



*Araştırma Makalesi / Research Article*

## Asetonla Muamele Edilmiş Docetaxelin PC3 ve PNT1A Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkisi

### *Cytotoxic Effect of Acetone-Treated Docetaxel on PC3 and PNT1A Cells*

Muhammed GÜNGÖREN<sup>1,3,\*</sup>, Ersin KILINÇ<sup>2</sup>, Zübeyde BAYSAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, 47200, Mardin, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi, Diyarbakır Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, 21280, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 21280, Diyarbakır, Türkiye

#### MAKALE BİLGİSİ

##### Makale Tarihi

Alınış, 18 Haziran 2021

Revize, 24 Haziran 2021

Kabul, 25 Haziran 2021

Online Yayınlama, 01 Ekim 2021

##### Anahtar Kelimeler

Docetaxel, MTT testi, Prostat kanseri, Sitotoksikite-doza ilişkisi

#### ARTICLE INFO

##### Article History

Received, 18 June 2021

Revised, 24 June 2021

Accepted, 25 June 2021

Available Online, 01 October 2021

##### Keywords

Docetaxel, MTT assay, Prostate cancer, Cytotoxicity-dose correlation

#### ÖZ

Bu çalışmada, prostat kanserinin tedavisinde önemli bir kemoterapötik ajan olarak kullanılan docetaxelin, insan sağlam prostat hücresi (PNT1A) ve insan kanserli prostat hücresi (PC3) üzerindeki sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Çalışmada ticari docetaxelin saf ve asetonda bekletilmiş formu kullanılmıştır. MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromid] testi kullanılarak 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sonrası yapılan analizlerde farklı docetaxel formlarının kullanımı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ ). Elde edilen bulgular, docetaxel formlarının PC3 ve PNT1A hücreleri üzerinde doza bağımlı sitotoksik etkilerinin varlığını ortaya koymaktadır. Sitotoksik etkinin doza bağımlılığının özellikle ilk 24 saatte oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (PC3 için  $p < 0.05$ , PNT1A için  $p < 0.01$ ). 48. saatte saf docetaxelin PC3 hücresi için IC50 değeri 0.0116  $\mu\text{g/mL}$ , PNT1A hücresi için IC50 değeri 3.5462  $\mu\text{g/mL}$  olarak hesaplanmıştır. Bu değerler docetaxelin PNT1A hücrelerinde, PC3 hücrelerine kıyasla daha düşük olsada, sitotoksik etki oluşturduğunu göstermektedir. Direnç geliştirmiş prostat kanseri hücrelerinde de terapötik etkileri olan docetaxelin ilaç taşıma sistemleri ile beraber kullanılarak sağlam hücrelerdeki hasarının azaltılması uygun bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.

#### ABSTRACT

In this study, the cytotoxic effects of docetaxel, which is used as an important chemotherapeutic agent in the treatment of prostate cancer, on human intact prostate cell (PNT1A) and human cancerous prostate cell (PC3) were investigated. In the study, pure and acetone-soaked form of

#### \*Sorumlu Yazar

**E-posta Adresleri:** [gungoren23@gmail.com](mailto:gungoren23@gmail.com) (Muhammed GÜNGÖREN), [kilincersin@gmail.com](mailto:kilincersin@gmail.com) (Ersin

KILINÇ), [zbaysal@dicle.edu.tr](mailto:zbaysal@dicle.edu.tr) (Zübeyde BAYSAL)

commercial docetaxel was used. It was determined that there was no significant difference between the use of different forms of docetaxel in the analyzes performed after 24, 48 and 72 hours of incubation using the MTT[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide] test ( $p<0.01$ ). It was found that docetaxel forms have dose dependent cytotoxic effects on PC3 and PNT1A cells. It was determined that the dose dependence of the cytotoxic effect was quite high, especially in the first 24 hours ( $p<0.05$  for PC3,  $p<0.01$  for PNT1A). The IC50 value of pure docetaxel for PC3 cell was calculated as 0.0116  $\mu\text{g/mL}$  and for PNT1A cell as 3.5462  $\mu\text{g/mL}$  at 48. h. These values show that docetaxel produces a cytotoxic effect in PNT1A cells, although it is lower than in PC3 cells. Using docetaxel, which has therapeutic effects in resistant prostate cancer cells, together with drug delivery systems is considered as an appropriate approach for reducing the damage in healthy cells.

## 1. GİRİŞ

Bir hastalıklar grubu olan kanser, hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalması ve farklı dokulara yayılarak yeni bölgelerde bu neoplaziyi devam ettirmesi ile karakterize edilen bir vakadır. Bu kontrolsüz çoğalma sonucunda oluşan tümör dokularının gelişimi çok aşamalıdır. Bu süreçte hücre çoğalmasını aktif tutma, hücre çoğalmasını engelleyici sistemlerden kaçınma, tümör hücre ölümlerine karşı koyma, kendini kopyalama ile ölümsüzlüğe ulaşma, anjiyogenez oluşturma ve yayılım sağlama gibi tehlikeli sonuçlar oluşur [1].

Kanser, ekonomik olarak gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir ve kanser insidansı da dünya çapında artmaktadır [2-4]. Sadece 2020 yılında dünya genelinde kadın ve erkeklerde toplam 19 292 789 yeni vaka tahmin edilmiştir. Bu vakaların içerisinde göğüs kanseri 2 261 419 kişiyle birinci, akciğer kanseri 2 206 771 kişiyle ikinci, prostat kanseri 1 414 259 kişiyle üçüncü sırada yer almaktadır. Dünya geneli için insidansı 30,7 olan prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık rastlanan ikinci kanser türüdür [5]. Prostat kanserinin başlangıç noktası ve kaynağı prostat bezidir. Tümör, prostat bezini tamamen kapladıktan sonra, üretra, rektum, mesane, kalça gibi yakın bölgelere metastaz gerçekleştirir. Aniden ivme kazanabilir ve tedavi edilmezse ölümcül olabilir [6]. Prostat bezinin farklı ve birden fazla yerinde eş zamanlı oluşabilen prostat kanseri, gelişme safhasını tamamladıktan sonra aktif olarak büyür ve prostat sınırlarını aşarak yayılma gösterir. Bunun devamında vücuttaki organlarla tedavi edilemez etkileşimlere girer [7]. Kemoterapi, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi bu korkunç hastalıkla mücadelede başlıca yöntemlerdir. Süreçte ilk olarak tümör boyutunu küçültmek için kemoterapi kullanılır, sonrasında cerrahi olarak müdahale edilir ve son olarak radyoterapi uygulanır [8, 9]. Kemoterapi bu sebepten ötürü hastalığın tedavisinde oldukça önemlidir.

Docetaxel (Dtxl) ( $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}$ ; 807.9 g/mol), *Taxus baccata* ağacından elde edilen, taxan grubu yarı sentetik bir alkaloiddir. Prostat, meme, akciğer, mide, yumurtalık, baş ve boyun kanserlerinde sıkça

kullanılan bir antitümör ajanıdır [10, 11]. Prostat kanseri hastalarının önemli bir kısmı, ilk pozitif yanıtta sonra nüks yaşar ve kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) adı verilen ikinci bir aşamaya ilerler. 2010'dan beri, docetaxel CRPC için de diğer tedavi edicilerle kombine edilerek, sıklıkla kullanılmaktadır [12, 13].

İlacın uygulanış şekilleri ve kendi yapısından ileri gelen lokal ve sistemik toksisiteler klinik kullanımının başlıca dezavantajlarıdır [14]. Ayrıca, ilacın karaciğerde ve kanserli hücrelerde yoğun metabolizması, kemoterapötik etkinliğinin azalmasına yol açar [10]. İlacın hızlı eliminasyonundan ötürü, vücuttaki minimum terapötik dozuna ulaşabilmek için yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Son otuz yıldan bu yana yapılan araştırmalar, sitotoksik ajanı dolaşımında tutmak, kanda kontrollü salım ve normal hücrelere daha az etki ile daha seçici dağıtım adına alternatif taşıyıcılar konusunda önemli bir gereklilik ortaya çıkmıştır [15-18].

Bununla birlikte kemoterapik etkinliğin korunmasını desteklemek amacıyla taşınım sistemlerinin sitotoksik özelliklerinin de hücre kültürü düzeyinde araştırılması gerekmektedir. Hücrenin Yaşayabilirliği Testi (MTT) etkili, doğru ve yaygın kullanılan bir spektrofotometrik yöntem olarak uluslararası kabul görmüştür. Hücrenin yaşayabilirliği testi, kullanılan malzemenin sitotoksik olup olmadığını veya hangi dozlarda sitotoksik özellik gösterebileceğini belirlemeye yarayan kantitatif bir testtir.

Bu amaçla çalışmamızda aseton içinde bir süre bekletilmiş ve saf olarak kullanılmış iki ayrı docetaxel örneğini, insan prostat kanseri hücre hatları (PC3) ve insan sağlıklı prostat hücre hatları (PNT1A) hücreleri üzerinde araştırdık. Bu sayede hem asetonun Dtxl üzerindeki etkisini hem de Dtxl'in PC3 ve PNT1A hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini doza ve zamana bağlı olarak inceledik.

## **2. MATERYAL VE METOT**

### **2.1 Reaktifler ve Standartlar**

İnsan prostat kanseri hücre hatları (PC3) ve insan sağlıklı prostat hücre hatları (PNT1A) Amerikan tip kültür koleksiyonundan satın alındı (ATCC, Rockville, MD). Docetaxel, DMEM/F-12, Fetal Bovine Serum (10%-FBS), Streptomycin-Penicillin (1000 U/mL penicillin ve 100 µg/mL streptomycin), RPMI-1640, MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide], fosfat tamponu (PBS, 0.01M), trypan blue, dimetil sülfoksit (DMSO), nutrient broth (NB), Aseton (Ace) ve Trypsin EDTA Sigma-Aldrich (Germany)' den temin edildi. Annexin V-FITC/PI Det. Kit I (556547-BD Pharmingen) BD Bioscience'dan satın alındı (Germany). Tüm kimyasallar analitik saflıkta olup, deneysel aşamalarda ultra saf su kullanıldı.

## 2.2 Kullanılan Cihazlar

Hücreler, New Brunswick Galaxy 170s içerisinde inkübe edildi ve hücre kültürü çalışmaları Telstar-Class II Tip laminar kabinde gerçekleştirildi. Hücrenin yaşayabilirliği testi spektrofotometrik ölçümleri SpektramaxM5 microplate okuyucu ile alındı.

## 2.3 Docetaxel Örneklerinin Hazırlanması

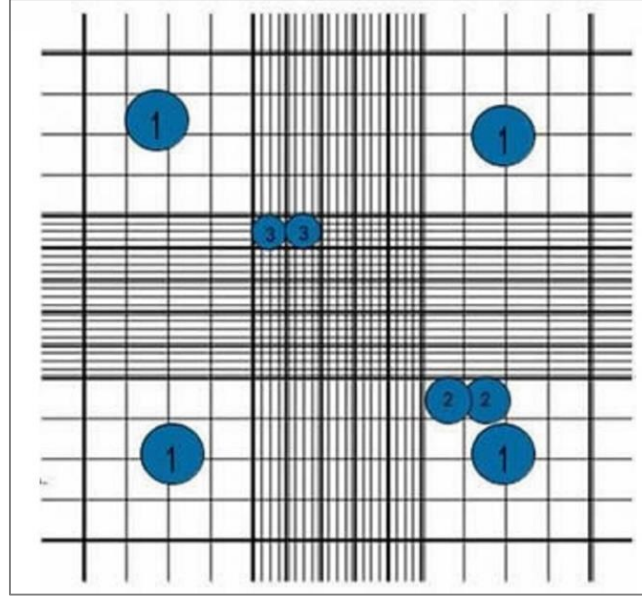
Literatürde docetaxel saf olarak kullanılır ancak asetonda çözünerek kullanılmasına dair örnekler de bulunmaktadır [19]. Bu iki uygulanmanın karşılaştırılması açısından çalışmamızda 24 saat 250 µL aseton içerisinde bekletilip ardından asetonu uçurulmuş (Dtxl.A) ve herhangi bir ön hazırlık yapılmamış (Dtxl) iki farklı docetaxel örneği kullanıldı. Daha sonra DMSO içerisinde 0, 0.5, 1, 2, 2.5, 5, 10 ve 25 µg/mL derişimlerinde numuneler hazırlandı.

## 2.4 Hücre Kültürü Çalışmaları ve Hücre Sayımı

PC3 ve PNT1A hücre hatları, sırasıyla DMEM/F-12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12) ve RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) ortamında kültürlendi. DMEM/F-12 ve RPMI-1640, %5 CO<sub>2</sub> içeren nemli ortam koşullarında 37°C'de inaktive edilmiş fetal sıgır serumu (%10 - FBS) ve streptomisin-penisilin ile desteklenmiştir.

Flasklarda çoğaltılan canlı hücre sayısı yeterli seviyelere geldiğinde hücre ile ilgili deneylere başlandı. Hücreler CO<sub>2</sub> inkübatöründen çıkarıldı ve besiyeri kısmı alındı. Şişe PBS (fosfat tampon, 0.01 M, pH=7.4) ile yıkandı ve ardından Trypsin-EDTA ile hücreler yüzeyden ayrıldı. Sonrasında besiyeri ilavesi yapılan şişelerdeki hücreler tüpe alındı. Sayım için tüpteki hücrelerden 10 µL alınıp 90 µL trypan blue eklendi ve dispers edildi. Oluşan karışımın 10 µL'si ile Neubauer sayım bölmesi kullanılarak prosedüre uygun şekilde sayım yapıldı (Şekil 1). Hücre sayısı, prosedürde yer alan, aşağıdaki formül ile hesaplandı [20].

$$\frac{\text{Hücre sayısı}}{\text{mL}} = \frac{\text{Sayılan hücre sayısı}}{\text{Sayılan kare sayısı}} \times 10000 \times \text{Seyreltme oranı}$$



Şekil 1. Neubauer sayım bölmesi detayı [20]

## 2.5 Hücrenin Yaşayabilirliği Testi

Dtx1.A ve Dtx1'nin sitotoksikite çalışmaları, 24, 48 ve 72. saatlerde MTT testi kullanılarak incelendi [21]. Hücredeki mitokondriyal enzimlerin, çalışma sırasında hücreye eklenen, sarı renkli tetrazolyum boyasını mor renkli formazan kristallerine indüklemesinin ölçümü metodun özet halidir. Yaklaşık 5000 hücre içeren 95 µL süspansiyon, 96 oyuklu plakaya yerleştirildi. 24, 48 ve 72. saatlerde ölçülecek her hücre hattı için toplam 3 plaka hazırlandı. Dtx1.A ve Dtx1 numuneleri 0, 0.5, 1, 2, 2.5, 5, 10 ve 25 µg/mL konsantrasyonlarında hazırlandı ve kuyucuklara 5'er µL eklendi. Plakalar 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub> içinde inkübe edildi.

Plakalardaki hücrelerin ortamı 24, 48 ve 72. saatlerde dikkatlice çıkarıldı ve her bir oyuğa 10 µL MTT (5mg/mL) ilave edildi. Plakalar 37°C'de %5 CO<sub>2</sub> içinde 4 saat inkübe edildikten sonra süpernatant içeriği çıkarıldı ve kuyucuklara 100 µL DMSO ilave edildi. Karanlıkta 15 dakika bekledikten sonra 570 nm'de mikropilaka okuyucu ile absorban değerleri okundu. Elde edilen absorban değerleri ile hücrenin yaşayabilirliği (%) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Hücrenin yaşayabilirliği (\%)} = \frac{\text{Örneğin Absorbansı}}{\text{Kontrolün Absorbansı}} \times 100$$

TT testi 3 tekrarlı çalışılmış ve istatistik değerler IBM SPSS Statistics 26 yazılımı kullanılarak, ANOVA/Tukey ve korelasyon parametrelerinde hesaplanmıştır.

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI

MTT çalışmaları PC3 ve PNT1A hücre hatlarına Dtxl ve Dtxl.A uygulanarak yapıldı. 24, 48 ve 72. saatlerde PC3 ve PNT1A hücre hatları ile yapılmış olan çalışmanın sonucunda 570 nm’de okunan absorbanslar ile hesaplanmış olan hücrenin yaşayabilirliği (%) Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** MTT testi sonucunda elde edilen absorbanslardan hesaplanmış hücre yaşayabilirliği (%) değerleri

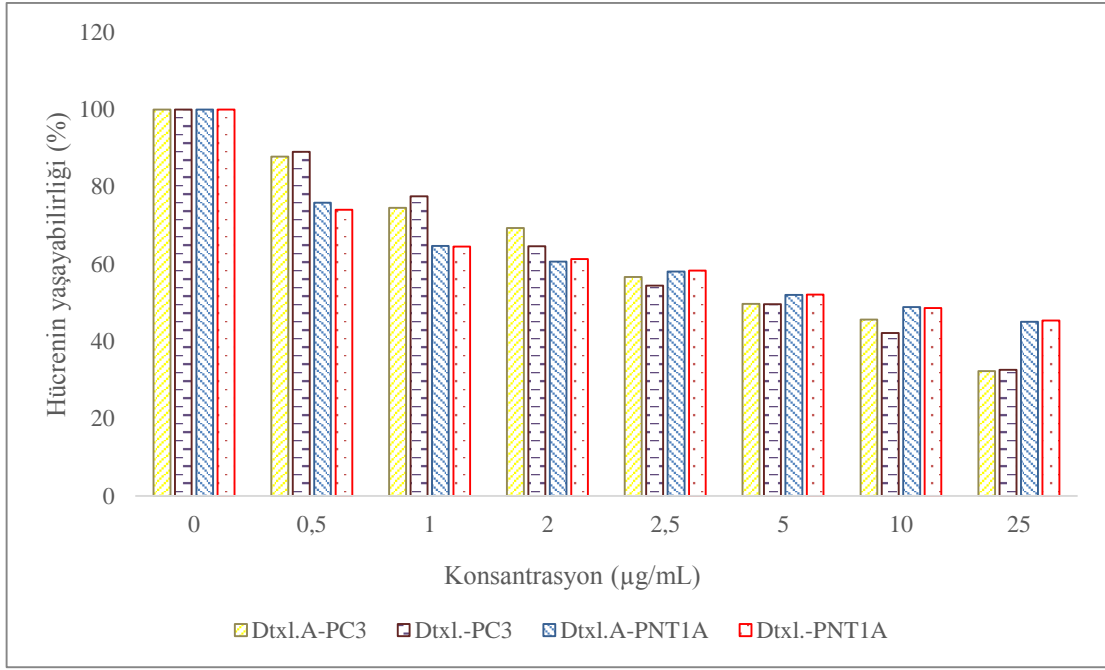
Kons. (µg/mL)	24 saat				48 saat				72 saat			
	Dtxl.A PC3	Dtxl PC3	Dtxl.A PNT	Dtxl PNT	Dtxl.A PC3	Dtxl PC3	Dtxl.A PNT	Dtxl PNT	Dtxl.A PC3	Dtxl PC3	Dtxl.A PNT	Dtxl PNT
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.5	88	89	76	74	41	42	50	51	27	26	38	36
1	75	78	65	65	29	31	46	46	22	24	31	31
2	69	65	61	61	28	25	44	44	20	22	27	29
2.5	57	54	58	58	24	22	42	44	19	21	25	27
5	50	50	52	52	22	21	40	42	19	20	20	21
10	46	42	49	49	20	20	26	23	15	14	13	12
25	32	33	45	45	13	13	13	13	4	3	7	7

\*PNT1A hücresinin adı PNT olarak kısaltılmıştır.

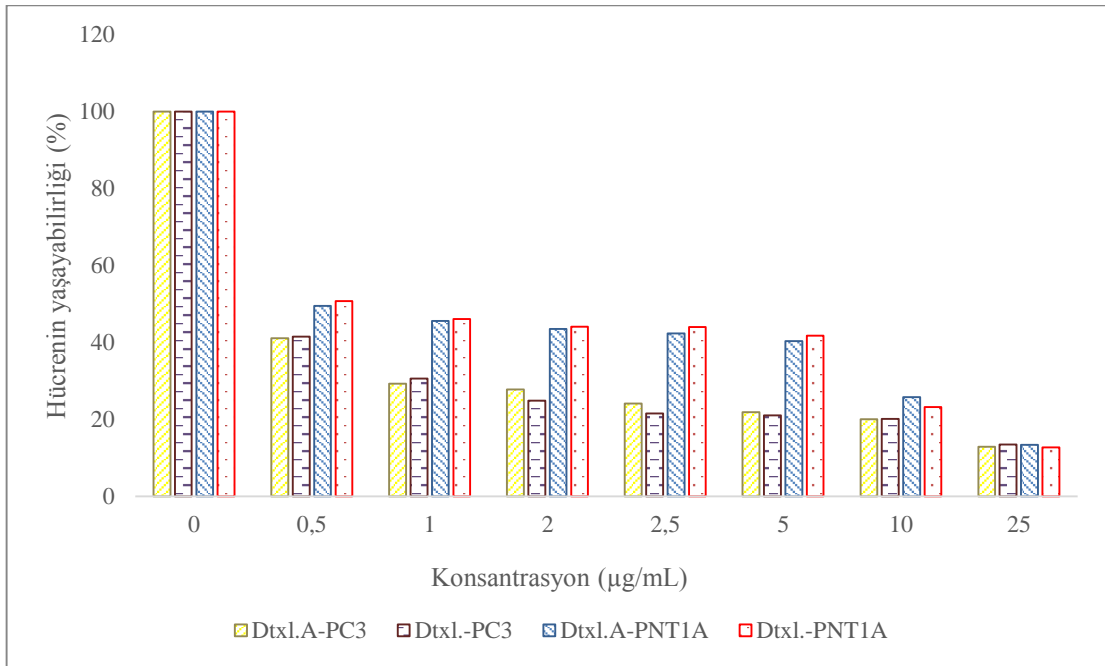
Dtxl ve Dtxl.A formlarının PC3 ve PNT1A hücre hatları üzerindeki hücre yaşayabilirlik yüzdesine etkisinin doza bağımlı olduğu ve 72. saatte en yüksek olduğu (%3) görülmüştür. Hücre yaşayabilirliği değerlerine etkinin en düşük olduğu ölçümler 24. saatte görülmüştür. Bu saatteki en yüksek canlılık %89 değeri ile Dtxl-PC3 kuyucuğunda 0.5 µg/mL derişimde, en düşük canlılık ise %32 değeri ile Dtxl.A-PC3 kuyucuğunda 25 µg/mL derişiminde ölçülmüştür. Hücre yaşayabilirlik yüzdesi, 24. saat uygulanan düşük dozlar dışında, PC3 hücrelerinde genellikle daha düşük görüldü. PC3 ve PNT1A hücrelerine uygulanmış olan Dtxl-A ve Dtxl ilaçlarının derişimine karşı canlı hücre yüzdeleri karşılaştırılarak grafiğe geçirildi (Şekil 2, 3 ve 4).

Trevizan ve ark. [22] yaptıkları çalışmada PC3 hücreindeki 48. saat sitotoksiste ölçümleri sonucunda 5nM üzerindeki Dtxl’in sitotoksik özellik gösterdiğini belirtmiştir ve uygulanan derişim ile birlikte sitotoksitenin de arttığını ortaya koymuştur.

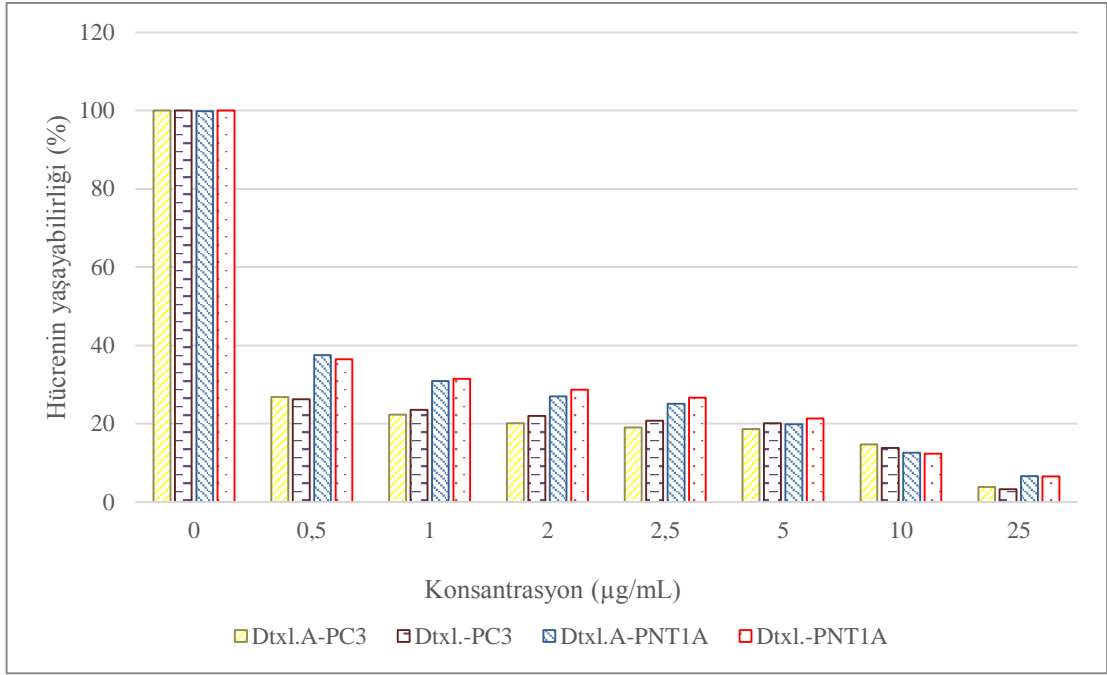
Aynı zaman, derişim ve hücre hattına bakıldığında Dtxl.A ve Dtxl uygulamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p < 0.01$ ). Bu durum, docetaxel uygulamalarında aseton kullanılmasının sonuçları etkilemeyeceğini açık şekilde göstermektedir.



Şekil 2. Dtxl-A ve Dtxl'nin farklı konsantrasyonlarında canlı hücre yüzdelerindeki değişim (24. saat)



Şekil 3. Dtxl-A ve Dtxl'nin farklı konsantrasyonlarında canlı hücre yüzdelerindeki değişim (48. saat)



Şekil 4. Dtxl-A ve Dtxl'nin farklı konsantrasyonlarında canlı hücre yüzdelerindeki değişim (72. saat)

Kemoterapide ilaç derişiminin, terapötik özelliğine etkisi önemlidir. Bu açıdan bulgular değerlendirildiğinde, PC3 hücrelerinde 24 saatlik uygulama sonrasında ( $p < 0.05$ ) PNT1A hücrelerinde ise 24 ve 48 saatlik uygulama sonrasında ( $p < 0.01$ ) hesaplanan hücre canlılığı ile uygulanan ilaç dozları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu anlamlı ilişki, ilacın doz ayarlanması konusunda yardımcı olabilecek bir olgudur.

Diğer yandan, ilaçların 24, 48 ve 72. saatlerdeki etkileri birbiriyle karşılaştırılmış ve sadece PC3 hücre hatları üzerinde 24 ve 72. saatler arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

Ölçülen % canlılık değerlerinin dozlara karşı dağılım grafikleri çizildi ve doğru denklemlerinden IC50 (tümör hücresi proliferasyonunu %50 inhibe etmek için gerekli konsantrasyon değerleri) (Tablo 2) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Doğru denklemi: } y = ax + b \quad ; \quad IC50 = \frac{50 - b}{a}$$

Tablo 2. MTT sonuçları ile elde edilen IC50 değerleri (µg/mL)

	PC3 (IC50)			PNT1-A (IC50)		
	24 s	48 s	72 s	24 s	48 s	72 s
Dtxl.A	12.5929	0.0214	0.0007	15.6621	3.3343	0.0277
Dtxl	12.2100	0.0116	0.0016	15.7665	3.5462	0.0410



Dtx1.A ve Dtx1 uygulamaları sonucu elde edilen IC50 değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmaları sonucu anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). Aynı zamanda IC50 değerleri ile zaman arasında da anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

IC50 değerlerine bakıldığında en yüksek antiproliferatif (çoğalma önleyici) etki PC3 hücre hattında 72. saatte meydana gelmiştir ( $7 \times 10^{-4}$  µg/mL). En düşük antiproliferatif etki PNT1-A hücre hattında 24. saatte meydana gelmiştir (15.7665 µg/mL).

Monteverde ve ark. [23] PC3 hücreleri üzerinde docetaxel ve vandetanib ile yaptığı çalışmada 48. saat için IC50 değerini hesaplamış ve sonucu 0.984 nM olarak tespit etmişlerdir. Fernandes ve ark.'nın [24] doxetaxel ve docetaxelin lipozom vasıtasıyla taşınması ile ilgili çalışmalarında 48. saatte PC3 hücrelerinde docetaxelin IC50 değerinin 0.044 µg/mL olduğunu belirlemişlerdir.

Morikawa ve ark. [25] PC3 ve LNCaP hücreleri üzerinde docetaxel ve rapamisin ile çalışmıştır. Bu çalışmada 72. saatte MTS [(3- (4, 5-dimetiltiazol-2-il) -5- (3-karboksimetoksifenil) -2- (4-sülfffenil) -2H-tetrazolium)] ile yaptıkları yaşayabilirlik testi sonucunda 1nM docetaxelin hücrenin canlılığını % 81.2'ye düşürdüğünü ve IC50 değerinin 0.004 olduğunu bildirmiştir.

Nagesh ve ark. [19] yaptıkları benzer bir çalışmada MTS ile yaşayabilirliği belirlemiş ve 48. saatteki ölçümlerinde docetaxelin PC3 uygulamasındaki IC50 değerini 15,6 nM olarak bulmuştur. Ayrıca docetaxelin sitotoksik özelliğinin doza bağımlı değiştiğini belirtmiştir. Başka bir çalışmada [26] ise docetaxelin 72. saatte PC3 hücrelerinde önemli canlılık düşüşünün 5nM derişimden sonra görüldüğü söylenmiştir ve doza bağımlı bir değişimden söz edilmiştir.

#### 4. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde edilen veriler, özellikle ilaç taşıma sistemlerinde docetaxel ile beraber uygulanabilen asetonun ilaç sitotoksitesine anlamlı bir etkisi olmadığı ortaya koyulmuştur ( $p<0.01$ ). Bu da ilaç taşıma sistemlerinde aseton ile docetaxelin bağlanmasını kolaylaştırmanın uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Araştırma bulguları, ilacın doz ayarlamasının tedavide önemli olduğunu da göstermiştir. Doza bağımlı olan docetaxel tedavisi özellikle ilk 24 saatte bu bağımlılığı daha net göstermektedir (PC3 için  $p<0.05$ , PNT1A için  $p<0.01$ ).

Sonuçlar aynı zamanda, kemoterapötik bir ajan olan docetaxelin kanserli dokular yanında sağlam dokulara da zarar verebildiğini göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında, son yıllarda sıklıkla araştırmaları yapılan, ilaç taşıma sistemlerinin hem sağlam dokunun hasarının azaltılması hem de tümör üzerindeki terapötik etkinin artırılması adına kullanışlı bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir (Proje Numarası: TEKNİK-MYO-19-001 ve FEN.19.015).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

## YAZARLARIN KATKILARI

Muhammed GÜNGÖREN: Analiz, yazma-orjinal taslak hazırlama, veri toplama, verinin düzenlenmesi, görselleştirme. Zübeyde BAYSAL: Analiz araçlarını sağlama, inceleme, kavramsallaştırma, metodoloji, doğrulama, gözetim. Ersin KILINÇ: Analiz araçlarını sağlama, inceleme, kavramsallaştırma, metodoloji, doğrulama, gözetim.

## KAYNAKLAR

- [1] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: The next generation," *Cell*, vol. 144, pp. 646-674, 2011.
- [2] R. K. Dubey, A. P. Singh and N. Dwivedi, "Triorganotin (IV) derivatives of bidentate schiff bases: Synthesis and spectral studies," *Phosphorus Sulfur.*, vol. 187, no. 9, pp. 1038-1045, 2012.
- [3] P. Kesharwani, L. Xie, S. Banerjee, G. Mao, S. Padhye, F. H. Sarkar and A. K. Iyer, "Hyaluronic acid-conjugated polyamidoamine dendrimers for targeted delivery of 3,4-difluorobenzylidene curcumin to CD44 overexpressing pancreatic cancer cells," *Colloid. Surface. B*, vol. 136, pp. 413-423, 2015.
- [4] A. K. Sharma, A. Gothwal, P. Kesharwani, H. Alsaab, A. K. Iyer and U. Gupta, "Dendrimer nanoarchitectures for cancer diagnosis and anticancer drug delivery," *Drug Discov. Today*, vol. 22, no. 2, pp. 314-326, 2017.
- [5] Globocan, (2020). *Cancer Fact Sheets*. Erişim Tarihi: 10.05.2021. [Online]. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- [6] U. Testa, G. Castelli and E. Pelosi, "Cellular and molecular mechanisms underlying prostate cancer development: Therapeutic implications," *Medicines*, vol. 6, no.3, pp. 82, 2019, doi: 10.3390/medicines6030082.
- [7] S. M. Elmi, "Investigation of Catechol-o-methyl transferase (Comt) gene Val158met polymorphism and its relationship with prostate cancer," M.S. thesis, Dept. Mol. Med., Yeditepe Univ., Istanbul, Turkey, 2020.
- [8] L. Brannon-Peppas and J. O. Blanchette, "Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy," *Adv. Drug Deliver. Rev.*, vol. 64, pp. 206-212, 2012.
- [9] S. Jain, P. Kesharwani, R. K. Tekade and N. K. Jain, "One platform comparison of solubilization potential of dendrimer with some solubilizing agents," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 41, no. 5, pp. 722-727, 2015.
- [10] J. J. Hendriks, J. S. Lagas, J. Y. Song, H. Rosing, J. H. M. Schellens, J. H. Beijnen, S. Rottenberg and A. H. Schinkel, "Ritonavir inhibits intratumoral docetaxel metabolism and

- enhances docetaxel antitumor activity in an immunocompetent mouse breast cancer model,” *Int. J. Cancer*, vol.138, no. 3, pp 758-769, 2016.
- [11] E. T. Oh, C.W. Kim, S. J. Kim, J. S. Lee, S. S. Hong and H.J. Park, “Docetaxel induced-JNK2/PHD1 signaling pathway increases degradation of HIF-1 $\alpha$  and causes cancer cell death under hypoxia,” *Sci. Rep-UK.*, vol. 6, 2016, Art no. 27382.
- [12] D. I. Quinn, H.M. Sandler, L.G. Horvath, A. Goldkorn and J.A. Eastham, “The evolution of chemotherapy for the treatment of prostate cancer,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 11, pp. 2658–2669, 2017.
- [13] S. Sumanasuriya and J. De Bono, “Treatment of advanced prostate cancer-a review of current therapies and future promise,” *Cold Spring Harb. Persp. Med.*, vol. 8, no. 6, 2018, Art no. 030635, doi: 10.1101/cshperspect.a030635.
- [14] L. Li, F. Tang, H. Liu, T. Liu, N. Hao, D. Chen, X. Teng, J. He, “In vivo delivery of silica nanorattle encapsulated docetaxel for liver cancer therapy with low toxicity and high efficacy,” *ACS Nano*, vol. 4, pp. 6874–6882, 2010, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/nn100918a>.
- [15] R. S. Herbst and F. R. Khuri, “Mode of action of docetaxel—a basis for combination with novel anticancer agents,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 29, pp. 407–415, 2003.
- [16] Y. Liu, K. Li, J. Pan, B. Liu and S. S. Feng, “Folic acid conjugated nanoparticles of mixed lipid monolayer shell and biodegradable polymer core for targeted delivery of Docetaxel,” *Biomaterials*, vol. 31, pp. 330–338, 2010.
- [17] S. Zhao, S. Tan, Y. Guo, J. Huang, M. Chu, H. Liu and Z. Zhang, “pH-sensitive docetaxel-loaded D- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol succinate-poly(b-amino ester) copolymer nanoparticles for overcoming multidrug resistance,” *Biomacromolecules*, vol. 14, pp. 2636–2646, 2013.
- [18] H. Zhu, H. Chen, X. Zeng, Z. Wang, X. Zhang, Y. Wu, Y. Gao, J. Zhang, K. Liu, R. Liu, L. Cai, L. Mei and S. S.Feng, “Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin E TPGS by porous PLGA nanoparticles for enhanced chemotherapy against multi-drug resistance,” *Biomaterials*, vol. 35, pp. 2391–2400, 2014.
- [19] P. K. B. Nagesh, N. R. Johnson, V. K.N. Boya, P. Chowdhury, S. F. Othman, V. Khalilzad-Sharghi, B. B. Hafeez, A. Ganju, S. Khan, S. W. Behrman, N. Zafar, S. C. Chauhan, M. Jaggi and M. M. Yallapu, “PSMA targeted docetaxel-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for prostate cancer,” *Colloid. Surface. B*, vol. 144, pp. 8-20, 2016.
- [20] *Electron Microscopy Sciences*. (2021). Erişim tarihi: 15.05.2021. [Online]. <https://www.emsdiasum.com/microscopy/technical/datasheet/68052-14.aspx>.
- [21] T. Mosmann, “Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays,” *J. Immunol. Methods*, vol. 65, no. 1–2, pp. 55–63, 1983.
- [22] L. N. F. Trevizan, J. O. Eloy, M. T. Luiz, R. Petrilli, S. L. Ramos Junior, J. C. Borges, J. M. Marchetti and M. Chorilli, “Anti-EGFR liquid crystalline nanodispersions for docetaxel delivery: Formulation, characterization and cytotoxicity in cancer cells,” *Colloid. Surface. A*, vol 613, 2021, Art no. 126058.
- [23] M. Monteverde, F. Tonissi, J. L. Fischel, M. C. Etienne-Grimaldi, G. Milano, M. Merlano and C. Lo Nigro, “Combination of docetaxel and vandetanib in docetaxel-sensitive or resistant PC3 cell line,” *Urol. Oncol.*, vol. 31, no. 6, pp. 776-786, 2013.
- [24] M. A. Fernandes, J. O. Eloy, M. T. Luiz, S. L. Ramos Junior, J. C. Borges, L. R. de la Fuente, C. O. de San Luis, J. M. Marchetti, M. J. Santos-Martinez ve M. Chorilli, “Transferrin-functionalized liposomes for docetaxel delivery to prostate cancer cells,” *Colloid. Surface. A*, vol. 611, 2021, Art no. 125806.
- [25] Y. Morikawa, H. Koike, Y. Sekine, H. Matsui, Y. Shibata, K. Ito, K. Suzuki, “Rapamycin enhances docetaxel-induced cytotoxicity in an androgen-independent prostate cancer xenograft model by surviving downregulation,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 419, no. 3, pp. 584-589, 2012.

- [26] H. Sasaki, L. H. Klotz, L. M. Sugar, A. Kiss and V. Venkateswaran, “A combination of desmopressin and docetaxel inhibit cell proliferation and invasion mediated by urokinase-type plasminogen activator (uPA) in human prostate cancer cells,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 464, no. 3, pp. 848-854, 2015.

*Copyright © 2021 Güngören, Kılınç and Baysal. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0).*