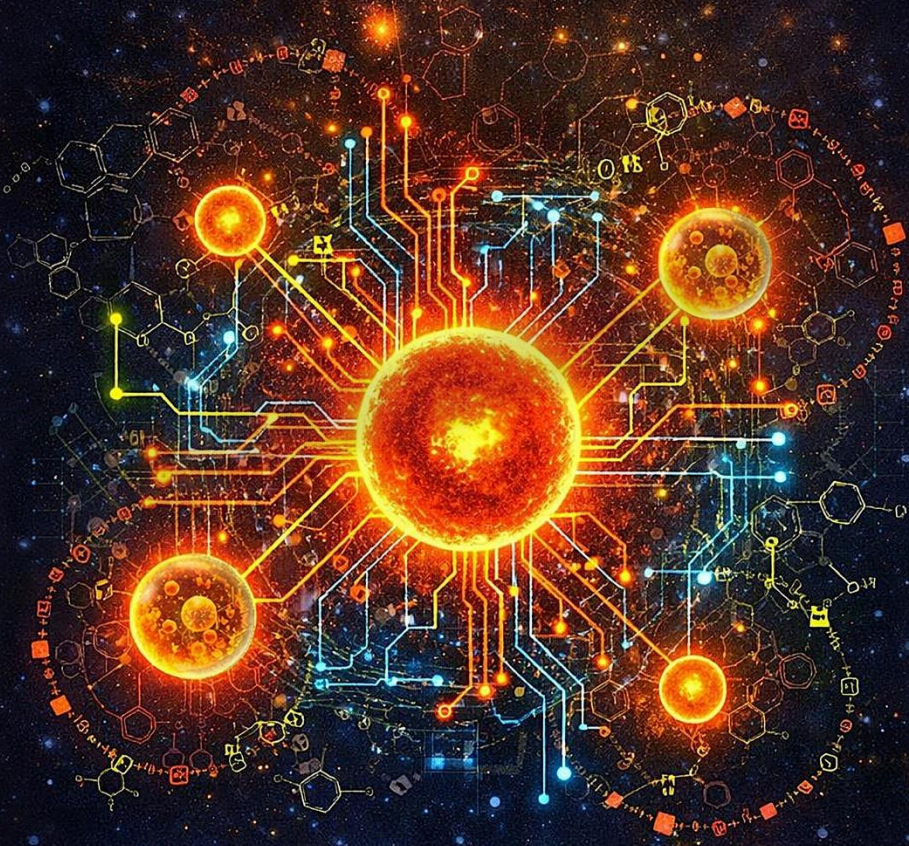


KANSER ENERJİ METABOLİZMASININ YENİDEN PROGRAMLANMASI: LİPİT DAMLACIKLARI

Uzm. Mol. Bio. Seher ŞAHİN

Prof. Dr. Ender ŞİMŞEK



ISBN: 978-625-5753-52-6

Ankara -2025

KANSER ENERJİ METABOLİZMASININ YENİDEN PROGRAMLANMASI: LİPİT DAMLACIKLARI

YAZARLAR

Uzm. Mol. Bio. Seher ŞAHİN^{*1}

Prof. Dr. Ender ŞİMŞEK^{*2}

^{1*} Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Biyoloji A.D., Ankara, Türkiye
seher.sahiin24@gmail.com
ORCID: 0009-0006-9163-0762

^{2*} Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Biyoloji A.D., Ankara, Türkiye.
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
esimsek@aybu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-6635-4125

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18070394>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association

Publishing House®

(The Licence Number of Pubicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2025©

ISBN: 978-625-5753-52-6

December / 2025

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Kanser, genetik değışikliklerin yanı sıra hücresele metabolizma ve tümör mikroçevresiyle kurulan etkileşimlerin yeniden düzenlenmesiyle şekillenen karmaşık bir hastalıktır. Tümör hücreleri; proliferasyon, hayatta kalma, invazyon ve metastaz gibi süreçleri sürdürebilmek için enerji üretim yolaclarını dinamik biçimde yeniden programlar. Bu metabolik adaptasyonlar, kanserin biyolojik karmaşıklığını belirleyen temel ayırt edici özelliklerdendir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle lipit metabolizması ve lipit damlacıklarının kanser hücrelerinin enerji gereksinimlerini karşılamada merkezi bir role sahip olduğunu göstermiştir. Lipit damlacıkları, enerji depolama ve mobilizasyonunun yanı sıra hücresele stres yanıtlarının düzenlenmesi, sinyal iletimi, tümör mikroçevresiyle etkileşim ve tedaviye yanıt gibi kritik süreçlerde aktif rol oynar.

Bu kitapta, kanserde enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi; glukoz, amino asit, nükleotid ve lipit metabolizması arasındaki ilişkiler çerçevesinde ele alınmış, özellikle lipit damlacıklarının enerji metabolizması ve tümör progresyonundaki rolleri güncel literatür ışığında bütüncül bir yaklaşımla sunulmuştur. Eserin, alanla ilgilenen özellikle bilimsel araştırmacılar ve lisansüstü öğrenciler için yol gösterici bir kaynak olması amaçlanmıştır.

27/12/2025

İÇİNDEKİLER

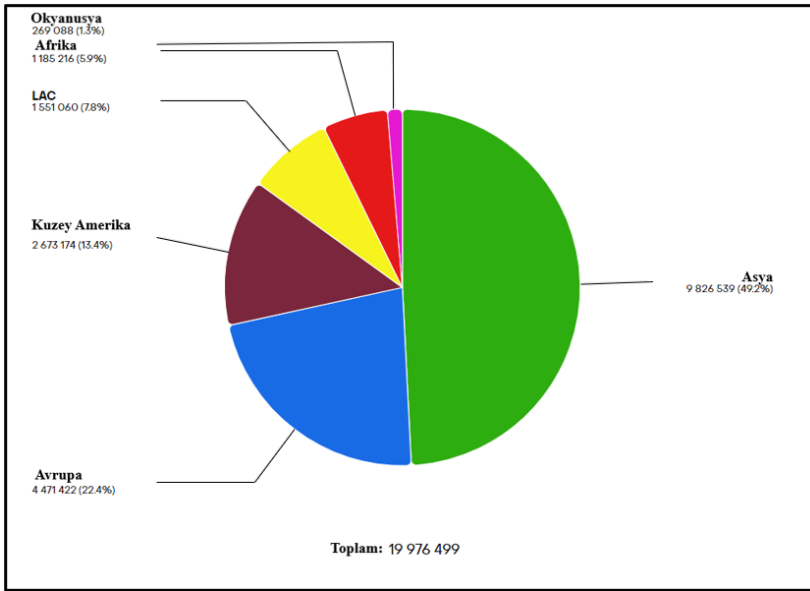
ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ.....	5
KANSER	7
KANSER ENERJİ METABOLİZMASI	19
LİPİT DAMLACIKLARI: YAPI, BİYOGENEZ VE FONKSİYONLARI.....	41
KANSER ENERJİ METABOLİZMASINDA LİPİT DAMLACIKLARININ ROLÜ	48
SONUÇ	54
KAYNAKÇA	56

GİRİŞ

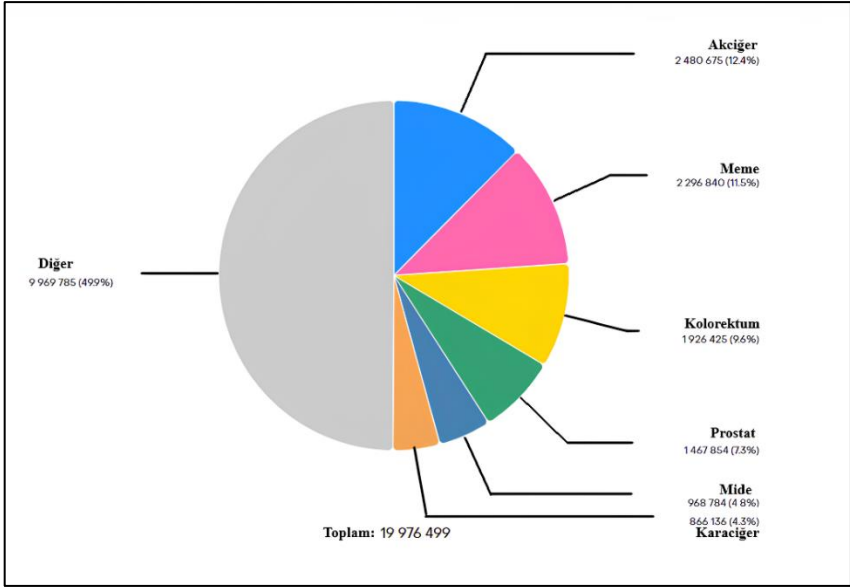
Kanser hücrelerin anormal büyümesi ile karakterize bir hastalıktır. Büyüme ve gelişimi sağlayan kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu hücrenin kontrolsüz bölünmesiyle meydana gelen doku veya organlarda görülebilmektedir (Ada, vd. 2021; NCI, 2021). Dünya genelinde en sık ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 9 milyon insan kanserden ölmektedir (Yildirim vd., 2021). Globocan 2022 (Global Cancer Observatory) verilerine göre, bazı kanserlerin görülme sıklığı; meme kanseri %11.5, akciğer kanseri %12.4, kolorektal kanser % 9.6, prostat kanser, %7.3, mide kanseri % 4.8, karaciğer kanseri % 4.3 ve diğer kanser türlerinin ise % 49.9 olarak bildirilmiştir (Şekil 1) (Şekil 2) (WHO). Kanser teşhisi ve tedavisi, etkili tedavilerde hedef alınabilecek altta yatan mekanizmaların sağlam bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Kanser hastalığının karmaşıklığı, Hanahan ve Weinberg tarafından öncü çalışmalar ile “Kanserın Ayırtedici Özellikleri” incelemelerinde temel özelliklere ayrılmıştır. Metabolik yeniden programlama, malignitenin bir ayırt edici özelliğidir. İnsan tümörleri arasındaki metabolik heterojenlik, metabolik tedavileri hedef alan stratejilerin geliştirilmesinde bir zorluk oluşturmaktadır (Senga ve Grose, 2021; Faubert, vd. 2020). Lipit metabolizmasındaki düzensizlik, kanserde en belirgin metabolik değişiklikler arasında yer almaktadır. Tümör hücreleri, enerji, biyolojik zarlar için bileşenler, çoğalma, hayatta kalma, metastaz ve tümör mikroçevresinin (TME'nin) etkisine

ve kanser tedavisine yanıt için gereken sinyal moleküllerini elde etmek için lipit metabolizmasını kullanmaktadır (Bian, vd. 2021).

Bu derlemede kanser hücrelerinde metabolik değişikliklerinden olan lipit metabolizmasının ve lipit damlacığı (LD) metabolizmasının düzenlenmesinde kaydedilen ilerlemeler hakkında güncel bilgileri incelemekteyiz.



Şekil 1. Her iki cinsiyette kıtalara göre tüm kanserlerin görülme sıklığı (GLOBOCAN, 2022)



Şekil 2. 2022'deki Her iki cinsiyet, her yaştan yeni vaka sayısı (GLOBOCAN 2022)

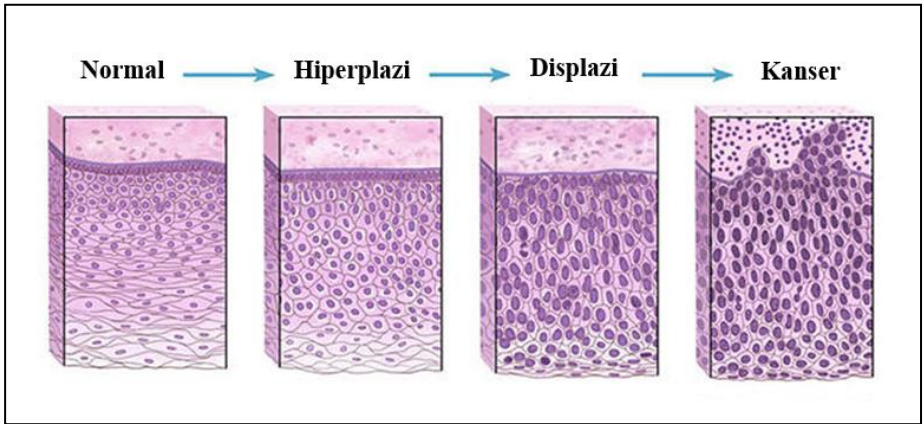
KANSER

Kanser, 20. yüzyılda en sık görülen hastalıklardan biri haline gelmiş olup, 21. yüzyılda da insidansı artarak devam eden, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve diğer dokulara yayılmasıyla karakterize edilen kompleks bir hastalıktır (Roy ve Saikia, 2016). Normal koşullarda hücreler, vücudun gereksinimlerini karşılamak amacıyla hücre bölünmesi yoluyla kontrollü biçimde büyür ve çoğalır. Yaşlanan ya da hasar gören hücreler ise ölümlerini yeni hücrelere bırakır. Ancak bazı durumlarda bu düzenli denge bozulur; anormal veya hasarlı hücreler, gerekli olmayan zamanlarda çoğalmaya devam eder. Bu kontrolsüz çoğalma sonucunda, tümör olarak adlandırılan doku

kitleleri oluşabilir. Tümörler benign ya da malign özellik gösterebilir. Malign tümörler yakın doku ve organlara yayılarak dokuları istila eder ve vücuttaki diğer bölgelere giderek metastaz adı verilen bir süreç ile yeni tümörler oluşturabilir (National Cancer Institute (NCI), 2021).

Hücrelerin kontrolsüz ve düzensiz çoğalmasına ‘neoplazi’ denir. Neoplazi davranışına göre benign veya malign olarak gelişim gösterir ve ‘neoplazm’ olarak tanımlanır. Malign neoplazmlar ise kanser olarak isimlendirilir. Neoplazmanın gelişmesi için anormal proliferasyondan invazyona kadar çok aşamalı tanımlayıcı bir süreç gerekir (Bakoğlu, 2020). Normal hücrelerin kanserleşme sürecinde hücreler önce hiperplazi ve displazi adı verilen anormal değişikliklerden geçer (Şekil 3) (NCI, 2021).

Kronik stres ve hastalık, yaşlılık, daha önce kemoterapi kullanımı, ağrı kesiciler, antibiyotikler ve kortikosteroidler gibi ilaçların kötüye kullanımı faktörleri nedeniyle immün sistemi baskılanan kişilerde kanser riski artmaktadır (Roy ve Saikia, 2016).



Şekil 3. Kanser Gelişim Evreleri (NCI, 2021)

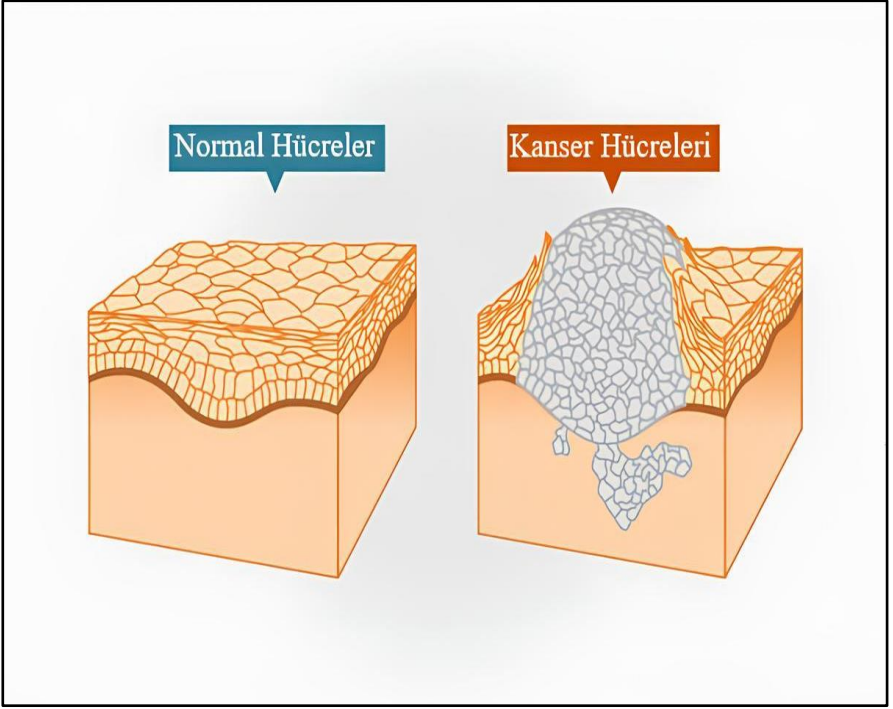
Kanser hücreleri, normal hücrelerden birçok açıdan farklılık gösterir. Normal hücreler yalnızca büyüme sinyalleri aldıklarında proliferasyon gösterirken, kanser hücreleri bu sinyallerin yokluğunda dahi büyümeye devam edebilir. Ayrıca kanser hücreleri, bulundukları bölgenin ötesine yayılabilir ve vücudun uzak bölgelerine metastaz yapabilir; normal hücreler ise diğer hücrelerle karşılaştıklarında büyümelerini durdurur (Şekil 4). Kanser hücrelerinin vücudun diğer bölgelerine yayılma sürecine metastaz adı verilmektedir. Metastazda, kanser hücreleri ilk oluştukları yerden ayrılır ve vücudun diğer bölgelerinde yeni tümörler oluşturur (NCI, 2021; Su, vd. 2017). Metastaz, malignitelerden kaynaklanan ölümlerin büyük çoğundan sorumlu olup, kanser hücrelerinin birincil tümörden ayrılmasını, dolaşımda hayatta kalmasını ve uzak dokularda kolonileşmesini gerektiren çok aşamalı bir süreçtir (Su, vd. 2017). Kanser dokusunun metastatik yayılması için vasküler ağın büyümesi önemlidir. Yeni kan ve lenf damarlarının oluşumu sırasıyla anjiyogenez ve lenfanjiyogenez olarak adlandırılır. Her iki süreç de besin, oksijen ve bağışıklık hücrelerinin taşınması ile atık ürünlerin uzaklaştırılmasını sağlayan yeni vasküler ağların oluşumunda kritik rol oynar (Nishida vd., 2006). Anjiyogenez, kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan endotel hücrelerin göçünü, proliferasyonunu ve farklılaşmasını kapsar.

Anjiyogenez süreci, vücuttaki çeşitli kimyasal sinyaller tarafından düzenlenir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sinyaller, normal endotelial hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır.

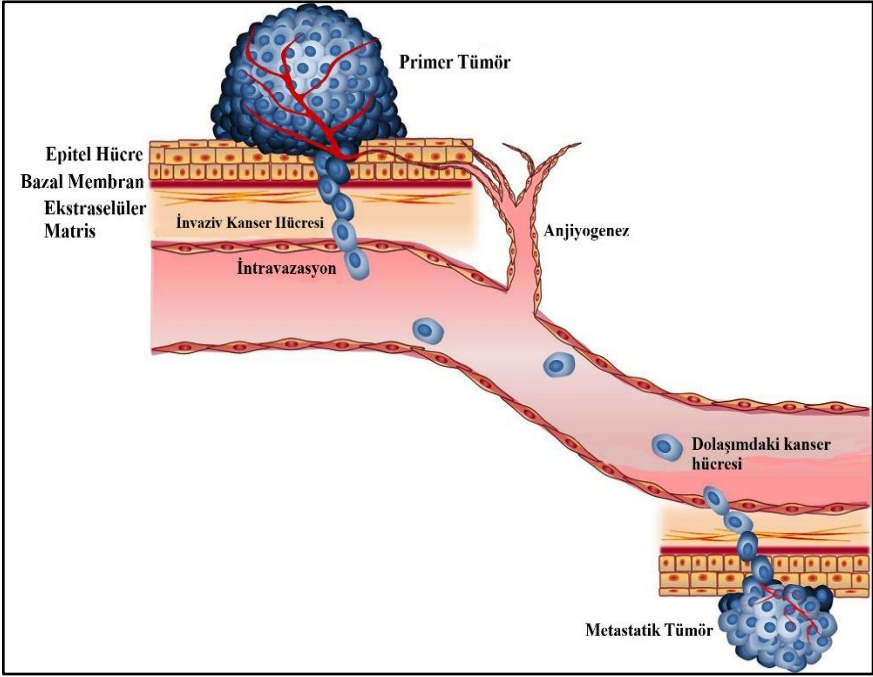
VEGF ve diğer endotelial büyüme faktörleri reseptörlerine bağlandığında, endotelial hücrelerde yeni kan damarlarının oluşumunu ve hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen sinyaller başlatılır (NCI, 2021). Birincil tümörden kaynaklanan malign hücrelerin bir alt kümesi, invaziv ve göç edici özellikler kazanır.

Bu hücreler, birincil tümörden ayrıldıktan sonra ekstraselüler matriksi istila eder ve endotel hücrelerinin bazal membranından geçer. Bu hücrelerin bir kısmı intravazasyon adı verilen bir işlemle kan dolaşımına girerek, hücreler daha sonra olası ikincil tümör bölgesinde ekstrasvazasyon adı verilen bir işlemle dolaşımdan çıkarlar.

Ekstrasvazasyon yapan kanser hücrelerinin çoğu başarılı bir şekilde yeni bir tümör başlatmaz, bunun yerine hücre ölümüne uğrar. Hayatta kalan hücreler daha sonra uykuda kalma durumuna girebilir veya metastazlara yol açmak için çoğalabilmektedirler (Şekil 5) (Su, vd. 2017).



Şekil 4. Kanser hücreleri kontrolsüz bir şekilde bölünerek çevre dokulara yayılır (NCI, 2021).



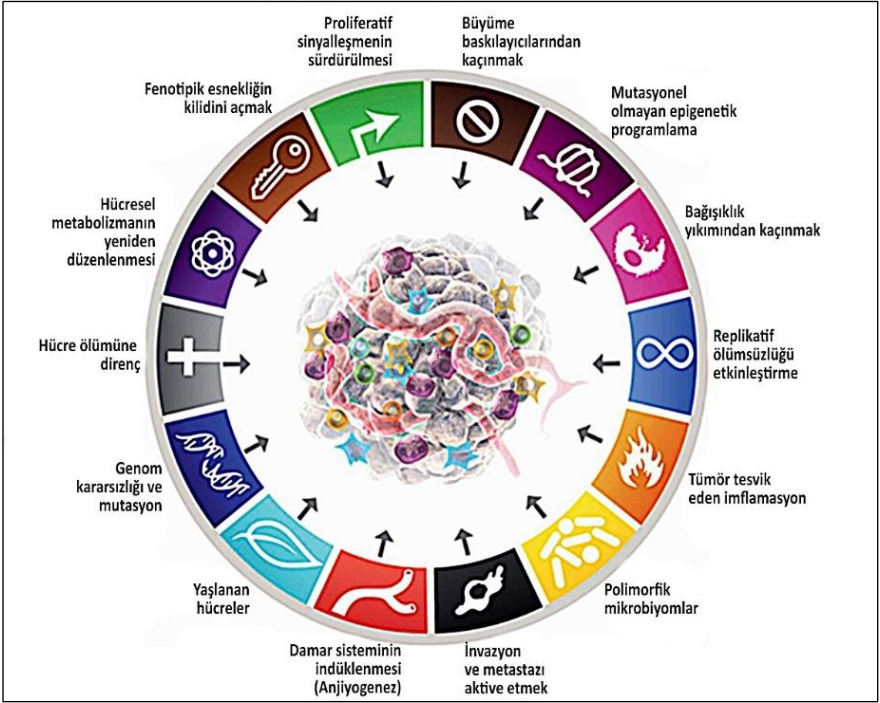
Şekil 5. Tümör metastaz süreci (Su, vd. 2017)

Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran karakteristik özelliklerine “kanserin ayırt edici özellikleri” adı verilir (Hanahan, 2022). 2000 yılında Hanahan ve Weinberg kanserin ayırt edici özelliklerini belirten ve tümör gelişimini destekleyen birtakım mekanizmaları içeren bir çalışma yayınlamışlardır Senga ve Grose, 2021). Bu özellikler;

1. İnvazyonu ve metastazı aktive etmek,
2. Hücre ölümüne direnç,
3. Büyüme baskılayıcılarından kaçınmak,
4. Replikatif ölümsüzlüğü etkinleştirmek,
5. Hücresel enerjinin düzenlenmesi,

6. Proliferatif sinyalleşmeyi sürdürmek,
7. Bağışıklık sisteminden kaçma
8. Anjiyogenezi indüklemektir.

Bu özellikler kanser hücrelerinin ortak özelliklerindendir (Hanahan ve Weinberg 2011; Senga ve Grose, 2021). Kanser ayırt edici özellikleri, kanserin ve altta yatan mekanizmalarının karmaşıklığını açıklamak için teorik bir çerçeve oluşturmaktadır (Hanahan ve Monje, 2023). Hanahan'ın 2022 yılında yaptığı çalışmada kanser hücrelerinin ayırt edici özelliklerine yenilerini ekleyerek yeniden şematize edilmiştir (Şekil 6) (Hanahan, 2022).

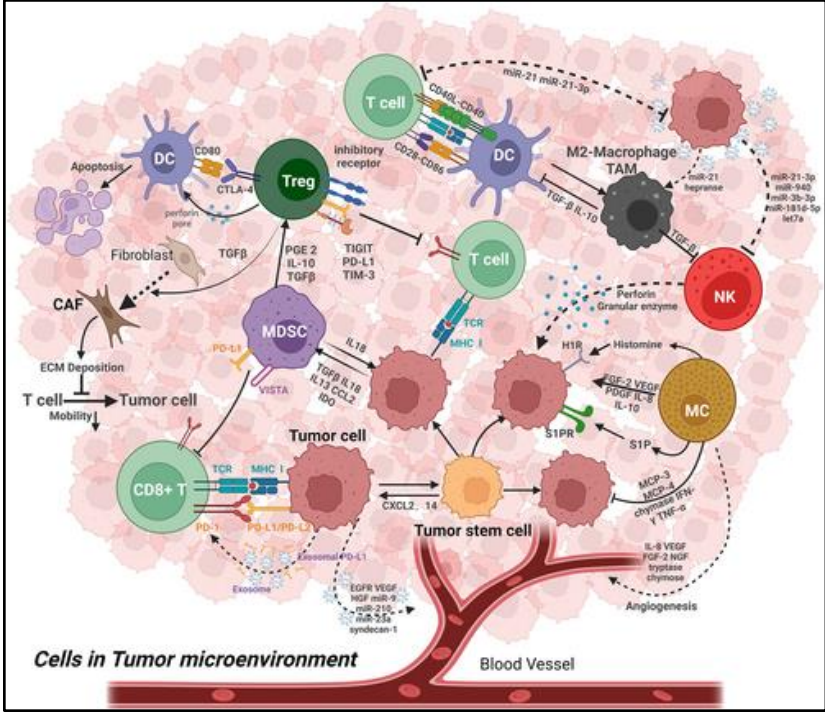


Şekil 6. Kanser hücrelerinin ayırt edici özellikleri (Hanahan, 2022)

Tümör Mikroçevresi

Tümör mikroçevresi (TME), tümör dokusu içerisinde yer alan kanser hücreleri dışındaki hücresel popülasyonları ve hücresel olmayan bileşenleri kapsayan dinamik bir yapıdır. Bu mikroçevre, stromal, immün ve endotelial hücreler ile fibroblastlar gibi hücresel bileşenlerin yanı sıra, ekstrasellüler matriks, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve metabolitler gibi hücresel olmayan bileşenleri de içerir. TME'deki bu unsurlar tarafından üretilen ve salınan moleküller, tümör hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu, metastazı ve tedaviye yanıtı üzerinde belirleyici rol oynar (Xiao ve Yu, 2021). Balkwill, Capasso ve Hagemann'a göre tümörler, vücuttaki diğer hücrelerin işlevlerini ve bütünlüğünü olumsuz yönde etkileyerek bozan malign hücre kitleleridir. Hem iyi huylu hem de kötü huylu hücreler, kanserin ilerleyişini etkileyebilir ve sonuçta sağlık durumunun kötüleşmesine ve ölüme yol açabilir. Bu nedenle, TME hakkındaki literatürün araştırılması ve yeni bilgiler öğrenilmesi, kanser anlayışını geliştirecektir (Arneth, 2019). TME, tümörde yer alan kanserli olmayan hücreleri ve bileşenleri; bunların ürettiği ve salgıladığı moleküllerle birlikte kapsar. Tümör hücreleri ile TME arasındaki sürekli ve dinamik etkileşimler, tümörün oluşumu, ilerlemesi, metastazı ve tedaviye verilen yanıt üzerinde belirleyici rol oynar (Xiao ve Yu, 2021). TME; tümör hücreleri, stromal fibroblastlar başta olmak üzere tümör stromal hücreleri, yağ hücreleri, endotel hücreleri ile mikroglia, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinden oluşur. Ayrıca kolajen, hücre dışı matriks (ECM) ve kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri,

fibronektin gibi ekstraselüler matriksin hücresel olmayan bileşenlerini de içerir (Şekil 7) (Baghban, vd. 2020; Xiao ve Yu, 2021).



Şekil 7. Tümör mikroçevresindeki hücresel ve yapısal bileşenler (Wang, vd. 2023)

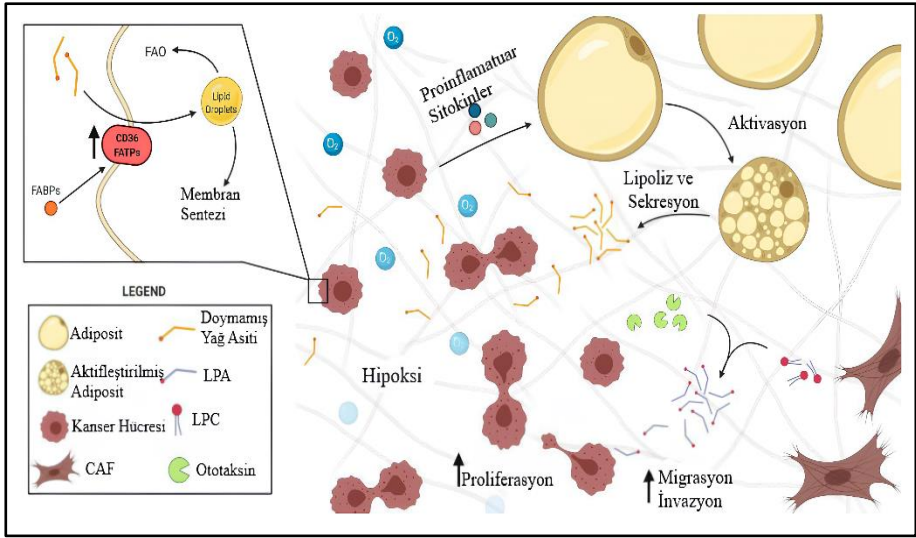
Lipitler, metabolizmaları ve ilgili sinyaller arasındaki etkileşimi anlamak kritik öneme sahiptir. Lipitler, yağ açilleri, gliserofosfolipitler, sfingolipitler ve sterol lipitleri kapsayan, farklı bileşim ve işlevlere sahip geniş bir biyomolekül grubunu oluşturur. Hücresel organellerin fiziksel bariyerlerini meydana getirerek hücreyi dış ortamdan izole ederler. Bunun yanı sıra, biyokütle üretimi için substrat olarak kullanılabilir, enerji sağlamak amacıyla depolanabilir ve ileride okside

edilmek üzere bir rezerv görevi görebilirler. Lipitler ayrıca, hücre büyümesi ve göçünü destekleyen karmaşık sinyal iletim yollarını başlatmak üzere doğrudan reseptörlere bağlanabilir. Aşırı lipit birikimi veya doymuş ve doymamış yağ asiti düzeylerindeki değişiklikler, hücresel homeostazı bozarak hücrede stres seviyesinin artmasına yol açabilir. Bununla birlikte, lipit metabolizması ve sinyal iletimindeki düzensizlikler ancak son yıllarda, anormal hücre büyümesi ve kanser progresyonunun ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmiştir (Corn, vd. 2020). Çalışmalar, anormal lipit metabolik sinyallemesinin TME'deki kanser hücrelerini ve kanser olmayan hücreleri yeniden programlayarak kanser başlangıcına, ilerlemesine, metastazına, tekrarlmasına ve zayıf terapötik yanıtta katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (Liu, vd. 2022). Tümör hücrelerinin ortak özellikleri arasında glukoz ve lipit metabolizmasının yeniden programlanması, özellikle glikoliz ve lipogenezin yukarı regülasyonu, özellikle agresif kanser hücrelerinde ve bunların mikroçevresinde lipit damlacıklarının (LD'lerin) birikimi yer alır (Schwartzburd, 2022). Metabolik yolların yeniden programlanması, besin açısından fakir bir ortamda kanser hücrelerinin yaşayabilirliğini ve çoğalma kapasitesini arttırmaktadır. Bu değişiklikler aerobik glikolizi (Warburg etkisi olarak adlandırılır), artan glutamin alımını ve ayrıca güçlendirilmiş *de novo* yağ asiti sentezini içermektedir (Wu, vd. 2019). Ayrıca, anormal lipit metabolizması kanser hücrelerindeki onkojenik sinyal yollarını yeniden düzenler ve lipitler de dahil olmak üzere salgılanan bileşenler aracılığıyla komşu normal hücre popülasyonlarını etkiler. Bu karmaşık yapı, yalnızca kanser hücrelerindeki lipit metabolizmasını değil, aynı

zamanda TME'deki hücrelerde lipit metabolizmasına müdahale etmenin tümör ilerlemesi ve tedavi yanıtları, özellikle antitümör bağışıklık ve anti-anjiyogenez yanıtları üzerindeki etkilerini de içermektedir (Bian, vd. 2021).

Tümör hücreleri, stromal invazyon sırasında dolaşımdaki serbest yağ asitleri (FFA'lar) ve diğer lipitlerden etkilenebilir; bu durum hem hücrel sinyalleşmeyi önemli ölçüde değiştirebilir hem de hücre büyümesi için ek substrat sağlanmasına katkıda bulunabilir. TME'deki lipitlerin etkisi değerlendirilirken yalnızca kanser hücreleri değil, aynı zamanda bağışıklık ve stromal hücrelerin tamamı da göz önünde bulundurulmalıdır. TME içindeki hücrel bileşenler ve bunlar arasındaki etkileşimler, kanser ilerlemesinin her evresinde hücrel metabolizmadaki değişkenlikler gibi, son derece karmaşık ve dinamiktir (Corn, vd., 2020). Tümör hücreleri çevreleyen stromaya ilerledikçe, yağ hücreleri ve fibroblastlar başta olmak üzere stromal hücrelerle etkileşime girerek onları aktive eder. Yağ hücrelerinin, potansiyel olarak proinflatuar sitokinler aracılığıyla aktive edilmesi, depolanmış trigliseritlerin lipolizini ve yağ asitlerinin salınımını tetikler. Yağ asiti bağlayıcı protein 4 (FABP4) gibi adipokinler, CD36 başta olmak üzere yağ asiti taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak, bu yağ asitlerinin kanser hücreleri tarafından alınmasını kolaylaştırır. Adiponektin adipöz doku tarafından sentezlenen bir proteindir ve endojenik insülin duyarlayıcısıdır (Mamur, vd. 2014). LD'lerde depolanan doymamış yağ asitleri, hipoksi koşullarında *de novo* doymamış yağ asiti sentezinin baskılandığı durumlarda hücreler için avantaj sağlar. Doymamış yağ asitleri lipotoksiteyi önlerken, tümör

hücrelerinin göç ve invazyonunu destekleyecek yeterli akışkanlığa sahip membranların sentezine olanak tanır. Ayrıca bu yağ asitleri, oksijen düzeylerinin yeterli olduğu koşullarda yağ asidi oksidasyonunda (FAO) da kullanılabilir. Aktive edilmiş kanserle ilişkili fibroblast (CAF)'lar ve diğer stromal hücreler, kanser hücresi göçünü, invazyonunu ve çoğalmasını teşvik etmek için yağ hücresi ve kanser hücresi tarafından salgılanan CAF salgılanan ototaksin (ATX)'den hidrolize edilen LPC salgılar (Şekil 8) (Corn, vd. 2020).



Şekil 8. TME'den gelen ekzojen yağ asitleri kanserin ilerlemesini ve sağ kalımını destekler (Corn, vd. 2020)

LD ve lipit biyosentezine ait metabolik ara ürünler, kanser hücreleri ile çevrelerindeki mikroçevre arasındaki sinyalleşmede kritik rol oynar. Tümör hücrelerinde ve bağışıklık hücrelerinde lipit metabolizmasındaki değişiklikler, kanserin başlamasını ve ilerlemesini

etkileyebilir. Tümör hücrelerinin çoğalması, yalnızca enerji ve besin kaynaklarının varlığına değil, aynı zamanda lipidlerin önemli düzenleyiciler olarak rol oynadığı TME ile kurdukları etkileşime de bağlıdır. Lipit metabolizmasının karsinogenezdeki düzenleyici rolünün kapsamlı biçimde anlaşılması, kanserin önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (Liu, vd. 2022).

KANSER ENERJİ METABOLİZMASI

Tümör hücrelerinin metabolizması normal hücrelerden farklıdır. Besin ihtiyacının sürekli olarak değiştiği TME'deki tümör hücreleri; hızlı çoğalmalarını, hayatta kalmalarını, göçlerini, invazyonunu ve metastazlarını desteklemek için metabolizmalarında değişiklik gerçekleştirirler. Tümör hücrelerinin ayırt edici özelliği olan metabolik yollardaki değişiklikler hakkında bilgi edinmek, yeni terapötik hedeflerin öğrenilmesine olanak sağlayacaktır (Kubik vd., 2022).

Metabolik yeniden programlama, malignitenin temel ve ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kanser hücreleri, kontrolsüz çoğalma, hayatta kalma ve yayılma kapasitelerini sürdürebilmek için metabolik yollarını dinamik bir şekilde yeniden düzenler. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bir tümörün metabolik gereksinimlerinin, fonksiyonel özelliklerinin ve belirli besin ya da yollara olan bağımlılıklarının kanserin ilerleme süreci boyunca sabit kalmadığını, aksine evreye özgü olarak değiştiğini ortaya koymuştur.

Tümör gelişiminin erken evrelerinde, hızlı hücre bölünmesini desteklemek amacıyla artmış besin alımı ve yoğun biyosentetik aktivite ön plandadır. Bu dönemde glukoz, amino asitler ve lipidler gibi temel metabolitlerin hücre içine alımı ve bu moleküllerin nükleotid, protein ve membran lipidlerinin sentezinde kullanımı hayati önem taşımaktadır. Tümör ilerledikçe ve kanser hücreleri lokal olarak invaziv bir fenotip kazandıkça, belirli kanser alt tiplerine özgü ek metabolik gereksinimler ortaya çıkar. Bu aşamada hücreler, bulundukları dokuya ve karşılaştıkları çevresel koşullara uyum sağlamak için alternatif metabolik yolları aktive edebilir.

Kanser ilerlemesinin daha ileri evrelerinde ise tümörler, özellikle metastaz ve tedaviye direnç geliştirme süreçlerinde, yeni metabolik bağımlılıklar kazanır. Metastatik hücrelerin dolaşımında hayatta kalabilmesi, uzak dokulara tutunabilmesi ve yeni bir mikroçevrede çoğalabilmesi için enerji üretimi, redoks dengesi ve stres yanıtları açısından farklı metabolik stratejiler benimsemesi gerekir. Benzer şekilde, kemoterapi veya hedefe yönelik tedavilere direnç gelişimi sırasında kanser hücreleri, hücrel hasarı tolere edebilecek ya da tedavinin etkisini bertaraf edebilecek metabolik adaptasyonlar geliştirir (Faubert, vd. 2020; Ohshima ve Morii, 2021).

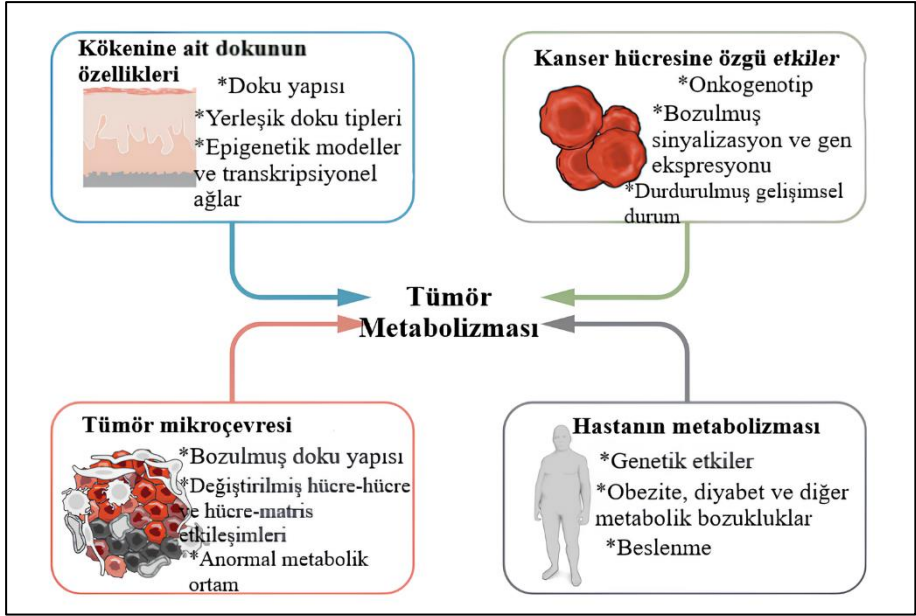
Hücrel metabolizma, normal koşullarda dokuların homeostazını koruyan ve büyüme gereksinimlerini karşılayan son derece esnek ve birbirine bağlı bir ağdan oluşmaktadır.

Kanserde ise bu ağ, malign hücrelerin ihtiyaçları doğrultusunda yeniden şekillenir.

Tümör hücreleri hem hücre içi hem de hücre dışı sinyallere yanıt vererek metabolik adaptasyonlar kazanır. Hücre içi ya da içsel faktörler; tümörün köken aldığı dokunun özgün metabolik özelliklerinin yanı sıra, malign dönüşüm sırasında ortaya çıkan sinyal iletim yollarındaki değişiklikleri ve transkripsiyonel ağlardaki yeniden düzenlenmeleri kapsar. Onkogen aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin kaybı, metabolik enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini doğrudan etkileyerek yeni metabolik fenotiplerin oluşmasına yol açar.

Buna karşılık hücre dışı faktörler, TME'nin yol açtığı besin kısıtlılığı, hipoksi ve asidik ortam gibi stres koşullarını, ayrıca hastanın genel metabolik durumunun tümör üzerinde oluşturduğu kısıtlayıcı etkileri kapsamaktadır. TME'deki stromal hücreler, immün hücreler ve damar yapısı da kanser hücrelerinin metabolik tercihlerini şekillendiren önemli unsurlardır.

Sonuç olarak, kanserde metabolik yeniden programlama; içsel genetik ve moleküler değişiklikler ile dışsal çevresel baskıların etkileşimi sonucunda ortaya çıkan, dinamik ve evreye özgü bir süreçtir (Şekil 9) (Faubert, vd. 2020; Ohshima ve Morii, 2021).



Şekil 9. İçsel ve dışsal faktörler tümörlerdeki metabolik fenotiplere katkıda bulunur (Faubert, vd. 2020).

Oksijen varlığında glikoliz ve laktat salınımının tercih edilmesiyle tanımlanan Warburg etkisi, birçok proliferatif tümör hücresi ve tümörde onkogenler tarafından hücre içi mekanizmalarla kontrol edilen metabolik yeniden programlamanın bir örneğidir (Faubert, vd., 2020). Tümör hücreleri, büyüme, hayatta kalma, çoğalma ve uzun süreli devamlılığı desteklemek amacıyla metabolizmalarını yeniden düzenler. Bu yeniden programlanmış metabolizmanın ortak özelliği, artmış glukoz alımı ve glukozun laktata fermente edilmesidir. Warburg etkisi olarak adlandırılan bu durum, mitokondrilerin tamamen fonksiyonel olduğu koşullarda dahi gözlenmektedir. Glukoz metabolizması, karbon bağlarının oksidasyonu yoluyla ATP formunda enerji üretimini mümkün kılar ve bu süreç memeli yaşamının

sürdürülmesi için zorunludur. Memelilerde glukoz metabolizmasının son ürünü, koşullara bağlı olarak laktat ya da mitokondride gerçekleşen solunum yoluyla tam oksidasyon sonucunda karbondioksit (CO₂) olabilir. Warburg etkisi ile tümörlerde ve diğer çoğalan veya gelişen hücrelerde, glukoz alım hızı önemli ölçüde artmasına rağmen oksijen ve tam işlevli mitokondrilerin varlığında bile laktat üretilir (Liberti ve Locasale, 2016).

Normal hücreler, büyüme faktörleri tarafından uyarıldığında, fosfatidilinositol 3-kinazını (PI3K) ve onun alt akış yollarını AKT ve Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) aktive eder, böylece sırasıyla hipoksi-indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve sterol düzenleyici element-bağlayıcı protein (SREBP) aktivasyonu yoluyla artan glikolitik akış ve yağ asiti sentezini içeren sağlam bir anabolik yolu teşvik eder.

Tümör hücreleri, PI3K-AKT-mTOR sinyal ağının büyüme faktörleriyle gerçekleşen dışsal uyarılara minimum düzeyde bağımlı kalarak yüksek sinyal aktivitesine ulaşmasını sağlayan mutasyonları sıklıkla içerir. En iyi tanımlanmış onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin büyük bir kısmı PI3K-AKT-mTOR ağında yer almakta olup, bu yolaktaki anormal aktivasyon çeşitli kanser türlerinde gözlenen en yaygın moleküler değişiklikler arasında bulunmaktadır (DeBerardinis ve Chandel, 2016).

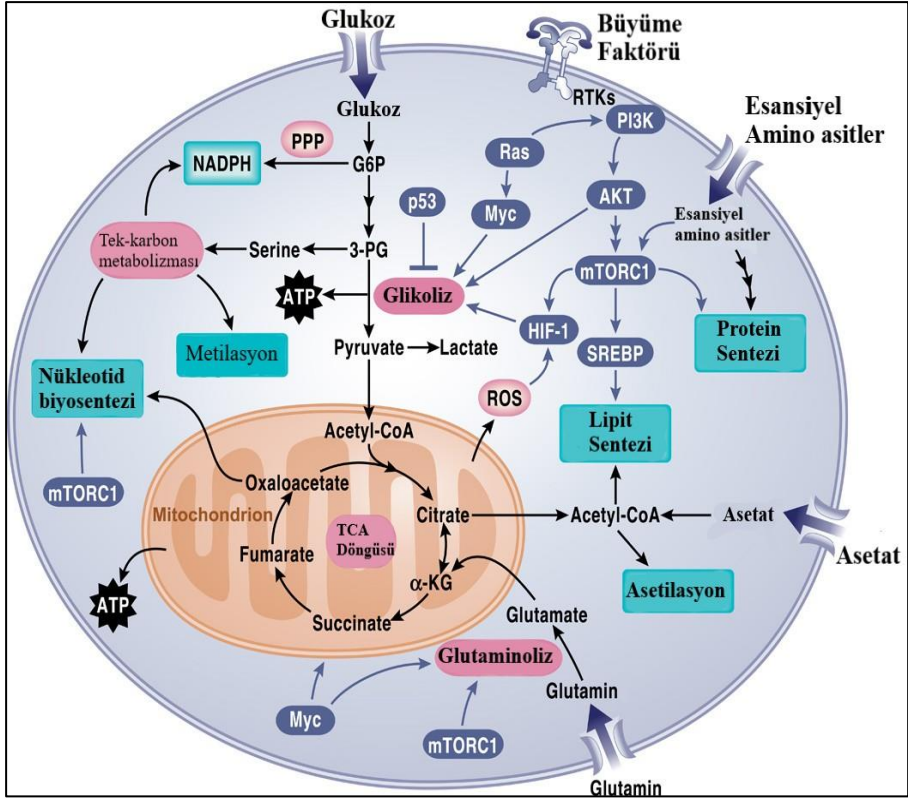
Metabolik yeniden programlama, özellikle besinlerin sınırlayıcı olduğu bağlamlarda, anormal çoğalmayı sürdürmek için önemli olabilir (Sivanand ve Vander Heiden, 2020).

Tümör hücreleri hızlı bölündüklerinden dolayı normal hücrelere kıyasla daha fazla besin alma ihtiyaçları olmaktadır. Bu nedenle kullandıkları besinlerle metabolizmalarında değişikliğe giderler. Metabolik yeniden programlama ile hücrelerde oksidatif fosforilasyondan glikolize değişim, farklı besin alımı yollarını kullanma ve artan lipid biyosentezinde değişiklikler meydana gelir.

Kanser hücrelerinde Warburg etkisi de dahil olmak üzere birçok metabolik değişiklik TME'yi etkiler.

Tümör oluşumunda, tümör büyümesinde, metastazda ve prognozda tümör metabolizması daha derinlemesine anlaşılmalı ve incelenmelidir. Yeniden programlama metabolizmaları (Şekil 10);

1. Glukoz Metabolizması
2. Amino asit Metabolizması
3. Nükleotid Metabolizması
4. Lipit Metabolizmasıdır (Ada, vd. 2021).



Şekil 10. Kanser metabolizmasını düzenleyen sinyal yolları (DeBerardinis ve Chandel, 2016)

Glukoz Metabolizması

Hücre büyümesini destekleyen önemli bir besin maddesi olarak glukoz metabolizması, sitoplazmada glikoliz yolu, pentoz fosfat yolu (PPP) ve serin sentez yolu (SSP) ile mitokondride trikarboksilik asit (TCA) döngüsünü içerir. Glikoliz, glukoz metabolizmasının merkezi bir yol olup, oluşan metabolit pirüvat ekstraselüler ortama salınmak üzere laktata dönüştürülebilir ya da TCA döngüsü ve oksidatif

fosforilasyon süreçlerine katılmak üzere mitokondriye taşınabilir. Çalışmalar, kanser hücrelerinde bu yolların değiştiğini veya yeniden programlandığını ortaya koymaktadır (Li ve Zhang, 2016).

Otto Warburg, 1924'te kanser metabolizması alanının temellerini henüz bilinmezken bir olayı gözlemlemiştir. Çağdaş görüşler, tümör hücrelerinin enerji gereksinimini proteoliz ve lipoliz yoluyla karşıladığını öne sürerken, Warburg tümör hücrelerinin glukozu hızla tüketip laktata dönüştürdüğünü ortaya koymuştur (Şekil 11) (Bose ve Le, 2018). Oksijen yokluğunda glukoz, hücreler tarafından TCA döngüsüne girmek yerine laktata dönüştürülür.

Ancak bazı tümör hücrelerinde, oksijen mevcut olsa dahi glukoz sitoplazmaya girer ve pirüvat kinaz ile laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından katalize edilen reaksiyonlar sonucunda laktat ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) üretilir. TCA döngüsündeki bir glukoz molekülü, glikolizden yaklaşık 20 kat daha fazla enerji üretir (Zhu, vd. 2022).

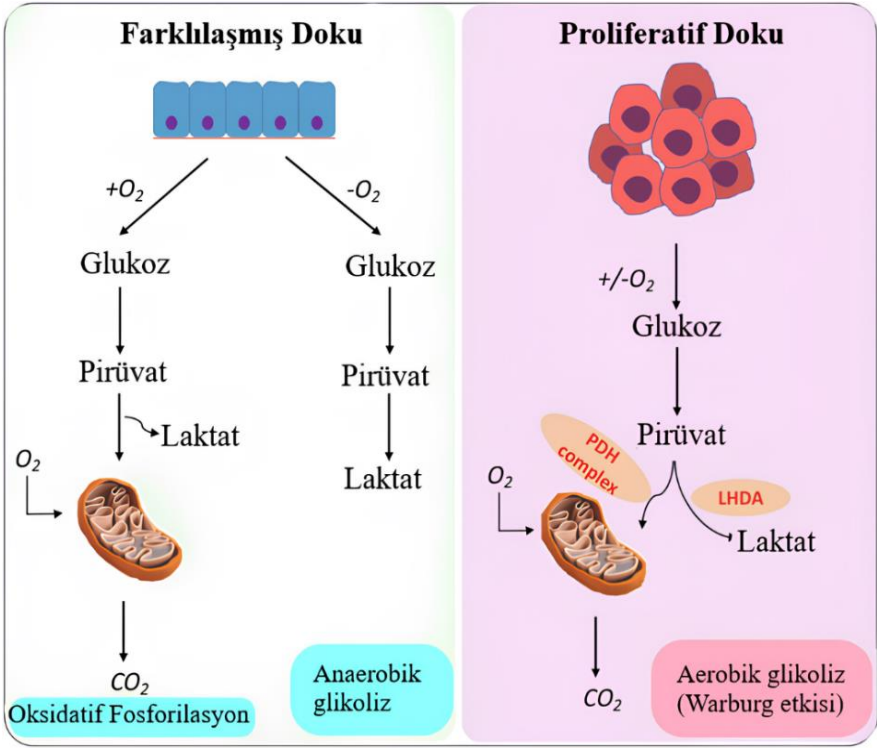
Aerobik glikoliz, birim glukoz başına mitokondriyal solunumla elde edilen miktara kıyasla ATP üretiminin etkisiz bir yoludur. Ancak, aerobik glikoliz yoluyla glukoz metabolizmasının hızı daha yüksektir, böylece glukozdan laktat üretimi, glukozun mitokondride tam oksidasyonundan 10-100 kat daha hızlı gerçekleşir (Liberti ve Locasale, 2016).

Tümör hücrelerinin bu denli hızlı bir metabolik yolu tercih etmesinin olası açıklamalarından biri, glikolizin besin açısından kısıtlı bir mikroçevrede tümör hücrelerinin kaynaklar için daha etkin rekabet edebilmesine olanak sağlamasıdır (Zhu, vd., 2022).

Ayrıca Chang ve ark., tümör hücrelerinin mikroçevrede glukoz için T- lenfositlerle rekabete girdiğini, bunun antitümör bağışıklığı baskıladığını ve dolaylı olarak tümör hücrelerinin büyümesini desteklediğini bildirmiştir (Chang vd., 2015). Dikkat çekici biçimde, glikolizin son ürünü olan laktatın da tümör hücrelerinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Laktat, histon laktilasyonuna yol açarak anti-inflamatuar özelliklere sahip tip 1 tümörle ilişkili makrofajların (TAM) pro-inflamatuar özellikler sergileyen tip 2 TAM'lere dönüşümünü tetikleyebilir. M1-benzeri tümör ilişkili makrofajlar (TAM'ler), inflammatuar bir fenotip sergiler ve enerji ile besin sağlamak için glikoliz, yağ asidi sentezi ve amino asit metabolizmasını kullanır.

Buna karşılık, M2-benzeri TAM'ler daha baskılayıcı bir metabolik ve fonksiyonel fenotip gösterir ve TCA döngüsü ile yağ asidi oksidasyonunu (FAO) kullanır. (Zhu, vd. 2022).



Şekil 11. Oksidatif fosforilasyon, anaerobik glikoliz ve aerobik glikoliz (Warburg etkisi) arasındaki farkların şematik gösterimi (Bose, vd, 2021).

Amino Asit Metabolizması

Yüksek enerji gereksinimlerine ek olarak tümör hücreleri, nükleik asitler, proteinler ve lipitler gibi yeni hücrel bileşenlerin sentezi için gerekli yapı taşlarını ve hücrel redoks dengesinin korunması açısından önemli kofaktörleri de biriktirir (Amelio, vd., 2014). Bu bağlamda, tümör hücrelerinin hızlı çoğalma gereksinimlerini karşılayabilmek için amino asitlere olan ihtiyaçları belirgin biçimde

artmıştır. Amino asitler, esansiyel olmayan amino asitler (glutamat, glutamin, serin, glisin, prolin gibi) ve esansiyel amino asitler (arginin, lösin, metionin gibi) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Protein sentezinde substrat olarak görev yapmalarının yanı sıra, amino asitlerin kanser hücresi büyümesini desteklemede metabolitler ve metabolik düzenleyiciler olarak da işlev gördüğü artan sayıda çalışmayla ortaya konmuştur. Bu bağlamda özellikle glutamin, serin ve glisin üzerine yapılan araştırmalar ön plana çıkmaktadır (Şekil 12) (Li ve Zhang, 2016).

Kanser hücrelerinin, ortamda yeterli oksijen bulunmasına rağmen “Warburg etkisi” olarak adlandırılan artmış glikolizi ya da aerobik glikolizi tercih ettiği bilinmektedir. Ayrıca, yağ asitleri ile özellikle glutamin, serin ve glisin gibi amino asitlerin düzensiz anabolizması ve/veya katabolizmasının, kanser hücresi büyümesini destekleyen önemli metabolik düzenleyiciler olarak görev yaptığı gösterilmiştir (Li ve Zhang, 2016). Amino asit metabolizması birçok kanserde düzensizdir ve dallı zincirli amino asit metabolizmasındaki değişiklikler, kanser hücresi durumunu ve malignitesi olan bireylerde sistemik metabolizmayı özel olarak etkiler (Sivanand ve Vander Heiden, 2020).

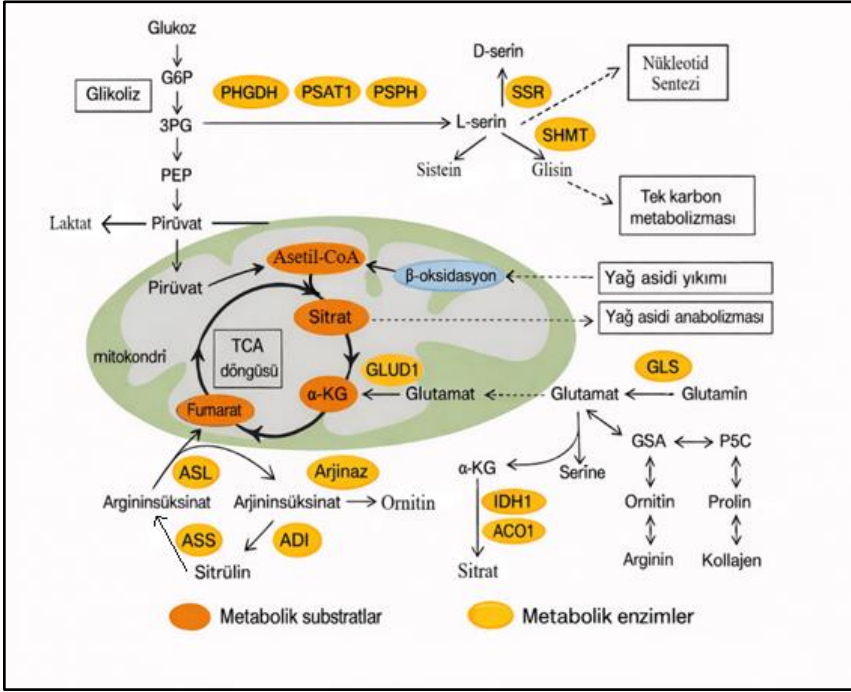
Glutamin

Hem amin hem de amid fonksiyonel gruplarına sahip, esansiyel olmayan bir amino asit olan glutamin, kan dolaşımında dolaşan en bol amino asittir ve glutamin, nitrojenini ve karbonunu vererek kanser

hücrelerinde enerji üretimi, makromoleküler sentez ve sinyal iletimi gibi bir dizi yola katılır.

Artmış glutamin metabolizması, kanserde yaygın olarak görülen bir metabolik değişiklik olup, glutaminin besin olarak önemi kanser hücrelerinde glukozdan sonra ikinci sırada kabul edilmektedir (Li vd., 2021; Li ve Zhang, 2016). Glukozun yanı sıra tümör hücreleri, enerji üretimi ve yapı taşı sağlanması açısından önemli bir kaynak olarak glutamine büyük ölçüde bağımlıdır ve glutamin TCA döngüsünü besler.

Ayrıca glutamin, neredeyse tüm biyosentetik yollara katkı sağlamaktadır. Dahası, purin ve pirimidin sentezinde azot kaynağı olarak görev yapar ve protein ile glutatyon biyosentezinin öncüsü olarak işlev görür. Birçok tümör hücrelerinin ekzojen glutamine bağımlı olduğu ve glutamin yokluğunda hayatta kalamadıkları bildirilmiştir (Li, vd., 2021).



Şekil 12. Kanser hücrelerindeki amino asit metabolizması ve diğer metabolizma yollarıyla etkileşimi (Li ve Zhang, 2016).

Serin ve Glisin

Serin, hücresel metabolizmada merkezi bir konuma sahip olup, kısmen glukoz metabolizmasından üretilmesine rağmen hücreler tarafından yalnızca endojen sentez yoluyla değil, aynı zamanda hücre dışı ortamdan aktif olarak alınarak da karşılanabilmektedir. Glikolizin ara ürünlerinden biri olan 3-fosfogliserrattan sentezlenen serin, özellikle proliferasyon hızı yüksek olan kanser hücreleri için önemli bir metabolik kaynaktır. Bununla birlikte, serinin hücre dışı alımla temin edilebilmesi, tümör hücrelerine değişken besin koşulları altında

metabolik esneklik kazandırmakta ve mikroçevresel streslere uyum yeteneklerini artırmaktadır. Serin ve glisin metabolik olarak birbirine sıkı şekilde bağlı iki amino asittir ve aralarındaki bu biyosentetik ilişki, kanser hücresi büyümesi ve çoğalması açısından aynı zamanda nükleik asitlerin ve lipidlerin sentezi için gerekli öncülleri sağlamaları açısından kritik öneme sahiptir. Glisin ayrıca treonin dehidrogenaz ve glisin C-asetiltransferaz ile treoninden dönüştürülebilir. Daha sonra glisin, nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipidlerin sentezi ve DNA metilasyonu için gereken tek karbonlu metabolizma için metil grupları sağlar. (Amelio, vd., 2014; Li ve Zhang, 2016).

Serin biyosentezi, tümör hücrelerini glikolize yönlendirme yollarının bir bileşenidir. Glikolitik ara ürün olan 3-fosfoglisarat, üç basamaklı bir enzimatik süreç sonucunda serine dönüştürülür. Kanser hücreleri, glikoliz sırasında oluşan 3-fosfoglisaratın yaklaşık %10'unu, fosfoglisarat dehidrogenaz (PHGDH) ve NAD kullanarak serin öncüsü olan 3-fosfohidroksipiruvata oksitlemektedir. Bu yolaktaki takip eden enzimler ise 3-fosfohidroksipiruvatı, transaminasyon reaksiyonu ile (PSAT1) ve fosfat ester hidrolizi yoluyla (PSPH) serine dönüştürür (Amelio, vd., 2014).

Serinin *de novo* sentezi, çeşitli biyosentetik yollar için öncül moleküller sağlar; bu sürecin önemli bir yönü, serinin serin hidroksimetiltransferaz (SHMT) enzimi aracılığıyla glisine dönüştürülmesidir. Glisin, glutatyon (GSH), protein, pürinler ve DNA/histon metilasyonunun biyosentezi için gerekli olan tek karbon havuzları için önemli bir metil grubu kaynağıdır (Amelio, vd., 2014). Sonuç olarak, serin ve glisin metabolizması, kanser hücrelerinin enerji

ve anabolik ihtiyaçlarını karşılamada, metabolik esnekliği sürdürmede ve hücresel proliferasyonu desteklemede merkezi bir rol oynamaktadır.

Prolin

Prolin, esansiyel olmayan bir amino asit ve vct tarafından sentezlenebilen tek imino asittir, sitoplazmada üretilir ve çeşitli amino asitlere ve metabolik ara maddelere dönüştürülebilir. Araştırmalar, prolin metabolizmasının metabolik yeniden programlamada kritik bir rol oynadığını ve kanserin oluşumu ile progresyonunu etkilediğini göstermektedir. Prolin, enerji üretimi, redoks dengesi ve makromolekül biyosentezi için bir substrat olarak kullanılabilir; ayrıca prolin dehidrogenaz aracılığıyla mitokondride oksidatif fosforilasyon ve ROS retiminde görev alarak tümör hücrelerinin proliferasyon ve hayatta kalma kapasitesini destekler. Bu nedenle, prolin metabolizması hem kanser hücrelerinin metabolik esnekliğini hem de TME'deki sinyalleşme ağlarını etkileyen önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Prolin metabolizması; tümör hücrelerinde ATP retimi, protein ve nükleotid sentezi ile redoks homeostazı ile yakından ilişkilidir. Prolin, aldehit dehidrogenaz ailesi 18 yesi A1 (ALDH18A1) ve delta-1-pirolin-5-karboksilat redüktaz (PYCR) enzimleri aracılığıyla sentezlenebilir; ALDH18A1 ve PYCR ekspresyonunun artışı, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve invazyonunu teşvik edebilir (Wang, vd. 2024; Geng, vd. 2021).

nemli bir amino asit metaboliti olan prolin, çeşitli hücresel sinyal yollarında ve ATP enerji metabolizması süreçlerinde yer alır; bu

nedenle prolin, hücresel redoks durumu, karbon ve nitrojen metabolizması, oksidatif stres ve hücre sinyalizasyonu, adaptasyonu ve apoptoz gibi birçok patofizyolojik süreci etkileyerek tümör oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Prolin seviyesinin artırılmasının hücre çoğalması için gerekli olan proteinlerin üretimini artırabileceği bildirilmiştir. Hücre çoğalmasını destekleyen MYC ve PI3K sinyalizasyonu, P5CS ve PYCR50 gen ifadesini artırır. P5CS ve PYCR1'in artan ifadesi, farklı kanser türleri için zayıf bir prognostik faktördür; bu da kanser hücrelerinin prolin biyosentezine ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir (Wang, vd. 2024).

Arginin

Arginazın substratı olan arginin, endojen sentez ve protein döngüsünden elde edilen esansiyel olmayan bir amino asittir ve yokluğunda birçok katı tümör hücresinin öldüğü bilinmektedir. Arginin, üre döngüsü ve nitrik oksit sentezinin yanı sıra nükleotid, prolin ve glutamat biyosentezleri dahil olmak üzere birçok temel hücresel metabolik yolakta görev alır. Sitoplazmada sitrülinden argininosüksinat sentaz (ASS) ve argininosüksinat liyaz (ASL) tarafından katalize edilen ardışık reaksiyonlar yoluyla sentezlenir (Matos, vd. 2021; Li ve Zhang, 2016). Argininosüksinat sentetaz (ASS), L-sitrülin ve aspartik asitten argininosüksinatın sentezini katalize eden ve argininin *de novo* biyosentezinde hız sınırlayıcı basamakta görev alan kritik bir enzimdir. Bunu izleyen adımda argininosüksinat liyaz (ASL), argininosüksinatı L-arginin ve fumarata dönüştürerek arginin metabolizmasını TCA

döngüsü üzerinden glukozdan elde edilen enerji metabolizmasına bağlar (Li ve Zhang, 2016). Bu mekanizmalar, argininin tümör hücre metabolizmasındaki merkezi rolünü ve özellikle enerji üretimi ile anabolik süreçlerin sürdürülmesindeki önemini vurgulamaktadır.

Nükleotid Metabolizması

Nükleotidler, genetik materyalin temel yapı taşları olup purin bazları (adenin ve guanin) ile pirimidin bazlarından (timin, urasil ve sitozin) oluşur. Nükleotidler, birden fazla anabolik yol için substratlardır. DNA ve RNA biyosentezi, hücre sinyalizasyonu, enzim düzenlemesi ve metabolizma için temel maddelerdir. Tümör hücreleri, DNA ve RNA sentezi için yüksek miktarda enerji ve nükleotid üretmeli ve kullanmalıdır; bu nedenle *up regüle* edilmiş *de novo* nükleotid metabolizması, hücrelerin hızlı çoğalmasını mümkün kılmaktadır. Bu özellik, nükleotid metabolizmasını kanser tedavisi açısından potansiyel bir hedef hâline getirmektedir (Wu, vd., 2022; Ma, vd., 2021). Nükleotid sentez inhibitörleri 1950'lerden itibaren kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve bu süreçte nükleotidlerin tümör hücrelerindeki işlevine dair anlayış önemli ölçüde değişmiştir. Bu gelişmeler, kanser tedavisinde nükleotid metabolizmasını hedeflemeye olan ilgiyi yeniden canlandırmıştır. MAPK/ERK yolu, kanserde sıkça düzensizlik gösteren ve nükleotid metabolizmasıyla yakından etkileşen temel bir mitojenik sinyal yoludur. MAPK/ERK sinyallemesinin aktivasyonu, CAD enziminin (karbamoil fosfat sentetaz 2, aspartat transkarbamoilaz, dihidroorotaz) Thr456 pozisyonunda

fosforilasyonuna yol açar ve bu fosforilasyon, *de novo* pirimidin sentezinin ilk üç adımının katalizini sağlar (Shi vd., 2023).

Özellikle purinler ile adenozin ve ATP gibi ilişkili metabolitler, doğuştan ve adaptif bağışıklık yanıtlarının aktivasyonu ya da baskılanması açısından kritik öneme sahiptir. Pirimidin veya purin metabolizması düzensizliği, pirimidin ile purin oranını bağımsız olarak etkilerken, oran gen mutasyonu ve tümör immünogenitesi ile ilişkilidir (Wu, vd., 2022). Son çalışmalar, anormal nükleotid metabolizmasının tümör gelişimini hızlandırdığını ve aynı zamanda TME'deki normal bağışıklık yanıtlarını baskıladığını ortaya koymuştur. Tümör hücrelerinde bozulmuş nükleotid metabolizmasına ilişkin moleküler mekanizmaların hedeflenmesi veya düzenlenmesi, tümör tedavisi ve metastazın önlenmesi açısından yeni bir yaklaşım ve strateji olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, nükleotid metabolizmasının tümör oluşumu ve progresyonunu nasıl düzenlediğinin tam olarak aydınlatılması, halen uzun vadeli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır (Ma, vd., 2021).

Lipit Metabolizması

Lipitler; fosfolipitler, yağ asitleri, trigliseritler, sfingolipitler, kolesterol ve kolesteril esterleri dahil olmak üzere binlerce farklı molekül türünü içerir. Lipitler, hücreler içindeki sinyalleri iletmek için ikinci haberciler olarak işlev görebilir ve besinler sınırlı olduğunda önemli enerji kaynakları olarak hizmet edebilir (Cheng, vd., 2021). Lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle birlikte biyolojik zarların ve

hücre yapısı taşlarının temel bileşenleridir. Ayrıca enerji depolama ve metabolik süreçlerde kullanılır ve birçok hücre aktivitede sinyal molekülü olarak önemli roller üstlenir. Lipit alımı, sentezi ve hidrolizi gibi lipit metabolizmasının düzenlenmesi, hücre homeostazın korunması açısından kritik öneme sahiptir (Bian, vd., 2021).

Lipit metabolizmasındaki düzensizlik, kanserdeki en belirgin metabolik değişikliklerden biridir. Kanser hücreleri, enerji sağlamak, biyolojik zarlar için yapı taşları temin etmek ve proliferasyon, hayatta kalma, invazyon, metastaz ile TME etkisine ve tedavi yanıtına aracılık eden sinyal moleküllerini üretmek için lipit metabolizmasını etkin bir şekilde kullanır. Aynı zamanda TME'deki kanser hücreleri, tümör ilerlemesi sırasında besin bulunabilirliğinin sürekli değiştiği yerlerde, hızlı çoğalmalarını, hayatta kalmalarını, göç etmelerini, invazyonlarını ve metastazlarını desteklemek için lipit metabolizmasını kullanırlar (Bian, vd., 2021). Yüksek oranda çoğalan tümör hücreleri, endojen sentezlerini aşırı aktive ederek veya ekzojen lipit ve lipoproteinlerin alımını artırarak güçlü bir lipit açlığı göstermektedir (Liu, vd., 2017). Çalışmalar belirli kanser hücrelerinin lipitleri elde etmek için hem lipojenik hem de lipolitik yolları kullanabileceğini ve bunun da kanser hücresi çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik edebileceğini öne sürdüler. Yapılan çalışmalar, *de novo* lipogenezden, kan dolaşımından alımdan ve LD'lerde depolanan hücre içi triasilgliserolün (TAG) hidrolizinden lipit elde etmenin hücre tipine ve/veya mikroçevreye bağlı olabileceği, tümör oluşumunda ve tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Memeli hücreleri lipitleri

de novo sentez ve alım olmak üzere iki mekanizma aracılığıyla edinir (Şekil 13) (Liu, vd. 2017).

De novo lipogenez, hücrelerin glukoz, glutamin ve diğer amino asitlerden elde ettikleri karbonları kullanarak yağ asitlerine dönüştürdüğü metabolik bir süreçtir (Koundouros ve Poulogiannis, 2020). Normal dokudaki lipogenez hepatositler ve adipositlerle sınırlıdır. Bununla birlikte, kanser hücreleri, ekzojen lipid kaynaklarının varlığında bile yüksek metabolik ihtiyaçlarına veya TME'deki serum kaynaklı lipid eksikliğine yanıt olarak lipogenezi aktive eder (Bian, vd., 2021). Lipogenez, artan membran biyogenezinin taleplerini karşılamak için insan kanserlerinde güçlü bir şekilde *up regule* düzenlenir. Lipit alımı ve depolanması da kötü huylu tümörlerde artmaktadır (Cheng, vd., 2018). Lipit sentezi için temel substrat, sitrattan ATP-sitrat liyaz (ACLY) ya da asetattan asetil-KoA sentetaz (ACSS) aracılığıyla elde edilebilen sitoplazmik asetil-KoA'dır. Glukoz ve glutaminden gelen karbon atomları ise sırasıyla TCA döngüsünde pirüvatın oksidasyonu veya indirgeyici karboksilasyon yoluyla sitrat oluşumuna katkı sağlar (Bian, vd., 2021). Ayrıca, hipoksi veya lipid tükenmesi gibi metabolik stres koşulları altında, kanser hücreleri asetattan asetil-CoA üretimini artırmak için asetil-CoA sentetaz 2 (ACSS2) enzimini *up regule* düzenler. Sitrat ise ATP-sitrat liyaz (ACLY) tarafından asetil-CoA'ya dönüştürülür ve bu, asetil-CoA karboksilazlar (ACC'ler) için substrat görevi görür. Asetil-CoA'nın malonil-CoA'ya geri dönüştürülemez karboksilasyonu, *de novo* lipogenezin hız sınırlayıcı basamağını oluşturur (Koundouros ve Poulogiannis, 2020). Ek olarak, bu lipojenik

faktörleriyle gerçekleşen dışsal uyarılara minimum düzeyde bağımlı kalarak yüksek sinyal aktivitesine ulaşmasını sağlayan mutasyonları sıklıkla içerir. En iyi tanımlanmış onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin büyük bir kısmı PI3K-AKT-mTOR ağında yer almakta olup, bu yolaktaki anormal aktivasyon çeşitli kanser türlerinde gözlenen en yaygın moleküler değişiklikler arasında bulunmaktadır (DeBerardinis ve Chandel, 2016). Endoplazmik retikulumda (ER’de) zara bağlı transkripsiyon faktörleri ailesini oluşturan SREBP’ler, lipid sentezi ve alımında görev alan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında lipid metabolizmasında merkezi bir rol üstlenir. Son çalışmalar, SREBP’lerin çeşitli kanser türlerinde belirgin şekilde yukarı regüle edildiğini ve tümör büyümesini desteklediğini göstermiştir. SREBP kesme aktive edici protein, SREBP’lerin taşınmasında ve aktivasyonunda önemli bir taşıyıcı olmasının yanı sıra kritik bir glukoz sensörüdür ve böylece glukoz metabolizmasını ve *de novo* lipid sentezini birbirine bağlar. Değişmiş lipid metabolik yollarını hedeflemek, umut verici bir anti-kanser strateji haline gelmiştir (Cheng, vd., 2018).

Artan lipid miktarı, hücrelerde LD birikmesine yol açar. LD’ler, hücre çoğalması, apoptoz, lipid metabolizması, stres, bağışıklık ve sinyal iletimi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik olaylarda rol oynar. LD’lerin hücresel homeostazın temel süreçlerinde yer aldığı bilinmekte olup, metabolik hastalıklar, lökositlerde inflamatuvar yanıtlar ve kanser gelişimi dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkili oldukları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, LD düzeylerindeki artışın kanser

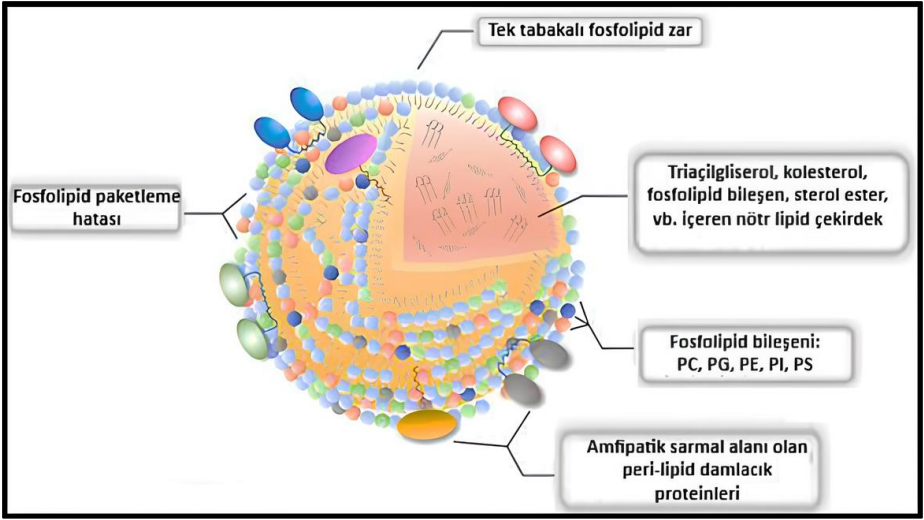
hücrelerinin çoğalması ve kemoterapiye direnç gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Sahin, vd. 2025; Petan, vd., 2018).

Kanserin en önemli özelliklerinden biri olan lipit metabolizmasında, aşırı LD üretimi görülmektedir. Aşırı LD birikimi kanser metastazına ve hücre ölümü direncine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, LD oluşumunu hedef alan öncü çalışmalar antikanser ilaçlar geliştirme konusunda umut vadetmektedir.

LİPİT DAMLACIKLARI: YAPI, BİYOGENEZ VE FONKSİYONLARI

LD'ler, hücre sinyalleşmesi, lipit metabolizması, membran taşınması ve inflamatuvar medyatörlerin üretimi gibi kritik işlevlerde rol oynayan lipit açısından zengin sitoplazmik organellerdir (Cruz, vd., 2020). LD'ler, hücre sel organeller arasında yapısal açıdan özgün bir konuma sahiptir. Bu organeller, tek bir fosfolipit tabakasından oluşan bir zar ile çevrelenmiş, hidrofobik özellikte nötr lipitlerden oluşan bir çekirdeğe sahiptir ve bu özellikleriyle klasik çift katmanlı zarlara sahip organellerden ayrılır (Petan, 2023). LD'lerin merkezinde yer alan bu hidrofobik çekirdek, ağırlıklı olarak triaçilgliseroller (TAG'ler) ve sterol esterlerinden (SE'ler) oluşan nötr lipitlerden meydana gelir ve hücre için önemli bir lipit rezervuarı işlevi görür (Şekil 14) (Walther, vd., 2017). LD yüzeyi, yalnızca fosfolipit tabakasıyla sınırlı olmayıp, aynı zamanda bu tabakaya bağlanan özgül proteinler tarafından da kaplanmıştır. Bu proteinlerin başında, PAT (perilipin (PLIN)), adipophilin ve TIP47) protein ailesine ait olan PLIN-1, PLIN-2 ve

PLIN-3 gibi yapısal proteinler gelmektedir. Söz konusu proteinler, LD'lerin stabilitesini sağlamak, lipid depolanmasını düzenlemek ve lipoliz gibi metabolik süreçleri kontrol etmek açısından kritik roller üstlenmektedir (Cruz, vd., 2020). LD'ler ilk olarak 1890'ların sonlarında gözlemlenmiş olsa da PLIN ve oleosinin keşfinin ardından LD'lerin moleküler detaylarının dikkat çekmesi ancak bir yüzyıl sonra gerçekleşmiştir. Son otuz yılda yapılan araştırmalar, LD'lerin hücre fizyolojisinin birçok yönünü etkileyen dinamik hücresel organeller olduğunu ortaya koymuştur. Enerji depolamanın yanı sıra LD'ler, lipotoksik stres, ER stresi, oksidatif stres ve besin yetersizliği gibi çeşitli hücresel streslerin azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Zadoorian, vd., 2023). Bu yönleriyle LD'ler, hücresel metabolizmanın düzenlenmesinde ve stres yanıtlarının koordinasyonunda merkezi bir öneme sahiptir. Nötr lipid çekirdeği, lipidleri ağırlıklı olarak esterleşmiş depolama formlarında tutar; bunlar arasında TAG şeklinde yağ asitleri, sterol esterleri halinde kolesterol ve diğer steroller, retinil esterleri biçiminde retinoik asitler ile açıl seramidlere esterleşmiş seramidler yer alır. LD'ler, farklı lipidlerin depolanmasını ve mobilizasyonunu düzenleyerek enerji üretimi, membran ve organel biyogenezi, hücresel sinyalizasyon ve gen transkripsiyonu gibi hücrenin hayatta kalması, büyümesi ve çoğalması için gerekli temel süreçleri doğrudan etkilemektedirler (Petan, 2023).



Şekil 14. Lipit damlacığının yapısal bileşiminin şematik gösterimi (Jin ve Yuan, 2020).

Memeli hücrelerindeki LD proteomu yaklaşık 150 proteinden oluşur ve bunlar lipit metabolizması ve sinyalizasyonu, redoks metabolizması, otofaji, gen transkripsiyonu, ubikitinasyon, membran trafiği ile bağışıklık süreçlerinde görev alan proteinleri kapsar. LD'ler ile ilişkili bu proteinlerin birçoğunun işlevi bilinmezken, bazılarının lipitler veya LD'ler ile henüz ilgisi belirtilmeyen süreçlerde rolleri vardır. Çoğu durumda, LD'lerin lokalizasyonlarının işlevsel önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, bazı durumlarda proteinlerin LD yüzeyine bağlanması, diğer hücresel bölgelerde gerçekleşen süreçlere katılımlarını düzenleyen bir mekanizma olarak işlev görebilir. Örneğin, LD histonları, transkripsiyon faktörlerini (örn. NFAT5) ve şaperonları (örn. Hsc70 ve kalretikülin) tutarak gen transkripsiyonunu,

protein kalite kontrolünü ve bağışıklık hücresi fonksiyonunu etkiler (Petan, 2023).

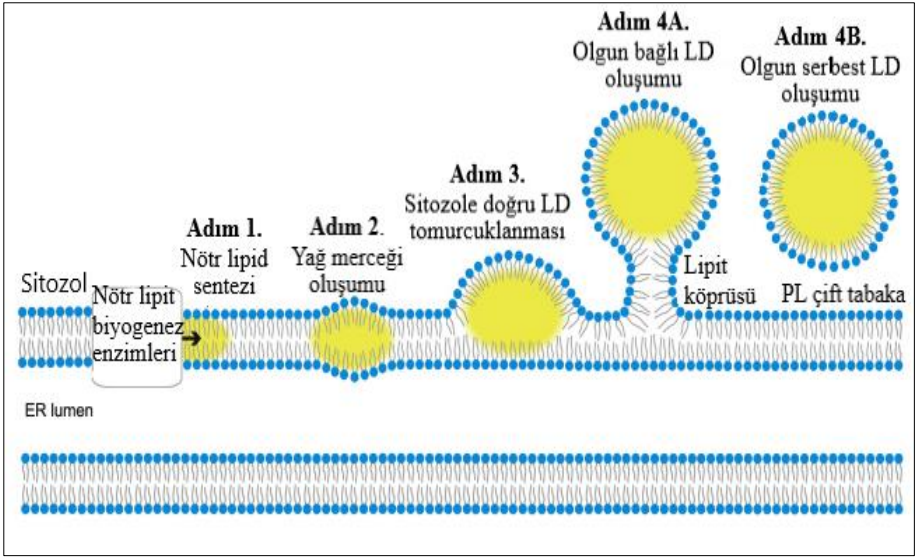
İnsan tümörlerinde LD'lerin varlığına dair ilk raporlar 1960'lara dayanmaktadır; ancak uzun yıllar boyunca kanserde LD araştırmaları, farklı tümör türleriyle sınırlı kalmıştır. Bu alandaki önemli bir atılım, LD'lerin kolon kanseri hücrelerinde prostaglandin E2 (PGE2) sentezi ve tümör hücresi proliferasyonunda kritik roller üstlendiğinin gösterilmesiyle gerçekleşmiştir. Son on yılda, kanserde LD oluşumu ve işlevlerini düzenleyen mekanizmalar konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve LD'lerin kanser gelişiminde, başlatma, ilerleme ve metastaz dahil olmak üzere tüm süreçlerde görev aldığı tanımlanmıştır (Cruz, vd., 2020).

Lipit Damlacıkları Biyogenezi

LD'ler, çoğunlukla TAG'ler ve sterol esterlerinden (SE'ler) oluşan nötr bir lipit çekirdeğinden (yağ fazı) oluşur (Antunes, vd., 2022). LD'ler, besin kıtlığı olduğunda enerji kaynağı olarak çekirdeklerinde nötr lipitleri depolar. Bir LD'nin merkezi hidrofobiktir ve bu nedenle sulu bir iç kısma sahip olan ve bir fosfolipit çift tabakasıyla sınırlanan diğer organellerin aksine, bir fosfolipit monokatmanı ile çevrilidir. LD'ler, nötr lipit sentez enzimlerinin lokalize olduğu ER'den kaynaklanır (Jackson, 2019).

LD biyogenezi düzenlenmiş bir süreçtir ve bu organellerin lökositler, epitel hücreleri, hepatositler ve diğer adiposit olmayan hücrelerde birikmesi, çeşitli fizyolojik veya patojenik durumlarda sıkça

rastlanan bir fenotiptir. Özellikle inflamatuvar koşullar altında, LD birikimi detaylı biçimde incelenmiş ve hücrel yanıtın önemli bir bileşeni olarak tanımlanmıştır (Cruz, vd., 2020). LD biyogenezi için çeşitli modeller öne sürülmüş olmakla birlikte, deneysel olarak en güçlü şekilde desteklenen model, ER nötr lipidlerin sentezini, bu lipidlerin çekirdeklenmesini ve sitoplazmaya doğru tomurcuklanmasını ve ardından büyümesini içermektedir. Hem ER hem de LD'ler lipid kullanımında kilit oyuncular. Bu işlevsel bağlantıya ek olarak, ER'nin LD'lerin doğum yeri olması nedeniyle sıkı bir şekilde bağlantılıdır. LD biyogenezi, ER membranının iki tabakası arasında nötr lipid sentezi ve küçük nötr lipidlerin (en yaygın olarak TAG ve sterol esterleri) birikimiyle başlar. Daha sonra, nötr lipidlerin bir merceğe ve ardından bir küreye birleşmesi ve lipid küresinin ER'nin sitozolik fosfolipit tek tabakası tarafından sarılması ardından olgun LD'lerin sitozole doğru tomurcuklanması gelir (Şekil 15) (Zadoorian, vd., 2023; Nettekrock, vd. 2020; Jackson, 2019).



Şekil 15. LD'lerin biyogenezisi ve oluşumunun gösterimi (Antunes, vd., 2022)

LD'lerin olgunlaşması ve büyümesi, yeni sentezlenen nötr lipidlerin varlığına ve ER ile devam eden dinamik etkileşime bağlıdır. Büyüme, iki şekilde gerçekleşebilir:

1. Lipitlerin ER'den sürekli taşınmasıyla LD'lerin hacim kazanması,
2. LD-LD füzyonu yoluyla daha büyük damlacıkların oluşması.

Bu süreç, ER'den lipit transferi yoluyla damlacıkların hacim kazanması veya LD-LD füzyonu ile daha büyük yapılar oluşturulması şeklinde gerçekleşebilir.

LD yüzeyinde PLIN ailesi proteinleri, seipin ve FIT2 gibi düzenleyici proteinlerin lokalizasyonu; LD'lerin kararlılığını, lipit depolanmasını ve lipoliz ile lipofaji gibi yıkım süreçleriyle olan ilişkilerini kontrol ederek hücrel lipit metabolizmasının

düzenlenmesinde kritik rol oynar. Ayrıca, hipoksi, oksidatif stres ve ER stresi gibi koşullar altında LD biyogenezinin arttığı ve bu yolla hücrelerin toksik lipitleri nötralize ederek hayatta kalma avantajı sağladığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, LD biyogenezi yalnızca lipit depolanmasıyla sınırlı olmayıp enerji homeostazı, membran biyogenezi ve hücrel stres yanıtlarının düzenlenmesinde de merkezi bir rol üstlenir. Bu mekanizmalardaki bozulmalar obezite, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi patolojilerle ilişkilendirilmiş olup, LD biyogenezinin anlaşılması metabolik hastalıklar ve tümör hücrelerinin lipit bağımlılığını hedefleyen yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır (Olzmann ve Carvalho, 2019; Jackson, 2019; Schuldiner ve Bohnert, 2017).

LD'lerin biyogenezi ve işlevlerine ilişkin bazı temel özellikler hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Nükleer, lüminal ve potansiyel olarak diğer subselüler LD oluşumuna dair daha derinlemesine bilgi sağlayacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, sitoplazmik LD'lerin biyogenezi hakkında yeni bulguların ortaya çıkarılmasına katkı sunabilir. Özellikle, plazmada lipoproteinlerin oluşumu ve sekresyonunda kritik bir rol oynayabileceği düşünülen lüminal LD biyogenezi hakkında mevcut bilgi son derece sınırlıdır ve bu durum birçok metabolik bozukluk açısından önemli sonuçlar doğurabilir (Zadoorian, vd. 2023).

KANSER ENERJİ METABOLİZMASINDA LİPİT DAMLACIKLARININ ROLÜ

LD'ler, çok sayıda kanser türünde belirgin biçimde birikmekte olup, tümör hücreleri açısından yalnızca yapısal lipitlerin sağlanması ve membran biyosentezinin desteklenmesi için değil, aynı zamanda hücrel stresin azaltılması ve enerji üretiminin sürdürülmesi açısından da kritik işlevlerde rol oynamaktadırlar. LD'ler, depoladıkları nötr lipitler aracılığıyla β -oksidasyon için bir substrat kaynağı sağlayarak enerji metabolizmasına katkıda bulunur ve bu yönleriyle metabolik olarak zorlayıcı TME'de tümör hücrelerinin hayatta kalmasına destek olur. Bu durumun örneklerinden biri berrak hücreli renal hücreli karsinomda (ccRCC'de) hipoksiyle ilişkili sinyal yollarının aktivasyonu sonucunda HIF-2 α aracılığıyla PLIN2 ekspresyonu artmakta, bu da LD'lerin hücre içinde belirgin şekilde birikmesine yol açmaktadır. Artmış LD birikimi, tümör hücrelerinin metabolik stres koşullarına uyum sağlamasını kolaylaştırarak hücrel hayatta kalmayı ve tümör progresyonunu desteklemektedir. LD'ler, ER stresini ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri sayesinde hücreler için koruyucu bir tampon görevi görür. Özellikle çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA'lar) bünyelerinde tutarak, bu lipitlerin oksidatif hasara uğramasını sınırlar ve böylece lipit peroksidasyonuna bağlı ferroptotik hücre ölümünü geciktirir. Bu mekanizma, demir açısından zengin ve oksidatif stresin yüksek olduğu TME'de kanser hücreleri için önemli bir avantaj sağlar. Buna karşılık, LD oluşumunun engellenmesi kanser hücreleri üzerinde belirgin olumsuz etkilere yol açmaktadır. PLIN2

veya diaçilgliserol asiltransferaz-1 (DGAT1) inhibisyonu ile LD biyogenezinin baskılanması, hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) toksisitesini artırmakta, hücre proliferasyonunu azaltmakta ve ferroptozaya karşı duyarlılığı belirgin biçimde yükseltmektedir. Bu bulgular, LD'lerin kanser hücreleri için pasif depolama yapıları değil, aktif bir savunma ve adaptasyon mekanizması olduğunu ortaya koymaktadır (Zadoorian, vd. 2023; Fan ve Tan, 2024; Chauhan, vd., 2025).

Sonuç olarak LD'ler, demir açısından zengin dolaşım, hipoksi ve radyoterapi gibi oksidatif stres koşullarında kanser hücrelerinin adaptasyonunu ve yaşamını destekleyen kritik yapılardır. Bu özellikleriyle LD'ler, kanser biyolojisinde hem tümör progresyonunun anlaşılması hem de potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

Transforme olmuş kanser hücrelerinde LD'lerin birikimi, yalnızca tek bir mekanizmaya bağlı değildir; aksine çok sayıda ve birbirine bağlı metabolik süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu süreçler arasında artmış lipit alımı, *de novo* lipit sentezi ve lipitlerin yeniden şekillenmesi öne çıkar.

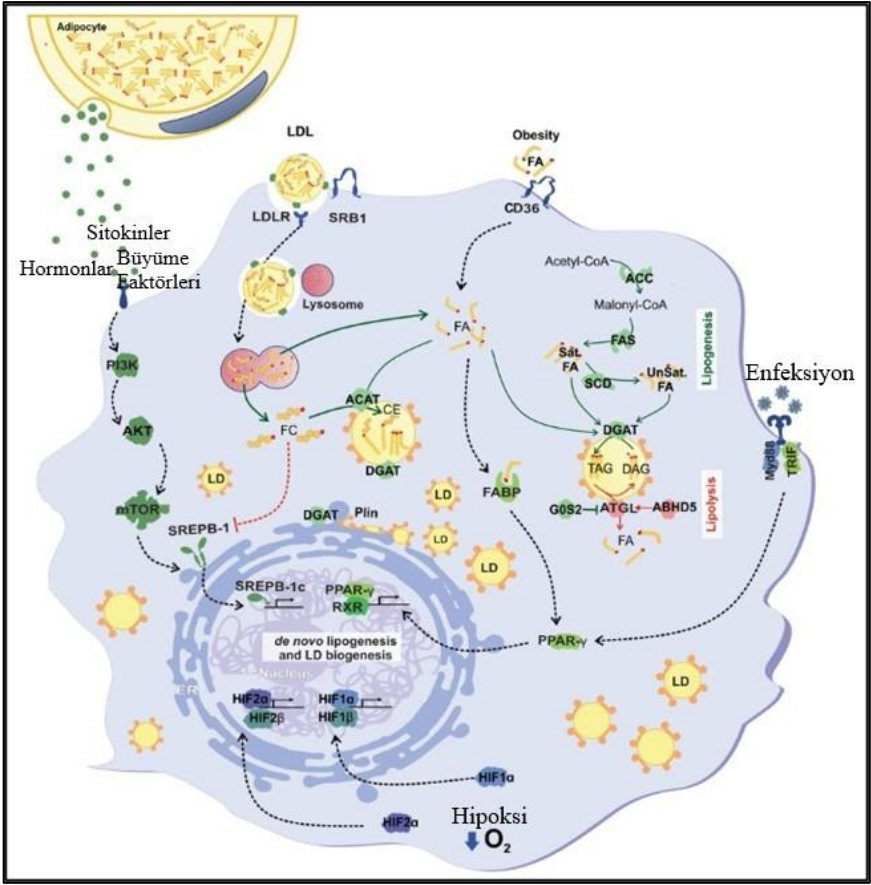
Kanser hücreleri, çevresel ve metabolik ihtiyaçlarına yanıt olarak bu yolları aktive ederek LD hacmini ve sayısını artırır. Bunun yanı sıra, lipoliz ve lipit mobilizasyonunun düzenlenmesi de LD birikiminde kritik bir rol oynar.

Lipoliz yollarındaki enzimlerin ekspresyon ve aktivitesindeki değişiklikler, LD’lerde depolanan yağ asitlerinin serbest bırakılmasını kontrol ederek hücresel enerji dengesini ve biyosentez süreçlerini düzenler.

Bu karmaşık ve koordineli mekanizmalar, LD’lerin yalnızca enerji depolayan pasif yapılar olmadığını, aynı zamanda kanser hücrelerinin metabolik esnekliğini ve hayatta kalma kapasitesini artıran dinamik organeller olduğunu ortaya koyar (Şekil 16) (Cruz, vd., 2020).

Birçok kanser türünde LD birikimi gözlenmiştir. Özellikle berrak hücreli renal hücreli karsinom, meme kanseri, prostat kanseri, glioblastoma ve akciğer kanseri gibi tümörlerde LD miktarı artmıştır (Koizume ve Miyagi, 2016).

Hipoksi, bu birikimin başlıca tetikleyicilerindendir. Hipoksik koşullarda HIF-1 α ve HIF-2 α aktivasyonu, lipit alımını ve LD biyogenezini artırarak kanser hücrelerinin hayatta kalmasını desteklemektedir (Şekil 16) (Bensaad, vd., 2014).



Şekil 16. Kanserde lipid damlacıkları biyogenez mekanizmaları (Cruz, vd., 2020)

Kanser hücrelerinde LD'ler, enerji metabolizmasının esnekliğini belirgin biçimde artıran temel yapılar olarak öne çıkmaktadır. LD'lerde depolanan yağ asitleri, hücresel enerji gereksiniminin arttığı veya besin kaynaklarının sınırlı olduğu koşullarda mobilize edilerek mitokondride β -oksidasyon yoluyla ATP üretiminde kullanılabilir. Bu özellik, kanser hücrelerine değişken metabolik koşullara hızla uyum sağlama avantajı

kazandırmakta ve metabolik esnekliği desteklemektedir (Petan, vd., 2018).

Bunun yanı sıra LD'ler, hücre içindeki serbest yağ asitlerini güvenli bir biçimde esterleştirerek depolamak suretiyle bu moleküllerin sitotoksik etkilerini sınırlar. Serbest yağ asitlerinin aşırı birikimi, membran bütünlüğünün bozulmasına, ER stresine ve oksidatif hasara yol açabileceğinden, LD'ler lipotoksitenin önlenmesinde koruyucu bir tampon görevi görür (Maan, vd., 2018).

LD'ler, özellikle doymamış yağ asitlerini güvenli bir şekilde depolayarak hücre zarlarında ve sitozolde gerçekleşebilecek lipit peroksidasyonunu sınırlandıran önemli koruyucu yapılardır. Doymamış yağ asitleri, oksidasyona oldukça duyarlı moleküller olmaları nedeniyle ROS varlığında hızla perokside olabilir ve bu durum hücresel bütünlüğü tehdit eden ciddi hasarlara yol açabilir. LD'ler, bu yağ asitlerini esterleştirilmiş formlarda çekirdeklerinde tutarak ROS'un zararlı etkilerine karşı hücreyi korur ve oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltır (Petan, vd., 2018).

Bu koruyucu ve enerji sağlayan işlevler, özellikle glukozun kısıtlı olduğu veya hipoksinin baskın olduğu TME'de büyük önem taşır. Böyle koşullarda tümör hücreleri, glukoza bağımlılığı azaltarak lipit temelli enerji üretimine yönelir ve LD'ler bu metabolik adaptasyonun merkezinde yer alır. Sonuç olarak, LD'ler kanser hücrelerinin hipoksik koşullar altında dahi yaşamlarını sürdürebilmelerine ve metabolik açıdan esnek kalabilmelerine önemli katkılar sağlar.

Bu koruyucu özellikleri sayesinde LD'ler, demir bağımlı ve lipit peroksidasyonuna dayalı bir hücre ölümü biçimi olan ferroptozdan

kaçış mekanizmalarında kritik bir rol üstlenir. Tümör hücreleri, özellikle oksidatif stresin yüksek olduğu mikroçevre koşullarında, LD birikimini artırarak ferroptotik sinyallerden korunabilir. Buna karşılık, hücre içi LD miktarının azalması ya da depolanan lipitlerin aşırı mobilizasyonu, serbest doymamış yağ asitlerinin artmasına ve lipit peroksidasyonunun hızlanmasına neden olur. Bu süreç, ferroptozu tetikleyen peroksit birikimini artırarak hücre ölümüne yol açabilir (Liu, vd., 2017).

Dolayısıyla LD'ler, lipit homeostazının korunması ve oksidatif hasara karşı savunmanın sürdürülmesi yoluyla ferroptoz duyarlılığını belirleyen temel düzenleyiciler arasında yer almaktadır. Bu yönleriyle LD'ler, özellikle kanser hücrelerinin stres koşullarında hayatta kalma stratejilerinin anlaşılması ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda LD metabolizması, kanser tedavisi için potansiyel bir hedef olarak öne çıkmıştır. *De novo* lipogenez inhibitörleri, yağ asiti alımını engelleyen ajanlar ve LD ilişkili proteinlerin hedeflenmesi tümör büyümesini baskılayabilmektedir (Tufail, vd., 2024; Liu, vd., 2017). Ayrıca LD'leri azaltarak ferroptozu indükleyen yaklaşımlar, tedaviye dirençli kanserlerde umut vadetmektedir. LD'ler, tümör hücrelerinin metabolik adaptasyonu, stres toleransı ve kanser progresyonu açısından kritik öneme sahiptir. LD biyolojisinin daha iyi anlaşılması, kanser metabolizmasını hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

SONUÇ

LD'ler, kanser hücrelerinin enerji ve biyosentetik ihtiyaçlarını karşılamada merkezi bir role sahiptir. Bu organeller, nötr lipitleri depolayarak hücreye hem enerji rezervi hem de membran lipitleri için öncül moleküller sağlar. Kanser hücreleri, hipoksi, besin kısıtlılığı veya oksidatif stres gibi mikroçevresel stres koşullarında metabolik esnekliği artırmak için LD birikimini düzenler. Bu sayede, LD'ler enerji homeostazını korur, lipit peroksidasyonunu sınırlar ve ferroptoz gibi hücre ölüm yollarına karşı koruyucu bir rol oynar (Petan, vd., 2018).

Bununla birlikte LD'ler, yalnızca enerji depolayan yapılar olmanın ötesinde, membran lipitleri, sinyal molekülleri ve çeşitli biyosentetik yollar için gerekli öncüllerin sağlanmasında da aktif rol oynamaktadır. TME'ye özgü hipoksi ve besin yetersizliği gibi koşullara uyum sağlanmada, LD'lerin dinamik olarak düzenlenmesi kanser hücrelerinin metabolik adaptasyon kapasitesini artırmaktadır. Bu adaptif mekanizma, ROS'un kontrol altında tutulmasına ve hücre ölüm stres yanıtlarının dengelenmesine de katkı sağlamaktadır (Petan, vd., 2018; Baenke, vd., 2013; Walther ve Farese, 2012).

LD biyolojisinin derinlemesine anlaşılması, kanser metabolizmasını hedefleyen terapötik stratejilerin geliştirilmesine doğrudan katkı sağlar. Örneğin, LD oluşumunu, lipolizini veya lipit mobilizasyonunu hedefleyen inhibitörler, kanser hücrelerinin enerji dengesini bozarak büyümelerini ve hayatta kalmalarını engelleyebilir. Ayrıca, LD'lerin ferroptoz ve oksidatif stres yollarıyla ilişkisi, bu

süreçleri aktive eden veya baskılayan tedavi yaklaşımları için potansiyel hedefler sunar.

Sonuç olarak, LD'ler yalnızca enerji depolayan organeller olmaktan öte, kanser hücrelerinin metabolik esnekliğini, strese dayanıklılık ve tümör progresyonunu yönlendiren kritik düzenleyici yapılardır. Bu nedenle LD biyolojisi, kanser tedavisinde yeni ve etkili hedeflerin keşfi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Ada, S., Ertürk, C., Uçar, A., Akyüz, S., Doğan, F., Yücel, B. (2021). *Kanser Hücre Metabolizması*, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi, 66-75 (2021)
- Amelio, I., Cutruzzolá, F., Antonov, A., Agostini, M., & Melino, G. (2014). Serine and glycine metabolism in cancer. *Trends in biochemical sciences*, 39(4), 191–198.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.004>
- Antunes, P., Cruz, A., Barbosa, J., Bonifácio, V. D. B., & Pinto, S. N. (2022). Lipid Droplets in Cancer: From Composition and Role to Imaging and Therapeutics. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(3), 991.
<https://doi.org/10.3390/molecules27030991>
- Arneth B. (2019). Tumor Microenvironment. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(1), 15.
<https://doi.org/10.3390/medicina56010015>
- Baenke, F., Peck, B., Miess, H., & Schulze, A. (2013). Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Disease models & mechanisms*, 6(6), 1353–1363.
<https://doi.org/10.1242/dmm.011338>
- Baghban, R., Roshangar, L., Jahanban-Esfahlan, R., Seidi, K., Ebrahimi-Kalan, A., Jaymand, M., ... & Zare, P. (2020). Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Communication and Signaling*, 18, 1-19.

- Bakoğlu, N. (2020). Kanserin Histopatolojisi. In Bozgeyik, E (Ed.), *Kanserin Moleküler Biyolojisi ve İmmünolojisi*, (1., pp. 15-28), Akademisyen Kitabevi.
- Bensaad, K., Favaro, E., Lewis, C. A., Peck, B., Lord, S., Collins, J. M., Pinnick, K. E., Wigfield, S., Buffa, F. M., Li, J. L., Zhang, Q., Wakelam, M. J. O., Karpe, F., Schulze, A., & Harris, A. L. (2014). Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1 α contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation. *Cell reports*, 9(1), 349–365.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.08.056>
- Bian, X., Liu, R., Meng, Y., Xing, D., Xu, D., & Lu, Z. (2021). Lipid metabolism and cancer. *The Journal of experimental medicine*, 218(1), e20201606.
<https://doi.org/10.1084/jem.20201606>
- Bose, S., & Le, A. (2018). Glucose Metabolism in Cancer. *Advances in experimental medicine and biology*, 1063, 3–12.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-77736-8_1
- Bose, S., Zhang, C., & Le, A. (2021). Glucose metabolism in cancer: The Warburg effect and beyond. *Adv Exp Med Biol*, 1311, 3-15.
- Chang, C. H., Qiu, J., O'Sullivan, D., Buck, M. D., Noguchi, T., Curtis, J. D., Chen, Q., Gindin, M., Gubin, M. M., van der Windt, G. J., Tonc, E., Schreiber, R. D., Pearce, E. J., & Pearce, E. L. (2015). Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*, 162(6), 1229–1241.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>

- Chauhan, S. S., Vizzerra, A. D., Liou, H., Flores, C. E., Snider, A. J., Snider, J. M., & Warfel, N. A. (2025). Hypoxia induced lipid droplet accumulation promotes resistance to ferroptosis in prostate cancer. *Oncotarget*, 16, 532–544.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.28750>
- Cheng, C., Geng, F., Cheng, X., & Guo, D. (2018). Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer communications (London, England)*, 38(1), 27.
<https://doi.org/10.1186/s40880-018-0301-4>
- Corn, K. C., Windham, M. A., & Rafat, M. (2020). Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. *Progress in lipid research*, 80, 101055.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101055>
- Cruz, A. L. S., Barreto, E. A., Fazolini, N. P. B., Viola, J. P. B., & Bozza, P. T. (2020). Lipid droplets: platforms with multiple functions in cancer hallmarks. *Cell death & disease*, 11(2), 105.
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2297-3>
- DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science advances*, 2(5), e1600200.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>
- Fan, H., & Tan, Y. (2024). Lipid Droplet–Mitochondria Contacts in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 6878.
<https://doi.org/10.3390/ijms25136878>

- Faubert, B., Solmonson, A., & DeBerardinis, R. J. (2020). Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science* (New York, N.Y.), 368(6487), eaaw5473.
<https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
- Geng, P., Qin, W., & Xu, G. (2021). Proline metabolism in cancer. *Amino acids*, 53(12), 1769–1777.
<https://doi.org/10.1007/s00726-021-03060-1>
- GLOBOCAN 2022 Database. 08.02.2024
<https://gco.iarc.fr/> E.T. 14.10.2024
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31–46.
- Hanahan, D., & Monje, M. (2023). Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. *Cancer cell*, 41(3), 573–580. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.012>
- Jackson C. L. (2019). Lipid droplet biogenesis. *Current opinion in cell biology*, 59, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.03.018>
- Jin, C., & Yuan, P. (2020). Implications of lipid droplets in lung cancer: Associations with drug resistance. *Oncology letters*, 20(3), 2091–2104. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11769>
- Koizume, S., & Miyagi, Y. (2016). Lipid Droplets: A Key Cellular Organelle Associated with Cancer Cell Survival under Normoxia and Hypoxia. *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1430. <https://doi.org/10.3390/ijms17091430>
- Koundouros, N., & Poulogiannis, G. (2020). Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *British journal of cancer*, 122(1), 4–22.
<https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>

- Kubik, J., Humeniuk, E., Adamczuk, G., Madej-Czerwonka, B., & Korga-Plewko, A. (2022). Targeting Energy Metabolism in Cancer Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5572. <https://doi.org/10.3390/ijms23105572>
- Li, T., Copeland, C., & Le, A. (2021). Glutamine Metabolism in Cancer. *Advances in experimental medicine and biology*, 1311, 17–38. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_2
- Li, Z., & Zhang, H. (2016). Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 73(2), 377–392. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2070-4>
- Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?. *Trends in biochemical sciences*, 41(3), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
- Liu, Q., Luo, Q., Halim, A., & Song, G. (2017). Targeting lipid metabolism of cancer cells: A promising therapeutic strategy for cancer. *Cancer letters*, 401, 39-45.
- Liu, X., Zhang, P., Xu, J., Lv, G., & Li, Y. (2022). Lipid metabolism in tumor microenvironment: novel therapeutic targets. *Cancer cell international*, 22(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02645-4>
- Ma, J., Zhong, M., Xiong, Y., Gao, Z., Wu, Z., Liu, Y., & Hong, X. (2021). Emerging roles of nucleotide metabolism in cancer development: progress and prospect. *Aging*, 13(9), 13349–13358. <https://doi.org/10.18632/aging.202962>

- Maan, M., Peters, J. M., Dutta, M., & Patterson, A. D. (2018). Lipid metabolism and lipophagy in cancer. *Biochemical and biophysical research communications*, 504(3), 582–589.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.097>
- Mamur, B. A., Akbaş, E., Çolak, T., Türkmenoğlu, M. Ö., Seyit, H., & Sungur, M. A. (2014). Relationship between adiponectin and adiponectin receptor 1 gene polymorphisms with colorectal cancer. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 5(4), 572-576.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.04.0460>
- Matos, A., Carvalho, M., Bicho, M., & Ribeiro, R. (2021). Arginine and Arginases Modulate Metabolism, Tumor Microenvironment and Prostate Cancer Progression. *Nutrients*, 13(12), 4503.
<https://doi.org/10.3390/nu13124503>
- National Cancer Institute (NCI) (2021). *What Is Cancer?* E.T. 12.10.2024. <https://www.cancer.gov/>
- Nettebrock, N. T., & Bohnert, M. (2020). Born this way - Biogenesis of lipid droplets from specialized ER subdomains. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1865(1), 158448.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.04.008>
- Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., & Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in cancer. *Vascular health and risk management*, 2(3), 213–219.
<https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.3.213>

- Ohshima, K., & Morii, E. (2021). Metabolic Reprogramming of Cancer Cells during Tumor Progression and Metastasis. *Metabolites*, 11(1), 28.
<https://doi.org/10.3390/metabo11010028>
- Olzmann, J. A., & Carvalho, P. (2019). Dynamics and functions of lipid droplets. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 20(3), 137–155.
<https://doi.org/10.1038/s41580-018-0085-z>
- Petan T. (2023). Lipid Droplets in Cancer. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 185, 53–86.
https://doi.org/10.1007/112_2020_51
- Petan, T., Jarc, E., & Jusović, M. (2018). Lipid Droplets in Cancer: Guardians of Fat in a Stressful World. *Molecules*, 23(8), 1941.
<https://doi.org/10.3390/molecules23081941>
- Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian journal of cancer*, 53(3), 441–442.
<https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Sahin, S., Ozensoy Guler, O., Sunguroglu, A., Ercin, M.E., Atakol, D., Kilic, H.A. ... Simsek, E. (2025). Analysis of the effects of BZO-HEXOXIZID (MDA19) on the expression level of PLA2G7, UCP2 and NEDD4L proteins in prostate cancer cells. *World Academy of Sciences Journal*, 7, 45.
<https://doi.org/10.3892/wasj.2025.333>
- Schuldiner, M., & Bohnert, M. (2017). A different kind of love - lipid droplet contact sites. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1862(10 Pt B), 1188–1196.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.06.005>

- Schwartzburd P. (2022). Lipid droplets: could they be involved in cancer growth and cancer-microenvironment communications?. *Cancer communications (London, England)*, 42(2), 83–87.
<https://doi.org/10.1002/cac2.12257>
- Senga, S. S., & Grose, R. P. (2021). Hallmarks of cancer—the new testament. *Open biology*, 11(1), 200358.
- Shi, D. D., Savani, M. R., Abdullah, K. G., & McBrayer, S. K. (2023). Emerging roles of nucleotide metabolism in cancer. *Trends in cancer*, 9(8), 624–635.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.04.008>
- Sivanand, S., & Vander Heiden, M. G. (2020). Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Cancer cell*, 37(2), 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.011>
- Su, S. C., Hsieh, M. J., Yang, W. E., Chung, W. H., Reiter, R. J., & Yang, S. F. (2017). Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *Journal of pineal research*, 62(1), e12370.
- Tufail, M., Jiang, C. H., & Li, N. (2024). Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Molecular cancer*, 23(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02119-3>
- Walther, T. C., & Farese, R. V., Jr (2012). Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annual review of biochemistry*, 81, 687–714.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061009-102430>
- Walther, T. C., Chung, J., & Farese, R. V., Jr (2017). Lipid Droplet Biogenesis. *Annual review of cell and developmental*

biology, 33, 491–510. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060608>

Wang, D., Duan, J. J., Guo, Y. F., Chen, J. J., Chen, T. Q., Wang, J., & Yu, S. C. (2024). Targeting the glutamine-arginine-proline metabolism axis in cancer. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 39(1), 2367129.

<https://doi.org/10.1080/14756366.2024.2367129>

Wang, Q., Shao, X., Zhang, Y., Zhu, M., Wang, F. X., Mu, J., ... & Chen, K. (2023). Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Medicine*, 12(10), 11149-11165.

World Health Organization (WHO), Cancer.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> .
25.11.2023.

Wu, H. L., Gong, Y., Ji, P., Xie, Y. F., Jiang, Y. Z., & Liu, G. Y. (2022). Targeting nucleotide metabolism: a promising approach to enhance cancer immunotherapy. *Journal of hematology & oncology*, 15(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01263-x>

Wu, H., Han, Y., Rodriguez Sillke, Y., Deng, H., Siddiqui, S., Treese, C., Schmidt, F., Friedrich, M., Keye, J., Wan, J., Qin, Y., Köhl, A. A., Qin, Z., Siegmund, B., & Glauben, R. (2019). Lipid droplet-dependent fatty acid metabolism controls the immune suppressive phenotype of tumor-associated macrophages. *EMBO molecular medicine*, 11(11), e10698.

<https://doi.org/10.15252/emmm.201910698>

- Xiao, Y., & Yu, D. (2021). Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacology & therapeutics*, 221, 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- Xiao, Y., & Yu, D. (2021). Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacology & therapeutics*, 221, 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- Yildirim, M., Ersatir, M., Arslan, B., & Giray, E. S. (2021). Cytotoxic and apoptotic potential of some coumarin and 2-amino-3-carbonitrile selenophene derivatives in prostate cancer. *Turkish journal of chemistry*, 45(1), 192–198. <https://doi.org/10.3906/kim-2008-56>
- Zadoorian, A., Du, X., & Yang, H. (2023). Lipid droplet biogenesis and functions in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 19(8), 443–459. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00845-0>
- Zhu, L., Zhu, X., & Wu, Y. (2022). Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications. *Biomolecules*, 12(4), 580. <https://doi.org/10.3390/biom12040580>

KANSER ENERJİ METABOLİZMASININ YENİDEN PROGRAMLANMASI: LİPİT DAMLACIKLARI

