

ÖZET

Prostat kanseri (PCa); dünyada ve ülkemizde akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci kanser türüdür. 55 yaşın üstündeki erkeklerde oran giderek artış göstermektedir. Prostat kanserinde primer tümörler günümüz tedavi metodlarıyla tedavi edilirken, metastaz oluşumu ile tedavi zorlaşmakta ve mortalite oranı artmaktadır. Bu nedenle PCa tedavisindeki başarıyı artırmak ve ölüm oranlarını azaltmak için yapılacak çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar, hücrelerde ekspresyon düzeyleri artan voltaj kapılı sodyum kanallarının (VGSC) hücrenin hareketini dolayısıyla da metastatik potansiyeli artırdığı görülmüştür. Birçok çalışma ile meme, akciğer, prostat ve kolon gibi kanser çeşitlerinde VGSC'lerin bloke edilmesi sonucu hücre hareketlerinin azaltılabildiği ve metastazın engellenebildiği görülmüştür. Antiepileptik ilaç olarak kullanılan fenitoin (PHT) etkisini iyon kanal blokeri olarak göstermektedir. Meme kanseri üzerinde yapılan çalışmalar kanser hücrelerindeki VGSC'leri bloke ettiğini ve metastazı azalttığını ortaya koymuştur.

Çalışmada PHT'nin prostat kanseri yüksek metastatik Mat-Lylu ve düşük metastatik AT-2 hücrelerinde ekspresyonu artan Nav 1.7 VGSC üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaç için, proliferasyon, migrasyon, koloni ve apoptoz gibi etkilerin vitro olarak araştırılmıştır. Hücre proliferasyonu, MTT yöntemi ile, migrasyon, wound healing/yara oluşturma yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Her iki hücrenin proliferasyonu üzerinde toksik etki göstermeyen 1 µM ve 2 µM PHT konsantrasyonları esas alınmış ve sodyum kanal blokeri TTX, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. 1 µM ve 2 µM PHT konsantrasyonları ile sürdürülen çalışmalarda, koloni oluşumunun konsantrasyon arttıkça azaldığı, hücrenin lateral hareketinin/migrasyonunun anlamlı olarak inhibe olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, PHT, hücrelerin migrasyonu üzerinde oluşturduğu inhibisyon etkisi muhtemelen, Nav 1.7 VGSC aktivitesinin bloke olmasından kaynaklanmaktadır ancak, bunun moleküler yöntemlerle daha ayrıntılı in vitro ve in vivo olarak araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Fenitoin, AT-2, Mat- Lylu, VGSC, Migrasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF PHENYTOIN ON NAV 1.7 VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS IN DUNNING MODEL PROSTATE CANCER CELLS

Prostate cancer (PCa); is the second most frequently diagnosed type of cancer after lung cancer in the world and in our country. The rate is gradually increasing in men over the age of 55. While primary tumors in prostate cancer are treated with today's treatment methods, the mortality rate increases with the formation of metastasis. Therefore, studies to increase the success of PCa treatment and reduce mortality rates are of great importance. Studies have shown that voltage-gated sodium channels (VGSC), whose expression levels increase in cells, increase the movement of the cell and therefore the metastatic potential. Many studies have shown that cell movements can be reduced and metastasis can be prevented as a result of blocking VGSCs in cancer types such as breast, lung, prostate and colon. Phenytoin (PHT), used as an antiepileptic drug, shows its effect as an ion channel blocker. Studies on breast cancer have revealed that it blocks VGSCs in cancer cells and reduces metastasis.

Our study aimed to investigate the effect of PHT on Nav 1.7 VGSC, whose expression is increased in prostate cancer cells, highly metastatic Mat-Lylu and low metastatic AT-2 cells. For this purpose, effects such as cell proliferation, migration, colony and apoptosis were evaluated in vitro. MTT method was used for cell proliferation and wound healing method was used for migration. PHT concentrations of 1 μ M and 2 μ M, which did not have a toxic effect on both cell proliferation, were taken as basis, and TTX was applied as a sodium channel blocker/positive control. In studies conducted with 1 μ M and 2 μ M PHT concentrations, it was observed that colony formation decreased as the concentration increased, and lateral movement/migration of the cell was significantly inhibited.

As a result, the inhibition of PHT on cell migration is probably achieved by blocking Nav 1.7 VGSC activity, but it needs to be investigated in more detail in vitro and in vivo with molecular methods.

Key Words: Prostate Cancer, Phenytoin, AT-2, Mat-Lylu, VGSC, Migration