

Habis Cilt Tümörlü Hastalarda Doku Arginaz Aktivitesi

Selma SÜER GÖKMEN¹, A.Cemal AYGIT², M.Semih AYHAN³, Erol ÇAKIR⁴, Şendoğan GÜLEN⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı habis cilt tümörlerindeki arginaz aktivitesini incelemek ve arginaz düzeylerindeki değişimin kanser gelişimindeki rolünü irdelemektir.

Gereç ve yöntem: Dört tanesi epidermoid ve altı tanesi basal hücreli karsinom olan habis cilt tümörlü 55±10 yaşlarındaki 10 hastanın tümör ve tümör çevresindeki sağlıklı dokularında arginaz aktiviteleri tayin edilmiştir.

Bulgular: Ortalama arginaz aktiviteleri tümör dokularında 17.21 ± 6.63 U/mg protein, sağlıklı dokularda 3.56 ± 1.33 U/mg protein olarak bulunmuştur. Tümör dokularındaki arginaz aktiviteleri sağlıklı dokulardakine göre anamli olarak daha yükseltti. ($p < 0.02$).

Sonuç: Karaciğer dışı arginaz, hücre büyümeye ve çoğalmaya için gerekli olan poliaminerin biyosenteze bir öncül madde olan ornitini sağladığından, arginaz aktivitesindeki artışın kanser gelişiminde önemli bir role sahip olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: Arginaz, habis cilt tümörü

SUMMARY:

TISSUE ARGINASE ACTIVITY IN HUMAN MALIGN SKIN TUMORS

Aim: The aim of this study was to investigate the activity of arginase in human malign skin tumors and the role of the changes in the levels of arginase in carcinogenesis.

Material and method: We studied tissue arginase activity in tumor and adjacent normal tissues in 10 patients (aged 55 ± 10 years) with malign skin tumors (four of which were epidermoid and six of which were basal cell carcinoma).

Results: The mean arginase activity in tumor tissues were 17.21 ± 6.63 U/mg protein, respectively versus 3.56 ± 1.33 U/mg protein for normal tissues. Arginase activity in tumor tissues was significantly higher than in normal tissues ($p < 0.02$).

Conclusion: Since the role of extrahepatic arginase is to supply the cell with ornithine, a precursor for biosynthesis of the polyamines which are involved in cell growth, the elevated arginase might play an important role in carcinogenesis.

Keywords: Arginase, malign tumors of the human skin.

GİRİŞ

Arginaz (L-Arginin amidinohidrolaz; E.C.3.5.3.1) memeli üre siklusunun son enzimidir; argininin üre ve ornitine hidrolizini katalizler (1). Enzim başlıca karaciğerde bulunur ancak başka dokularda da aktivitesine rastlanır (2). Üre siklusunun fonksiyon gösterdiği karaciğer dışı memeli dokularında, arginazın hücrelere ornitin sağladığı düşünülmektedir (3,4). Ornitin proteinlerin yapısında yer almayan bir amino asit olup, hücre büyümeye ve protein biyosentezi ile ilgili olan poliaminerin biyosentezi için öncül moleküldür

(3-5). Poliamin metabolizmasındaki karışıklığın hücrelerin neoplastik transformasyonunda bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (6). Serum ve doku arginaz aktivitesinin de bazı kanser tiplerinde değişim gösterdiği bildirilmiştir (7-12).

Çalışmamızın amacı, insan cildinin habis tümörlerinde arginaz aktivitesini ve kanser gelişimindeki rolünü incelemektir.

¹ Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

² Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi A.D.

³ Arş.Gör.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi A.D.

⁴ Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

⁵ Prof.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

GEREÇ VE YÖNTEM

Arginaz aktivitesi, çalışma grubuna alınan 55 ± 10 yaşlarındaki dört tanesi epidermoid ve altı tanesi bazal hücreli karsinom olan 10 hastanın tamamının tümör çevresindeki sağlıklı dokularında ölçülebildiği halde, bazı doku örneklerinin çok küçük olması nedeniyle sadece yedisinin tümör dokularında ölçülebilmiştir. Çalışma gurubu hiç kemoterapi veya radyoterapi almamış hastalardan oluşturulmuştur.

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı tarafından temin edilen doku örnekleri derhal soğuk %0,9'luk NaCl

solüsyonu içine konularak -76°C 'ta depolanmıştır. Donmuş dokular ayrı ayrı tartılarak, Potter-tip homojenizatörde ağırlıklarının 10 katı soğuk 0,05 M Tris/HCl tamponu (pH 8,05) ile homojenize edilmiştir. Doku homojenatları 4°C 'da 11.000xg'de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatant alınmıştır. Dokudaki arginaz aktivitesi Geyer ve Dabich'in metoduna göre (13), protein miktarı Lowry ve arkadaşlarının metoduna göre (14) çalışılmıştır. İstatistiksel analiz Wilcoxon two sample test kullanılarak gerçekleştirilmiştir (15).

TABLO I. Habis cilt tümörlü hastaların tümör ve tümör çevresi sağlıklı dokularındaki ortalama spesifik arginaz aktivitesi $p<0.02$

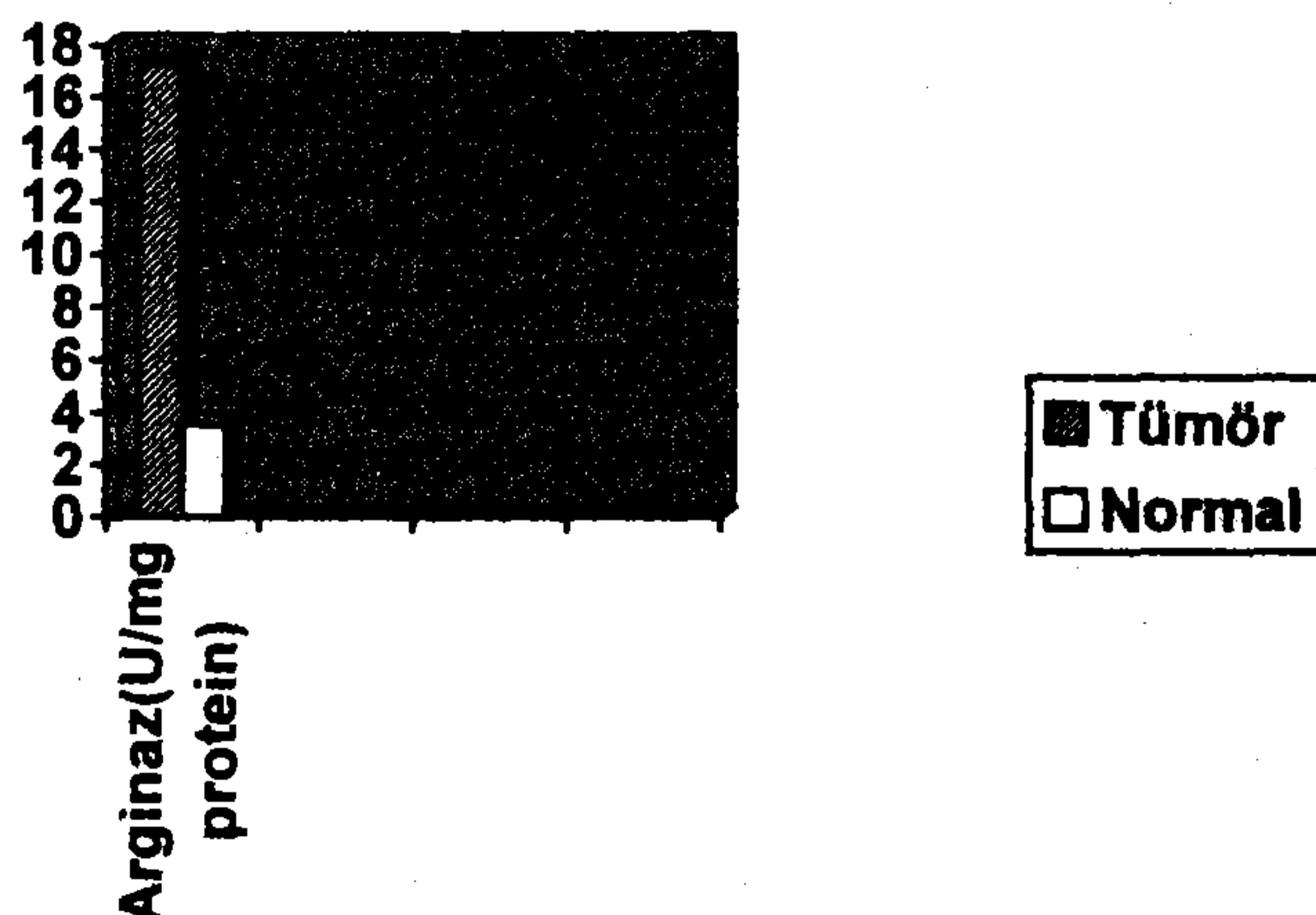
Doku Tipi	n	Arginaz(U/mg protein)
Tümör	7	$17.21\pm6.63^*$
Normal	10	3.56 ± 1.33

BULGULAR

Tablo I'de habis cilt tümörlü hastaların tümör ve tümör çevresi sağlıklı dokularındaki ortalama spesifik arginaz aktivitesi görülmektedir. Ortalama spesifik arginaz aktivitesi tümör dokularında 17.21 ± 6.63 U/mg

protein, sağlıklı dokularda 3.56 ± 1.33 U/mg protein olup, tümör dokularındaki arginaz aktivitesi sağlıklı dokulardakine göre anlamlı olarak daha yükseltti ($p<0.02$) (Şekil I)

ŞEKİL I. Habis cilt tümörlü hastaların tümör ve tümör çevresi sağlıklı dokularındaki ortalama spesifik arginaz aktivitesinin histogramı



TARTIŞMA

Arginazın karaciğerdeki rolünün argininin üre ve ornitine hidrolizini katalizlemek olduğu bilinmesine rağmen, karaciğer dışı dokulardaki fizyolojik fonksiyonu açık değildir. Karaciğer dışı arginaz muhtemelen üre oluşumundan ziyade poliamin metabolizması ve prolin sentezi ile ilişkilidir (3,4,16,17).

Bu çalışmada insan cildinin habis tümörlerinde arginaz aktivitesini incledik.

Çalışmamız, arginaz aktivitesinin habis cilt tümörlerinde belirgin olarak arttığını gösterdi ($p<0.02$). Bu sonuç, arginaz aktivitesinin mide (7), kolorektal (8), kalın barsak (9), meme (10), ürogenital (11) ve prostat (12) kanserinde arttığını gösteren çalışmaları desteklemektedir. Arginazın poliamin biyosentezi için ornitin sağladığı açıktır. Artmış poliamin düzeyleri çeşitli kanser tiplerinde gösterilmiştir (5,6,18).

Karaciğer dışı arginazdaki artış, poliaminlerin öncül maddesi olan ornitinin biyosentezinde artışa neden olduğundan karsinogenezde önemli bir rol oynayabilir. Diğer yandan arginazın immunolojik olayların regülasyonu ile ilişkili olabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmakla birlikte (19,20), arginazın tümördeki immun yanıtla ilgili rolü pek açık değildir. Sağlıklı insan cildindeki bazal arginaz aktivitesinin nispeten yüksek olduğu ve bunun poliamin biyosentezi için bir substrat olarak ornitini sağlamada bir rolü olabileceği gösterilmiştir (21). Sıçan cildinde poliamin biyosentezinin neoplastik gelişim esnasında önemli değişikliklere uğradığı da bildirilmiştir (22).

Çalışmamız insan cildinin habis tümörlerinde arginaz aktivitesinin arttığını göstermektedir. Sonuç olarak arginaz aktivitesindeki artışın, poliamin biyosentezini hızlandırması nedeniyle karsinojenezde önemli bir rol oynayacağını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Berueter J, Colombo JP, Bachmann C: Purification and properties of arginase from human liver and erythrocytes. *Biochem J.* 1978; 175:449-454.
2. Colombo JP, Konarska L: Arginase. In: Bergmeyer HU. (Eds) *Methods of enzymatic analysis*. Vol .IV. Basel, Weinheim, Dearfield Beach, Verlag Chemie., 1984:285-294.
3. Pegg AE, Mc Cann PP: Polyamine metabolism and function. *Am.J.Physiol.* 1982; 243: C212-221.
4. Pegg AE: Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochem J.* 1986; 234:249-262.
5. Hebb O: Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation. *Differentiation* 1981; 19:1-20.
6. Scalabrino G, Ferioli ME: Polyamines in mammalian tumors. Part 2. *Adv.Cancer Res.* 1982; 36:1-102.
7. Wu CW, Chi CW, Lin BC, Lui WY, Peng FK, Wang SR: Serum arginase level in patients with gastric cancer. *J.Clin. Gastroenterol.* 1994; 18:84-85.
8. Leu SY, Wang SR: Clinical significance of arginase in colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70:733-736.
9. Konarska L, Kolasa T, Albrecht P, Regula A: Can arginase be a marker of the large bowel neoplasia? *Acta Biochim. Polonica* 1993; 40:164-166.
10. Straus B, Cepelak I, Festa G: Arginase, a new marker of mammary carcinoma. *Clin. Chim. Acta* 1992; 210:5-12.
11. Yamanaka H, Mayuzumi T, Matsuoka M, Shimazaki J, Shida K: Arginase in human urogenital tumors. *Gann* 1972; 63:693-700.
12. Harris BE, Pretlow TP, Bradley EL, Whitehurst GB, Pretlow TG: Arginase activity in prostatic tissue of patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *Cancer Res.* 1983; 3: 3008-3012.
13. Geyer JW, Dabich D: Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal. Biochem.* 1971; 39: 412-417.
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
15. Dawson B, Trapp RG: Basic and Clinical Biostatistics. Lange, 1990: 110.
16. Cornelius CE: Clinical enzymology. In: Kaneko JI. (Eds) *Clinical biochemistry of domestic animals*. 3rd edit. New York: Academic Press, 1980:235-236.
17. Villanueva VR, Giret M: Human platelet arginase. *Mol. Cell. Biochem.* 1980; 33:97-100.

18. Manni A, Grove R, Kunselman S, Aldaz M: Involvement of the polyamine pathway in breast cancer progression. *Cancer Lett.* 1995; 92:49-57.
19. Wu CW, Chi CW, Ho CK, Chien SL, Lui WY, P'eng FK, et al: Effect of arginase on splenic killer cell activity in patients with gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* 1994;39:1107-1112.
20. Huang MH, Yang CC, Wang SR: Inhibition of lymphocyte proliferation by liver arginase. *Life Sciences* 1992;51:1725-1730.
21. Redmond A, Rothberg S: Arginase activity and cellular events associated with epidermal hyperplasia. *J. Cell Physiol.* 1978; 94:99-104.
22. Verma AK, Boutwell RK: Characterization of arginase activity from mouse epidermis and its relation to ornithine decarboxylase induction by the tumor promoting agent, 12-o-tetradecanoylphorbol-13-cetate. *Biochim. Biophys. Acta* 1981; 677: 184-189.