GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIM: GENTİSİK ASİT

(NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM): GENTICIC ACID)

İbrahim Gecili[1], Meriç Adil Altınöz[2], Ahmet Hacımüftüoğlu[1]

1. Atatürk Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, i.gecili@hotmail.com

2. Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, maltinoz@gmail.com

3. Atatürk Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, hacimuftuoglu@gmail.com

---

ÖZET: *Aspirin hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalar aspirin tüketiminin, özellikle kolon adenomu ve karsinom için önemli olan tümör riskini azalttığını göstermektedir. Glial beyin tümörleri ve meme kanserleri için benzer gözlemler yapıldı, ancak sonuçlar tutarsızlık göstermiştir. Gentisik asit (GA), aspirinin küçük bir katabolitidir. Aspirini GA'ya katabolize edemeyen CYP2C9 varyantlarını taşıyan insanlar, kolon adenomunun önlenmesinde aspirinden fayda görmezler. GA, C6 glioblastomun büyümesini bloke ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bilinmeyen birçok yönü olan gentisik asit çok ilgi çekici farmasötik ajan adayıdır. GA'nın etki mekanizmalarının aydınlatılmasıyla GBM tedavisinde etkili bir molekül olarak karşımıza çıkabilir.*

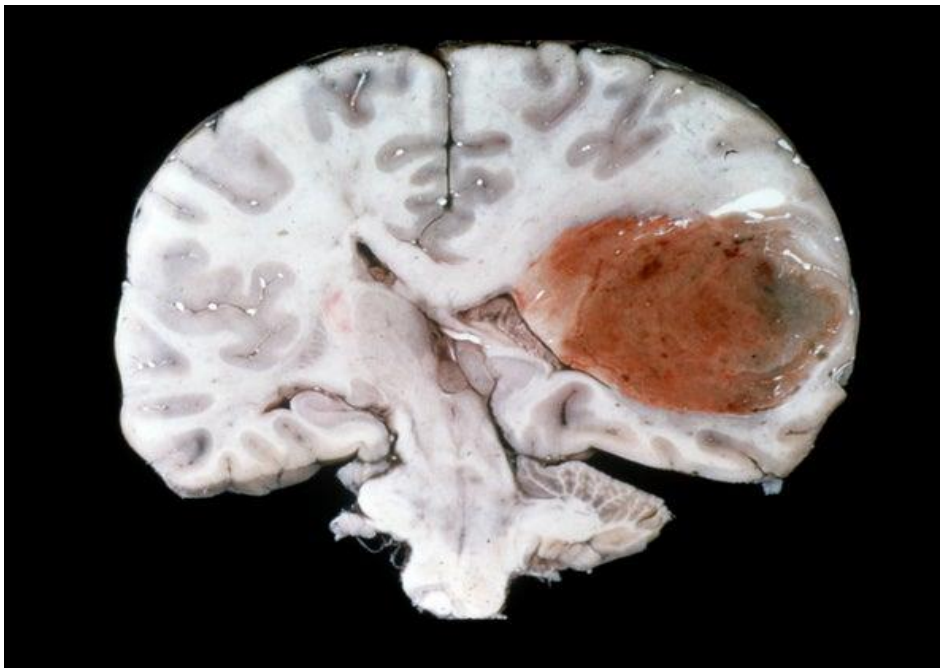
Anahtar Kelimeler: Gentisik Asit, Glioblastoma Multiforme, MTT

ABSTRACT: *Epidemiological studies on aspirin show that aspirin consumption reduces the risk of tumors, which is especially important for colon adenoma and carcinoma. Similar observations were made for glial brain tumors and breast cancers, but the results were inconsistent. Gentisic acid (GA) is a minor catabolite of aspirin. People with CYP2C9 variants that cannot catabolize aspirin to GA do not benefit from aspirin in the prevention of colon adenoma. There are studies showing that GA blocks the growth of C6 glioblastoma. Gentisic acid, with many unknown aspects, is a very interesting pharmaceutical agent candidate. With the clarification of the mechanism of action of GA, it may appear as an effective molecule in the treatment of GBM.*

Keywords: Gentisic Acid, Glioblastoma Multiforme, MTT

GİRİŞ: Gentisik asit, basit moleküler yapıya sahip bir antioksidandır. Aspirin metaboliti, tirozin katabolizmasının yan ürünü olmasının yanı sıra, endojen bir anti-mikrobiyal siderofor olarak sentezlenmektedir. Gentisik asit birçok meyvede bol miktarda bulunur (1). Bitkilerdeki sialik asit gibi, gentisik asit de viral bitki patojenlerine karşı bağışıklık aktivitesine sahiptir. İnsanlar da dahil olmak üzere memeliler, meyve ve sebzelerle beslenerek bileşenlerindeki gentisik asiti bünyesine alır Ayrıca, Afrika ağacı Alchornea cordifolia'dan gentisik asit elde edilebilir ve özü yara iyileşmesinde etkilidir (2). Gentisik asit ile ilgili mekanizmalar yeterince ortaya çıkarılamamıştır. Farmasötik bir ajan olarak araştırma gerektiren ilginç bir hedeftir.

Mortalitesi en yüksek ve en agresif primer beyin tümörü olan Glioblastoma Multiforme (GBM), tedavisi neredeyse mümkün olmayan bir hastalıktır (3) Cerrahi müdahale, kemoterapi, adjuvan kemoterapi gibi tedavi yöntemleri kullanılmasına rağmen hastalarda hayatta kalma süresi istenilen düzeyde uzatılamamıştır (4). GBM'nin tedavi edilmesindeki zorluklar tümörün yapısındaki karmaşıklıktan ve ilaç direncini oluşturan birçok mekanizmaya dayanmaktadır (5). Dolayısıyla hastalıkla mücadelede yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve yeni farmasötik ajanların keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.



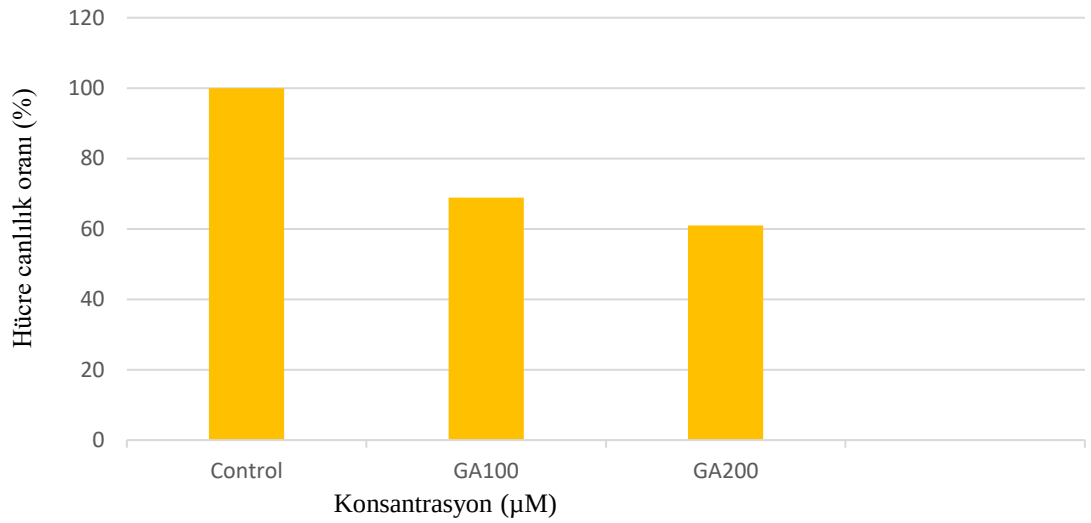
Şekil 1: Glioblastoma multiforme

AMAÇ: Glioblastoma multiforme maling beyin tümörüdür ve tedavisi oldukça zordur. Tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Amacımız GBM'nin tedavisinde kullanılacak yeni ajanlar elde etmektir.

YÖNTEM: Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Hücre Kültürü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. T98 insan glioblastoma hücre hattı için %10 fetal sığır serumu, %1 penisilin-streptomisin ve %1 L-glutamin içeren yüksek glukoz içerikli DMEM ortamı kullanıldı. Hücreler, %5 CO_2 içeren bir ortamda 37°C'de inkübe edildi. İdeal düzeyde olan T98 insan kanser hücrelerine gentisik asit 100 ve 200 µM uygulandı ve 24 saat inkübasyona bırakıldı. Ardından hücre canlılık düzeyi metiltiyazol difenil tetrazolyum (MTT) analiz yöntemi ile

değerlendirildi. İstatistiksel analizler One Way Anova testi ile yapılmıştır. P<0,01 altındaki değerler anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: 24. saatte hücre canlılık oranları (% 68.8 (100 µM), % 60.9 (200 µM)) ölçülmüştür. Gentisik asitin kanser hücrelerinin canlılık oranlarını etkili şekilde azalttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 2: 24. saat MTT değerleri

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışmada T98 insan kanser hücre hatlarına 2 farklı dozda gentisik asit uygulanmıştır. GA 24. saatte 100 µM'de hücre canlılığını daha çok azalttığı görülmüştür. GA'nın kanser hücre hatlarında hücre canlılığını etkin bir şekilde azalttığı ortaya çıkarılmıştır. Sonuç olarak gentisik asit GBM'li hastalarda alternatif farmasötik bir ajan olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR:

[1]Altinoz, M. A., Elmacı İ., Ozpınar A. 2018. Gentisic Acid, a quinonoid aspirin metabolite in cancer prevention and treatment. New Horizons in Management of Brain Tumors and Systemic Cancers. Journal of Cancer Research and Oncobiology, 1-(2): 109.

[2] Kim M., Kim J. at al. 2020. Gentisic Acid Stimulates Keratinocyte Proliferation through ERK1/2 Phosphorylation. Int J Med Sci. 2020; 17(5): 626–631.

Published online Feb 24. doi: 10.7150/ijms.36484.

[3] F. Hanif et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2017; 18(1): 3–9. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3
[4] E.J. Lim, et al. Crosstalk between GBM cells and mesenchymal stemlike cells promotes the invasiveness of GBM through the C5a/p38/ZEB1 axis. Neuro Oncol. 2020 Oct; 22(10): 1452–1462. Published online 2020 Mar 17. doi: 10.1093/neuonc/noaa064.
[5] Alagöz M. Glioblastoma Multiforma Tedavisinde Kanser Kök Hücrelerinin Temozolomide Karşı Oluşturdukları Direnç. Sakarya Tıp Dergisi 2018;8(2):379-387.