

İnositolün Kanserin Önlenmesinde ve Tedavisindeki Etkinliği

The Efficacy of Inositol in Prevention and Treatment of Cancer

Esra Uçar¹, Aylin Ayaz²

Geliş tarihi/Received: 15.10.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 17.04.2024

ÖZET

Kanser, dünya genelinde önde gelen en sık ikinci ölüm nedenidir. Risk faktörleri incelendiğinde; çevresel faktörler arasında bulunan beslenme, %30-35'lik oran ile en yüksek paya sahiptir. B grubu vitaminlerinden olan inositolün, son dönemlerde, kanserin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde rolü olabileceği ile ilgili kanıtlar artmaktadır. İnositol ve pirofosfat formları, hücre içi sinyal iletiminden hormon modülasyonuna kadar pek çok fonksiyonda rol almaktadır. İnositolün dokuz adet izomeri bulunmaktadır. Kanser için en çok çalışılan inositol izomerleri miyo-inositol ve chiro-inositol iken, fosfat türevlerinden inositol heksafosfat ve inositol trispirofosfattır. İnositol heksafosfat aynı zamanda fitik asit olarak da bilinmektedir. Bu moleküllerin antikanser aktiviteleri, tüm hücre döngüsünü modüle edebilme yetenekleri sayesinde, geniş spektrum olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalar, inositolün; bağışıklık sistemi aktivasyonu, epigenetik mekanizmalar, antiinflatuar, antioksidan ve sinerjik etkiler gibi çoklu mekanizmalar ile çeşitli kanser türlerinde umut verici sonuçlar sağladığını göstermektedir. Ancak farklı inositol türleri ve kombinlerinin hem kemoprevensiyondaki hem de kanser tedavisindeki etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla ve büyük ölçekli insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kanser, inositol, fitik asit, beslenme

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death worldwide. When the risk factors are examined, nutrition, which is among the environmental factors, has the highest share with a rate of 30-35%. There has been increasing evidence recently that inositol, one of the B group vitamins, may have a role in the treatment of various diseases, including cancer. Inositols and its pyrophosphate forms, play roles in many functions from intracellular signal transduction to hormone modulation. There are nine isomers of inositol. The most studied inositol isomers for cancer are miyo-inositol and chiro-inositol, while the phosphate derivatives are inositol hexaphosphate and inositol trispirofosfat. Inositol hexaphosphate is also known as phytic acid. The anticancer activities of these molecules are described as broad spectrum, owing to their ability to modulate the entire cell cycle. Studies have shown that inositol provides promising results in various cancer types with multiple mechanisms such as immune system activation, epigenetic mechanisms, anti-inflammatory, antioxidant and synergistic effects. However, further and large-scale human studies are needed to fully understand the effects of different types and combinations of inositol in both chemoprevention and cancer therapy.

Keywords: Cancer, inositol, phytic acid, nutrition

1. **İletişim/Correspondence:** Dicle Üniversitesi, Atatürk Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyarbakır, Türkiye
E-posta: ucares@hotmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-6971-543X>

2. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-3543-7881>

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde kalp hastalıklarından sonra önde gelen en sık ikinci ölüm nedenidir. En sık görülen türleri; erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri iken kadınlarda meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanseridir (1). Risk faktörleri incelendiğinde %5-10 oranında genetik faktörler etkili iken %90-95 oranında yaşam tarzının ve çevresel faktörlerin rol oynadığı görülmektedir. Çevresel faktörler arasında yer alan diyet ise %30-35'lik oran ile en yüksek paya sahiptir (2). Bu bağlamda çeşitli mikro besin öğelerinin kanser ile ilişkisi çalışmalara konu olmaya devam etmektedir (2,3). B grubu vitaminleri arasında bulunan inositol (B8 vitamini), son yıllarda kanserin de dahil olduğu çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde olumlu etkileri ile dikkat çekmektedir (4,5). Özellikle de miyo inositol (MI) ve türevi inositol hekzafosfatın (IP6), kanserden koruyucu ve antikanser etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır (6). İnositolün farklı izoformları ve fosfat bileşikleri, hem fizyolojik hem de patolojik ortamlarda çok çeşitli kritik aktiviteler sergilemektedir (3). Hücre içi sinyal iletimi, gen ekspresyonu, hücre büyümesi ve farklılaşmasındaki rolü bilinmekle birlikte, bu işlevlerin farklı kanser türlerinin önlenmesi ve tedavisindeki etkinliği tam olarak bilinmemektedir (6). Son yıllarda, inositolün bilinen işlevlerine ek olarak, kanser üzerinde çok daha geniş spektrumlu etkileri olabileceği belirtilmektedir (3). Bu derlemede, literatürdeki mevcut bilgiler ışığında, inositol formlarının çeşitli kanser türleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

İnositolün Yapısı, Formları ve Fonksiyonları

Kimyasal yapıları incelendiğinde, altı karbondan oluşan inositolün halkalı yapısında her bir karbon atomuna bağlı bir hidroksi grubunun bulunduğu bildirilmiştir (cis 1,2,3,5 trans 4,6 sikloheksanheksanol). İnositolün 9 tane izomerik formu bulunmaktadır. Bunlardan *miyo*, *D-chiro*, *L-chiro*, *muco*, *scyllo* ve *neo* doğal olarak üretilebilirken; *allo*, *cis* ve *epi* formları sentetik bileşenlerdir. En yaygın ve biyolojik açıdan en aktif formu MI olup, bunu *chiro*-inositol (CI) takip etmektedir (6).

İnositoller sadece serbest bileşenler olarak bulunmayıp, aynı zamanda bileşik formda da bulunmaktadır. Bu türevlerin en önemlisi, hidroksil gruplarına bir pirofosfat eklenmesi ile oluşan inositol pirofosfatlardır (IPP). İnositoller ve pirofosfat yapıları, çok sayıda önemli işlevlerde görev almaktadır. Bunlar; hücre içi sinyal iletimi, membran yapısı ve geçirgenliği, kalsiyum homeostazı, osmoregülasyon, hormon modülasyonu, gen ekspresyonu, enerji metabolizması, nörotransmitter sentezi, hücre büyümesi ve farklılaşması olarak sıralanmaktadır (6). Fitik asit olarak da bilinen IP6'nın, hidroksil radikal oluşumunu engellemesi, bu bileşeni aynı zamanda güçlü bir antioksidan yapmaktadır (3,6). İnositol insan vücudunda beyin, iskelet ve kalp kası, seminal veziküller, epididimis, prostat, omurilik sıvısı gibi dokularda fazla miktarda bulunmaktadır (7).

İnositolün Kaynakları ve Metabolizması

Miyo inositolün insan organizmasında doğrudan, glukozdan üretildiği bilinmektedir. Bu dönüşüm, D-glukoz-6-fosfatın, inositol-3-fosfata siklizasyonunu ve ardından fosfat kaybını içermektedir. Karaciğer ve böbreklerde bu yol ile günlük 4g MI üretilebildiği için esansiyel değildir (6).

İnositolün başlıca besin kaynakları ise fosfolipid kaynakları olan yumurta sarısı, et ve süt ürünleridir. Bu gıdalarda baskın bulunan form fosfotidil inositol (phosphotidyl inositol, PI) olsa da serbest inositol de yer almaktadır (8). Bunun yanı sıra meyve-sebzeler, tahıllar, kuru baklagiller ve yağlı tohumlar da inositol içermektedir (3,6). Tahıllarda, kuru baklagillerde ve yağlı tohumlarda bulunan inositol formu IP6'dır (3). IP6 miktarı en fazla bademde (kuru ağırlığın %9.4'ü), cevizde (kuru ağırlığın %6.7'sinde) ve Brezilya fıındığında (kuru ağırlığın %6.3'ü) bulunurken; meyvelerden kavun ve turunçgiller (limon hariç) ise yüksek MI konsantrasyonuna sahiptir. Batı diyeti (2500 kkal'lik) günlük yaklaşık 900 mg MI sağlarken, yeterli ve dengeli 1800 kkal'lik bir diyet 1500 mg'a kadar MI sağlayabilmektedir (9). Diyetten sağlanan

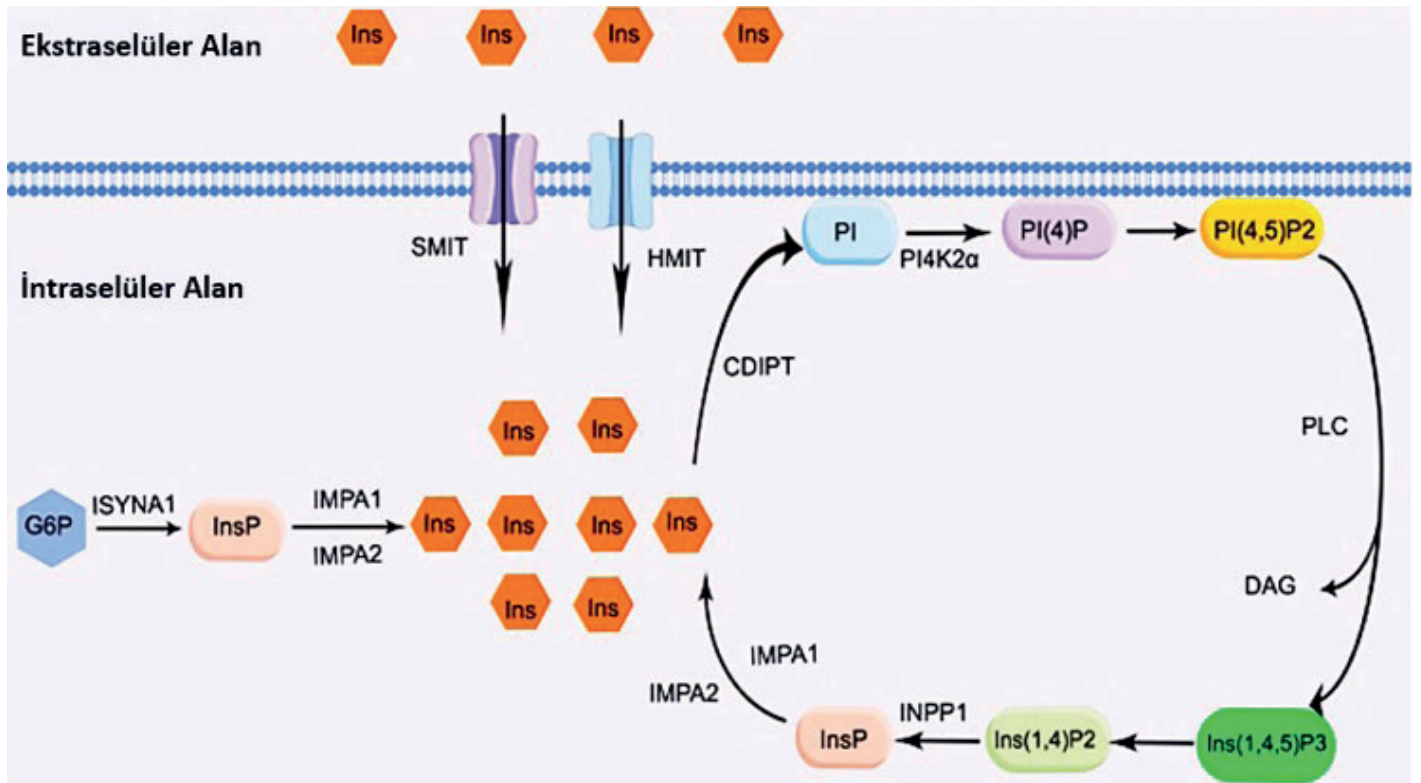
MI miktarları, endojen olarak sentezlenen miktarlarla karşılaştırıldığında, diyetle alımının önemli etkilere sahip olmayabileceği düşünülebilmektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda MI içermeyen diyetle beslenen farelerin, beyin hariç her dokuda önemli ölçüde daha düşük MI konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir; farelerde hipokolesterolemi, büyüme geriliği ve ölümlerle sonuçlanan bir bağırsak lipodistrofisi geliştiği gösterilmiştir (9,10).

Diyetle alınan serbest MI'nın neredeyse tamamı (%99.8) gastrointestinal sistemden emilmektedir (9). Diyetle alınan inositolün önemli bir kısmını oluşturan PI ise bağırsakta pankreatik fosfolipaz A enzimi ile lizo fosfotidilinositole (Lizo PI) parçalanmaktadır (8). Lizo PI, bağırsak hücresine girdikten sonra, hidrolize olarak serbest inositle kadar yıkılabildiği gibi, inositol de açıltransferaz aktivitesi yoluyla yeniden PI'ya dönüşebilmektedir (Şekil 1) (11). Fitik asit ise bakteriyel fitazlar tarafından parçalanmaktadır

ancak insanların gastrointestinal sisteminde yeterli düzeyde fitaz aktivitesi bulunmamaktadır (12). İnositolün kafein, lityum ve sülfamidli ilaçlar ile negatif etkileşimli; C vitamini ve B grubu vitaminleri ile ise pozitif etkileşimli olduğu bildirilmiştir (13). Normal vücut ağırlığındaki yetişkin bir bireyin, idrarla günlük inositol atımı 37 mg iken fazla glukoz ve inositol alımında, atımı artırmaktadır. Diyabetli bireylerde idrarla atımı 280-850 mg/gün'e kadar çıkmaktadır (14).

Gereksinim

Fizyolojik ihtiyaç; kişinin yaşına, antibiyotik kullanımına veya düzenli kahve tüketimine kadar çeşitli faktörlerle oldukça değişkenlik gösterebilse de diyet inositol gereksinimi belirlenmemiştir. Batı diyetlerinde MI ve IP6 biyoyararlanımının ne kadar yeterli olduğu hala bir tartışma konusudur. 1970'li yıllardan itibaren pek çok yiyeceğin fitik asidi



Şekil 1. İnositol metabolizması (11).

(Ins: miyo-inositol, SMIT: sodyum bağımlı miyo-inositol transferaz, HMIT: hidrojen bağımlı miyo-inositol transferaz, G6P: glukoz-6-fosfat, ISYNA1: miyo-inositol 1 fosfat sentetaz, InsP: inositol-1-fosfat, IMPA: inositol mono fosfat, CDIPT: diacylglycerol inositol fosfotidil transferaz ya da fosfotidil inositol sentetaz, PI: fosfotidil inositol, PI4K2a: fosfotidil inositol kinaz, PI(4)P: fosfotidil inositol 4 fosfat, PI(4,5)P2: fosfotidil inositol 4,5 bisfosfat, PLC: fosfolipaz C, DAG: diacylglycerol, Ins(1,4,5)P3: inositol 1,4,5 trifosfat, Ins(1,4)P2: inositol 1,4 bisfosfat, INPP1: inositol polifosfat 1- fosfat.)

(besin karşıtı olduğu iddia edilen etkileri nedeniyle) uzaklaştırmak için işlendiği düşünülürse, batı ülkelerinde yetersiz meyve-sebze tüketimi de olan bireylerde, göreceli bir inositol eksikliği olabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca, MI gereksinimlerinin değerlendirilmesi, önemli miktarda inositolün glukozdan endojen olarak sentezlenmesi gerçeğiyle daha da karmaşık hale gelmektedir. Glukoz-6-fosfattan, serbest MI'lara dönüşümde rol alan enzimler (MI-1 fosfat sentetaz, inositol monofosfataz) doku gereksinimlerine özgü olarak indüklenebilmektedir. Bu durumlar MI konsantrasyonlarının farklı dokularda ve fizyolojik koşullarda neden bu kadar büyük farklılıklar gösterdiğini açıklamaktadır (3).

Yapılan çalışmalarda insanlara uygulanan maksimum oral MI dozları günlük 18 g'a kadardır. Takviyenin yan etkileri nadir ve hafif olarak belirtilmiş olup, gastrointestinal semptomları kapsamaktadır (15). MI'nın güvenliği, genel olarak güvenli (Generally Recognized as Safe, GRAS) statüsüyle tanınan infant formülalarda kullanımı ile doğrulanmıştır (9). Literatüre göre oral MI tedavisi için tavsiye edilen doz 4000 mg/gün iken, CI için 1000 mg/gün'dür (16,17). Tarım ve Orman Bakanlığı'nın Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Maddeler Listesi'ne göre ise birlikte veya tek başına inositol, miyo inositol, chiro inositol alımı, 4-10 yaş için maksimum 1000 mg/gün olarak, 11 yaş ve üzeri için maksimum 2000 mg/gün olarak belirlenmiştir (18). Bununla birlikte, CI'nın uzun süreli (6 ay boyunca) ve yüksek doz (>1200 mg/gün) kullanımına ilişkin güncel bir çalışmada, kadınlarda hormonal ve menstrüel anormallikler bildirilmiştir (19).

Dokuya özgü epimeraz enzimleri ve insülin uyarımı ile MI, CI'ya dönüşebilmektedir (6). Bu nedenle, iki ana inositolün niteliksel ve kantitatif dengesinin korunmasına; besine bağlı emilim, biyosentez ve hücre alım dahil olmak üzere birçok faktör etki etmektedir. Belirtilen faktörlerin dengesizliklerinin neden olduğu hücre alım düzeylerinin azalması; metabolik sendrom, diyabet, bazı kanser türleri ve

polikistik over sendromu (PKOS) gibi birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (20). Günümüzde inositol; PKOS, insülin direnci ve obezite tedavilerinde başarıyla uygulanmaktadır (6).

Kanser ile İlişkisi

İnositollerin antikanser aktiviteleri, tüm hücre döngüsünü (gelişme, farklılaşma, apoptoz) modüle edebilme yetenekleri sayesinde 'geniş spektrum' olarak tanımlanmıştır (3). Özellikle MI ve türevi IP6'nın kanserden koruyucu ve antikanser etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır (6). IP6 ve MI'nın hem in vitro hem de in vivo olarak önemli kemopreventif etkiler gösterdiği bildirilirken; IP6'nın, bir dizi kanser türünün büyümesini ve invazivliğini inhibe ettiği belirtilmiştir (3). Bu derlemede, bazı kanser türlerinde yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeniyle, inositoller ile ilgili en güncel çalışılan kanser türleri olan akciğer, meme ve kolon kanserleri üzerinde durulmuştur (Tablo 1).

İnositol ve Akciğer Kanseri:

Miyo inositolün akciğer kanserinde umut verici bir kemopreventif ajan olabileceği belirtilmektedir (9). Yürütülen bir Faz I çalışmasında 3 ay boyunca 18g/gün MI takviyesi alan grupta, akciğerde önceden mevcut olan displastik lezyonların önemli ölçüde gerileme gösterdiği bildirilmiştir (15). Yapılan bir çalışmada MI tedavisinin ardından displastik lezyonların, protein kinaz B (Akt) ve ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK) fosforilasyonlarında önemli azalmalar olduğu gösterilmiştir (21). Ancak sigara içenler ile yürütülen Faz IIb çalışmasında MI'nın kemopreventif etkinliği kanıtlanamamıştır. MI grubunda plaseboya göre bronşial lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme veya ilerleme olmamıştır. Bununla birlikte, MI grubunda tam yanıt verenlerin bronşial lezyonlarında, interlökin-6 seviyeleri (IL-6) ve fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3K) gen ekspresyonunda önemli azalmalar görülmüştür. Plasebo grubundaki tam yanıtlı hastaların ise PI3K aktivasyonunda böyle bir azalma gözlenmediği belirtilmiştir (22).

Tablo 1. İnositolün kanser tedavisindeki etkinliği ile ilgili yapılan bazı klinik ve deneysel çalışmalar

Kanser türü	İnositol türü	Dozu, Süresi	Çalışma türü	Çalışma Grubu	Sonuçlar	Kaynak
Akciğer kanseri	MI	18g/gün oral, 6 ay	Faz IIb Klinik Çalışma	MI:38, Plasebo:36 (45-79 yaş)	IL-6 ve PI3K seviyelerinde azalma	Lam et al. (2016) (22)
Meme kanseri	IP6 + MI	6g/gün, 6 ay	Prospektif Klinik Çalışma	IP6 + MI:7 Plasebo:7 (26-76 yaş)	Kemoterapide daha az yan etki, daha iyi yaşam kalitesi	Bacic et al. (2010) (23)
Meme kanseri	DCI	1,5,10,20,40 mM	İn vivo çalışma	Meme kanseri hücre hattı	Hücre proliferasyonunda ve migrasyonunda azalma	Kim et al. (2017) (30)
Kolon kanseri	IP6	1, 2.5, 5 mM	İn vitro çalışma	Kolon kanseri Caco-2 hücreleri	Tümör baskılayıcı etki AKT/mTOR inhibisyonu, p70S6K kinazında azalma, p21 protein ekspresyonunda artış ve kaspaz-3 aktivitesinde artış	Malgorzata et al. (2017) (31)
Kolon kanseri	IP6	0.2, 1 mM	İn vitro çalışma	Kolon kanseri hücre hattı	MMP-2, MMP-9, I-Cam1, EpCam ve nöral kaderin düzeylerinde azalma. Hücre migrasyonunda azalma	Schröterova et al. (2018) (32)
Hepatokarsinom	ITPP	8 saatlik infüzyon, haftada 3 kez, 3 hafta boyunca	Faz Ib Klinik Çalışma	E:18 K:10 (53-69 yaş)	Anjiyojenik belirteçlerde azalma. Kemoterapi sonrası sağ kalım ile korelasyon	Schneider et al. (2021) (35)
Osteosarkom	IP6	5 mM, 48 saat	İn vitro çalışma	Osteosarkom insan ve fare hücre hattı	Hücre büyümesini engelleme	Ren et al. (2017) (37)
Medulloblastoma	IP6	0-33.3 nM, 72 saat	İn vivo, in vitro çalışma	Medulloblastoma hücreleri	Tedaviye sinerjik etki Sağ kalım süresinde artış	Badodi et al. (2021) (38)
Melanoma	IP6 + MI	8g + 2.2g IP6 + MI, 3 yıl	Vaka Raporu	Erkek, 59 yaş	Klinik ve radyolojik tam remisyon	Khurana et al. (2019) (39)

AKT: Protein kinaz B, Caco-2: insan kolon kanseri hücre hattı, DCI: D-Chiro İnositol, E: Erkek, EpCam: Epitelyal hücre adezyon molekülü, I-Cam1: Hücreler arası adezyon molekülü, IL-6: İnterlökin-6, IP6: İnositol heksafosfat, ITPP: İnositol-trispirofosfat, K: Kadın, MI: Miyo-inositol, MMP: Matris metalloproteinazlar, mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi, PI3K: Fosfotidil inositol 3 kinaz, p21: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü

İnositol ve Meme Kanseri:

İnsan çalışmaları, IP6 ve MI'nın meme kanseri tedavisinde potansiyel olarak pozitif bir rol oynadığını göstermektedir (23,24). Bacic et al. (23) tarafından yapılan bir çalışmada, invaziv duktal meme kanserinin kemoterapi ile tedavisinde, IP6 + inositol takviyesinin, kontrollere kıyasla daha az yan etki, daha iyi yaşam kalitesi ve daha iyi fonksiyonel durum sağladığı bildirilmiştir. IP6+inositol ile desteklenen hastalarda, kemoterapiden sonraki lökosit ve trombosit sayımlarında daha küçük düşüşler olduğu kaydedilmiştir. Bu bulgu, kemoterapiyi azaltmak veya

kesmek için yaygın bir komplikasyon olan nötropeniye azaltmada önemli kabul edilmiştir (25). Proietti et al. (24) tarafından yapılan bir pilot çalışmada, 76 kadında lumpektomiden sonra memeye günde bir kez topikal olarak uygulanan 200 mg IP6'nın daha az yan etki, daha az ertelenmiş kemoterapi döngüsü, daha iyi yaşam kalitesi ve daha iyi fonksiyonel iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. MI'nın, meme kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilen, dens meme gibi diğer meme durumlarının tedavisinde de muhtemel bir terapötik seçenek olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (26,27). MI, genç kadınlarda yaygın

bir bulgu olan ve kansere dönüşme riski düşük olan meme fibroadenomlarının tedavisinde olumlu bir etkiye sahip gibi görünmektedir (27). Günümüzde asemptomatik fibroadenomlar için herhangi bir önleyici tedavi uygulanmamakta, klinik semptomlara ya da fibroadenomun boyutuna göre müdahalede bulunmaktadır (28). Pasta et al. (27) altı ay boyunca günde iki kez verilen; 50 mg bosvellik asit, 175 mg betain, 2.1 g B6 vitamini, 300 mcg folik asit, 2.1 mg B2 vitamini, 3 mcg B12 vitamini, 100 mg N-asetilsistein ve 200 mg MI'dan oluşan takviyenin, plaseboya göre fibroadenom medyan hacminde önemli bir azalma sağladığını göstermiş ve çalışma sırasında hiçbir yan etki görülmediğini belirtmişlerdir. Amabile et al.'un (29) çalışmasında, meme kanseri nedeniyle cerrahi müdahale geçiren ve kemoterapi alan hastalara, oral MI ve topikal IP6 uygulanmasının, hastaların lokal semptomları ve yaşam kaliteleri ile ilgili semptomları iyileştirdiği bildirilmiştir. Kore'de yapılan bir çalışmada da CI'nın meme kanseri hücre hattına olan etkileri in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmiştir. CI'nın hücre proliferasyonunda ve migrasyonunda anlamlı düşüşler sağladığı kaydedilmiştir (30).

İnositol ve Kolon Kanseri:

İnositoller ve kolon kanseri ile ilgili son on yıllık verilerin ve klinik uygulamaların incelendiği bir çalışmaya göre, IP6 ve MI takviyesinin hem kanseri önlemede hem de kanser tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (4). Malgorzata et al.'un (31) insan kolon kanseri hücre hattında (Caco-2) gerçekleştirdikleri çalışmada, IP6'nın tümör baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin, AKT/mTOR sinyal yolunun inhibisyonu, p70S6K kinaz miktarının azalması, siklin bağımlı kinaz inhibitörü (p21) ekspresyonunun artışı ve kaspaz-3 aktivitesinin artışı ile gerçekleştiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde IP6 ve inositol takviyesinin, metastaz için önemli olan proteinlerin, enzimlerin ve faktörlerin ekspresyonunu azaltabileceği belirtilmiştir (31,32). Liu et al. (33) kolorektal kanser hücre hattında IP6'nın, PI3K/Akt yolunun inhibisyonu, integrin

ekspresyonunun azalması ve kaspaz-9 aktivitesinin artışı yollarıyla tümör hücrelerinin gelişimini inhibe ettiğini, apoptozu indüklediğini göstermiştir. Schröterova et al. (32) bu mekanizmalara ek olarak, IP6'nın; matriks metalloproteinazlar (MMP-2 ve MMP-9), hücreler arası adezyon molekülü (I-Cam1), epitelyal hücre adezyon molekülü (Epcam) ve nöral kaderin düzeylerini azaltarak, kolorektal kanser hücre migrasyonunu önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir (32). İnflamatuvar bağırsak hastalığı da kolorektal kanser riskini önemli ölçüde artırdığı için inositolün bu duruma olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, inositol ve fosfatlarının kanser önleyici etki gösterdiği bulunmuştur (34).

İnositol ve Diğer Kanser Türleri:

Diğer kanser türleri ile inositol ve türevleri arasındaki ilişkileri inceleyen son yıllardaki çalışmalar incelendiğinde Schneider et al.'un (35) 2021 yılında yayınladığı, inositol-trispirofosfatın (ITPP) hepatopankreato-biliyer neoplazmına etkisi ile ilgili Faz 1b klinik çalışması görülmektedir. Karaciğer, pankreas ve safra yollarında rezeksiyon uygulanamayan primer ve sekonder tümörleri olan 28 hasta ile yürütülen çalışmada, hastalara üç hafta boyunca toplamda dokuz kez 8 saatlik ITPP infüzyonu verilmiştir. ITPP uygulamasından 5-10 gün sonra da kemoterapi tedavisi başlanmıştır. Tolere edilen maksimum ITPP dozunun 12g/m² olduğu belirlenmiş ve yan etki olarak çok az müdahale gerektiren ya da hiç müdahale gerektirmeyen hiperkalsemi bildirilmiştir. ITPP'den hemen sonra hastaların %60'ında anjiyojenik belirteçlerde düşüşler kaydedilmiştir. Yanıtların, kemoterapi sonrası artan sağ kalım ile anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Aynı yıl Liao et al. (36) IP6'nın hepatokarsinoma hücre hattına antiproliferatif ve antimigratif etkilerini in vitro ve in vivo olarak göstermiştir. IP6'nın kemoterapiye sinerjik etki gösterdiği eklenerek, bu etkilerin Wnt/β-katenin sinyalinin inhibisyonu ile gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Ren et al. (37) IP6 ile tedavinin osteosarkom üzerinde olumlu etkileri olabileceğini

göstermiştir. IP6'nın insan osteosarkom hücre hatlarında (K7M2 ve MG63.3) hücre büyümesini ve çoğalma hızını engelleyebildiği belirtilmiştir. Aynı zamanda IP6 tedavisinin, osteosarkoma metastaz modeli oluşturulan farelerde, hayatta kalma oranını artırdığı da eklenmiştir. İlgili etkilerin hücre sel glikolizde azalma ve PI3K/Akt sinyalinin down regülasyonu ile gerçekleştiği bildirilmiştir. IP6'nın kanser tedavisinde adjuvan etkisinin incelendiği, medulloblastoma hücre modeli bir çalışmada, hem in vitro hem de in vivo modellerde, IP6'nın tedavi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (38). Bir vaka sunumu, 4. seviye melanomu olan hastaya uygulanan 8 g/gün IP6 ve 2.2 g/gün MI tedavisinin klinik ve radyolojik tam remisyona sağladığını ve remisyona süresinin üç yıl boyunca devam ettiğini belirtmiştir. Bu süre zarfında subjektif veya objektif herhangi bir yan etki gerçekleşmediği ifade edilmiştir (39).

Miyositol ve IP6 ile benzer şekilde, ITPP'nin de damar normalizasyonunu sağlama ve mikro çevre oksijen miktarını artırma gibi etkiler ile tümör azaltıcı özellikler sergilediği gösterilmiştir (5). Radyasyon tedavisinin etkinliğini artırmak üzere adjuvan olarak uygulanan ITPP'nin, yakın zamanda yapılan bir çalışmada olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilerek, ITPP'nin ilgili tümör azaltıcı etkileri desteklenmiştir (40).

İnositolün kanser türleri üzerine olan tüm bu etkileri için belirlenen olası mekanizmalar; hücre döngü kontrolü ve apoptoz, PI3K/Akt yolunun inhibisyonu, epitelial-mezenkimal-geçiş inhibisyonu aracılığıyla gerçekleşen invazivlik ve motilitenin engellenmesi, Wnt/ β -katenin yolunun down-regülasyonu aracılığıyla prostaglandin E2 (PGE2), nükleer transkripsiyon faktörü (NF-kB) ve siklooksijenaz 2 (COX2) antiinflamatuvar moleküllerin azalması, insülin direnci ile ilişkili insülin büyüme faktörü (IGF-1) artışının önlenmesi, MI'nın orta, IP6'nın güçlü düzeyde antioksidan aktivite göstermesi, bağışıklık sistemi üzerinden doğal öldürücü hücrelerin

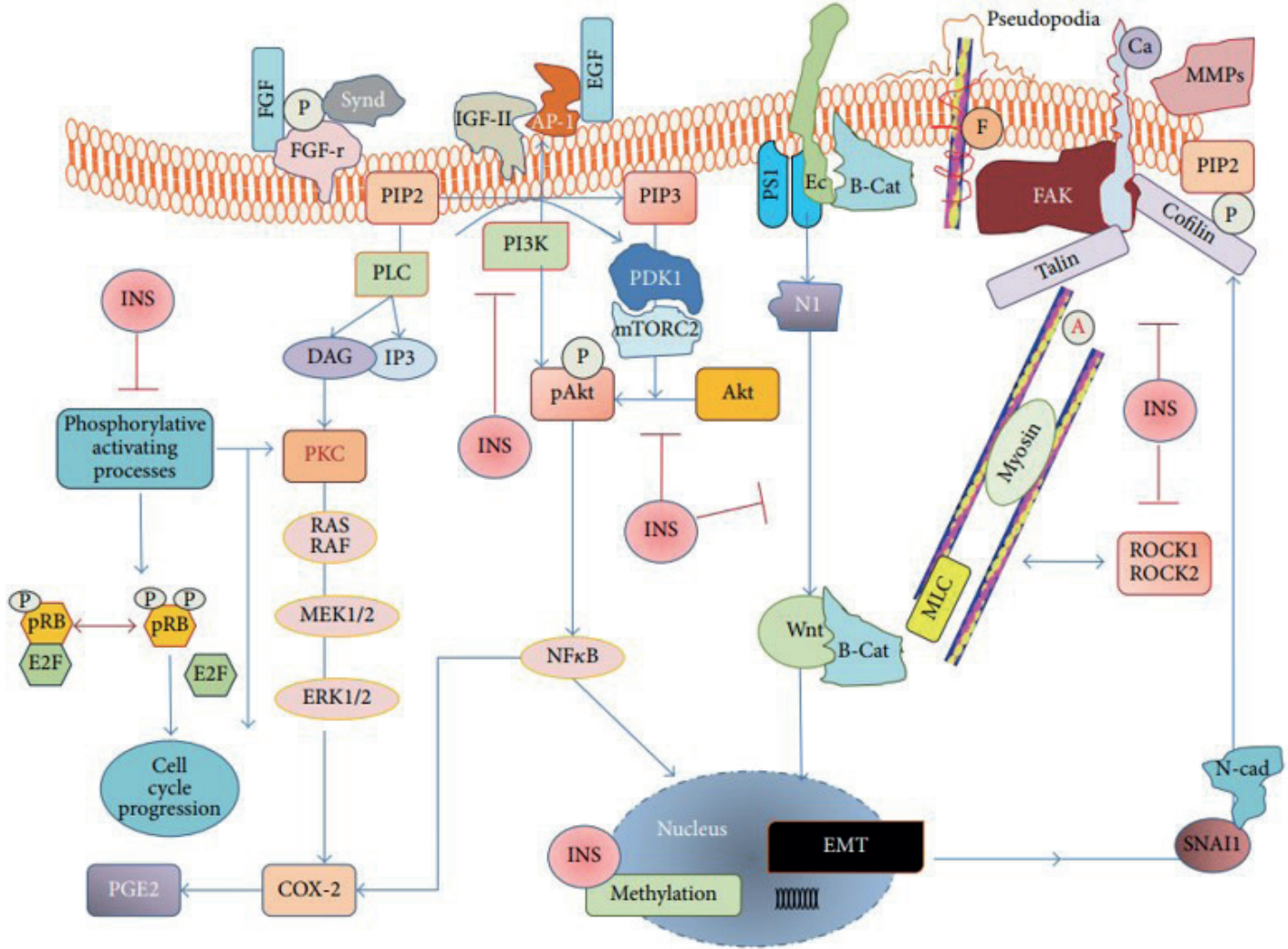
aktivitelerinin artırılması, epigenetik mekanizmalar ve sinerjik etkiler olarak özetlenebilir (Şekil 2) (3).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanserin önlenmesi ve tedavisinde güvenli kemopreventif ajanların deneysel ve klinik araştırmaları son yıllarda giderek artmaktadır. İnositolün gelecekte hem bir antitümör ajanı olarak hem de diğer tedavilerin yan etkilerini azaltmaya yardımcı bir adjuvan olarak kanser tedavisinin unsurlarından biri haline gelebileceğine dair deneysel ve klinik kanıtlar artmaktadır. İnositolün antineoplastik özellikleri, hücre sel döngülerden epigenetik mekanizmalara kadar oldukça geniş kapsamlı görünmektedir. Bununla birlikte mevcut çalışmalarda çeşitli ve yüksek dozlarda inositol takviyelerinin etkisi incelenmiş olup, bireylerin diyetle inositol alımları değerlendirilmemiştir. Günlük gereksinimi belirlenmediğinden, bu etkilerin yeterli ve dengeli bir diyet ile ne ölçüde sağlandığı bilinmemektedir. Bununla birlikte gelecekteki çalışmalarda, diyet ile alınan inositolün kanser ile olan ilişkisi ve artan diyet inositol alımının kanser tedavisinde sinerjik etki oluşturup oluşturmayacağı yakından incelenmelidir. Var olan kanıtlar daha çok deneysel çalışmalara dayandığından, farklı inositol türleri ve kombinasyonlarının hem kemoprevensiyonda hem de kanser tedavisindeki potansiyelini tam olarak anlamak için daha fazla ve büyük ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: EU, AA; İlgili literatürün taranması: EU; Makale taslağının oluşturulması: EU; İçerik için eleştirel gözden geçirme: AA; Yayınlanacak versiyonun son onayı: EU, AA. • **Study design:** EU, AA; **Literature review:** EU; **Draft preparation:** EU; **Critical review for content:** AA; **Final approval of the version to be published:** EU, AA.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*



Şekil 2. Kanser hücrelerinde inositol etki mekanizmaları (3).

(β -cat: β -katenin, DAG: Diaçilgliserol, Ec: E-katerin, EMT: Epitelyal Mezenkimal Geçiş, F: Fascin, FAK: Fokal Adezyon Kinaz, IGF-2: İnsülin Büyüme Faktörü 2, INS: Miyo inositol ve inositol heksafosfat dahil olmak üzere inositoller, IP3: İnositol trispirofosfat, MLC: Miyosin Hafif Zincir, MMPs: Metalloproteinazlar, N-cad: N-katerin, PIP2: Fosfatidilinositol-4,5-bifosfonat, PLC: Fosfolipaz-C, PS1: Presenilin 1, Synd: Sindekan, Mavi ok: Destekleyici etki, Kırmızı Çizgi: İnhibitör etki)

KAYNAKLAR

- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. World cancer report. Feb 4, 2020. Available at: <https://publications.iarc.fr/586> Accessed December 24, 2023.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008;25:2097-2116.
- Bizzarri M, Dinicola S, Bevilacqua A, Cucina A. Broad spectrum anticancer activity of myo-inositol and inositol hexakisphosphate. *Int J Endocrinol [Internet].* 2016 Oct [cited 2023 Dec 24];5616807:1-14.
- Vucenik I, Druzijanic A, Druzijanic N. Inositol hexaphosphate (IP6) and colon cancer: From concepts and first experiments to clinical application. *Molecules.* 2020;25:5931-43.
- Okninska M, Mackiewicz U, Zajda K, Kieda C and Maczewski M. New potential treatment for cardiovascular disease through modulation of hemoglobin oxygen binding curve: Myo-inositol trispyrophosphate (ITPP), from cancer to cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2022 Aug [cited 2023 Dec 24];154(113544):1-8.
- Siracusa L, Napoli E and Ruberto G. Novel chemical and biological insights of inositol derivatives in mediterranean plants. *Molecules.* 2022;27:1525-43.

7. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(5):575-81.
8. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:563-97.
9. Wisniewski K, Jozwik M, Wojtkiewicz J. Cancer prevention by natural products introduced into the diet-selected cyclitols. *Int J Mol Sci [Internet].* 2020 Nov [cited 2023 Dec 24];21(23):8988. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256104/> doi: 10.3390/ijms21238988.
10. Hegsted DM, Hayes KC, Gallagher A, Hanford H. Inositol deficiency: An intestinal lipodystrophy in the gerbil. *J Nutr.* 1973;103:302-7.
11. Chen Q, Shen L and Li S. Emerging role of inositol monophosphatase in cancer. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2023 May [cited 2023 Dec 24];161:114442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841024/> doi: 10.1016/j.biopha.2023.114442
12. Berikten D, Kıvanç M. Fitazlar: Çevreye etkisi, beslenme ve biyoteknolojideki önemi. *Akademik Gıda.* 2018;16(1):109-19.
13. Parthasarathy LK, Seelan RS, Tobias C, Casanova MF, Parthasarathy RN. Mammalian inositol 3-phosphate synthase: Its role in the biosynthesis of brain inositol and its clinical use as a psychoactive agent. *Subcell Biochem.* 2006;39:293-314.
14. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. 3. bs. Ankara: Hatiboğlu Yayınları;2011.
15. Lam S. A phase I study of myo-inositol for lung cancer chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2006;15(8):1526-31.
16. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314-20.
17. Hernandez MI, Picconi O, Laganà AS, Costabile L, Unfer V. A multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(8):3316-24.
18. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Takviye Edici Gıdalar ve Kısıtlı Maddeler Listesi. Dec 28, 2023. Available at: https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf Accessed January 10, 2024.
19. Nordio M, Espinola MSB, Bilotta G, Capoccia E and Oliva MM. Long-lasting therapies with high doses of d-chiro-inositol: the downside. *J Clin Med [Internet].* 2023 Jan [cited 2023 Dec 24];12(1):390. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36615188/> doi: 10.3390/jcm12010390.
20. Lepore E, Lauletta R, Bianchini M, Mormando M, Di Lorenzo C, Unfer V. Inositols depletion and resistance: principal mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci [Internet].* 2021 Jun [cited 2023 Dec 24];22(13):6796. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202683/> doi: 10.3390/ijms22136796.
21. Han W, Gills JJ, Memmott RM, Lam S, Dennis PA. The chemo-preventive agent myo-inositol inhibits akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(4):370-6.
22. Lam S, Mandrekar SJ, Gesthalter Y, Ziegler KLA, Seisler DK, Midthun DE, et al. A randomized phase IIb trial of myo inositol in smokers with bronchial dysplasia. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(12):906-14.
23. Bacic I, Druzijanic N, Karlo R, Skific I, Jagic S. Efficacy of IP6 inositol in the treatment of breast cancer patients receiving chemotherapy: prospective, randomized, pilot clinical study. *J Exp Clin Cancer Res [Internet].* 2010 Feb [cited 2023 Dec 24];29(1):12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152024/> doi: 10.1186/1756-9966-29-12.
24. Proietti S, Pasta V, Cucina A, Aragona C, Palombi E, Vucenik I, et al. Inositol hexaphosphate (InsP6) as an effective topical treatment for patients receiving adjuvant chemotherapy after breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):43-50.
25. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90(3):190-9.
26. Pasta V, Gullo G, Giuliani A, Harrath AH, Alwasel SH, Tartaglia F, et al. An association of boswellia, betaine and myo-inositol (Eumastós) in the treatment of mammographic breast density: a randomized, double-blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(22):4419-26.
27. Pasta V, Dinicola S, Giuliani A, Harrath AH, Alwasel SH, Tartaglia F, et al. A randomized pilot study of inositol in association with betaine and boswellia in the management of mastalgia and benign breast lump in premenopausal women. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10:37-43.
28. Cerrato F, Labow B. Diagnosis and management of fibroadenomas in the adolescent breast. *Semin Plast Surg.* 2013;27(1):23-5.
29. Amabile MI, De Luca A, Tripodi D, D'Alberti E, Melcarne R, Imbimbo G, et al. Effects of inositol hexaphosphate and myo inositol administration in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *J Pers Med.* 2021;11(8):756.

30. Kim YS, Park JS, Kim MJ, Hwang BY, Lee CK and Son SK. Inhibitory effect of d-chiro inositol on both growth and recurrence of breast tumor from MDA-MB-231 cancer cells. *Natural Product Sciences*. 2017;23(1):35-9.
31. Małgorzata K, Joanna W, Katarzyna J, Monika PS, Dariusz K, Ludmiła W. Inositol hexaphosphate inhibits proliferation and induces apoptosis of colon cancer cells by suppressing the AKT/mTOR signaling pathway. *Molecules*. 2017;22(10):1657.
32. Schröterová L, Ježková A, Rudolf E, Caltová K, Králová V, Hanušová, V. Inositol hexaphosphate limits the migration and the invasiveness of colorectal carcinoma cells in vitro. *Int J Oncol*. 2018;53(4):1625-32.
33. Liu G, Song Y, Cui L, Wen Z, Lu X. Inositol hexaphosphate suppresses growth and induces apoptosis in HT-29 colorectal cancer cells in culture: PI3K/Akt pathway as a potential target. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1402-10.
34. Weinberg SE, Sun LY, Yang AL, Liao J, Yang GY. Overview of inositol and inositol phosphates on chemoprevention of colitis-induced carcinogenesis. *Molecules*. 2020;26(1):31.
35. Schneider MA, Linecker M, Fritsch R, Muehlematter UJ, Stocker D and Pestalozzi B, et al. Phase Ib dose-escalation study of the hypoxia-modifier myo-inositol trispyrophosphate in patients with hepatopancreatobiliary tumors. *Nat Commun*. 2021;12(1):3807.
36. Liao X, Zhang Y, Xu B, Ali A, Liu X and Jia Q. Inositol hexaphosphate sensitizes hepatocellular carcinoma to oxaliplatin relating inhibition of CCN2-LRP6- β -catenin-ABCG1 signaling pathway. *J Cancer*. 2021;12(20):6071-80.
37. Ren L, Hong ES, Mendoza A, Issaq S, Hoang CT, Lizardo M, et al. Metabolomics uncovers a link between inositol metabolism and osteosarcoma metastasis. *Oncotarget*. 2017;8(24):38541-53.
38. Badodi S, Pomella N, Zhang X, Rosser G, Whittingham J, Niklison-Chirou MV, et al. Inositol treatment inhibits medulloblastoma through suppression of epigenetic-driven metabolic adaptation. *Nat Commun*. 2021;12(1):2148.
39. Khurana S, Baldeo C, Joseph RW. Inositol hexaphosphate plus inositol induced complete remission in stage IV melanoma. *Melanoma Res*. 2019;29(3):322-4.
40. Grgic I, Tschanz F, Borgeaud N, Gupta A, Clavien PA, Guckenberger M, et al. Tumor oxygenation by myo-inositol trispyrophosphate enhances radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(4):1222-33.