

SEROTONİNİN MEME KANSERİNDEKİ ROLÜ

¹Nurhayat ATASOY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye,

Email of corresponding author: nuratasoy@yyu.edu.tr

(Received: 06 March 2024, Accepted: 08 March 2024)

(4th International Conference on Innovative Academic Studies ICIAS 2024, March 12-13, 2024)

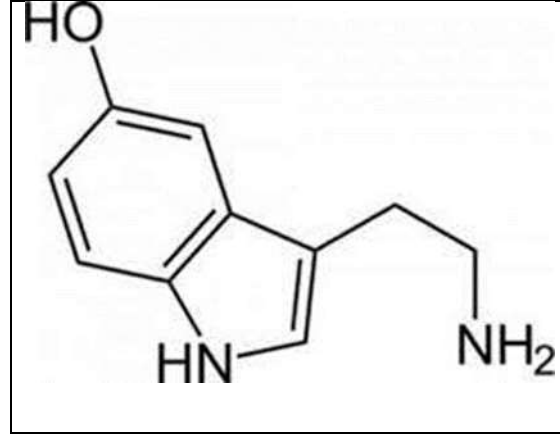
ATIF/REFERENCE: Atasoy, N. (2024). SEROTONİNİN MEME KANSERİNDEKİ ROLÜ. *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(2), 265-273.

Özet: Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), esansiyel amino asit triptofandan üretilen biyojenik bir monoamindir. Serotoninin merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter ve gastrointestinal sistemde bir motilite aracı olarak rolü iyi tanımlanmıştır ve çeşitli kanserlerde (gliomalar, karsinoidler ve karsinomlar) tümör oluşumundaki işlevi araştırılmaktadır. Birçok çalışma, serotoninin kanser hücresi çoğalması, istilası, yayılması ve tümör anjiyogenezi üzerinde potansiyel uyarıcı etkisini göstermiştir. Altta yatan mekanizma karmaşık olmasına rağmen tümördeki serotonin düzeylerinin ve bunun spesifik reseptör alt tipleri ile etkileşiminin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar, tümörlerdeki serotonin düzeylerinin kanserin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Serotonin reseptörleri, seçici serotonin taşıyıcıları ve serotonin sentez yolu, tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu birçok kanserin tedavisinde potansiyel kemoterapötik hedeflerdir. Birçok çalışma, serotoninin kanser hücresi çoğalması, istilası, yayılması ve tümör anjiyogenezi üzerinde potansiyel uyarıcı etkisini göstermiştir. Altta yatan mekanizma karmaşık olmasına rağmen tümördeki serotonin düzeylerinin ve bunun spesifik reseptör alt tipleri ile etkileşiminin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu derleme makalesi, serotoninin ve meme kanser patogenezindeki rolünü açıklamaktadır.

Anahtar Kelimeler-Serotonin, 5-HT, 5-HT Reseptörleri, Kanser, Kanser Oluşumu

I. GİRİŞ

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT), 1948'de Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole ve karakterize edildi (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). Serotonin, beşinci C atomunda bir hidroksit grubu bulunan bir indol halkası ve bir karboksil-amid yan zincirinden oluşan bir triptamindir (Şekil 1). Serotoninin ana öncüsü, yiyeceklerle sağlanması gereken esansiyel amino asit L-triptofandır.



Şekil 1. Serotonin: Moleküler yapısı (George, 2006).

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT), insan vücudunda tamamlayıcı bir fizyolojik role sahip bir nörotransmitterdir; ruh hali, hafıza ve gastrointestinal homeostazis, öğrenme, mutluluk, uyku, davranış ve iştahın düzenlenmesi gibi fizyolojik süreçleri etkilemek için çeşitli görevleri vardır (Kitson, 2007; David ve Gardier 2016; Smith ve ark., 2020). Serotonin, beyin sapının rafe çekirdeklerinde ve bağırsak mukozasının enterokromaffin hücrelerinde sentezlenir (Bamalan ve ark., 2023).

Serotonin, birçok karmaşık biyolojik fonksiyonda rol oynayan bir monoamin nörotransmitteridir (David ve Gardier 2016; Smith ve ark., 2020). Serotonin, triptofan amino asidinin hidroksilasyonundan (yani -OH grubunun eklenmesinden) ve dekarboksilasyonundan oluşur. Serotoninin en yüksek konsantrasyonu mide-bağırsak sisteminin enterokromafin hücrelerindedir, küçük miktarları ise merkezi sinir sistemi ve trombositlerdedir. Serotonin, hücre içi değişikliklere aracılık eden farklı G proteinlerine bağlı serotonerjik reseptörler üzerindeki etkisiyle hücrede değişikliklere neden olur (Smith ve ark., 2020). Serotonin üretimi iki aşamada gerçekleşir. Esansiyel amino asit triptofan, triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksile edilir. İkinci aşamada 5-HTP, 5-HT'yi oluşturmak üzere dekarboksilasyona uğrar. İlk çalışmalar, triptofanın varlığında hidroksilasyonun ve dekarboksilasyonun neredeyse anında gerçekleştiğini göstermiştir (Smith ve ark., 2020; Bakshi ve Tadi 2023).

II. SEROTONERJİK RESEPTÖRLER

Serotonerjik sistemin karmaşık fonksiyonları, çok sayıda serotonerjik reseptör yerine getirir. Serotonerjik reseptörler yediye ayrılır 5-HT1, 5-HT2 olarak adlandırılan farklı gruplar veya “aileler”, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7 ve birkaçı yapı, eylem ve konum bakımından farklılık gösteren alt türler vardır. Serotonerjik reseptörler merkezi sinir sistemindeki presinaptik ve postsinaptik nöronlar ve farklı periferik hücreler üzerinde organlara dağılır. Serotonin reseptörlerinin çoğunluğu G proteinine bağlı reseptörlerdir. Serotonerjik reseptörler hücre içi uyarıları aktive eder ve ikinci haberci (cAMP, IP3, DAG) basamaklarını ve uyarıcı veya engelleyici bir yanıt üretir (Gupta, 2014).

III. MEME KANSERİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (Bray ve ark., 2018). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda kansere bağlı ölümlerin çoğunun önde gelen nedeni olmuştur (Siegel ve ark., 2021). Artan taramalara ve yeni hedefe yönelik tedavilere rağmen, meme kanserinin küresel insidansı artmaya devam etmektedir (Ferlay ve ark., 2014). Ayrıca meme kanserini tedavi etmek için kullanılan sitotoksik tedaviler sıklıkla uzun süreli iyileşme sağlayamamaktadır. Aslında, invazif meme kanseri tanısı alan kadınların kabaca %30'u nüksetmektedir ve bu bireylerin %90'ı metastaz nedeniyle ölmektedir. Bu nedenle uzun süreli remisyon sağlayacak yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Hastalığın erken tanısı, etkili tedavi ve olumlu prognoz çok önemlidir, çünkü tanı anında daha küçük tümörleri olan hastalarda ölüm olasılığı önemli ölçüde daha düşük ve hayatta kalma oranı daha yüksektir (Duncan ve Kerr 1976). Bu nedenle meme kanserinin erken tanısı ve doğru lezyon değerlendirmesi tüm görüntüleme yöntemlerinin temel odak noktasıdır. Şu anda meme kanseri hastalığının

etkili yönetimi için ele alınması gereken iki temel unsur şunlardır: (1) meme kanserinin en erken evrelerinde teşhis edilmesi ve (2) hayat kurtarmak için teşhisten sonra zamanında tedavi sağlanmasıdır. Mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), sintimammografi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) yaygın olarak kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir (Basilion 2001; Iranmakani ve ark., 2020; Zhang ve Xiao 2018). Meme kanserinin tanısına ve yaygınlığının değerlendirilmesine dayanarak ameliyat öncesi (neoadjuvan) sistemik tedavi ihtiyacı belirlenir. Meme kanseri tedavisi için hedef dışı yan etkileri minimum düzeyde olan hedefe yönelik ve etkili tedavilere ihtiyaç vardır.

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), önemli bir amino asit olan triptofandan üretilen bir amindir (Zamani ve Qu 2012). Merkezi sinir sistemi (CNS) dışında bulunan ve birçok reseptör alt tipine sahip olan bir hormondur (Berger ve ark., 2009). Serotonin, çeşitli fizyolojik işlevlere sahip bir nörotransmitter, büyüme faktörü ve hormondur. Yakın zamanda, dolaşımdaki 5-HT seviyeleri ile metabolik bozukluklar arasında bir bağlantı ile glukoz homeostazisini ve obeziteyi etkileyen metabolik bir hormon olduğu gösterilmiştir (Johannessen ve ark., 2013). Meme epitel hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan lokal faktörlerden biri monoamin 5-HT'dir. Meme kanseri gelişiminde 5-HT uyarıcısı olarak görev yaptığını göstermiştir (Gwynne ve ark., 2017).

Serotoninin meme bezi gelişimindeki ve hamilelik, emzirme sırasında normal meme dokusunda epitelyal homeostazın düzenleyicisi olarak rol almıştır. Epitelyal homeostazın düzensizliği meme kanserinin başlaması ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Sarrouilhe ve ark., 2015). Sonier ve ark., (2006) tarafından yapılan çalışmada serotoninin, neoplastik meme hücrelerinin büyümesini kısmen 5-HT_{2A} reseptörleri yoluyla teşvik ettiğini ve insan meme adenokarsinomu hücre dizisi MCF-7'de görüldüğü; burada serotonin ve seçici 5-HT_{2A} reseptör agonisti, konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre büyümesini uyardığını söylemişlerdir (Sonier ve ark., 2006). Ayrıca Pai ve ark.'ı, (2009) tümörün ilerlemesi sırasında TPH1 ekspresyonunun arttığını da gösterilmiştir, bu da artan serotonin sentezine karşılık gelmektedir (Pai ve ark., 2009). Kopparapu ve ark.'ı, (2013) yılında çeşitli 5-HT reseptörlerinin ekspresyonunu incelemek için 102 meme kanseri hastasında doku mikrodizisi yapılmıştır. Meme kanseri hücrelerinin plazma zarında yüksek 5-HT_{1A} ekspresyonu görülmüştür, ancak aynı zamanda esas olarak malign olmayan hücrelerin sitoplazmasında da gözlenmiştir. 5-HT_{1B} ve 2B ekspresyonu değişkeni ve hem malign hem de malign olmayan hücrelerin sitoplazmasında gözlenmiştir. 5-HT_{2B} ile östrojen- α arasında ve 5-HT₄ ile östrojen- α ve progesteron reseptörleri arasında da önemli bir korelasyon belirlenmiştir. Ancak reseptör alt tipi ile tümör derecesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları oldukça değişken bulunmuş ve 5-HT reseptör alt tipleri ile tümör ilerlemesi arasında güçlü bir korelasyon kurmak ve serotoninin prognostik bir belirteç olarak kullanımını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir (Kopparapu ve ark., 2013). Yakın zamanda Olfati ve ark.'ı, (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, meme tümörü dokusundaki 5HT_{2A} ve 5HT_{3A} reseptörlerinin mRNA ekspresyonundaki değişiklikler, marjinal bölgelerine kıyasla araştırılmış ve bu çalışmada, meme tümör dokusunda marjinal dokuya göre yukarıdaki reseptör genlerinin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir; bu da 5HT reseptörlerinin mitojenik yapısının kanser hücrelerinin çoğalmasının artmasına yol açtığını göstermişlerdir (Olfati ve ark., 2020).

Kadınlarda depresyon, meme kanseri hastalarının çoğunluğunun yaşadığı yaygın bir semptomdur. Bu genellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya trisiklik antidepresanlar (TCA) gibi antidepresan (AD) ilaçlarla tedavi edilir. Bir hayvan çalışması, TCA ve SSRI'nın tümör büyümesini destekleyebileceğini ve meme kanseri riskini artırabileceğini kaydetmiştir (Brandes ve ark., 1992) ancak bu, insan veya in vitro çalışmalarla doğrulanmamıştır. AD ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analiz yapılmış ve AD kullanıcıları arasında genel meme kanseri riski artmadığı görülmüştür (Eom ve ark., 2012). Ancak SSRI'ların hücre çoğalmasını engelleyebileceği öne sürülmüştür. Bir çalışma, SSRI fluoksetinin antikarsinojenik etkiye sahip olabileceğini ve kemosenitiviteyi arttırabileceğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2012).

Son zamanlarda 5-HT ile metabolik hastalıklar arasındaki bağlantı ortaya çıkmıştır. Serotoninin damarlardaki karmaşık işlevi, birçok farklı reseptörle kombinasyonunun sonucudur. 5-HT ve 5-HT agonistlerinin tümör dokusunu besleyen kan damarlarındaki vazokonstriktif etkileri arteriyollerin kontrolü

altındadır ve bu nedenle tümör kan akışının kontrol edilmesiyle değişen malignanların gelişiminin azaltılmasında etkilidir. Tümörleri besleyen kan damarlarında farklı serotonin reseptörleri bulunmaktadır. 5-HT1D ve 5-HT2B reseptörleri, iyi ve kötü tümör dokularındaki damarların tüm iç yüzey hücrelerinde çok fazla eksprese edilir. Meme kanseri hastalarından elde edilen örneklerin immünohistokimyasal analizleri, malign ve malign olmayan kanser hücrelerinin kan damarlarında 5-HT1A ve 5-HT2B reseptörlerinin ekspresyonunu ortaya çıkarmıştır (Sarrouilhe ve ark., 2015). Tümörün vasküler sistemi üzerindeki etkisi karışık bir süreçtir. 5-HT reseptörleri ile etkileşiminde (Gaddum ve ark., 1954) serotoninin, 5-HTR1B ve 5-HTR2B reseptörleri, etkileşim yoluyla tümör anjiyogenezini uyarır. Kanser hücreleri, 5-HT reseptörleri aracılığıyla tümör hücrelerinin çoğalmasını uyarabilmektedir (Peters ve ark., 2020). Meme, böbrek ve pankreas kanserlerinin endotel hücrelerinde yüksek düzeyde 5-HTR2B reseptörü eksprese edilir (Sola-Penna ve ark., 2020). Serotonin reseptörü antagonistlerinin kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği bulunmuştur, ancak 5-HTR2B kullanımının uygunluğu farmakoterapide HT reseptörü olduğu kesin değildir (Sarrouilhe ve ark., 2015). Meme kanserinde eksprese edilen 5-HTR2B antagonistleri LY272025 ve SB-206553 molekülleridir (Papageorgiou ve Deneff, 2007; Niture 2018). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri tümör büyümesini yavaşlatır. Bu tür antidepresanlar, bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerini yeniden tanımaya ve yok etmesine neden olur (Schneider ve ark., 2021). Serotonin, hücre döngüsü ilerlemesi, otofaji ve apoptozun baskılanması yoluyla kanser hücrelerinin çoğalmasını sağlayarak kanser hücrelerini etkileyerek kanserin gelişimini sağlar. Meme bezinin yapısında bulunan serotonin meme kanserinde görev yapmaktadır. Meme gelişiminde rol oynayan aynı zamanda meme kanserinde kanserli dokunun gelişmesinde de etkilidir. Kanserli dokunun gelişmesi, anjiyogenezin oluşması, apoptozdan kaçış gibi fonksiyonları vardır. Meme kanseri yapısı çok fazla 5-HT üretebilir. Bu, plazmadaki serbest 5-HT düzeylerine bakılarak meme kanserinin erken tanısı için kullanılır. Serotoninin kanserde olumsuz bir işlevi olduğu açıktır ancak bu karmaşık mekanizma tam olarak çözülememiştir (Sola-Penna ve ark., 2020). Serotoninin kanserdeki mekanizmasının çözülememesinin en büyük nedeni 5-HT'nin dokuya spesifik ekspresyonudur. Örneğin, yüksek düzeyde 5-HT'nin kanser üzerindeki etkisi, tümör hücresi çoğalmasını desteklerken, düşük miktardaki 5-HT, kanserli dokudaki vasküler yapıyı daraltarak tümör dokusunun gelişmesini engeller (Gaddum ve Hameed 1954). Antagonistlerin görevi, bir reseptöre bağlanıp, bağlandığı reseptörü uyaran bileşiği değiştirerek, bu etki oluştuğunda ortaya çıkan sonucu önlemektir (Papageorgiou ve ark., 2007; Niture ve ark., 2018).

Seçici antagonistlerin moleküler hedefleri, 5-HT üreten göğüs tümörlerinde ve göğüs kanseri hücre hatlarında ifade edilir; bu da 5-HT'nin zorunlu olarak bir rol oynadığını gösterir. Bu hücrelerde fonksiyonel rol (Dick 2008) meme bezindeki 5-HT'nin biyoaktif seviyesi, TPH, SERT ve monoamin oksidaz aracılığıyla aktif olarak düzenlenmektedir (Rosner ve ark., 2002). 5-HT'nin 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörleri hücre büyümesine etki eder (Roth 2006). Serotoninin tümör gelişiminde, metastazda ve kanser türlerinde etkili olduğu bilinmektedir (Koner mann ve ark., 2015; Gwynne ve ark., 2020; Leoncikas ve ark., 2016; Etxabe ve ark., 2017). Merkezi sinir sistemi hastalarının tedavisinde kullanılan, SSRI'lar gibi 5-HT reseptörüne yönelik birçok ilaç vardır ve antikanser ajan olarak kullanımları değerlendirilmektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, sinaptik boşlukta ve plazmada 5-HT seviyesini artırır ancak tümör oluşumuna katkıda bulunmaz (Koner mann ve ark., 2015; Youn ve ark., 2008). Çalışmalar Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin tümör büyümesini engellediğini göstermiştir. Bahsi geçen antidepresanlar, bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerini yeniden tanımaya ve yok etmesine yardımcı olmaktadır (Wright ve ark., 1989).

IV. TARTIŞMA

Meme bezlerinde alveol boşluklarının genişlemesine yanıt olarak serotonin biyosentezi ve salgılanması uyarılır. Birkaç yıl önceki keşfinden bu yana, memede 5-HT'nin iki homeostatik işlevi yerine getirdiği kanıtlanmıştır. Birincisi, serotonin emzirmeyi düzenler ve evrimin en erken aşamalarına geçişi başlatır. İkincisi, serotonin, meme bezinin iskeletten kalsiyum mobilizasyonunu yönlendirmesine izin veren paratiroid hormonuyla ilişkili peptidi (PTHrP) indükleyen lokal bir sinyaldir. Bu işlemlerde sırasıyla 5-HT7 ve 5-HT2 gibi farklı reseptör türleri kullanılır (Horseman ve ark., 2014). Merkezi sinir sistemi (MSS) dışında, serotonin sentezi, çoğunlukla bağırsak enterokromafin hücreleriyle ve daha az ölçüde

trombositlerle sınırlıdır. Trombositlerin 5-HT'yi sentezleme yeteneği çok azdır ancak serotonin için önemli bir depolama alanını temsil ederler. Vücuttaki serotoninin yaklaşık %90-95'i periferde, çoğunlukla hücre içi olarak trombositlerde bulunur ve toplam vücut serotonininin %1'den azı serbest formunda kanda dolaşır. MSS içerisinde serotonin presinaptik nöronlarda sentezlenir ve depolanır (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008).

Serotoninin işlevleri geniş, çeşitli ve bazen birbirine zıttır. Serotoninin bu etkilerine birkaç spesifik 5-HT reseptörü aracılık eder. Bu reseptörler vücutta geniş çapta eksprese edilir ve bugüne kadar yedi reseptör sınıfı (5-HT1-7) tanımlanmıştır. Reseptör sınıflarının çoğu heterojendir ve ayrıca alt sınıflara ayrılır. Genel olarak 13 reseptör alt tipi tanımlanmıştır (Hoyer ve ark., 1994). Bu 5-HT reseptör sınıflarından altısı, G-proteinine bağlı reseptörlerdir, ancak 5-HT3 reseptörü, ligand kapılı bir Na⁺/K⁺ iyon kanalı içerdiğinden benzersizdir (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008; Gaspar ve ark., 2012).

Serotoninin MSS'deki klinik açıdan en önemli işlevi depresyon, mani ve anksiyete bozuklukları gibi psikolojik bozukluklardaki rolüdür. Bu nedenle antidepressanlar ve antipsikotikler de dahil olmak üzere birçok farmasötik ilaç serotonerjik sistemi hedef alacak şekilde geliştirilmiştir (Marin ve ark., 2012). Serotoninin bilinen diğer fonksiyonları arasında bağırsak hareketliliğinin ve kusmanın düzenlenmesi, vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonunun amplifikasyonu ve yara iyileşmesi yer alır (Sarrouilhe ve ark., 2019).

Beyinde sentezlenen serotonin, serotonerjik nöronlar aracılığıyla müdahaleler, iştahın, uykunun, ruh halinin, ağrının ve cinsel davranışın düzenlenmesi gibi çeşitli nöro-psikotik işlevleri yerine getirir (Zamani ve Qu 2012). Bununla birlikte, periferde üretilen serotonin, vazokonstriksiyon (Peters ve ark., 2014), anjiyogenezin düzenlenmesi (Dizeyi ve ark., 2005), kemik yoğunluğunun ve osteoporozun kontrol edilmesi (Bambace ve ark., 2011), kan şekeri seviyelerinin ve obezitenin (Leboyer ve ark., 1999) korunması da dahil olmak üzere çeşitli metabolik fonksiyonların düzenlenmesi ve gastrointestinal hareketliliğin modüle edilmesi gibi çok çeşitli işlevlere sahiptir (Radin ve ark., 2017). Serotonin ayrıca bir büyüme faktörü olarak da işlev görür ve hücre döngüsünü (Pollard ve ark., 2009), iltihabı ve bağışıklığı (Phi ve ark., 2015) modüle eder. Enterokromafin hücreleri tarafından sentezlenen serotonin kana salgılanır ve bunların çoğu, yüzeylerinde bulunan serotonin taşıyıcı (SERT) molekülleri aracılığıyla yerleşik trombositler ve mast hücreleri tarafından alınır. Hücre içi serotonin daha sonra yaklaşık 65 mmol/ ml (Phi ve ark., 2015) gibi yüksek bir konsantrasyonda yoğun granüller halinde depolanır. Kandaki normal serotonin seviyeleri 0,7 ila 2,5 µM aralığındadır. Serotonin seviyeleri, farklı patolojik durumlarda ve stimülasyonu takiben serotonerjik nöronların sinapslarında milimolar aralıktaki konsantrasyonlara yükselebilir (Mohammad-Zadeh ve ark., 2008). Trombositlerden ve mast hücrelerinden ya yırtılmaları üzerine ya da IgE ile çapraz bağlanmayı takiben salınır. Fizyolojik işlevi yerine getirildikten sonra serotonin, monoamin oksidaz (MAO) enzimi tarafından parçalanır ve bunun sonucunda metabolik yan ürünler olarak melatonin ve 5-hidroksiindolasetik asit üretilir (Phi ve ark., 2015).

Serotonin aynı zamanda gastrointestinal sistemin mukozal enterokromafin hücrelerinde (EC) de sentezlenir ve depolanır ve farklı türdeki uyarıların etkisi üzerine salgılanması, güçlü bir serotonin rezervuarı sağlayan dolaşımdaki trombositler ve mast hücreleri tarafından artan emilimle sonuçlanır. Trombositlerden salınan serotonin, birçok organdaki normal yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir (Zamani ve ark., 2012). Halihazırda bilinen tüm fonksiyonlarının yanı sıra, serotoninin kültürdeki tümör dışı ve tümörlü hücrelerin geniş bir yelpazesi için mitojenik bir faktör olduğu ve spesifik reseptör alt tiplerinin sert tümörlerin ilerlemesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (Peters ve ark., 2014). Bu nedenle serotonin, ilerlemesinin bir veya daha fazla temel aşamasında, yani birincil tümörün büyümesi, istilası ve metastaza kadar yayılmasında rol oynayabilir (Sarrouilhe ve Mesnil 2019).

Hamilelik, emzirme ve involüsyon sırasında epitelyal homeostazın sürdürülmesi için gereklidir. Kanseri, hücre mutasyonları ve kontrolsüz hücre proliferasyonunun neden olduğu bir hastalıktır (Walther ve ark., 2003; Rapport ve ark., 1948) Anjiyogenez, sürekli proliferasyon, vaskülarizasyon, metastaz, invazyon, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, büyüme inhibisyonuna duyarsızlık ve sınırsız replikasyon potansiyeli, kanserin temel özellikleridir (Gutschner ve Diederichs, 2012). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir ve dünya çapında kanser ölümlerinin başlıca nedenidir (Berger ve ark., 2009; Dizeyi 2011). Her yıl 1,7 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmektedir. Son gelişmelere rağmen

yaygınlığı artmaktadır (Rapport ve ark., 1948; Soll 2012; Quintero-Villegas ve ark., 2019; Farrelly ve ark., 2019).

V. SONUÇ

Burada sunulan özetlenmiş araştırma bulguları, terapötik müdahalelerin etkinliğini arttırmayı amaçlayan, meme kanserinde serotonerjik sinyalleme sisteminin daha fazla araştırılması gerektiğidir. Bu amaca ulaşmak için, normal hücrelere göre tümör hücrelerinde 5-HT'nin fonksiyonel rolünün daha derin bir moleküler anlayışını kazanmak zorunludur. Ek olarak, serotonerjik proteinlerin inhibisyonunu veya aktivasyonunu takiben aşağı yönlü sinyal olaylarını incelemek için kapsamlı bir yaklaşım benimsemek, meme kanseri tedavisi için mevcut veya potansiyel ilaç aralığını genişletme potansiyeline sahip olunmalıdır. İşlev kaybı ve işlev kazanımı konusunda daha kapsamlı çalışmalar yapılması, kanser karşıtı ilaçların geliştirilmesini kolaylaştırabilecek terapötik güvenlik açıklarına ilişkin değerli bilgiler sağlayacaktır. Serotoninin meme kanserinde rolü vardır ve yüksek düzeyde ifade edilen 5-HT erken teşhis için bir belirteç olarak kullanılır. Serotonin antagonistlerinin kanser gelişimini önlediği gösterilse de tedavi amaçlı kullanımları kesin değildir. Serotonin antagonistleri ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Karmakar ve 2021). Pek çok araştırmacı, antidepresanlardan kaynaklanan meme kanseri riskinin artmasının biyolojik bir temeli olduğuna inanıyor. Örneğin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) genellikle birinci basamak antidepresanlar olarak reçete edilir ve sinaptik 5-hidroksitriptamin (5-HT) konsantrasyonlarını artırarak antidepresan etkiler gösterirler (Medrihan ve ark., 2017). 5-HT, prolaktin salgılayan faktörün seviyesini artıran ve dolayısıyla prolaktin konsantrasyonunu artıran prolaktin salgılayan faktör üzerinde etkilidir (Clevenger ve Rui 2022.) Tüm SSRI'lar vücuttaki bazal prolaktin seviyesini az ya da çok artırır ve prolaktin konsantrasyonu meme kanseri hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasıyla yakından ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Harvey ve ark., 2008; Tworoger ve ark., 2013). Antidepresanların meme kanseri riskini artırabileceğini destekleyen nedenler olsa da birçok klinik araştırmanın sonuçları farklılık göstermektedir. Obezitenin, meme kanseri için yüksek bir risk faktöründe olduğu söylenmiştir (Garg ve ark., 2019; Seiler ve ark., 2018; Agarwal ve ark., 2016). Sonuç olarak kanserde 5-HT'nin rol oynadığı ancak bu mekanizmanın çözülemediği ortaya çıkmıştır. Serotoninin kanserdeki rolünü ve antikanser terapötik hedef olarak potansiyel kullanımını değerlendirmek için daha fazla in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır. Serotonin aynı zamanda bağışıklık düzenleyici özellikleri açısından da değerlendirilmekte olup çalışmalar ayrıca onun potansiyel anti-inflamatuar etkisini göstermiştir. Bu nedenle gelecekte serotonin antagonistlerinin immünoterapi ile kombinasyonunun araştırılması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, A., Agarwal, M., Garg, K. et al (2016). Metabolic syndrome and central obesity in depression: a cross-sectional study. *Indian J Psychiatry*, 58, 281-286.
- Bakshi, A., Tadi, P. Biochemistry, Serotonin. [Updated 2022 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>
- Bambace, N.M., Holmes, C.E. (2011). The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*, 9(2), 237-49
- Bamalan, O.A., Moore, M.J., Al Khalili, Y. (2023). Fiziyojji, Serotonin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
- Basilion, J. (2001). Breast imaging technology: Current and future technologies in breast cancer imaging. *Breast Cancer Res.*, 3, 13-14.
- Berger M, Gray JA, Roth BL. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.*, 60, 355-66.
- Brandes, L.J., Arron, R.J., Bogdanovic, R.P., Tong, J., Zaborniak, C.L., Hogg, G.R., Warrington, R.C., Fang, W., Labella, F.S. (1992). Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. *Cancer Res.*

52, 3796-3800.

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68, 394-424.
- Clevenger, C.V., Rui, H. (2022). Breast cancer and prolactin—New mechanisms and models. *Endocrinology*, 163, bqac122.
- David, D.J., Gardier, A.M. (2016). The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale*, 42(3), 255-63.
- Dick, J.E. (2008). Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*, 112, 4793-4807.
- Dizeyi, N., Bjartell, A., Hedlund, P., Taskén, K.A., Gadaleanu, V., Abrahamsson, PA. (2005). Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cell lines. *Eur Urol.*, 47(6), 895-900.
- Dizeyi N, Hedlund P, Bjartell A, Tinzl M, Austild-Taskén K, Abrahamsson PA. (2011). Serotonin activates MAP kinase and PI3K/Akt signaling pathways in prostate cancer cell lines. *Urol Oncol*, 29(4), 436-45.
- Duncan, W., Kerr, G.R. (1976). Meme kanserinin tedavi edilebilirliği. *br. Med. J.*, 2, 781-783.
- Eom, C.-S., Park, S.M., Cho, K.-H. (2012). Use of antidepressants and the risk of breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 136, 635-645.
- Iranmakani, S., Mortezaazadeh, T., Sajadian, F., Ghaziani, M.F., Ghafari, A., Khezerloo, D., Musa, A.E. (2020). Review of various methods in breast imaging: Technical aspects and clinical results. *Sweetcorn. J. Radiol. Core Med.*, 51, 57.
- Gaspar, P., Lillesaar, C. (2012). Probing the diversity of serotonin neurons. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, 367, 2382-2394.
- George, J., Siegel (2006). *Basic Neurochemistry Molecular, Cellular And Medical Aspects*, 7th Ed, Elsevier Academic Press Burlington, MA , USA, 227-248.
- Gupta, R. (2014). Serotonergic Receptors. In: *Pain Management*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55061-4_14
- Gutschner, T., Diederichs, S. (2012). The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol.*, 9(6), 703-19.
- Gwynne, W.D., Shakeel, M.S., Girgis-Gabardo, A., Hassell, J.A. (2021). The Role of Serotonin in Breast Cancer Stem Cells. *Molecules*, 26(11), 3171.
- Gwynne, W.D., Hallett, R.M., Girgis-Gabardo, A., Bojovic, B., Dvorkin-Gheva, A., Aarts, C., Dias, K., Bane, A., Hassell, J.A. (2017). Serotonergic system antagonists target breast tumor initiating cells and synergize with chemotherapy to shrink human breast tumor xenografts. *Oncotarget*, 8, 32101-32116.
- Harvey, P.W., Everett, D.J., Springall, C.J. (2008). Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol*, 22, 20-27.
- Horseman, N.D., Collier, R.J. (2014). Serotonin: a local regulator in the mammary gland epithelium. *Annu Rev Anim Biosci*, 2, 353-74.
- Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R., Humphrey, P.P. (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) *Pharmacol. Rev.*, 46, 157-203
- Johannessen, C.M., Johnson, L.A., Piccioni, F., Townes, A., Frederick, D.T., Donahue, M.K., Narayan, R., Flaherty, K.T., Wargo, J.A., Root, D.E., et al. (2013). A melanocyte lineage program confers resistance to MAP kinase pathway inhibition. *Nat. Cell Biol.*, 504, 138-142.
- Karmakar, S., Lal, G. (2021). Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics*, 11(11), 5296-12.
- Kitson, S.L. (2007). 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor ligands. *Curr Pharm Des.*, 13(25), 2621-37.
- Konermann, S., Brigham, M., Trevino, A.E., Joung, J., Abudayyeh, O.O., Barcena, C., Hsu, P.D., Habib, N., Gootenberg, J., Nishimasu, H., et al. (2015). Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. *Nat. Cell Biol.*, 517, 583-588.
- Leboyer, M., Philippe, A., Bouvard, M., Guilloud-Bataille, M., Bondoux, D., Tabuteau, F., Feingold, J., Mouren-Simeoni, M.C., Launay, J.M. (1999). Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree

- relatives. *Biol Psychiatry*, 45(2), 158-63.
- Marin, P., Becamel, C., Dumuis, A., Bockaert, J. (2012). 5-HT receptor-associated protein networks: New targets for drug discovery in psychiatric disorders? *Curr. Drug Targets*, 13, 28-52
- Medrihan, L., Sagi, Y., Inde, Z. et al. (2017). Initiation of behavioral response to antidepressants by cholecystokinin neurons of the dentate gyrus. *Neuron*, 95, 564-576.e4
- Mohammad-Zadeh, L.F., Moses, L., Gwaltney-Brant, S.M. (2008). Serotonin: A review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 31, 187-199.
- Olfati, Z., Rigi, G., Vaseghi, H., Zamanzadeh, Z., Sohrabi, M., Hejazi, S.H. (2020). Evaluation of serotonin receptors (5HT_{2A} and 5HT_{3A}) mRNA expression changes in tumor of breast cancer patients. *Med. J. Islam Repub. Iran*, 34, 99.
- Pai, V.P., Marshall, A.M., Hernandez, L.L., Buckley, A.R., Horseman, N.D. (2009). Altered serotonin physiology in human breast cancers favors paradoxical growth and cell survival. *Breast Cancer Res.*, 11, R81.
- Papageorgiou, A., Denef, C. (2007). Stimulation of growth hormone release by 5-hydroxytryptamine (5-HT) in cultured rat anterior pituitary cell aggregates: evidence for mediation by 5-HT_{2B}, 5-HT₇, 5-HT_{1B}, and ketanserin-sensitive receptors. *Endocrinology*, 148, 4509-22.
- Peters, M.A., Walenkamp, A.M., Kema, I.P., Meijer, C., de Vries, E.G., Oosting, S.F. (2014). Dopamine and serotonin regulate tumor behavior by affecting angiogenesis. *Drug Resist Updat.*, 17(4-6), 96-104.
- Phi Van, D.K., Mühlbauer, E., Phi-Van, L. (2015). Histone deacetylase HDAC1 downregulates transcription of the serotonin transporter (5-HTT) gene in tumor cells. *Biochim Biophys Acta*, 1849(8), 909-18.
- Radin, D.P., Patel, P. (2017). A current perspective on the oncopreventive and oncolytic properties of selective serotonin reuptake inhibitors. *Biomed Pharmacother*, 87, 636-639.
- Rosner, A., Miyoshi, K., Landesman-Bollag, E., Xu, X., Seldin, D.C., Moser, A.R., MacLeod, C.L., Shyamala, G., Gillgrass, A.E., Cardiff, R.D. (2002). Pathway Pathology: Histological Differences Between ErbB/Ras and Wnt Pathway Transgenic Mammary Tumors. *Am. J. Pathol*, 161, 1087-1097.
- Roth, B.L. (2006). *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*. Springer Science & Business Media; Berlin, Germany, 537-565.
- Sarrouilhe, D., Mesnil, M. (2019). Serotonin and human cancer: A critical view. *Biochimie*, 161, 46-50.
- Sarrouilhe, D., Clarhaut, J., Defamie, N., Mesnil, M. (2015). Serotonin and cancer: what is the link? *Curr Mol Med*, 15, 62-77.
- Seiler, A., Chen, M.A., Brown, R.L., Fagundes, C.P. (2018) Obesity, dietary factors, nutrition, and breast cancer risk. *Curr Breast Cancer Rep*, 10, 14-27.
- Siegel, R.L., Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Kanser İstatistikleri, 2021*. *CA A Cancer J. Clin.*, 71, 7-33.
- Sonier, B., Arseneault, M., Lavigne, C., Ouellette, R.J., Vaillancourt, C. (2006). The 5-HT_{2A} serotonergic receptor is expressed in the MCF-7 human breast cancer cell line and reveals a mitogenic effect of serotonin. *Biochem Biophys Res Commun*, 343(4), 1053-9.
- Sola-Penna, M., Paixão, L.P., Branco, J.R., Ochioni, AC., Albanese, J.M., Mundim, D.M., et al. (2020). Jan; Serotonin activates glycolysis and mitochondria biogenesis in human breast cancer cells through activation of the Jak1/STAT3/ERK1/2 and adenylate cyclase/PKA, respectively. *Br J Cancer* 122, 194-08.
- Schneider, M.A., Heeb, L., Beffinger, M.M., Pantelyushin, S., Linecker, M., Roth, L., Lehmann, K., Ungethüm, U., Kobold, S., Graf, R., Van Den Broek, M., Vom Berg, J., Gupta, A., Clavien, PA. (2021). Attenuation of peripheral serotonin inhibits tumor growth and enhances immune checkpoint blockade therapy in murine tumor models. *Sci Transl Med.*, 13(611), eabc8188.
- Smith, C., Smith, M., Cunningham, R., Davis, S. (2020). Recent Advances in Antiemetics: New Formulations of 5-HT₃ Receptor Antagonists in Adults. *Cancer Nurs.*, 43(4), E217-E228.
- Tworoger, S.S., Eliassen, A.H., Zhang, X. et al. (2013). A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Can Res*, 73, 4810-4819.
- Quintero-Villegas, A., Valdés-Ferrer, S.I. (2019). Role of 5-HT(7) receptors in the immune system in health and disease. *Mol Med.*, 26, 019-0126.,
- Walther, D.J., Peter, J.U., Bashammakh, S., Hörtnagl, H., Voits, M., Fink H. et al. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 299, 1078197.

- Rapport, M.M., Green, A.A., Page, I.H. (1948). Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem*, 176, 1243-51.
- Wright, C.E., Angus, J.A. (1989). 5-carboxamidotryptamine elicits 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor-mediated cardiovascular responses in the conscious rabbit: Evidence for 5-HT release from platelets. *J. Cardiovasc. Pharmacol*, 13, 557-564.
- Youn, B.S., Sen, A., Kallos, M.S., Behie, L.A., Girgis-Gabardo, A., Kurpios, N., Barcelon, M., Hassell, J.A. (2008). Large-Scale Expansion of Mammary Epithelial Stem Cell Aggregates in Suspension Bioreactors. *Biotechnol. Prog.*, 21, 984-993.
- Zamani, A., Qu, Z. (2012). Serotonin activates angiogenic phosphorylation signaling in human endothelial cells. *FEBS Lett*, 586, 2360-5.
- Zhang, X.-H., Xiao, C. (2018). Diagnostic Value of Nineteen Different Imaging Methods in Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Cell. Fiziol. Biochemistry*, 46, 2041-2055.
- Zhou, T., Duan, J., Wang, Y., Chen, X., Zhou, G., Wang, R., Fu, L., Xu, F. (2012). Fluoxetine synergys with anticancer drugs to overcome multidrug resistance in breast cancer cells. *Tumor Biol.*, 33, 1299-1306.