

Kanser Tedavisinde Teofilin

Tanseli Efeoğlu Gönllüğü*, Uğur Gönllüğü**

ÖZET

Teofilin, obstrüktif havayolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içinde siklik AMP 'nin yıkılmasını önler. Teofilinin olası faydalı etkileri bronş düz kas gevşemesi, artmış mukosilyer transport, pulmoner hipertansiyonda azalma, diyafragma kasılma gücünde artış ve ventilasyonun santral uyarılmasıdır. Diğer yandan teofilin, insan meme kanseri hücrelerinde zamana ve konsantrasyona bağımlı olarak DNA sentezini azaltır. Teofiline maruz kalmış melanom hücreleri laminin veya tip IV kollagene daha düşük adezyon gösterir. Dolayısıyla teofilin melanom hücrelerinin sadece çoğalmasını değil aynı zamanda metastaz yapma yeteneklerini de baskılama potansiyeline sahiptir. Bu ilaç endotel hücre çoğalmasını engelleyerek neovaskülarizasyonu önler. Teofilinin diğer sitotoksik ilaçlarla kombine edilmesi akciğer kanseri olgularında kemoterapi için gereken etkili dozlarda azalma sağlayabilir. İlacın sispaltine bağımlı nefrotoksisite sürecinde koruyucu etkileri olabilir. Ancak bu ilaç küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerini inhibe ederken akciğer adenokarsinomu hücrelerini aktive edebilir. Teofilinin her bir akciğer kanseri üzerindeki gerçek etkisinin ortaya çıkması için geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Neoplazmları; Teofilin; Siklik AMP

Theophylline in the Treatment of Cancer

SUMMARY

Theophylline is a drug used for the treatment of obstructive airway diseases. It inhibits the enzyme phosphodiesterase, thereby preventing the intracellular break-down of cyclic AMP. Potentially beneficial therapeutic effects of theophylline include bronchial smooth-muscle relaxation, enhanced mucociliary transport, decrease in pulmonary hypertension, improved diaphragmatic contractility, and central stimulation of ventilation. On the other hand, theophylline evokes a concentration- and time-dependent decrease in DNA synthesis in human breast cancer cells. Theophylline-treated melanoma cells exhibit low adhesion to laminin/collagen type IV. Consequently, theophylline possesses the capacity to inhibit not only cell proliferation, but also the metastatic behaviour of melanoma cells. This drug prevents neovascularization of the tumor by blocking endothelial cell proliferation. The combination of theophylline with cytotoxic drugs may permit a reduction in the effective dose needed in chemotherapy treatment of lung cancer patients. It has also a prophylactic effect on the nephrotoxicity due to cisplatin. However, this drug may inhibit small cell lung cancer cells but stimulate pulmonary adenocarcinoma cells. It is necessary to perform large, prospective studies for the exact role of theophylline on each type of lung cancer.

Key Words: Pulmonary Neoplasms, Theophylline, Cyclic AMP

* Sultan I. İzzettin Keykavus Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği / Sivas

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A. D. / Sivas



GİRİŞ

Soframızda uzun yıllardır kullandığımız çayların kanser gelişimini azaltıp azaltmadıkları konusunda literatürde çelişkili yayınlar vardır. Tütünün içinde bulunan bazı karsinojenlerce tetiklenen kanser oluşum sürecini yeşil çayın azalttığı, bu etkinlikte yeşil çayın içinde bulunan antioksidanlar, kafein veya polifenolik bileşiklerin sorumlu olduğu sanılmaktadır (1). Diğer yandan ülkemizde de yeşil çaydan daha sık kullanılan siyah çayda da kafein ve antioksidanlar bulunmaktadır. İki yıl boyunca takip edilen farelerde hem yeşil çayın hem de siyah çayın akciğer kanseri gelişimini azaltıcı bir etki gösterdiği bildirilmiştir (1). Teofilin ve kafein içeren besinlerle günlük hayatta sıkça temasa geldiğimiz gibi göğüs hastalıkları uzmanlığı alanında da teofilini sıkça kullanmaktayız. Bu derlemenin yazılmasının amacı meslektaşlarımızın dikkatini güncel bir konu olan teofilinin anti-kanser etkisine çekmektir.

Ksantin türevleri olan kafein ve teofilin siklik AMP (cAMP) fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir (2). Normal bir hücrenin malign transformasyon süreci kabaca inisiyasyon ve promosyon olmak üzere iki aşamadan oluşur. İnisiyasyon, hücrede tamiri imkansız DNA hasarı oluşmasına karşın hücrenin apoptozis adı verilen programlanmış hücre ölümüne gidemediği bir durumdur. Hücrede DNA hasarı olduğunda hücre ya bunu tamir eder ya ölümü seçer yada hücreyel döngüsünü durdurur. Hücreyel döngü, sırasıyla G0, G1, S, G2, M fazlarından oluşmaktadır. Bu dönemlerin arasında hücre her şeyin yolunda olup olmadığını kontrol eder ve uygunsa o zaman bir sonraki döneme geçer. En önemli aşama G1'den S'ye geçiştir. Çünkü hücre DNA'yı sentezlemeden önce DNA'nın bütünlüğü sağlanmalıdır. Bu sağlanmadan S dönemine geçerse kontrolsüz hücre büyümesi ortaya çıkar. Mesela iyonizan radyasyon G1'den S fazına veya G2'den M fazına geçişi durdurmaktadır (3). Promosyon ise hasarlı DNA'ya sahip hücrenin kontrolsüz büyümeye teşvik edilmesini ifade etmektedir. Kafeinin farede meme tümörlerinin hem inisiyasyon hem de promosyon süreçlerini engelleyebileceği bildirilmiştir (4). Kafein, epidermal büyüme faktörünün tetiklediği malign transformasyon sürecini engellemekte, tümör hücrelerinin

iyonizan radyasyon ve sitostatik ilaçlara duyarlılığını arttırmaktadır (5).

Teofilinin anti-kanser etkinliğinde değişik mekanizmaların rol alması mümkündür. Deney hayvanlarındaki bir melanom modelinde teofilinin tümör hacmini azalttığı ve anjiyogenezis sürecini anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir (6). Teofilin, melanom hücrelerinin çoğalmalarını baskılamakta, tip IV kollagen laminin'e bağlanma yeteneğini düşürdüğünden tümörün invazyon ve metastaz potansiyelini de azaltmaktadır (7) Teofilin, hücre iskeletini oluşturan mikrotübül ağının özgün bileşenlerini fosforile ederek sitoskeletonu yeniden yapılandırır ve kanser hücrelerinin hareket yeteneğini değiştirir (8,9). Teofilin, insan meme kanseri hücrelerinde hem DNA hem protein sentezini azaltmakta (10) hem de reaktif oksijen metabolitlerinin sentezini harekete geçirmektedir (11).

Kafein ve teofilin gibi ksantin türevleri, insan vücudunda sitokrom P450 enzim sisteminde metabolize edilmektedir. Bu enzim sistemindeki çeşitlilik nedeniyle insanlar arasında ksantin türevlerinin metabolizma hızı farklı olmaktadır. Bir çalışmada sitokrom P450'nin 2A6 alt tipinin aktivitesi arttıkça kafeinin metabolize edilme hızı artmakta ve belki de kafeinin koruyucu etkisi azaldığından bu kişilerde kolorektal kanser riski artmaktadır (12).

Deneyisel çalışmalarda anti-kanser etkinlik bildirilen teofilinin rutinde kullanılan terapötik serum düzeylerindeki etkinliği de araştırılmıştır. Teofilin 20-25 mikrogram/ml konsantrasyonda insan over, prostat ve akciğer kanseri hücrelerinde düşük oranda apoptozis yapmış iken daha düşük konsantrasyonlarda gemsitabin ve sisplatin adlı ajanların apoptozis yapıcı etkilerini arttırmıştır. Teofilin, aynı apoptozis düzeyi için bu sitostatiklerin dozlarının 2-3 kat azaltılmasına olanak sağlamıştır. Teofilinin apoptozis teşvik edici etkisinde cAMP 'nin rolünün olduğu düşünülmektedir. Çünkü cAMP artışı bir sağkalım faktörü olan Bcl-2 'nin ve apoptozisi harekete geçiren P53 gen ürününü bloke eden MDM2 'nin sitoplazmadaki düzeylerini düşürmektedir (8,13). Teofilin yukarıda tanımlanan kanserler dışında kronik lenfositik lösemi hücrelerinde de apoptozisi tetiklemektedir (14).

Teofilinin anti-kanser etkinliğinde siklik AMP 'nin rolü

Sitoplazmada cAMP artışı bazı hücrelerin (normal B lenfosit, B hücreli kronik lenfositik lösemi hücreleri, timosit, insan meme kanseri hücreleri) ölümünü tetiklerken bazı hücrelerin (nötrofil lökosit, hepatosit, beyincikteki nöronlar) ise ölümünü engellemektedir (2). Teofilinin anti-kanser etkinliğinde artmış intrasellüler cAMP'nin önemli olduğunu düşündür-en pek çok araştırma vardır. Teofilinin insan meme kanseri hücrelerinde mitozu durdurucu etkisinde (10) ve insan karsinom hücrelerinde apoptozis yapıcı etkisinde (9) ve küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinde DNA sentezini durdurucu (2) etkisinde artmış intrasellüler cAMP sorumlu tutulmuştur. Siklik AMP bunlara ek olarak anjiyojenezis sürecine de etki etmektedir. Anjiyojenezisin gerçekleşebilmesi için damardaki endotel hücrelerinin çoğalıp göç etmeleri gerekmektedir. Siklik AMP 'yi arttıran ajanlar ise bu göçü engellemektedir (15). Yara iyileşmesi ve koroner arter hastalığında anjiyojenezis sürecinin uyarılması, diyabetik retinopati ve kanser progresyonunda ise anjiyojenezis sürecinin baskılanması faydalıdır.

Intrasellüler cAMP'nin artışında tek yol cAMP fosfodiesteraz enzim inhibisyonu değildir, adenilat siklaz aktivatörleri de aynı etkiyi oluşturmaktadırlar (15). Vazoaktif intestinal polipeptid intrasellüler cAMP 'yi arttırarak küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını durdurmaktadır (16). Benzer şekilde kolera toksini de adenilat siklazı aktive ederek küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinin ya çoğalmasını durdurmakta ya da doğrudan apoptozisi tetiklemektedir. Yalnız kolera toksininin bu etkisi sadece yüzeyinde GM1 gangliozidi bulduran kanser hücrelerine iken teofilinin gösterdiği aynı etki yüzey reseptörlerinden bağımsızdır (17).

Akciğer kanserleri adı altında çok değişik sitomorfolojik özellik gösteren kanser tipleri yer almaktadır. Doğal olarak her birinin etiopatogenezinde farklı mekanizmalar yer almaktadır. İnsan büyük hücreli akciğer kanserinin apoptozisini teşvik eden teofilin (18) başka tip akciğer kanserlerine farklı etkiler sergileyebilir. Küçük hücreli akciğer

kanseri hücrelerinin salgıladıkları nöropeptid-ler otokrin bir mekanizmayla önce protein kinaz C'yi sonra Raf-1 kinazı aktiflemekte bu da kanser hücresinin büyüme ve gelişmesini sağlamaktadır (19). Teofilin, cAMP'yi arttırınca protein kinaz A aktiflenmekte bu ise Raf-1 kinaz aktivitesini baskılamaktadır (20). Teofilin Raf-1 kinaz bağımlı tümörlerin gelişimini engelleyebilirken cAMP desteğiyle büyüyen Klara hücre kökenli adenokarsinom-ların gelişimini teşvik edebilir. Çünkü bronşiyollerde bulunan Klara hücrelerinden gelişen adenokarsinomların büyüme sürecinde beta-adrenerjik reseptör aktivasyonunu takiben cAMP artışı ve araşidonik asidin membrandan serbestleşmesi hayati öneme sahiptir (21-23). Diğer yandan teofilin 4 mg/kg intravenöz yükleme ve 0.4 mg/kg idame dozunda kullanıldığında sisplatinin nefrotoksik etkisine karşı koruyucu etkinlik de göstermektedir (24). Bugün için akciğer adenokarsinomlarının gelişiminde beta-adrenerjik uyarının katkısının olduğu bildirilmektedir. Tütünün içinde bulunan ve kemirgenlerde kolayca akciğer adenokarsinomu yapan 4-metil nitrozamin 1-3 piridil-1 bütanon adlı bileşiğin beta-adrenerjik reseptörlere güçlü bir afinite gösterdiği de bilinmektedir (25).

Sonuç olarak teofilin anti-kanser etkinliğinin bize net ne getireceğini gelecekte yapılacak geniş prospektif çalışmalar gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Chung FL. The prevention of lung cancer induced by a tobacco-specific carcinogen in rodents by green and black Tea. Proc Soc Exp Biol Med, 1999; 220: 244-248.
2. Shafer SH, Phelps SH, Williams CL. Reduced DNA synthesis and cell viability in small cell lung carcinoma by treatment with cyclic AMP phosphodiesterase inhibitors. Biochem Pharmacol, 1998; 56: 1229-1236.
3. Valenzuela MT, Mateos S, Ruiz de Almodovar JM, McMillan TJ. Variation in sensitizing effect of caffeine in human tumour cell lines after gamma-irradiation. Radiother Oncol, 2000; 54: 261-271.
4. VanderPloeg LC, Wolfrom DM, Welsch CW. Influence of caffeine on development of benign and carcinomatous mammary gland tumors in female rats treated with the



carcinogens 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and N-methyl-N-nitrosourea. *Cancer Res*, 1991; 51: 3399-3404.

5. Nomura M, Ichimatsu D, Moritani S, et al. Inhibition of epidermal growth factor-induced cell transformation and Akt activation by caffeine. *Mol Carcinog*, 2005; 44: 67-76.

6. Menon LG, Ingle AD, Gude RP. Tumor regression of B16F10 melanoma in vivo by prevention of neovascularization: study on theophylline. *Cancer Biother Radiopharm*, 2002; 17: 213-217.

7. Lentini A, Kleinman HK, Mattioli P, et al. Inhibition of melanoma pulmonary metastasis by methylxanthines due to decreased invasion and proliferation. *Melanoma Res*, 1998; 8: 131-137.

8. Hirsh L, Dantes A, Suh BS, et al. Phosphodiesterase inhibitors as anti-cancer drugs. *Biochem Pharmacol*, 2004; 68: 981-988.

9. Caraglia M, Marra M, Giuberti G, et al. Theophylline-induced apoptosis is paralleled by protein kinase A-dependent tissue transglutaminase activation in cancer cells. *J Biochem (Tokyo)*, 2002; 132: 45-52.

10. Slotkin TA, Seidler FJ. Antimitotic and cytotoxic effects of theophylline in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2000; 64: 259-267.

11. Crumpton TL, Seidler FJ, Slotkin TA. Generation of reactive oxygen species by xanthine derivatives in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2001; 66: 143-146.

12. Nowell S, Sweeney C, Hammons G, Kadlubar FF, Lang NP. CYP2A6 activity determined by caffeine phenotyping: association with colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11: 377-383.

13. Merimsky O, Hirsh L, Dantes A, et al. Induction of apoptosis in non-small lung carcinoma cell line (H1299) by combination of anti-asthma drugs with gemcitabine and cisplatin. *Int J Oncol*, 2005; 26: 475-482.

14. Mabed M, Aref S, Fouda M, El-Sharawy S. Chlorambucil plus theophylline vs chlorambucil alone as a front line therapy for B-cell chronic lymphatic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2004; 45: 2029-2035.

15. Netherton SJ, Maurice DH. Vascular endothelial cell cyclic nucleotide phosphodiesterases and regulated cell migration: implications in angiogenesis. *Mol Pharmacol*, 2005; 67: 263-272.

16. Maruno K, Absood A, Said SI. Vasoactive intestinal peptide inhibits human small-cell lung cancer proliferation in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 14373-14378.

17. Kaur G, Viallet J, Laborda J, et al. Growth inhibition by cholera toxin of human lung carcinoma cell lines: Correlation with G_{M1} ganglioside expression. *Cancer Res*, 1992; 52: 3340-3346.

18. Malki AM, Gentry J, Evans SC. Differential effect of selected methylxanthine derivatives on radiosensitization of lung carcinoma cells. *Exp Oncol*, 2006; 28: 16-24.

19. Jull BA, Plummer HK, Schuller HM. Nicotinic receptor-mediated activation by the tobacco-specific nitrosamine NNK of a Raf-1/MAP kinase pathway, resulting in phosphorylation of c-myc in human small cell lung carcinoma cells and pulmonary neuroendocrine cells. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001; 127: 707-717.

20. Shute JK, Tenor H, Church MK, Holgate ST. Theophylline inhibits the release of eosinophil survival cytokines -- is Raf-1 the protein kinase A target? *Clin Exp Allergy*, 1998; 28: 47-52.

21. Schuller H M, Porter B, Riechert A, Walker K, Schmoyer R. Neuroendocrine lung carcinogenesis in hamsters is inhibited by green tea or theophylline while the development of adenocarcinomas is promoted: implications for chemoprevention in smokers *Lung Cancer*, 2004; 45: 11-18.

22. Al-Wadei HA, Takahashi T, Schuller HM. Caffeine stimulates the proliferation of human lung adenocarcinoma cells and small airway epithelial cells via activation of PKA, CREB and ERK1/2. *Oncol Rep*, 2006; 15: 431-435.

23. Schuller HM, Porter B, Riechert A. Beta-adrenergic modulation of NNK-induced lung carcinogenesis in hamsters. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000; 126: 624-630.



24. Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C, et al. Nephroprotection by theophylline in patients with cisplatin chemotherapy: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 452-458.

25. Hussein A, Al-Wadei N, Takahashi T, Schuller HM. Theophylline stimulates cAMP-mediated signaling associated with growth regulation in human cells from pulmonary adenocarcinoma and small airway epithelia. *Int J Oncol*, 2005; 27: 155-160.

Yazışma Adresi

Tanseli EFEOĞLU GÖNLÜGÜR
Sultan 1. İzzettin Keykavus Devlet Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği / Sivas
E-mail: tefeoglu@gmail.com

