

ÖZET

Kolorektal kanser (CRC); özellikle son yıllarda tüm dünyada, sindirim sistemine ait en yaygın malignitelerinden biri haline gelmiştir. CRC’de primer tümörden ayrılan hücrelerin kan veya lenf yolu ile bir başka organa giderek yerleşmesi ve çoğalması olarak tanımlanan metastaz kanser hastalarında yaşamı en çok tehdit eden olaydır ve ölümlerin de %90’ nından sorumludur. Bu nedenle, metastatik sürecin altında yatan mekanizmaları anlamak ve tedavi stratejileri geliştirmek önem taşımaktadır.

Hücre membranlarında eksprese olan voltaj kapılı sodyum kanallarının (VGSC), malignitenin görüldüğü yüksek metastatik kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildikleri saptanmıştır. Prostat, meme, akciğer gibi kanserlerde yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, VGSC lerin bazı ilaç veya ajanlarla bloke edilmesi ile, metastaza neden olan hücre hareketinin (invazyon ve migrasyonun) baskılanabileceği gösterilmiştir.

Günümüzde bazı hastalıkların polifenoller gibi doğal bileşiklerle tedavisi alternatif ve komplementer tedavi araştırma alanında önemli bir yere sahiptir. Polifenollerden resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, dut gibi bitkilerde bulunur. Resveratrol’ün, kanser progresyonunun başlaması, gelişmesi ve ilerlemesinde etkili olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada resveratrolun (RSV), kolon kanserinde ekspresyonu artan Nav1.5 VGSC üzerindeki rolünü; farklı metastatik özellikteki SW620 ve HT29 hücrelerinin apoptoz, koloni, migrasyon ve invazyonları ile metastatik davranışlarının in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç için, RSV’nin SW620 ve HT29 hücrelerinin proliferasyonları MTT yöntemi ile, apoptoz ve koloni oluşumları araştırılmış ve migrasyon üzerindeki etkileri için yara analizi ve matrigel ile transvers invazyon metodları kullanılmıştır. Hücre proliferasyonu üzerinde toksik etki göstermeyen 0.5 µM ve 1 µM RSV konsantrasyonları ile sürdürülen çalışmalarda 1 µM RSV’nin koloni oluşumunu inhibe ettiği, hücre migrasyon ve invazyonu üzerinde, sodyum kanal blokleri TTX seviyesinde inhibisyona neden olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak RSV’nin, VGSC’leri inhibe ederek, kolon kanseri metastazının azaltılmasında etken bir doğal bileşik olabileceği in vitro olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: RSV, kolon kanser hücreleri (HT29 ve SW620) , Nav 1.5 VGSC, migrasyon, invazyon, apoptoz.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) especially in recent years has become one of the most common malignancies of the digestive system all over the world. In CRC, metastasis, which is defined as the cells leaving the primary tumor by moving to another organ through the blood or lymphatic route and multiplying, is the most life-threatening event in cancer patients and is responsible for 90% of deaths. Therefore, it is important to understand the mechanisms underlying the metastatic process and develop treatment strategies.

It was found that voltage-gated sodium channels (VGSC) are expressed in cell membranes and are highly expressed in metastatic cancer cells with malignancy. In vitro and in vivo studies in cancers such as prostate, breast, and lung have shown that, by blocking VGSCs with some drugs or agents, cell movement (invasion and migration) that causing metastasis can be suppressed.

Today, the treatment of some diseases with natural compounds such as polyphenols has an important place in the field of research. Resveratrol, one of the polyphenols, is found in plants such as grapes, red wine, and mulberry. Resveratrol is known to be effective in the initiation, promotion and progression of cancer development.

The aim of this study was to evaluate the role of resveratrol (RSV) on Nav1.5 VGSC, whose expression is increased in colon cancer, by in vitro evaluating the apoptosis, colony, migration and invasion of metastatic behavior of SW620 and HT29 cells that have different metastatic properties. For this purpose, effect of RSV on SW620 and HT29 cell proliferation were investigated by MTT method, its effect on apoptosis and colony formation, its effect on migration by wound healing analysis and its effect on invasion by matrigel analysis methods were used. The studies carried out with 0.5 μM and 1 μM RSV concentrations, which do not have a toxic effect on cell proliferation. It was determined that 1 μM RSV inhibited colony formation and caused inhibition of cell migration and invasion as the sodium channel blocker TTX level. As a result, it has been determined that RSV may be an effective natural compound in reducing colon cancer metastasis by in vitro inhibiting VGSCs.

Keywords: RSV, colon cancer cells (HT29 and SW620), Nav 1.5 VGSC, migration, invasion, apoptosis.