

# Üridinin MCF-7 Meme Adenokarsinom Hücreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması

## Investigation of the Effect of Uridine on MCF-7 Breast Adenocarcinoma Cells

 Nefise TİLKİCİ<sup>1</sup>,

 Onur DURNA<sup>2,3</sup>,

 Feyza AKGÜL<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup> Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>3</sup> Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi (CUTFAM), Sivas, Türkiye

### Corresponding author:

Nefise TİLKİCİ, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dönem 2, Sivas, Türkiye

### E-mail:

[nfisetilkici@gmail.com](mailto:nfisetilkici@gmail.com)

Received/Accepted: Dec 2022

**Conflict of interest:** There is not a conflict of interest.

### How to Cite

Tilkici, N., Durna, O., Akgül, F. (2022). Üridinin MCF-7 Meme Adenokarsinom Hücreleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Health Sciences Student Journal*, 2(3), 59-62.

<https://www.healthssj.com/uridinin-mcf-7-meme-adenokarsinom-hucreleri-uzerine-etkisinin-arastirilmesi/>

### ÖZET

**Amaç:** Diyet kanser gelişiminde çevresel faktörler içerisinde yer alır ve bu gelişimde rolü büyüktür. Bu çalışmanın amacı diyetle alınan üridinin MCF-7 Meme adenokarsinom hücreleri üzerindeki antikanser etkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Üridin ve MCF-7 hücre kültüründe kontrol grubu ve ilaç grubu olmak üzere iki grup planlanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken ilaç grubuna çeşitli konsantrasyonlarda (100, 250, 500, 1000 µM) üridin 24 saat boyunca uygulanmıştır. XTT hücre canlılığı testi ile üridinin hücre proliferasyonu üzerine etkisi belirlenmiştir.

**Bulgular:** Elde edilen XTT verilerine göre, çalıştığımız dozlardaki üridinin MCF-7 meme adenokarsinom hücreleri üzerine hücre canlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0.05).

**Sonuçlar:** Sonuçlar üridinin, MCF-7 hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisinin olmadığını gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Hücre canlılığı, Kanser, MCF-7 hücre hattı.

### ABSTRACT

**Aim:** Diet is one of the environmental factors in the development of cancer and it has a great role in this development. Our aim is to investigate the dietary uridine on MCF-7 breast adenocarcinoma cells.

**Method:** In uridine and MCF-7 cell culture, 2 groups were planned as control group and drug group. While no application was made to the control group, various concentrations (100, 250, 500, 1000 µM) of uridine were applied to the drug group for 24 hours. The effect of uridine on cell proliferation was determined by XTT cell viability test.

**Results:** According to the XTT data obtained, uridine at the doses we studied did not have a statistically significant effect on MCF-7 breast adenocarcinoma cells in terms of cell viability (p>0.05).

**Conclusions:** Our results showed that uridine had no antiproliferative effect on the MCF-7 cell line.

**Keywords:** Cell viability, Cancer, MCF-7 cell line.

## GİRİŞ

Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı olarak davranışını kontrol eden sinyallere uygun şekilde yanıt vermek yerine kontrolsüz bir şekilde büyür ve bölünürler.<sup>1</sup> Hızla çoğalan kanser hücreleri, yeni hücrelerin yapısında kullanabilecekleri biyomolekülleri ve enerji için gerekli ham maddeleri dışarıdan alırlar. Ancak damarsal yapılardan uzak kaldıkları zaman difüzyonla beslenmede zorluk çeker ve stres altında kalırlar. Bu durumda o bölgeye bir damar ağının döşenmesi, yeni bir hücre topluluğunun oluşması kaçınılmaz olur.<sup>2</sup> Metastaz olarak adlandırılan bu durum kanser ilişkili ölümlere %90 oranında kaynaklık etmektedir.<sup>3</sup> Meme kanseri, dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser türü iken kadınlar arasında insidansı en yüksek olanıdır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında kansere bağlı ölüm nedenlerinde de ilk sırada yer almaktadır.<sup>4</sup> Meme kanserinin nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen, genetik, endokrin ve çevresel faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir.<sup>5</sup> Diyet kanser gelişimde çevresel faktörler içerisinde yer alır ve bu gelişimde rolü büyüktür. Kanser gelişim sürecini önlemek veya yavaşlatmak için doğal ve yapay maddeler kullanılmaktadır.<sup>6,7</sup>

Üridin, RNA sentezinde önemli rol oynayan bir pirimidin nükleozididir. Bebekler; beyin büyümesini desteklemek için bol miktarda üridini anne sütünden alırlar. Yetişkinler için üridin bakımından zengin besin kaynakları: besin mayası, bira mayası, bazı sebzeler (örneğin mantar, brokoli, yulaf) ve balık gibi ürünlerdir. Üridin, kan beyin bariyerini geçme ve hücreler arasındaki sinir sinyallerinin iletimini iyileştirme

yeteneğine sahip takviyelerden biridir. Bu tür özellikler; insanların bilişsel işlevlerini geliştirmeye, hafızayı ve öğrenme kapasitesini geliştirmeye yardımcı olur.

Üridin çeşitli çalışmalarda çeşitli kemoterapötiklerin yan etkisini azaltmak ve ilacın etkinliğini artırmak için kullanılmıştır.<sup>8</sup> Bu çalışmada Üridinin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine antiproliferatif etkilerini araştırmak amaçlanmaktadır.

## YÖNTEM ve BULGULAR

### *In vitro* Çalışmalar

#### *Hücre kültürü*

MCF-7 (HTB-22) meme adenokarsinom hücre hattı Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (ATCC, Manassas, VA, USA) temin edildi ve %10'luk Fetal Sığır Serum (FBS) (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA), %1'lik penisilin/streptomisin (Sigma Aldrich Co., St Louis, MO, USA) ve %1'lik L-glutamin içeren DMEM'de (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kültüre edildi. Uygun koşullar sağlanarak inkübatörde (37°C ve %5 CO<sub>2</sub> ile nemlendirilmiş atmosfer ortamı) bekletildi. Hücreler %80-90 yoğunluğa ulaştığında pasajlandı. Üçüncü pasajın ardından hücreler 96'lı plate her kuyucukta 1x10<sup>4</sup> yoğunlukta hücre olacak şekilde ekim yapıldı.

#### *Hücre canlılık değerlendirilmesi*

Hücre canlılığı, XTT testi (Roche Diagnostic, MA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta MCF-7 meme adenokarsinomu hücreleri oyuk başına 100 µL DMEM içinde 1 x 10<sup>4</sup> hücre yoğunluğunda 96 oyuklu plaklara ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Hücreler kontrol grubu ve ilaç grubu olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. İlaç grubundaki hücreler, 24 saat

boyunca çeşitli konsantrasyonlarda (100; 250; 500; 1000  $\mu$ M) üridin uygulanarak inkübatörde bekletildi. İnkübasyondan sonra 96'lı plaka çıkarılıp oyuklar fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara fenol kırmızısı içermeyen 100  $\mu$ L DMEM ve 50  $\mu$ L XTT solüsyonu ilave edildi ve ardından plakalar 4 saat 37 °C'de tutuldu. Numunelerin absorbansı, 450 nm'de bir ELISA mikro plaka okuyucu (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kullanılarak tespit edildi. Tüm deneyler üç kez gerçekleştirildi ve hücre canlılığı, kontrol grubuna (tedavi uygulanmamış hücreler) kıyasla canlı hücre yüzdeleri olarak ölçüldü.

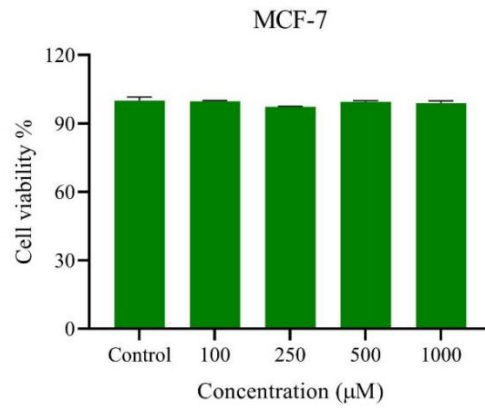
#### İstatistiksel analiz

Sonuçlar, ortalamanın (SEM) ortalama  $\pm$  standart hatası olarak ifade edildi. Veri analizleri Windows için SPSS Sürüm 23.0 ile yapıldı. Veriler, tek yönlü bir varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Deney grupları arasındaki farklılıkları belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### SONUÇLAR

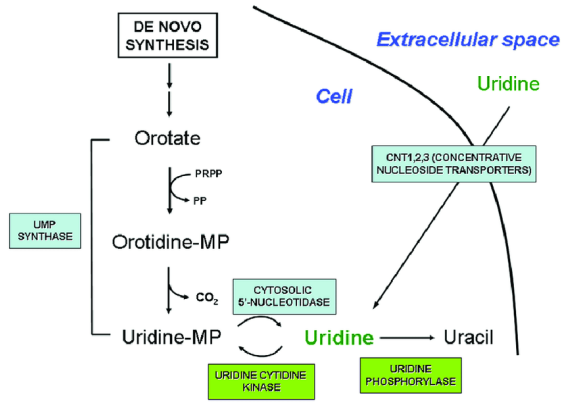
Üridinin MCF-7 meme adenokarsinom hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi amacıyla XTT hücre canlılığı testi yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyon önceki çalışmalarda üridinin in vitro ortamda kullanılan konsantrasyonları araştırılarak 100, 250, 500, 1000  $\mu$ M olarak belirlenmiştir.<sup>9</sup> Şekil 1'de gösterildiği gibi Üridinin MCF-7 meme adenokarsinom hücreleri üzerine anlamlı bir sitotoksik etki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1).

**Şekil 1.** Üridinin MCF-7 meme adenokarsinom hücre canlılığı üzerine etkileri. Değerler ortalama  $\pm$  SEM olarak sunulmuştur ( $p > 0.05$ ).



#### TARTIŞMA

Üridin; RNA, glikojen ve biyomembran sentezinde çok önemli rolü olan bir pirimidin nükleozididir. Üridin, plazmada diğer pürin ve pirimidin nükleozidlerinden çok daha yüksek miktarlarda bulunur. Bu nedenle endojen pirimidin sentezi için kullanılabilir. Üridin; üreme organları, merkezi ve periferik sinir sistemleri ve karaciğer gibi hastalıklı veya hastaliksız çeşitli organlar üzerinde bir dizi biyolojik etkiye sahiptir. Üridinin şizofrenide haloperidolün etkili olması için gereken süreyi ve idame dozunu azalttığı, haloperidol kaynaklı ekstra piramidal yan etkileri antagonize ettiği epilepside ise nöbetleri azalttığı gözlemlenmiştir.<sup>9</sup> Ayrıca klinik durumlarda 5-fluorourasil'in olumsuz etkilerine karşı koruma sağlamak için bir kurtarma ajanı olarak kullanılır.<sup>10</sup> Diğer ilaçlarla birlikte UTP, kistik fibrozis, astım ve kronik bronşit gibi birtakım hava yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir. Terapötik amaç: mukosilyer klirensi iyileştirmek ve böylece enfeksiyonların neden olduğu ilerleyici akciğer hasarını önlemektir.<sup>9</sup>



Şekil 2. Üridin sentezi ve hücre içine taşınması.

Üridin, uzun yıllar boyunca kanser hastalarının sistemik kemoterapisinde kritik bir rol oynayan pirimidin bazlı 5-FU ilacının istenmeyen toksisitesini tersine çevirmek için kullanılmıştır.<sup>12</sup>

Üridinin MCF-7 hücreleri üzerine antikanser etkisi daha önceki çalışmalarda araştırılmamıştır. Araştırmalarımız sonucunda üridin MCF-7 meme adenokarsinom hücrelerinde hücre canlılığı üzerine herhangi bir farklılık olmadığını gösterdi. Antikanser aktivite değerlendirmesi için kullanılan diğer metotlar elimizde olmadığı için değerlendirilememiş olup sadece hücre canlılığı metodu ile bu etki bakılabilmektedir. Bu bağlamda üridinin antikanser aktivite çalışmalarını farklı metotlarla denenebilir.

## KAYNAKÇA

1. Cooper, G. M., & Hausman, R. E. (2000). The development and causes of cancer. *The cell: A molecular approach*, 2, 719-728.
2. Coşkun, A. (2011). Kanser Hücrelerinin Bağımsızlık İlanı Metastaz. *Bilim ve Teknik*, 120, 58-62
3. Kozłowski, J., Kozłowska, A., & Kocki, J. (2015). Breast cancer metastasis-insight into selected molecular mechanisms of the phenomenon. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 69.
4. AÇIKGÖZ, A., & YILDIZ, E. A. (2017). Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon*

Dergisi, 5(1), 45-56.

5. Azizi, E., Shoeibi, S., Gabriele, L., G. & Oveisi, M.R. (2003). The inhibitory effects of ascorbic acid, α-tocopherol, and sodium selenite on proliferation of breast cancer cell lines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 173-177.
6. Supuran, C.T., Casini, A. & Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamidetype: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Med Res Rev*, 23, 535-558.
7. Suzuki, M., Endo, M., Shinohara, F., Echigo, S. & Rikiishi, H. (2010). Differential apoptotic response of human cancer cells to organoselenium compounds. *Cancer Chemother Pharmacol*, 475-484.
8. Lee, J. J., Beumer, J. H., & Chu, E. (2016). Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 78(3), 447-464.
9. Connolly, G. P., & Duley, J. A. (1999). Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials. *Trends in pharmacological sciences*, 20(5), 218-225
10. Peters, G. J., Kraal, I., & Pinedo, H. M. (1992). In vitro and in vivo studies on the combination of Brequinar sodium (DUP-785; NSC 368390) with 5-fluorouracil; effects of uridine. *British journal of cancer*, 65(2), 229-233.
11. Yamamoto, T., Koyama, H., Kurajoh, M., Shoji, T., Tsutsumi, Z., & Moriwaki, Y. (2011). Biochemistry of uridine in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 412(19-20), 1712-1724.
12. Domingo, P., Torres-Torronteras, J., Pomar, V., Giralt, M., Domingo, J. C., Gutierrez, M. D. M., ... & Marti, R. (2010). Uridine metabolism in HIV-1-infected patients: effect of infection, of antiretroviral therapy and of HIV-1/ART-associated lipodystrophy syndrome. *PLoS One*, 5(11), e13896.