derecede, metastaz ve benzeri agresif fenotipte artış olabileceği ileri sürülmüştür. Adiponektinin ortamda leptin olsa bile Stat3 ve Akt fosforilasyonunun engellenmesini ve SOCS3'ün aşırı ifadelenmesini sağladığı gösterilmiştir. Adiponektin;

- Apoptozu artırır, bölünme hızını azaltır
- Leptin uyarılı göç ve invazyonu engeller
- STAT3 ve AKT gibi sinyal moleküllerinin fosforilasyonunu engeller
- İmmün sistemi baskılanmış farelerde leptin uyarılı HCC tümör gelişimini engeller
- Hücre bölünmesi ve anjiyogenezi engeller
- TNF  $\alpha$  ve IL-6 gibi farklı sitokinlerin salgılanmasını düzenler (7,15)

### **Leptin ve Adiponektin Arasındaki Etkileşim**

Meme kanseri hücrelerinde leptin mRNA düzeyinin, adiponektin mRNA düzeyinden belirgin oranda yüksek bulunması, leptinin tümör ve tümör mikro çevresinde daha fazla olduğuna işaret eder ve bu iki adipokin diğerinin yolağını geri yönde düzenleyebilir. Bu sonuçlar hipoadiponektinemi ve hiperleptineminin ilişkisinin, obezlerde meme kanser hücrelerinin leptin duyarlılığını artırabileceğini gösterir. Adiponektin ve leptinin meme kanser hücrelerinin bölünmesinde birlikte etkisi henüz tam anlaşılammıştır. Meme kanseri hücrelerinde adiponektin ve leptin uygulamalarının anti proliferatif aktiviteleri Akt-Thr<sup>308</sup> (AKT yolağı hücrelerin canlı kalması ile ilgili olarak bilinir) protein seviyesinin geri yönde düzenlenmesiyle gerçekleşir. (8)

Apoptoz üzerinde adiponektin/leptin uygulamasının etkisi açık değildir. Adiponektin ve leptinin birlikte uygulamasının apoptotik meme kanseri hücrelerinin sayısı üzerine etkisi farklı çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya koymuştur. Kısa dönem (30 dakika) adiponektin/leptin birlikte uygulanması p53 ve Bax ifadelenmesini artırırken uzun dönem (48 saat) birlikte uygulanmaları bu iki proteinin ifadelenmesini azalttığı gösterilmiştir. Ancak kullanılan hücre dizileri değiştirildiğinde p53 ve Bax protein ifadelenmesinin incelenen her iki zaman diliminde de inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, apoptoz ve hücre bölünmesinin düzenleyen moleküler mekanizmalarda farklı adipokinlerin çok ince düzenleyici rolleri bulunmaktadır ve leptin ve adiponektin karşılıklı olarak mitogenik ve/veya apoptotik sinyal yollarını düzenleyebilmektedir. (8)

Adipoz doku hipoksisi ve insülin direnci gelişimi arasında bir ilişki vardır ve insülin direnci adiponektin salınımını azaltır. Bu azalmaya bağlı olarak leptin ifadelenmesi artar. (8)

### **Adipoz Doku Lipofilik Kimyasal Karsinojenler için Depodur**

Adipositlerin yalnızca trigliseritleri, kolesterol ve yağda çözünen vitaminleri depolamakla kalmadıkları; dioxinler gibi yağda çözünebilir kimyasal karsinojenleri de depoladıkları

bulunmuştur ve bu tip kimyasallar lipoliz sırasında adipositlerden sürekli olarak salınabilirler. Bu kimyasallar obezite ve kanser arasındaki ikinci tip bağlantıya işaret eder. (7)

Adipoz doku, sentetik kirleticilerin depolandığı ve zararlı etkilerine karşı organizmayı koruyan "koruyucu depo" olarak düşünülebilir. Çevresel lipofilik kirleticiler yiyecek, su ve hava yoluyla organizma tarafından alınır, adipoz dokuda biriktirilir. Ancak düşük dozda da olsa bu kimyasalların kronik birikimi mesleki kanserler gibi bir grup hastalığı tetikleyebilir. Kilo kaybeden obez bireylerde zehirli kirleticilerin serum konsantrasyonları artar ve bu durum karsinogenezin gelişmesine katkıda bulunabilir. (7)

Buna ek olarak ekzojen endokrin bozululara maruziyet sadece kanseri uyarmakla kalmaz, aynı zamanda gen ifadesini veya hormon düzeylerini değiştirerek obeziteyi de arttırabilir. (7)

Kanser ve obezite arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalar yapılırken ortaya çıkmıştır. Ancak klasik epidemiyolojik vaka kontrol çalışmaları yapılırken bir takım problemlerle karşılaşmaktadır. Bunlar;

- Kimyasal kirliliğin çok yönlülüğü ve bu kirliliğe maruziyetin değerlendirilmesi, yaşam tarzıyla ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi zordur.

- Çok sayıda denek gerektirir, çok zaman alır ve pahalıdır. Dolayısıyla, sonuçları yorumlamak sıklıkla zordur.

- Kanser multifaktöriyel bir hastalık olduğu için kanser hastalarını tüm farklı değişkenler için (demografik özellikler, yaşam tarzı ile ilişkili davranışlar, mesleki ya da mesleki olmayan maruziyet ve genetik polimorfizmvb) normal kontrollerle eşleştirmek için imkansızdır.

- Adipoz dokudaki xeno-kimyasalların dozajlarından elde edilen sonuçları doğru bir şekilde yorumlamak birçok değişkeni hesaba katmayı gerektirmektedir.

- Farklı laboratuvarlar arasındaki varyasyon katsayısı yüksek olabilir bu yüzden de doku seviyelerinin büyüklüğü laboratuvardan laboratuvara büyük farklılıklar gösterebilir.

- Cerrahi örneklerin lipid içeriğinde gözlenen büyük farklılıkların yanlış yorumlanmasını önlemek için konsantrasyonların yağ ayarlama ihtiyacını vurgulamak gerekir.

- Besinsel yağ içeren besinsel faktörler aslında, çevresel karsinogenleri araştıran herhangi bir vaka kontrol ya da iç içe geçmiş vaka kontrol çalışmalarında eşdeğişkenler olarak dikkate alınması gereken ve karışıklığa neden olan faktörlerdir.

- Yalnızca yağ dokusundaki xeno-kimyasalların konsantrasyonlarını değil, organizmadaki toplam mutlak değerleri de dikkate alınmalıdır. Fizyolojik ya da patolojik lipoliz ve/veya kansere bağlı kilo kaybı gibi metabolik değişiklikler, kanda ve adipoz dokuda bulunan bu kimyasalların konsantrasyonlarını değiştirebilir. (7)

II. Evre biyoizleme çalışmaları, vaka kontrol çalışmalarına göre daha bilgilendirici ve bu yüzden de daha mı ilgi çekici? (7)

Vaka kontrol çalışmalarındaki karışıklığa neden olan faktörleri önlemek için, kontrollerin seçimi çok önemlidir. (7)

İlk zorluk tekniktir. Adipoz doku temini nispeten invaziv olduğundan, bu genellikle kontrollerin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Dahası, kimyasallar tümör ya da tümör çevresindeki adipoz dokuda dozlandığında, kontrol örneklerinin uygun iyi huylu hastalıklardan alınması gerekir; ancak sağlıklı bireyi bu işleme ikna etmek her zaman mümkün değildir. Kanser vakaları ile kanser olmayan vakaların yeterli düzeyde nasıl eşleştirileceği de ortaya çıkan bir diğer zorluktur. (7)

Aslında, tümöre ilişkin özellikler, yaş (Kanserli olsun olmasın, erkeklerde ve kadınlarda yaşın bir fonksiyonu olarak yağ dokusundaki kirleticilerin seviyesinin artması), vücut ağırlığı ve boy, VKİ, maruziyet geçmişi, mesleki faaliyetler, beslenme tarzı, sigara içme ve/veya alkol tüketimi gibi yaşam tarzına ilişkin bağımlılıklar, etnografik/ırksal altgruplar ve genetik polimorfizm gibi pek çok karışıklığa neden olan faktör vardır. Konu kadınlar olduğunda, bu faktörlere, menopoz durumu, östrojenik dölleme süresi, ilk doğum yaşı, son gebeliğin üzerinden geçen zaman, emzirme süresi ve geçmişi gibi unsurlar da eklenmelidir. (7)

### **SONUÇ:**

- Obezitede görülen insülin direncinde yağ dokudan salgılanan leptin ve adiponektin gibi hormonların da etkisi vardır. Yapılan araştırmalar kanser hücrelerindeki leptin reseptörlerinin sayıca adiponektin reseptörlerinden fazla olduğunu ortaya koymuştur.
- Obezite-kanser ilişkisinde adipokinlerin moleküler etkileri yavaş yavaş belirlendiğinden serum leptin/adiponektin düzeyi önemli bir parametre haline alabilir.
- Brokoli, hardal, lahana, tere ve turpgillerde bol miktarda bulunan Benzilİzotiyosiyanat (BITC) gibi moleküller leptin üzerine etki ettiğinden kanser gelişiminin engellenmesi için önemlidir.
- Adiponektin kanser hücrelerinin metastatik özelliklerini baskıladığı için agresif seyirli kanserlerde serum miktarlarının artırılması konvansiyonel kemoterapilere yardımcı olabilir.
- Adipoz doku lipofilik karsinogenler için depo görevi üstlenmektedir. Buna göre düzenli egzersiz yapan bireylerde; hem yağ dokuda depolanan karsinogen miktarı hem de yağ doku salgıları azaldığından kanser riski azalabilir.
- Obez bireylerde, bilinçsiz diyet ve hızlı kilo kaybı az zamanda çok miktarda serbest radikal üretime neden olup apoptozisi baskılayarak hücreyi

kanserleşmeye götüreceğinden kanser gelişiminde yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

- Obezite kanser ilişkisi üzerindeki çalışmalar özellikle moleküler boyutta daha da derinleştirilmelidir.

### **KAYNAKÇA:**

1. Adeghate E., Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions, *Cur Med Chem* (2008) 15, 1851-1861
2. Ashizawa N., Yahata T., Quan J., et al Serum Leptin-Adiponectin Ratio and Endometrial Cancer Risk In Postmenopausal Female Subjects, *Gynecol Oncol* (2010) 119, 65-69.
3. Barlow S.E., Dietz W.H., Obesity Evaluation and Treatment: Expert Committee Recommendations, *Pediatrics* (1998) 102, 3, E29
4. Basen K., Chang M., Obesity and Cancer Risk In Recent Review, (2011) *Curr Oncol Rep* 13, 71-76.
5. English P.J., Wilding J.P.H., Applied Physiology: The Control Of Weight (2002) *Current Paediatrics* 12, 130-137.
6. Harvey A.E., Lashinger L.M., Hursting S.D., The Growing Challenge Of Obesity And Cancer: An Inflammatory Issue, *Ann N Y Acad Sci.* (2011) 1229, 45-52.
7. Irigaray P., Newby J.A., Lacomme S., et al Overweight/Obesity And Cancer Genesis: More Than A Biological Link, *Biomed. Pharmacother* (2007) 61, 665-678.
8. Jarde T., Perrier S., Vasson M.P., et al Molecular Mechanism of Leptin and Adiponectin, *European J Cancer* (2011) 47, 33-43.
9. Kelesidis T., Kelesidi I., Mantzoros C.S., Adiponectin and cancer: a systematic review, *Brit J Cancer* (2006) 94, 1221-1225
10. Kim S., Nagalingam A., K.Saxena N., et al, Benzylisothiocyanate inhibits oncogenic actions of leptin in human breast cancer cells by suppressing activation of STAT-3 *Carcinogenesis* (2011) 32(3), 359-367.
11. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W., Adipocytokines: Leptin—The Classical, Resistin—The Controversial, Adiponectin—The Promising, And More To Come, *Best Pract Res Clin Endocrin Met*, (2005) 19(4), 525-546.
12. Trujillo M.E., Scherer P.E., Adipose Tissue-Derived Factors: Impact On Health And Disease, *Endocrine Reviews* (2006) 27(7), 762-778.
13. Palianopoulou M., Papanikolaou V., Stefanou, et al The activation of leptin-mediated survivin is limited by the inducible suppressor SOCS-3 in MCF-7 cells, *Exp Biol Med*, (2011) 236, 70-76.
14. Pi-Sunyer F.X., Body Weight Regulation and Obesity: Metabolic and Clinical Aspects 1st Plenary Session: Obesity, Obesity: Criteria and Classification *Proc Nut Society* (2000) 59, 505-509.
15. Segal D.G., Sanchez J.C., Childhood Obesity in the year 2001, *The Endocrinologist* (2001) 11, 296-306.
- 12.15. Sharma D., Wang J., Fu P. P., et al Adiponectin Antagonizes The Oncogenic Actions Of Leptin In Hepatocellular Carcinogenesis, *Hepatology* (2010) 52(5): 1713-1722.



16. Shawky R.M., Sadik D.I., Genetics of obesity, The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2011)
17. [www.wpro.who.int](http://www.wpro.who.int)