



Murat ÇAKIR<sup>1, a</sup>  
Suat TEKİN<sup>2, b</sup>  
Asiye BEYTUR<sup>2, c</sup>  
Süleyman SANDAL<sup>2, d</sup>

<sup>1</sup> Yozgat Bozok Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Yozgat, TÜRKİYE

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Malatya, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-2066-829X

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-2757-1802

<sup>c</sup> ORCID: 0000-0002-2757-1802

<sup>d</sup> ORCID: 0000-0002-8916-3329

## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2018; 32 (2): 87 - 91  
http://www.fusabil.org

### İnsan Over ve Prostat Kanseri Hücre Canlılığı Üzerine N-(p-amylicinnamoyl) Antranilik Asit'in (ACA) Etkilerinin Araştırılması \*

**Amaç:** Prostat ve over kanserleri Türkiye'de en sık gözlenen kanser türleri arasında yer almaktadır. N-(p-amylicinnamoyl) antranilik asit (ACA) hem Transient Receptor Potential Melastatin-2 (TRPM2) kanallarının hem de Fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin (PLA<sub>2</sub>) inhibitörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar TRPM2 kanalları ve PLA<sub>2</sub>'nin kanser ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmanın amacı insan over (A2780) ve prostat (PC-3 ve LNCaP) kanser hücrelerinde ACA'nın anti-kanser mekanizmasını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada A2780, PC-3 ve LNCaP hücre hatları kullanıldı. Tüm hücre hatları ACA'nın 1 µM, 5 µM, 25 µM, 50 µM ve 100 µM'lik konsantrasyonları ile 24 saat süreyle inkübe edildi. Hücre canlılığında meydana gelen değişiklikler 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) yöntemiyle incelendi. MTT deney sonuçlarına göre inhibe edici logaritmik konsantrasyon 50 (LogIC<sub>50</sub>) değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** 24 saat süreyle ACA ile inkübe edilen kanser hücrelerinin (A2780, PC-3 ve LNCaP) canlılıklarında önemli azalmalar olduğu görüldü (P<0.05). ACA'nın kültür ortamına eklenen tüm konsantrasyonlarının A2780 hücre canlılığında azalmaya neden olduğu (P<0.05), PC-3 ve LNCaP hücrelerinde ise ACA'nın 1 µM hariç tüm konsantrasyonlarının 24 saat süreyle hücre canlılığını azalttığı tespit edildi (P<0.05). Ayrıca LogIC<sub>50</sub> değerlerine bakıldığında ACA'nın daha düşük konsantrasyonda en güçlü sitotoksik aktiviteye LNCaP hücreleri üzerinde gösterdiği belirlendi.

**Sonuç:** ACA'nın A2780, PC-3 ve LNCaP hücreleri üzerinde sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görüldü. Bu durum ACA'nın antitümör özelliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** N-(p-amylicinnamoyl) antranilik asit (ACA), transient receptor potential melastatin-2 (TRPM2) kanalları, fosfolipaz A<sub>2</sub>, kanser

#### Investigation of the Effects of N- (p-amylicinnamoyl) Anthranilic Acid (ACA) on Human Over and Prostate Cancer Cell Viability

**Objective:** Prostate and ovarian cancers are among the most common types of cancer in Turkey. N- (p-amylicinnamoyl) anthranilic acid (ACA) is an inhibitor of both transient receptor potential melastatin-2 (TRPM2) channels and phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Recent studies have reported that TRPM2 channels and PLA<sub>2</sub> are associated with cancer. The aim of the study is to investigate anti-cancer mechanism of ACA in ovarian (A2780) and prostate (PC-3 and LNCaP) cancer cells.

**Materials and Methods:** A2780, PC-3 and LNCaP cell lines were used in the study. All cell lines were incubated with ACA at concentrations of 1 µM, 5 µM, 25 µM, 50 µM and 100 µM for 24 h. Changes in cell viability were examined by 3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) method. The inhibitory logarithmic concentration 50 (LogIC<sub>50</sub>) values were calculated according to MTT assay results.

**Results:** There was a significant decrease in survival of cancer cells (A2780, PC-3 and LNCaP) incubated with ACA for 24 hours (P<0.05). All concentrations of ACA added to the culture medium caused a decrease in A2780 cell viability (P<0.05), In PC-3 and LNCaP cells, all concentrations of ACA except 1 µM were found to reduce cell viability for 24 hours (P<0.05). Furthermore, when LogIC<sub>50</sub> values were examined, it was determined that ACA showed the strongest cytotoxic activity on LNCaP cells at lower concentration.

**Conclusion:** ACA was found to have cytotoxic activity on the A2780, PC-3 and LNCaP cells. These findings suggest that ACA has antitumor properties.

**Key words:** N-(p-amylicinnamoyl) antranilik asit (ACA), transient receptor potential melastatin-2 (TRPM2) channels, phospholipase A<sub>2</sub>, cancer

#### Giriş

Kanser dokularda kontrolsüz ve düzensiz hücre çoğalması olarak tanımlanmaktadır (1). Dünyada gittikçe sayısı artan önemli bir sağlık problemidir. Kanser hastalığı Dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alırken, Türkiye'de kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ölüm nedenidir (2). Ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında over kanseri 7. sırada iken erkeklerde en çok görülen 2. kanser türü prostat kanseridir (3).

\* Joint Meeting of The Federation of European Physiological Societies Congress, 13-15 September 2017, Vienna/AUSTRIA

#### Yazışma Adresi Correspondence

Murat ÇAKIR  
Yozgat Bozok Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Yozgat - TÜRKİYE

murat.cakir@bozok.edu.tr

N-(p-amylicinnamoyl) antranilik asit (ACA) hem Transient Receptor Potential Melastatin-2 (TRPM2) hem de Fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) inhibitörüdür (4, 5). Transient Receptor Potential (TRP) kanal ailesinin bir üyesi olan Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM) kanalları, hücre proliferasyonu ve hayatta kalımı ile ilgili önemli rollere sahiptir (6). TRPM kanallarının 8 üyesinden biri olan TRPM2 kanalları kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) geçiren non-selektif katyon kanalıdır. Adenozin difosfat riboz (ADPR) ve oksidatif stresle aktive edilir. Kanalin oksidatif stresle aktive olmasıyla hücre içi Ca<sup>++</sup> seviyesi düzenlenir. Aynı zamanda bu durumun hücre hasarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). TRP süperailisinin birçok patoloji için tedaviye yönelik potansiyeli gün geçtikçe ortaya çıkmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda TRP kanallarının çeşitli insan kanser tipleri ile ilgili önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (8-10). TRPM2 kanal ekspresyonunun bazı kanser türlerinde arttığı gösterilmiştir (11).

PLA<sub>2</sub>'nin inflamasyon, hücre ölümü, hücre büyümesi, hücre sinyali ve membran fosfolipitlerinin onarılması gibi çok sayıda fonksiyonu vardır (12). Çeşitli çalışmalarda insanlarda görülen kanser türlerinde PLA<sub>2</sub> ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (13, 14). PLA<sub>2</sub>'nin farklı kanser türlerinde anjiogenez ve tümör büyümesi ile ilişkili olduğuna dair artan deliller bulunmaktadır (15, 16). PLA<sub>2</sub> inhibityonunun ise farklı hayvan modellerinde tümör gelişimini ve büyümesini azalttığı gösterilmiştir (17-20).

Bu çalışma *in vitro* olarak TRPM2 ve PLA<sub>2</sub> inhibitörü ACA'nın İnsan over (A2780) ve prostat kanseri (PC-3 ve LNCaP) hücre canlılığı üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı.

## Gereç ve Yöntem

**Hücre Kültürleri:** Araştırma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Moleküler Araştırmalar Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneyle hücre tipi olarak, İnsan Over Kanseri Hücre serisi (A2780), Androjen Reseptör Bağımlı İnsan Prostat Kanseri Hücre serisi (LNCaP) ve Androjen Reseptör Bağımsız İnsan Prostat Kanseri Hücre serisi (PC-3) kullanıldı. Tüm hücreler 75 cm<sup>2</sup> kültür flasklarında, RPMI-1640 (Sigma, ABD) medyum (içerisine %10 FBS, 100 U/mL penisilin ve 0.1 mg/mL streptomisin ilave edilerek hazırlanan) ile beslendiler. Karbondioksitli (%5 CO<sub>2</sub>) inkübatörde (Panasonic / Japonya), 37 °C'de ve nemli ortamda tutulan hücreler konfluent olduğunda, tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak flasklardan ayrıldı ve 96 kuyucuklu plaklara aktarılarak 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-difenil tetrazolium bromid (MTT) analizlerinde kullanıldı.

**ACA'nın Hazırlanışı ve Kültür Ortamına Eklenmesi:** ACA (Enzo Life Sciences, New York, USA) Dimethylsülfoksit (DMSO) içerisinde çözülerek 1, 5, 25 ve 100 µM'lık konsantrasyonlar hazırlandı. Hazırlanan ACA konsantrasyonları ile aynı miktarlarda çözücü DMSO hücrelerin içinde bulunduğu

kuyucuklara ilave edildi ve CO<sub>2</sub> inkübatöründe 24 saat süreyle 37 °C'de inkübasyona bırakıldı.

**MTT Assay:** Sitotoksik etkiler, sitotoksitenin değerlendirilmesinde çok yaygın olarak kullanılan enzimatik test yöntemlerinden biri olan MTT yöntemi ile belirlendi. Bu yöntem, MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu yöntemde, MTT canlı hücrelere aktif olarak absorbe olur ve reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilerek mavi-mor renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenir. Formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülmektedir. Bu da hücre canlılığının bir belirteci olarak kabul edilir ve spektrofotometrik olarak belirlenen değer, yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir (21, 22). Steril PBS içerisinde hazırlanan stok MTT solüsyonundan, 0.5 mg/mL MTT çalışma solüsyonu hazırlandı ve 96 kuyucuklu plaklara ilave edildi. İnkübatörde 3 saat bekletildikten sonra plakalardaki hücrelerin optik dansiteleri, ELISA cihazında (Synergy HTX, ABD) 550nm dalga boyunda okutuldu (23). Kontrol kuyucukları okutularak, elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alındı ve bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edildi. DMSO ve ACA uygulanan kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri, kontrol absorbans değerine oranlanarak ve yüzde canlılık değerleri belirlendi. Elde edilen MTT assay sonuçlarına göre inhibe edici 50 (IC<sub>50</sub>) ve logaritmik inhibe edici 50 (LogIC<sub>50</sub>) değeri bilgisayar ortamında Graphpad prism 6 programı kullanılarak hesaplandı.

## Bulgular

ACA'nın LNCaP hücre hattı üzerindeki etkileri Şekil 1'de gösterilmiştir. Farklı konsantrasyonda uygulanan ACA'nın tüm konsantrasyonlarının (1 µM hariç) LNCaP hücre canlılığını azalttığı belirlendi (P<0.05). ACA çözücüsü olan DMSO'nun tek başına uygulandığı hücre grubunda ise canlılığın kontrol hücrelerine göre hafif azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

PC-3 hücrelerine uygulanan ACA'nın hücre canlılığı üzerinde meydana getirdiği etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonrası ACA'nın 5, 25, 50 ve 100 µM'lık konsantrasyonlarının hücre canlılığında azalmaya neden olduğu görüldü ve azalmanın özellikle 25, 50 ve 100 µM'lık konsantrasyonlarda 5 µM uygulanan gruba göre daha fazla olduğu belirlendi (P<0.05). DMSO ve 1 µM ACA uygulanan gruplardaki hücrelerin canlılık değerleri kontrol grubundaki hücreler ile benzer orandaydı.

ACA'nın A2780 hücreleri üzerinde meydana getirdiği canlılık oranları Şekil 3'de gösterilmiştir. ACA'nın çözücüsü olan DMSO hücre canlılığında kontrol grubuna kıyasla önemli bir etki meydana getirmez iken ACA'nın tüm konsantrasyonlarının hücre canlılığını azalttığı görüldü (P<0.05). 24 saat süre ile uygulanan ACA'nın doz bağımlı (5 ve 50 µM hariç) sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi.

24 saat süre ile ACA'nın, A2780, PC-3 ve LNCaP hücrelerinin canlılık oranlarında meydana getirdiği değişikliklere bağlı olarak GraphPad 6 Prizm programında hesaplanan ACA'nın LogIC<sub>50</sub> ve IC<sub>50</sub> değerleri ayrıca Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** ACA'nın LogIC<sub>50</sub> ve IC<sub>50</sub> değerleri

ACA	LogIC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
LNCaP	0.57	3.74
PC-3	0.58	3.83
A2780	0.69	4.93

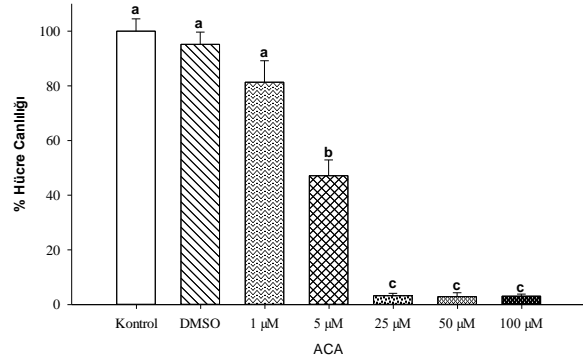
### Tartışma

Organizmaların hayatta kalabilmesi için hücrelerin çoğalması gerekmektedir. Normal koşullarda organizmada hücre yenilenmesinin denge halinde devam etmesi önem arz etmektedir. Bu denge çeşitli genler tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Bu genlerin bazıları hücre çoğalmasını sağlarken, bazı genler ise aşırı hücre çoğalmasını engelleyici etki göstermektedir. Bazen çevresel faktörlere bağlı olarak bu genlerde görülen çeşitli değişiklikler, hücre yenilenmesi döngüsünün kontrolsüz hücre çoğalmasına dönüşmesine neden olmaktadır. Hücrelerin kontrolsüz büyüme ve yayılma özelliğine sahip olması ile gelişen hastalığa kanser adı verilir (24).

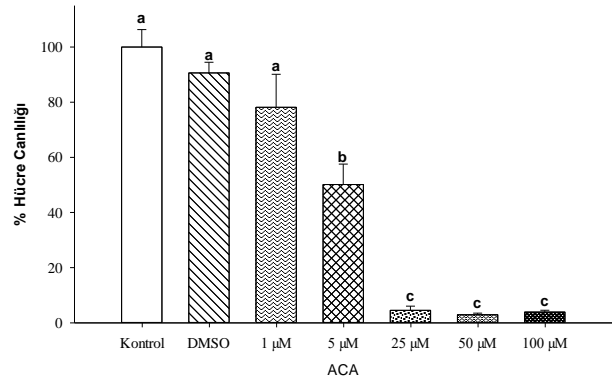
Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyo-ekonomik yük, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Yeni yayımlanan dünya kanser istatistiklerine göre; ölüm nedenleri arasında kanser ilk sırada yer almaktadır (25). Dünyada 2012 yılında 14 milyon yeni kanser vakası, 8,2 milyon kanserden ölüm bildirilmiştir. Gelecek 20 yılda yeni vaka beklentilerinin %70 civarında artacağı düşünülmektedir (26). Türkiyede, prostat kanseri erkeklerde en çok görülen kanser türleri arasında 2. Sıradadır (%11.8). Over kanseri ise kadınlarda en çok görülen kanser türleri arasında 7. Sıradadır (%3.9) (3).

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu sitotoksiktir. Sitotoksik ilaçların sadece kanser hücrelerini değil, aynı zamanda normal vücut hücrelerini de etkiledikleri bilinmektedir. Bundan dolayı kanser tedavisinde umut veren bazı ilaçların vücuda zararlı etkileri de olmaktadır. Bu sebeple kanser hücrelerine yönelik daha spesifik yeni ajanların tasarlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (27).

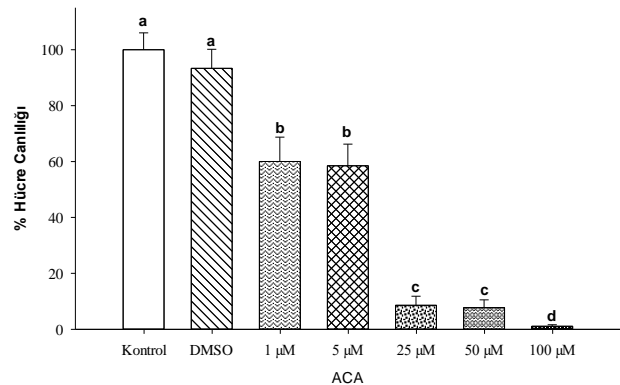
ACA ilk olarak lökotrien C4 ve D4 antagonisti olarak bronkokonstriksiyon etkisiyle tanınmıştır (28). PLA<sub>2</sub> inhibisyonu gerçekleştirdiği ortaya konan ACA'nın; PLA<sub>2</sub> inhibitör aktivitesi yanında daha sonra pankreas adacıklarında glikoz ile gerçekleşen insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir (29). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ACA'nın TRPM2 kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. ACA'nın etkisi daha zayıf olsa da aynı zamanda TRPC6 ve TRPM2 kanalıyla yakın ilişkili olan TRPM8 kanalını inhibe ettiği gösterilmiştir (5).



**Şekil 1.** Prostat LNCaP hücre hattına ACA uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (a, b, c istatistiksel olarak birbirinden farklı; P<0.05)



**Şekil 2.** Prostat PC-3 hücre hattına ACA uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (a, b, c istatistiksel olarak birbirinden farklı; P<0.05)



**Şekil 3.** İnsan over A2780 hücre hattına ACA uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (a, b, c, d istatistiksel olarak birbirinden farklı; P<0.05)

TRPM2 kanalları kalsiyum geçirgen non-selektif katyon kanalıdır. TRPM2 kanalı, kanala bağlı olarak hücre içinde enzim bulundurması ve oksidatif strese aktive olması nedeniyle spesifik bir iyon kanalıdır. TRPM kanalları hayatta kalım ve proliferasyon gibi çeşitli hücre fonksiyonları olan TRP kanal ailesinin üyesidir (30). TRPM kanallarından biri olan TRPM2 vücutta birçok hücrede ekspres edilmiştir (31). TRPM kanallarının kanser hücrelerinde de ekspresyonu görülmüş olup ekspresyon seviyesinin tümör büyümesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Prostat kanseri hücrelerinde TRPM2 ekspresyonunun sağlıklı hücrelere göre arttığı gösterilmiştir. TRPM2 kanallarının inhibisyonunun ise benign prostat hücrelerinde proliferasyonu etkilemezken, PC-3 hücrelerinin proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (33). Bao ve ark. (34) yaptığı çalışmada TRPM2 kanallarının azalmasının tümör büyümesini inhibe edip doxorubicinin etkisini artırdığı gösterilmiştir.

PLA<sub>2</sub>'nin hücre büyümesi, hücre ölümü ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi çeşitli fonksiyonları vardır. PLA<sub>2</sub> izoformlarının aktivitesi ve ekspresyonunun çeşitli insan kanser türlerinde arttığı gösterilmiştir. PLA<sub>2</sub> inhibitörlerinin çeşitli kanser türlerinde tümör büyümesini azalttığı ortaya konmuştur (12). Song ve ark. (35), Schulte ve ark. (36) yaptığı çalışmalarda PLA<sub>2</sub> inhibisyonunun over kanser hücrelerinde proliferasyonu baskıladığı rapor edilmiştir (36). Sved ve ark. (37) yaptığı çalışmada PLA<sub>2</sub>

inhibisyonunun prostat kanser hücrelerinde proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir.

TRPM2 ve PLA<sub>2</sub> inhibisyonunun anti-kanser özelliği göstermesi, hem TRPM2 hem de PLA<sub>2</sub> inhibitörü ACA'ya kanser hücrelerinin proliferasyonunu önlemede avantaj sağlamaktadır. Nitekim çalışmada PC-3, LNCaP ve A2780 hücrelerinde ACA uygulaması hücre canlılığını azaltmıştır. A2780 hücre hattında tüm konsantrasyonlarda istatistiksel olarak hücre canlılığını azaltmıştır. PC-3 (androjen reseptör bağımsız insan prostat kanser hücre hattı) ve LNCaP (Androjen reseptör bağımlı insan prostat kanseri hücre hattı) kültür ortamına eklenen ACA'nın 1 µM dışındaki tüm konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anti-kanser aktiviteye sahip olduğu görüldü. ACA'nın Hem PC-3 hem de LNCaP hücrelerinde aynı konsantrasyonlarda benzer etkiler göstermesi; bu etkinin androjen reseptöründen bağımsız olduğunu göstermektedir. Tahmini olarak hesaplanan ACA'nın LogIC<sub>50</sub> ve IC<sub>50</sub> konsantrasyonlarından yola çıkarak ACA'nın düşük konsantrasyonda en yüksek sitotoksik etkiyi sırasıyla LNCaP, PC-3 ve A2780 hücrelerinde gösterdiğini söylemek mümkündür.

Bu çalışmada, TRPM2 ve PLA<sub>2</sub> inhibitörü olan ACA'nın A2780, LNCaP ve PC-3 hücreleri üzerinde güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar insan over ve prostat kanseri tedavisinde ACA'nın önemli etkilere sahip olabileceğini işaret etmektedir.

## Kaynaklar

- Scott KF, Sajinovic M, Hein J, et al. Emerging roles for phospholipase A2 enzymes in cancer. *Biochimie* 2010; 92: 601-610.
- Saatçi E. Dünyada ve Türkiye'de kanser epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2014; 5: 1-8.
- Gultekin MBG, Utku ES, Ergun A, ve ark. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015
- Harteneck C, Frenzel H, Kraft R. N-(p-Amylcinnamoyl) anthranilic Acid (ACA): A Phospholipase A2 Inhibitor and TRP Channel Blocker. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 61-75.
- Kraft R, Grimm C, Frenzel H, Harteneck C. Inhibition of TRPM2 cation channels by N-(p-amylicinnamoyl)anthranilic acid. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 264-273.
- Chen S, Hoffman NE, Shanmughapriya S, et al. A splice variant of the human ion channel TRPM2 modulates neuroblastoma tumor growth through hypoxia-inducible factor (HIF)-1/2α. *J Biol Chem* 2014; 289: 36284-36302.
- Xie YF, Macdonald JF, Jackson MF. TRPM2, calcium and neurodegenerative diseases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2010; 2: 95-103.
- Ge R, Tai Y, Sun Y, et al. Critical role of TRPC6 channels in VEGF-mediated angiogenesis. *Cancer Lett* 2009; 283: 43-51.
- Yee NS, Zhou WQ, Lee M. Transient receptor potential channel TRPM8 is over-expressed and required for cellular proliferation in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Letters* 2010; 297: 49-55.
- Zhu G, Wang X, Yang Z, et al. Effects of TRPM8 on the proliferation and angiogenesis of prostate cancer PC-3 cells in vivo. *Oncol Lett* 2011; 2: 1213-1217.
- Zhao LY, Xu WL, Xu ZQ, et al. The overexpressed functional transient receptor potential channel TRPM2 in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6: 38471.
- Cummings BS. Phospholipase A2 as targets for anti-cancer drugs. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 949-959.
- Denizot Y, Chianea T, Labrousse F, et al. Platelet-activating factor and human thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 31-40.
- Jiang J, Neubauer BL, Graff JR, et al. Expression of group IIA secretory phospholipase A2 is elevated in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 667-671.
- Nakanishi M, Rosenberg DW. Roles of cPLA2alpha and arachidonic acid in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 1335-1343.
- Wen ZH, Su YC, Lai PL, et al. Critical role of arachidonic acid-activated mTOR signaling in breast carcinogenesis and angiogenesis. *Oncogene* 2013; 32: 160-170.
- Cai Q, Zhao Z, Antalis C, et al. Elevated and secreted phospholipase A(2) activities as new potential therapeutic targets in human epithelial ovarian cancer. *FASEB J* 2012; 26: 3306-3320.

18. Linkous A, Geng L, Lyshchik A, Hallahan DE, Yazlovitskaya EM. Cytosolic phospholipase A2: Targeting cancer through the tumor vasculature. *Clinical Cancer Research* 2009; 15: 1635-1644.
19. Patel MI, Singh J, Niknami M, et al. Cytosolic phospholipase A2-alpha: a potential therapeutic target for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8070-8079.
20. Thotala D, Craft JM, Ferraro DJ, et al. Cytosolic PhospholipaseA2 Inhibition with PLA-695 Radiosensitizes Tumors in Lung Cancer Animal Models. *PLoS One* 2013; 19; 8: e69688.
21. Carlstrom K. Influence of Intratumoral estradiol biosynthesis on estrogen-receptors. *Recent Results in Cancer Research* 1984; 91: 145-9.
22. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a Cause of human cancer - the Richard-and-Hinda-Rosenthal-Foundation Award Lecture. *Cancer Research* 1988; 48: 246-53.
23. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-18.
24. Richard M, Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2006.
25. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-386.
26. Bakar C. Dünyada ve Türkiye'de kanser epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 2017; 2: 49-59.
27. Tekin S, Beytur A, Çakır M, Tekin Ç, Sandal S. Saksagliptin ve sitagliptinin farklı tip insan kanser hücre canlılığı üzerine etkilerinin araştırılması. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2017; 31: 111-116.
28. Nakai H, Konno M, Kosuge S, et al. New potent antagonists of leukotrienes C4 and D4. 1. Synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 1988; 31: 84-91.
29. Konrad RJ, Jolly YC, Major C, Wolf BA. Inhibition of phospholipase A2 and insulin secretion in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1135: 215-220.
30. Shapovalov G, Lehen'kyi V, Skryma R, Prevarskaya N. TRP channels in cell survival and cell death in normal and transformed cells. *Cell Calcium* 2011; 50: 295-302.
31. Miller BA, Zhang WY. TRP Channels as Mediators of Oxidative Stress. *Transient Receptor Potential Channels* 2011; 704: 531-544.
32. Santoni G, Farfariello V. TRP channels and cancer: New targets for diagnosis and chemotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011; 11: 54-67.
33. Zeng X, Sikka SC, Huang L, et al. Novel role for the transient receptor potential channel TRPM2 in prostate cancer cell proliferation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 195-201.
34. Bao L, Chen SJ, Conrad K, et al. Depletion of the human Ion channel TRPM2 in neuroblastoma demonstrates its key role in cell survival through modulation of mitochondrial reactive oxygen species and bioenergetics. *J Biol Chem* 2016; 291: 24449-24464.
35. Song Y, Wilkins P, Hu W, et al. Inhibition of calcium-independent phospholipase A2 suppresses proliferation and tumorigenicity of ovarian carcinoma cells. *Biochem J* 2007; 406: 427-436.
36. Schulte RR, Linkous AG, Hallahan DE, Yazlovitskaya EM. Cytosolic phospholipase A2 as a molecular target for the radiosensitization of ovarian cancer. *Cancer Lett* 2011; 304: 137-143.
37. Sved P, Scott KF, McLeod D, et al. Oncogenic action of secreted phospholipase A2 in prostate cancer. *Cancer Research* 2004; 64: 6934-6940.