



## BÖLÜM 3

# Gastrointestinal Sistem Kanserleri ve İyon Kanalları

Selma YAMAN<sup>1</sup>

### Giriş

1972’de hücre membranı için Singer ve Nicolson tarafından termodinamik temeller üzerine kurulan Akışkan-Mozaik Membran Modeli’nde lipitlerin ve proteinlerin organizasyonu, zar matrisi içindeki asimetrik yapı, prensipler ve mobilizasyon karekteri tanımlanmıştır (1, 2). Plazma zarı; lipitler, proteinler ve karbonhidratlardan oluşan mozaik bir yapıda olup bu birliktelik membranın bir takım fonksiyonlar üstlenmesini sağlar (3). En temel fonksiyonu, hücre bütünlüğünü korumak olan membranın, bir diğer önemli fonksiyonel mekanizması ise transmembran proteinleri olan iyon kanallarının iyon transferidir. (4). İntrasellüler ve ekstrasellüler kompartmandaki iyon farklılıkları, iyon dengesi ve uyarılabilir hücre için temel koşul olarak bilinen depolarizasyon, repolarizasyon gibi polarizan reaksiyonların işleyişinde membran iyon transportu oldukça önemlidir (5).

Bir açık sistem gibi davranan hücrede değişik madde ve enerji türlerinin taşınımı, elektrokimyasal gradyentler ile ilişkilidir ve membranın elektrokimyasal gradyentlerini oluşturma ve sürdürme yeteneği, yaşam için esastır (6). Elektrokimyasal gradyentler, iyonların zarda yer alan iyon kanalları tarafından düzenlenmiş dağılımı ile sürdürülür, taşıma işlemi süresince enerji harcanma durumu dikkate alındığında, aktif ve pasif taşıma olmak üzere üç genel başlıkta incelenebilir (7). Sodyum ( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) ve klor ( $\text{Cl}^-$ ) gibi yüklü taneciklerin zardan transportu, çeşitli alt bileşen içeren, genellikle merkezi bir gözeneği çevreleyen farklı alt birimlerden veya alanlardan oluşan iyon kanalları vasıtasıyla gerçekleşir (8). İyon kanalları, membran potansiyeli, sinyal iletimi, membran boyunca iyon transfer takibi, reseptör ligand ilişkisi, çoğalma gibi birçok hücreyel olayın ayrılmaz bir parçasıdır ve membranda yer alan iyon kanallarının birçok gizemli yanınının

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD., yamanselma@yahoo.com

## Sonuç

İyon kanalları birçok hücrenin normal yaşam süreci ile aşırı proliferasyon gibi kaotik süreçlerde etkin rollere sahiptir. Hücrelerin kanserleşme sürecinde apoptozdan kaçınma, bir takım sinyallere karşı yanıt vermeme gibi karakterize özelliklere sahip kanser hücrelerine evrilmesinde sinyal mekanizmaları ve bunların,  $Ca^{+2}$ ,  $K^{+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $Cl^{-}$  gibi iyonlarla etkileşimleri, iyon ve iyon kanallarının kanser patofizyolojisindeki rolünü ortaya koymaktadır.

Güncel çalışmalar ile proliferasyonun ilk anlarından, metastaza kadar geçen sürede çeşitli kanser türleri için in vivo-in vitro şartlarda etkin çalışmalar yapılmaktadır. Yeni tedavi yöntemleri, yeni/akıllı ilaç tasarımları için iyon kanal çalışmalarının büyük potansiyel teşkil ettiği öngörülmektedir.

## Kaynaklar

1. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972;175(4023):720-731. doi: 10.1126/science.175.4023.720.
2. Lenoir G, Williamson P, Holthuis JC. On the origin of lipid asymmetry: the flip side of ion transport. *Curr Opin Chem Biol*. 2007;11(6):654-661. doi: 10.1016/j.cbpa.2007.09.008.
3. Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(6):1451-1466. doi: 10.1016/j.bbame.2013.10.019.
4. Di Resta C, Becchetti A. Introduction to ion channels. *Adv Exp Med Biol*. 2010;674:9-21. doi: 10.1007/978-1-4419-6066-5\_2.
5. Pehlivan, F. (1997). *Biyofizik*. (2). Ankara: Hacettepe Taş.
6. Nehrke K. Membrane ion transport in non-excitable tissues. *WormBook*. 2014:1-22. doi: 10.1895/wormbook.1.174.1.
7. Selwyn MJ, Dawson AP. Model membranes and transport systems. *Biochem Soc Trans*. 1977;5(5):1621-1629. doi: 10.1042/bst0051621.
8. Green WN, Millar NS. Ion-channel assembly. *Trends Neurosci*. 1995;18(6):280-287. PMID: 7571003.
9. Patel SH, Edwards MJ, Ahmad SA. Intracellular Ion Channels in Pancreas Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(S1):44-51. doi: 10.33594/000000193.
10. Boiteux C, Flood E, Allen TW. Comparison of permeation mechanisms in sodium-selective ion channels. *Neurosci Lett*. 2019;700:3-8. doi: 10.1016/j.neulet.2018.05.036.
11. Kschonsak M, Chua HC, Noland CL et al. Structure of the human sodium leak channel NALCN. *Nature*. 2020;587(7833):313-318. doi: 10.1038/s41586-020-2570-8.
12. Stenzinger A, Weichert W. Genetic profiling of cancers of the digestive system: biological insights and clinical implications. *Pathobiology*. 2017;84(6): 306-322. doi: 10.1159/000446545.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
14. Wang W, Kandimalla R, Huang H, et al. Molecular subtyping of colorectal cancer: Recent progress, new challenges and emerging opportunities. *Semin Cancer Biol*. 2019;55:37-52. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.05.002.
15. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00).
16. Kondratskiy A, Kondratska K, Skryma R, et al. Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848(10 Pt B):2532-2546. doi: 10.1016/j.bbame. 2014.10.030.
17. Kunzelmann K. Ion channels in regulated cell death. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(11-12): 2387-2403. doi: 10.1007/s00018-016-2208-z.
18. Anderson KJ, Cormier RT, Scott PM. Role of ion channels in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25(38):5732-5772. doi: 10.3748/wjg.v25.i38.5732.
19. Gopalakrishnan, M., Shieh, C.C., Chen, J. (2006). Potassium Channels: Overview of Molecular, Biophysical and Pharmacological Properties. *Voltage-Gated Ion Channels as Drug Targets* (1st ed., pp. 193-213), David J. Triggle. Wiley-VCH.
20. Yao X, Kwan HY. Activity of voltage-gated  $K^{+}$  channels is associated with cell proliferation and  $Ca^{2+}$  influx in carcinoma cells of colon cancer. *Life Sci*. 1999;65(1):55-62. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00218-0.
21. Lehen'kyi V, Shapovalov G, Skryma R, et al. N. Ion channels and transporters in cancer. 5. Ion channels in control of cancer and cell apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011 Dec;301(6):C1281-9. doi: 10.1152/ajpcell.00249.2011. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21940667.
22. Bates E. Ion channels in development and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2015;31:231-247. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100814-125338.
23. Schroeder BC, Waldegger S, Fehr S, et al. A constitutively open potassium channel formed by KCNQ1 and KCNE3. *Nature*. 2000;403:196-199. doi:10.1038/35003200.

24. Wang Z. Roles of K channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflügers Arch.* 2004;448(3):274-286. doi: 10.1007/s00424-004-1258.
25. Lehen'kyi VY, Shapovalov G, Skryma R, et al. Ion channels and transporters in cancer. 5. Ion channels in control of cancer and cell apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2011;301(6):C1281-C1289. doi: 10.1152/ajp-cell.00249.2011.
26. Abdul M, Hoosein N. Voltage-gated potassium ion channels in colon cancer. *Oncol Rep.* 2002;9(5):961-964. doi:10.3892/or.9.5.961.
27. Hanlon MR, Wallace BA. Structure and function of voltage-dependent ion channel regulatory beta subunits. *Biochemistry.* 2002;41(9):2886-2894. doi: 10.1021/bi0119565.
28. Patel F, Brackenbury WJ. Dual roles of voltage-gated sodium channels in development and cancer. *Int J Dev Biol.* 2015;59(7-9):357-366. doi: 10.1387/ijdb.150171wb.
29. Biller A, Pflugmann I, Badde S, et al. Sodium MRI in Multiple Sclerosis is Compatible with Intracellular Sodium Accumulation and Inflammation-Induced Hyper-Cellularity of Acute Brain Lesions. *Sci Rep.* 2016;6:31269. doi: 10.1038/srep31269.
30. Hürter T, Bröcker W, Bosma HJ. (1982). Investigations on vasogenic and cytotoxic brain edema, comparing results from X-ray microanalysis and flame photometry. *Microsc Acta,* 1982;85(3):285-293.
31. Guzel RM, Ogmen K, Ilieva KM, et al. Colorectal cancer invasiveness in vitro: Predominant contribution of neonatal Nav1. 5 under normoxia and hypoxia. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):6582-6593. doi: 10.1002/jcp.27399.
32. Fürst J, Gschwentner M, Ritter M, et al. Molecular and functional aspects of anionic channels activated during regulatory volume decrease in mammalian cells. *Pflügers Arch.* 2002;444(1-2):1-25. doi: 10.1007/s00424-002-0805-1.
33. Okada Y, Shimizu T, Maeno E, et al. Volume-sensitive chloride channels involved in apoptotic volume decrease and cell death. *J Membr Biol.* 2006;209(1):21-29. doi: 10.1007/s00232-005-0836-6.
34. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion Channels in Cancer: Are Cancer Hallmarks Oncochannelopathies? *Physiol Rev.* 2018;98:559-621. doi: 10.1152/physrev.00044.2016.
35. Villalobos C, Sobradillo D, Hernández-Morales M, et al. Calcium remodeling in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(6):843-849. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.01.005.
36. Çiftçi N. Hücre İçi Kalsiyum Sinyali, Apoptoz ve Kansere Progresyonunda Kalsiyum Kanallarının (Voc, Trp ve Soc Kanalları) Rolü. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2017;4(3):1021-1027.
37. Shiozaki A, Marunaka Y, Otsuji E. Roles of Ion and Water Channels in the Cell Death and Survival of Upper Gastrointestinal Tract Cancers. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:616933. doi: 10.3389/fcell.2021.616933.
38. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:517-529. doi:10.1038/nrm1155.
39. Bödding M. TRP proteins and cancer. *Cell Signal.* 2007;19(3):617-624. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.08.012.
40. Clapham DE, Runnels LW, Strubing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(6):387-396. doi: 10.1038/35077544.
41. Stokłosa P, Borgström A, Kappel S, et al. TRP channels in digestive tract cancers. *Int J Mol Sci.* 2020;9;21(5):1877. doi: 10.3390/ijms21051877.
42. Ding XW, Luo HS, Jin X et al. Aberrant expression of Eag1 potassium channels in gastric cancer patients and cell lines. *Med Oncol.* 2007;24(3):345-350. doi: 10.1007/s12032-007-0015-y.
43. Linsdell P. Functional architecture of the CFTR chloride channel. *Mol Membr Biol.* 2014;31(1):1-16. doi: 10.3109/09687688.2013.868055.
44. Ghadyalpatil NS, Supriya C, Prachi P, et al. Gastrointestinal cancers in India: Treatment perspective. *South Asian J Cancer.* 2016;5(3):126-136. doi: 10.4103/2278-330X.187585.
45. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-1462. doi: 10.1056/NEJMr1713263.
46. Balla T, Szentpetery Z, Kim YJ. Phosphoinositide signaling: new tools and insights. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:231-44. doi: 10.1152/physiol.00014.2009.
47. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium.* 2005;38(3-4):233-352. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.028.
48. Lehen'kyi V, Prevarskaya N. Study of TRP Channels in Cancer Cells. In: Zhu MX, editor. *TRP Channels.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 17. PMID: 22593971.
49. Zhou JM, Zhu XF, Pan QC, et al. Manumycin induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Int J Mol Med.* 2003;12(6):955-959.
50. Hemmerlein B, Weseloh RM, Mello de Queiroz, et al. Overexpression of Eag1 potassium channels in clinical tumours. *Mol Cancer.* 2006;5:41. doi: 10.1186/1476-4598-5-41.
51. Ge L, Hoa NT, Wilson Z, et al. MR. Big Potassium (BK) ion channels in biology, disease and possible targets for cancer immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2014;22(2):427-443. doi: 10.1016/j.intimp.2014.06.040.
52. El Boustany C, Bidaux G, Enfissi A, et al. Capacitative calcium entry and transient receptor potential canonical 6 expression control human hepatoma cell proliferation. *Hepatology.* 2008;47(6):2068-2077. doi: 10.1002/hep.22263.
53. Miao X, Liu G, Xu X, et al. High expression of vanilloid receptor-1 is associated with better prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008;186(1):25-32. doi: 10.1016/j.cancercycto.2008.05.011.
54. Waning J, Vriens J, Owsianik G, et al. A novel function of capsaicin-sensitive TRPV1 channels: involvement

- in cell migration. *Cell calcium*. 2007;42(1):17-25. doi: 10.1016/j.ceca.2006.11.005.
55. Ma W, Li C, Yin S, et al. Novel role of TRPV2 in promoting the cytotoxicity of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated oxidative stress in Human hepatoma cells. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:1003-1013. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.020.
  56. Hu Z Cao X, Fang Y, et al. Transient receptor potential vanilloid-type 2 targeting on stemness in liver cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:697-706. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.029.
  57. Patel SH, Edwards MJ, Ahmad SA. Intracellular Ion Channels in Pancreas Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(S1):44-51. doi: 10.33594/000000193
  58. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, et al. Pancreatic cancer: Yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol*. 2016;12(16):1929-1946. doi: 10.2217/fon-2016-0010.
  59. Du JD, Zheng X, Chen YL, et al. Elevated transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) expression is correlated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Med Sci Mon*. 2018;24:3720-3725. doi: 10.12659/MSM.909968.
  60. Liu J, Hu G, Gong Y, et al. Silencing of TRPM8 inhibits aggressive tumor phenotypes and enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2018;18(8):935-944. doi: 10.1016/j.pan.2018.08.011.
  61. Liu Y, Mikrani R, He Y, et al. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *European Journal of Pharmacology*. 2020;882:173312. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173312.