

## Fitokimyasalların Kanser Hücreleri Üzerine Apoptotik Etkileri

Elif Tuğçe SAMSUNLU<sup>1\*</sup>, Ö. Faruk LENGER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 03204, Afyonkarahisar

<sup>2</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 03204, Afyonkarahisar

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-5443-6430>

<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0001-7049-506X>

\*Sorumlu yazar: eliftugcesamsunlu@hotmail.com

### Derleme

#### Makale Tarihi:

Geliş tarihi: 27.05.2022

Kabul tarihi: 28.11.2022

Online Yayınlanma: 05.07.2023

#### Anahtar Kelimeler:

Kanser

Apoptoz

Fitokimyasallar

### ÖZ

Kanser; hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve anormal yayılma göstermesi ile karakterize edilen son derece ölümcül bir hastalıktır. Son yıllardaki en önemli sağlık sorunlarından birisi olan kanser kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak normal hücrelerin farklılaşmaları ile oluşurlar. Oluşan kanser hücreleri kendilerine özgü ve normal hücrelerde olmayan özellikler geliştirmişlerdir. Bu özelliklerden biri apoptozdan kaçma yeteneğidir. Belirli sinyallere yanıt olarak hücre proliferasyonunu ve homeostazı dengelemek için hücre ölüm sürecini tetikleyen apoptoz, programlı hücre ölümüdür. Apoptozun düzenlenmesinde hatalar olması, kanseri ayırt etmede önem taşımaktadır. Kanser hücrelerinin fark edilmesinden sonra bu hücreleri apoptoza götürmek için farklı arayışlar mevcuttur. Bunlardan birisi fitokimyasal bileşiklerdir. Bitkilerde bulunan, insan sağlığı için faydalı etkilere sahip besleyici olmayan bileşiklere fitokimyasallar denir. Şimdiki tıp bilminde, kişiselleştirilmiş tıbbın geliştirilmesi, farklı tedavi seçenekleri ve fitokimyasalların gıda takviyesi olarak tüketilmesi, kanser terapötikleri açısından yüksek prevalansa sahip olacaktır. İnsan sağlığı ve moleküler mekanizmaları üzerinde etkisi olan bu fitokimyasallar, kanser terapötiklerinin kullanımında yenilikler getirecektir. Fitokimyasalların kanser ilerlemesinin önlenmesi ve çoğu insan malignitesinin tedavisi için tek başına veya geleneksel terapötiklerle kombinasyon halinde faydalı olabileceğine inanılmaktadır. Bu derleme çalışmasında, fitokimyasalların kanser tedavisi üzerine apoptotik etkileri vurgulanmıştır.

## Apoptotic Effects of Phytochemicals on Cancer Cells

### Review

#### Article History:

Received: 27.05.2022

Accepted: 28.11.2022

Published online: 05.07.2023

#### Keywords:

Cancer

Apoptosis

Phytochemicals

### ABSTRACT

Cancer; It is an extremely deadly disease characterized by uncontrolled proliferation and abnormal spread of cells. Cancer, one of the most important health problems in recent years, comes second after heart diseases. They are formed by the differentiation of normal cells due to various reasons. The resulting cancer cells have developed unique features that are not found in normal cells. One of these traits is the ability to escape apoptosis. Apoptosis is programmed cell death, which triggers the cell death process to balance cell proliferation and homeostasis in response to certain signals. Errors in the regulation of apoptosis are important in differentiating cancer. After the detection of cancer cells, there are different searches to lead these cells to apoptosis. One of them is phytochemical compounds. Non-nutritive

---

compounds found in plants that have beneficial effects for human health are called phytochemicals. In current medical science, the development of personalized medicine, different treatment options and consumption of phytochemicals as food supplements will have a high prevalence for cancer therapeutics. These phytochemicals, which have an impact on human health and molecular mechanisms, will bring innovations in the use of cancer therapeutics. It is believed that phytochemicals may be useful alone or in combination with conventional therapeutics for the prevention of cancer progression and the treatment of most human malignancies. In this review study, the apoptotic effects of phytochemicals on cancer treatment were emphasized.

**To Cite:** Samsunlu ET., Lenger ÖF. Fitokimyasalların Kanser Hücreleri Üzerine Apoptotik Etkileri. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2023; 6(2): 1662-1674.

## 1. Giriş

Kanser; vücuttaki bir grup hücrenin farklılaşmasını, aşırı ve kontrolsüz çoğalmasını tanımlayan genel bir terim olup yaşam tarzı, çevresel faktörler, terapötik ajanlar, ultraviyole ve iyonlaştırıcı radyasyonlar gibi etkenlerin neden olduğu DNA hasarları sonucu oluşmaktadır (Saylor ve ark., 2009). Tedavi ve bakımında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen; yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sık görülen ve ölüme sebebiyet verebilen ciddi kronik bir hastalıktır (Durna, 2013; Imani ve ark., 2020). Ayrıca mikrobiyal enfeksiyonlar, genetik mutasyonlar, çevresel değişiklikler ve epigenetik değişkenlik gibi çeşitli risk faktörlerinin neden olduğu karmaşık bir patolojiyi temsil etmektedir (Yahya ve Alqadhi, 2021). Bu risk faktörleri, kanserin yayılmasının yanı sıra tümör transformasyon mekanizmalarına doğrudan veya dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır (Feng ve De Carvalho, 2022). Son birkaç yılda küresel olarak hücre ölümüne sebep olan önde gelen hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (Jemal ve ark., 2011; Bray ve ark., 2018). Dünya’da kardiyovasküler hastalıklarından sonra görülen en sık ölüm nedeni kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 istatistikleri, dünyada her 5 kişiden 1’inin hayatı boyunca kansere yakalandığını, her 8 erkekten 1’inin ve her 11 kadından 1’inin kanser nedeniyle hayatını kaybettiğini ortaya koymaktadır (Globocan, 2020).

Vücuda yayılma veya diğer organları istila etme olasılığı olan kanser, hücrelerin anormal büyümesi olarak da tanımlanabilir. Kalıtsal ve bulaşıcı özellikte bir hastalık değildir (Durna, 2013; Imani ve ark., 2020). Hücre döngüsü proteinlerini kodlayan herhangi bir gendeki genetik lezyonlar tarafından ya da hücre sinyal yollarındaki somatik mutasyonlar sonucu bu hastalık ortaya çıkar (Torre ve ark., 2015). Kanserde apoptoz mekanizmasının bulunmadığı bilinmektedir. Ancak tümör baskılayıcı genlerin inaktif hale getirilmesi, onkogenlerin aşırı ekspresyonu, genomik stabilite eksikliği, tümörlerin mikroçevresi, hücre içi sinyal kaskadları, genetik veya epigenetik mutasyonların halen incelenen mekanizmalar arasında olduğu görülmektedir (Hanrahan ve ark., 2020; Teh ve Fearon, 2020). Normal bir hücre kanserli hücreye dönüşmeden önce, o hücrenin genetik bilgisinde pek çok değişiklik olması gerekir (Durna, 2013; Imani ve ark., 2020). Değişiklikler normal hücrelerin çoğalması, ölümü ve farklılaşması sırasında meydana gelir. Karmaşık bir dizi hücre içi yol, farklı iç kontrol noktaları olmasına rağmen bu süreci kontrol eder. Hücre içi yolları bozabilecek bir dizi ana düzensizlik yoluyla

kötü huylu bir durum geliştirilebilir. Bu değişikliklerin önemli bir özelliği, her bir tümöre özgü olmaları ve benzer tümör türlerine sahip kişiler arasında da farklılıklar gösterebilmeleridir (Buzdin ve ark., 2017). Günümüzde moleküler çalışmalar kanserin, epigenetik yolların bozulmasından dolayı genetik kararsızlığın oluşması sonucu olabileceğini göstermiştir (Feng ve De Carvalho, 2022). Sonuç olarak, geniş bir tümör kapsamı üzerinde olası tedavi ile güvenilir hedeflerin belirlenmesi için bu yolların dikkatli bir şekilde kesilmesi ve fonksiyonel değerlendirmesi gereklidir (Buzdin ve ark., 2017). Bu yolların kesilmesinde de hücrelerin apoptoza götürülmesini sağlamak etkili bir yöntemdir. Apoptozisin başlatılması için ise vücuda farklı zararlar yaratan kimyasallar yerine besleyici olmayan fitokimyasallardan yararlanmak son zamanlarda sıklıkla tercih edilen bileşikler olmuştur.

## 2. Kanserde Apoptozun Karmaşık Rolü

Apoptoz; yüzey ölüm reseptörleri (DR; dışsal apoptoz) tarafından veya kaspaz kaskadlarını görevlendirerek mitokondri aracılı yollar (içsel apoptoz) sayesinde ortaya çıkarılabilen enerjiye bağlı programlanmış bir hücre ölümüdür (Andón ve Fadeel, 2013; Grabacka ve ark., 2014; Sun ve ark., 2019). Patofizyolojik uyarılar sırasında apoptoz, hücrel homeostazı sürdürmek için hücre ölüm mekanizması olarak çok önemli bir rol oynar (Chen ve Yu, 2013). Kötü huylu hücreler genellikle, patolojik uyarılar altında hayatta kalmaları için gerekli olan ardışık genetik mutasyonlara uğrar (Lowe ve Lin, 2000; Ouyang ve ark., 2012). Azalmış apoptoz veya apoptoza direnç, karsinogenezde önemli bir rol oynar. Kanser hücreleri genellikle pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki dengeyi bozarak apoptozdan kaçır (Moosavi ve ark., 2018; Deng ve ark., 2019; Sun ve ark., 2019). Azaltılmış kaspaz aktivitesi ve bozulmuş DR sinyali de kanser hücrelerinin apoptozdan kaçmasına yardımcı olur. Bcl-2 ailesi proteinlerinin, apoptoz inhibitörü proteinlerinin (IAP), p53'ün, ölümcül kaspazların ve DR'lerin modülasyonu genellikle kanser hücrelerinde bulunmaktadır. Bu moleküler genleri ve bunlarla ilişkili yolları hedefleyerek ve ayrıca apoptotik hücre ölümünü indükleyerek kanser terapötiklerinde dinamik bir rol oynar (Li ve ark., 2016; Kalkavan ve Green, 2018; Jan ve Chaudhry, 2019).

Kanser hücrelerinin, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve kazanılmış anti-apoptozis özelliklerine yol açan çoklu sinyal yollarında düzensizlikler sergilediği bilinmektedir. Apoptoz, hücrelerde gelişme ve normal hücrel süreçler sırasında meydana gelen önemli bir fizyolojik süreçtir. Hücrel homeostazı sürdürmek için biyokimyasal veya fiziksel sinyallere sıralı yanıtlar içerir, çünkü hasarlı ve işe yaramaz hücreler, yok edilmeleri için apoptotik süreç boyunca ölmelidir. Normal mekanizmalar tarafından onarılamayacak şekilde değiştirilen hücrelerin veya biyolojik işlevini tamamlamış hücrelerin apoptoz sürecine geçtiği bilinmektedir (Meier ve ark., 2000). Apoptoz, mitokondriyal geçirgenliği değiştiren ve apoptotik hücre ölümüne neden olan bir hücre içi sistein proteaz ailesi olan kaspazların aktivasyonuna yol açan apoptoz aktivatörlerinin mitokondriden salınması gibi bir dizi olaya yol açan birkaç hücrel sinyal tarafından indüklenir (Zhou ve ark., 2001; Danial ve Korsmeyer, 2004; Shi, 2004). Poli-ADP-Riboz-Polimeraz (PARP), kaspazların hedeflerinden biridir ve spesifik olarak DNA

iplik kopmalarında bağlanır. Aktive edilmiş kaspazlar, apoptozun erken evrelerinde PARP'ı iki parçaya böler; bu nedenle PARP'ın bölünmesi apoptozun erken bir belirteçidir (Boulares ve ark., 1999; Simbulan-Rosenthal ve ark., 1999). Apoptotik süreçlerde yer alan diğer önemli genler arasında Bcl-2, Bcl-XL, Bax, p53 vb. bulunur (Ruvolo ve ark., 2001; Kitada ve ark., 2002; Vousden ve Lu, 2002). Bunlar arasında Bcl-2 ve Bax'ın apoptozda kritik roller oynadığı bilinmektedir ve en ilginç olanı Bcl-2 ve Bax oranının apoptoz durumunu yansımasıdır (Li ve ark., 2011).

Apoptozun aktivatörleri ve inhibitörlerinin aynı zamanda çeşitli hücrel sinyal yollarında dağıtılan moleküller olduğuna dikkat etmek önem taşımaktadır. Hücrel sinyalleşme, hücrelerin biyolojik aktivitelerini kontrol eden ve apoptoz dahil hücrel fonksiyonları koordine eden karmaşık bir sinyal iletişim ağıdır. Sinyal kaskadları, hücrelerde belirli bir lokasyonda birbirini düzenleyen proteinlerinden oluşmaktadır (Shaw ve Filbert, 2009). Kanser hücrelerinde mutasyonlar, diğer kusurlar veya genlerin amplifikasyonları nedeniyle üretilen değiştirilmiş proteinler apoptotik hücre ölümünü kontrol eden hücrel sinyal iletişimini etkilemektedir. Çeşitli kanserlerde NF-κB, Akt, MAPK, Wnt, Notch, p53 ve AR yolları çoğunlukla bozulmaktadır (Li ve ark., 2011).

Hücre sinyalinin karmaşık transdüksiyonu nedeniyle, kanser hücreleri çoklu hücrel sinyal yollarında değişiklikler göstermektedir. NF-κB, Akt, MAPK, Wnt, Notch, p53, AR vb. dahil olmak üzere birçok önemli hücrel sinyal yolunun apoptozu ve hücre proliferasyonunu kontrol ettiği bilinmektedir. Tüm bu sinyal yollarının kanser hücrelerinde sorunlu olduğu bilinmekte olup; kusurlu apoptoz, artan tümör büyümesi ve metastaz ile sonuçlandığı bulunmuştur (Karin ve ark, 2002; Martin, 2003; Sebolt-leopold ve Herrera, 2004; Stiewe, 2007; Klaus, 2008). Ayrıca, kanser hücrelerinin apoptozdan kaçma yeteneği de novo (içsel) ve geleneksel terapötiklere karşı kazanılmış (dışsal) dirençte kritik bir rol oynar (Igney ve Krammer, 2002; Kasibhatla ve Tseng, 2003). Bu nedenle, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için apoptotik hücre ölümünün artmasına ve hücre büyümesinin inhibisyonunun artmasına yol açacak birden fazla hücrel sinyal yolunu aynı anda hedefleyebilecek bir strateji tasarlamak önemlidir (Li ve ark., 2011).

Hücrel sinyalleşme, pozitif veya negatif geri besleme döngülerine sahip karmaşık bir sinyal ağıdır. Ayrıca da bir telafi edici mekanizma tarafından düzenlenmektedir. Apoptoz yolunun çoklu hücrel sinyalleşme tarafından düzenlendiğine dikkat etmek önemlidir. Kanser hücrelerinde çoklu sinyalleşmenin bozulması ve ardından kusurlu apoptoz gerçekleşmesi sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle, aşağıdaki bölümlerde detaylandırıldığı gibi doğal bileşik olan fitokimyasallar tarafından apoptotik hücre ölümünü indüklemek için çoklu sinyalleşmeyi hedeflemek kanserin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir yol açabilecektir (Li ve ark., 2011).

### **3. Apoptozis Modülasyonunda Fitokimyasallar**

Doğada bol miktarda bulunan, bitkilerden elde edilen, hastalık önleyici ve besleyici olmayan moleküllere fitokimyasallar denilmektedir. Apoptozun modülasyonunda fitokimyasalların potansiyel rolleri gözden geçirildiğinde apoptoz indüksiyonu veya inhibisyonu, kapsamlı araştırma gerektiren son

derece karmaşık süreçlerdir. Apoptozla ilişkili sinyal yollarını düzenleyebilecek fitokimyasalların kanser tedavisindeki önemli rolü göz önüne alındığında, kemoterapi sonuçlarını iyileştirebilmektedirler (Deng ve ark., 2019; Rahman ve ark., 2021). Epidemiyolojik araştırmalar, beslenme ile kanser vakaları ve ölüm oranı gibi faktörler arasında çok fazla bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Russo ve ark., 2010; Si ve Liu, 2014). Bu nedenle fitokimyasalların gıda adjuvanları veya gıda katkı maddeleri olarak günlük tüketimi, küresel olarak kanser insidansını azaltabilmektedir (Grabacka ve ark., 2014; Si ve Liu, 2014). Bu bağlamda da, araştırmacılar in vitro ve in vivo kanser modellerinde çalışarak birçok fitokimyasalın kemoterapötik ve kemopreventif potansiyelinin şifresini çözmeye odaklanmışlardır (Si ve Liu, 2014; Law ve ark., 2016).

Son zamanlarda kanser önleme ve tedavisi alanında günlük tükettiğimiz bitkisel kaynaklı bileşikler çok dikkat çekmiştir. Çünkü epidemiyolojik çalışmalar meyve, soya fasulyesi ve sebze tüketiminin çeşitli kanser türlerindeki riskin azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Mukhtar ve Ahmad, 1999; Lee ve ark., 2003; Smith-Warner ve ark., 2003). Anti-kanserojen aktiviteleri nedeniyle izoflavon grubu genistein, indol-3-karbinol (I3C), 3,3'-diindolilmetan (DIM), kurkumin, epigallokateşin-3-gallat (EGCG), resveratrol, likopen vb. maddeler içeren bileşikler kanser kemopreventif ajanları olarak kabul edilmiştir (Khan ve ark., 2007; Surh, 2003). Ayrıca in vitro ve in vivo çalışmalar, bu bileşiklerin çeşitli insan ve hayvan kanserleri üzerinde inhibitör etkileri olduğunu göstermiştir (Lamartiniere ve ark., 2002; Gupta ve ark., 2003; Hastak ve ark., 2003; Li ve ark., 2003). Deneysel çalışmalar; bu bileşiklerin hücresel sinyal iletim yollarının düzenlenmesi ve apoptotik hücre ölümünün uyarılması sonucu kemoterapötik ajanların anti-tümör aktivitesini artırabildiğini bildirmiştir. Bu bileşiklerden izoflavonlar apoptoz yolları üzerinde güçlü etkiler göstermektedirler (Dixon ve Ferreira, 2002; Li ve Sarkar, 2002).

İzoflavonun kullanıldığı in vivo ve in vitro deneylerden elde edilen veriler, apoptoz indüksiyonu ve hücre proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla karsinogenez ve kanser ilerlemesi üzerindeki inhibitör etkilerini açıkça göstermektedir. İzoflavon tarafından apoptozun uyarılmasında NF-KB, Akt, MAPK, Wnt, Notch, p53 ve AR sinyal yolları dahil olmak üzere çoklu hücre sinyal yollarının düzenlenmesinin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Hücre sinyal ağları arasındaki karmaşık iletişim nedeniyle, kanser hücreleri her zaman çoklu hücresel sinyal yollarında değişiklikler gösterir. Bu nedenle, apoptoz gibi kanser hücrelerinin davranışını kontrol etmek için çoklu hücre sinyal yollarının düzenlenmesi, birden fazla yolu hedefleyebilecek ajanlar gerektirir. İzoflavonun apoptotik hücre ölümünü indüklemek için birden fazla yolu hedefleyebildiği artık iyi bilinmektedir (Li ve ark., 2011).

Başlıca fitokimyasallar, kanserde apoptotik hücre ölümünü düzenleyen sinyal iletim yollarını indüklemektedir. Apoptotik hücre ölümünde sırasıyla mitokondri-kaspaz-9 ve FAS-ligand kaspaz-8 aracılı işlev bozukluğunu indükleyerek hem içsel hem de dışsal apoptotik yolları fitokimyasalların aktive ettiği bulunmuştur. Fitokimyasallar, apoptoz modifikasyonu yoluyla ER stresini ve apoptotik hücre ölümünü uyarılmaktadır. Kanser hücrelerinde fitokimyasallar hücre döngüsünü ve mikroRNA'yı düzenlemektedir. Bununla birlikte, bazı fitokimyasallar mitokondriyal biyogenezi modüle ederek

apoptotik hücre ölümünü sağlamaktadır (Chen ve ark., 2010; Rahman ve ark., 2021). Apoptozda yer alan moleküler yolları kısıtlamak karmaşık olsa da, yine de bu fitokimyasalların terapötik etkinliğinin incelenmesi gerekmektedir (Patra ve ark., 2021). Yapılmış çalışma sonuçları, apoptotik yolları hedefleyen fitokimyasalların kanser tedavisi için umut verici maddeler olduğunu ortaya çıkarmıştır (Rahman ve ark., 2021).

#### **4. Fitokimyasal ve Kanser İlişkisi**

Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, kemoterapötik ilaçlar ve diğer tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenlerle küresel kanser insidansının ve kansere bağlı ölüm oranının artacağı düşünülmektedir. Kanser ilerlemesinin altında yatan moleküler mekanizmaların şifresini çözmeye yönelik çalışmalar, sentetik antikanser ilaçlarının geliştirilmesinde artış sağlamıştır (Patra ve ark., 2021). Kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel terapötik uygulamalar, belirgin tedaviyle ilişkili olumsuz etkilere sahiptir. Dikkatleri seçici sitotoksiste uygulayacak ve terapötik etkinliği artıracak antikanser ilaçları bulmaya çekmiştir (Tatum, 2006; Nounou ve ark., 2015; Bhutia ve ark., 2019; Patra ve ark., 2020a; Patra ve ark., 2020b). Doğrudan bitkilerden veya bunların sentetik analoglarından izole edilen doğal bileşiklerin kansere karşı terapötik ajanlar olarak kullanıldığına dair raporlar fazlasıyla bulunmaktadır (Patra ve ark., 2021).

Kansere bağlı ölümlerin üçte birinin, uygun besin takviyeleri de dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliği ile önlenebileceği bildirilmiştir (Si ve Liu, 2014). Önemli fitokimyasallar; fenolikler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve karotenoidleri içerir. Sentetik antikanser ilaçlara karşın minimum sitotoksiste ve gelişmiş biyoaktiviteye sahip fitokimyasallar, çok çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir. Bu fitokimyasalların antioksidan aktivitesi ve pro-oksidatif özellikleri, kanseri yok etmek için reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesini önlemektedir (Tuorkey, 2015; Law ve ark., 2016). Örneğin; çeşitli kanser hücrelerinde fenollerin ve flavonoidlerin tek başına ya da kemoterapi ilaçları ile kombinasyon halinde verilmesi ROS oluşumunu ve birikimini düzenlemektedir (Liu, 2004; Wang ve Yi, 2008). Birkaç kanser hücre hattında fitokimyasallar, apoptotik hücre ölüm yollarını modüle etmektedir (Mishra ve ark., 2019; Patra ve ark., 2022). Ayrıca fitokimyasallar, hücre döngüsünün farklı fazlarının inhibisyonu, anti-anjiyogenik ve anti-metastatik potansiyeli sayesinde antikanser özelliklerine katkıda bulunmaktadır (Shanmugam ve ark., 2017; Singh ve ark., 2017).

Geleneksel kanser terapötiklerinin kullanımlarındaki zorluklardan dolayı fitokimyasallar, çeşitli kanser hücrelerinde güçlü apoptoz modülatörleri olarak görülmeye başlanmıştır. Fitokimyasallar tarafından apoptozun düzenlenmesi, minimum sitotoksiste ve gelişmiş biyolojik aktiviteye sahip olması nedeni ile kanserde umut verici terapötik adaylar olarak tanımlanmaktadır. Fitokimyasallar ve bunların sentetik analogları, tek başına ya da mevcut FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı kanser önleyici ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması çeşitli kanser hücrelerinde apoptoz modülasyonunda etki göstermiştir (Patra ve ark., 2021). Bu fitokimyasalların klinik öncesi ve klinik uygulamalarının yanı sıra başarılı in vitro ve in vivo etkililiğine ilişkin çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Buna rağmen, ilgili

moleküler yolaklar üzerine ise çok az araştırma yapılmıştır (Grabacka ve ark., 2014; Moosavi ve ark., 2018). Sonuç olarak da değişken biyolojik aktivite, azaltılmış biyoyararlanım, moleküler ve yapısal karmaşıklıklar geniş spektrumlu terapötik kullanımı gibi uygulamalara ilişkin soruları arttırmıştır. Moleküler etki mekanizmasını ve günlük besin takviyeleri olarak kullanımlarını anlamak fitokimyasalların kanser terapötikleri için basit, güvenli, etkili ve ucuz bir seçenek olarak görülmesine yardımcı olabilecektir (Ames ve Wakimoto, 2002; Amin ve ark., 2009).

## 5. Sonuç

Kanser insidansındaki artışa rağmen, bu ölümcül hastalığın terapötik olarak yönetilmesini sağlamak için yeni stratejiler keşfedilmektedir. Hedefe özgü antikanser ilaçları geliştirmedeki en büyük zorluk; kanser patobiyolojisinin karmaşıklığı ile bağlantılıdır. Apoptoz, kanser gelişimi ve düzenlenmesinde rol oynayan hayati hücreyel olaylardan birisi olmakla birlikte özellikle apoptoz olmak üzere sinyal yollarındaki kusurlar nedeniyle birçok kanser türü kemoterapiye dirençli hale gelmektedir. Bunlardan dolayı, apoptoz için hedeflenmiş ilaç tasarımının tam potansiyelinden yararlanılmasını sağlayacak olan kanser patobiyolojisini daha iyi anlamak için hem in vitro çalışmalara hem de in vivo hayvan modeli çalışmalarına daha fazla gerek duyulmaktadır (Rahman ve ark., 2021).

Kanser terapötiklerinde, gelişmiş biyolojik aktiviteye sahip ve minimum sitotoksik kalıntıya neden olan hedefli kemoterapötik ajanlar geliştirmek en önemli zorluktur. Çoklu ilaç direncine sahip kemoterapötik ilaçlar, klinik müdahalelerde önemli zorluklar oluşturmaktadır. Bu bağlamda apoptozu modüle eden, uygun maliyetli ve seçici olarak sitotoksik olan fitokimyasallar umut verici kemoterapötik ajanlar olarak hizmet edebilmektedir. Bu fitokimyasallar tek başına veya FDA onaylı kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanımları gelecekteki klinik deneylerde daha güçlü etki sağlayabilecektir. (Patra ve ark., 2021).

Bilim adamları, her zaman bitki ürünleri ve türevlerinin antikanser terapötikleri olarak kullanılabilmesi ile ilgilenmişlerdir. Fitokimyasalların antikanser etkilerinin seçici ve kanser hücrelerine özgü olduğu bilinmektedir. Aslında, apoptoz dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarını modüle eden fitokimyasalların, antikanser özelliğini gösteren bulgular bulunmaktadır. Sonuç olarak, birçok fitokimyasal, antikanser ilaçların gelişmesi için umut verici kaynaklardır. Apoptoz yolunun düzenlenmesi sayesinde antikanser özelliğe sahip fitokimyasallar, halen farklı kanser türleri için klinik deneylerde araştırılmaktadır (Rahman ve ark., 2021). Kanserli hücrelerde fitokimyasallar aracılığıyla moleküler ağların ve sinyal kaskadlarının modülasyonunun gerçekleştirilmesindeki önemli başarılarla rağmen, bu alanda hâlâ kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalar, malign kanser hücrelerinin terapötik ajanlara karşı direncini kırabilmek için tedavide kullanılan farklı yöntemlerin kombinasyonuna odaklanmalıdır (Imani ve ark., 2020).

Bazı fitokimyasallar, hücreyel sistemler arasında ortak kullanılabilen birçok sinyal yolunu hedef almaktadır. Böylece fitokimyasal temelli antikanser ilaçlarının geliştirilmesine engel olmaktadır. Ancak bu sorun, fitokimyasal aracılı apoptoz modülasyonu üzerine in vitro ve in vivo çalışmalarla

çözülebilir. Çözüme gitmek için ise çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için yeni antikanser terapötiklerinin geliştirilmesine yönelik güncel yaklaşımları ve stratejileri ortaya çıkarabilir. Ek olarak, fitokimyasalların antikanser etkilerini daha iyi anlamak için entegre bir sistem farmakolojisi ve hesaplama yaklaşımı kullanılabilir. Fitokimyasalların zayıf biyoyararlanımları nedeni ile klinik uygulamaları sınırlı olduğundan nanoteknolojiye dayalı ilaç dağıtımını kullanılarak gelişmeler elde edilebilir (Rahman ve ark., 2021). Bu derlemede öne çıkan noktalara bakıldığında, kanserin önlenmesi ve malignitelerin tedavisinde fitokimyasalların moleküler mekanizmalarını iyi anlamak için daha fazla çalışma yapılmalıdır. Fitokimyasalların kanser hücrelerini apoptoza yönlendirmesini hedeflemek için kanserin patogenezi derinlemesine araştırarak yeni tedavi yaklaşımlarının tasarlanması gereklidir. Ayrıca fitokimyasallar, bireylere yapılacak beslenme önerileri ile daha sağlıklı bir yaşam sürdürmeye yönelik bir araç olarak kullanılabilir.

### **Çıkar Çatışması Beyanı**

Makale yazarları herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

### **Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti**

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

### **Kaynakça**

- Ames BN., Wakimoto P. Are vitamin and mineral deficiencies a major cancer risk? *Nature Reviews Cancer* 2002; 2(9): 694-704. <https://doi.org/10.1038/nrc886>
- Amin ARMR., Kucuk O., Khuri FR., Shin DM. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(16): 2712-2725. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6235>
- Andón FT., Fadeel B. Programmed cell death: molecular mechanisms and implications for safety assessment of nanomaterials. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2013; 38(9): 869-875.
- Bhutia SK., Panda PK., Sinha N., Praharaj PP., Bhol CS., Panigrahi DP., Mahapatra KK., Saha S., Patra S., Mishra SR., Behera BP., Patil S., Maiti TK. Plant lectins in cancer therapeutics: Targeting apoptosis and autophagy-dependent cell death. *Pharmacological Research* 2019; 144: 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.001>
- Boulares AH., Yakovlev AG., Ivanova V., Stoica BA., Wang G., Iyer S., Smulson M. Role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) cleavage in apoptosis. Caspase 3-resistant PARP mutant increases rates of apoptosis in transfected cells. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274(33): 22932-22940. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.33.22932>
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>



- Chen S., Rehman SK., Zhang W., Wen A., Yao L., Zhang J. Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* 2010; 1806(2): 220-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.07.003>
- Chen Y., Yu L. Autophagic lysosome reformation. *Experimental Cell Research* 2013; 319(2): 142-146. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.09.004>
- Danial NN., Korsmeyer SJ. Cell death: Critical control points. *Cell* 2004; 116(2): 205-219. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00046-7)
- Deng S., Shanmugam MK., Kumar AP., Yap CT., Sethi G., Bishayee A. Targeting autophagy using natural compounds for cancer prevention and therapy. *Cancer* 2019; 125(8): 1228-1246. <https://doi.org/10.1002/cncr.31978>
- Dixon RA., Ferreira D. Genistein. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2002; 60: 205-211. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61820-3>
- Feng S., De Carvalho DD. Clinical advances in targeting epigenetics for cancer therapy. *The FEBS Journal* 2022; 289(5): 1214-1239. <https://doi.org/10.1111/febs.15750>
- Globocan. Database 2020. Erişim adresi: <https://geo.iarc.fr/>, Erişim Tarihi: 20.11.2021
- Grabacka MM., Gawin M., Pierzchalska M. Phytochemical modulators of mitochondria: The search for chemopreventive agents and supportive therapeutics. *Pharmaceuticals* 2014; 7(9): 913-942. <https://doi.org/10.3390/ph7090913>
- Gupta S., Hussain T., Mukhtar H. Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2003; 410(1): 177-185. [https://doi.org/10.1016/S0003-9861\(02\)00668-9](https://doi.org/10.1016/S0003-9861(02)00668-9)
- Hanrahan AJ., Iyer G., Solit DB. Intracellular signaling. In *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edit), Part I: Science and Clinical Oncology*. Elsevier 2020. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00002-5>
- Hastak K., Gupta S., Ahmad N., Agarwal MK., Agarwal ML., Mukhtar H. Role of p53 and NF- $\kappa$ B in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells. *Oncogene* 2003; 22(31): 4851-4859. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206708>
- Igney FH., Krammer PH. Death and anti-death: Tumour resistance to apoptosis. 2002; Volume 2; 277-288. <https://doi.org/10.1038/nrc776>
- Imani A., Maleki N., Bohlouli S., Sharifi S., Dizaj SM. Molecular mechanisms of anticancer effect of rutin. *Phytotherapy Research* 2020; 1-14. <https://doi.org/10.1002/ptr.6977>
- Jan R., Chaudhry GS. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 2019; 9(2): 205-218. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2015.24>
- Jemal A., Bray F., Ferlay J. *Global Cancer Statistics: 2011*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011; 61(2): 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>. Available
- Kalkavan H., Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business. *Cell Death and*

- Differentiation 2018; 25(1): 46-55. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.179>
- Karin M., Cao Y., Greten FR., Li Z. NF- $\kappa$ B in cancer: from innocent bystander to major culprit. Nature Reviews Cancer 2002; Volume 2: 1-10. <https://doi.org/10.1038/nrc780>
- Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: The suicide solution for delaying cancer growth. In Carcinogenesis 2007; 28(2): 233-239. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl243>
- Kitada S., Pedersen IM., Schimmer AD., Reed JC. Dysregulation of apoptosis genes in hematopoietic malignancies. Oncogene 2002; 21: 3459-3474. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205327>
- Klaus A., Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. Nature reviews cancer 2008; Volume 8: 387-398
- Lamartiniere CA., Cotroneo MS., Fritz WA., Wang J., Mentor-Marcel R., Elgavish A. Genistein chemoprevention: Timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. American Society for Nutritional Sciences, 2002; Table 1: 570-573.
- Law BYK., Mok SWF., Wu AG., Lam CWK., Yu MXY., Wong VKW., McPhee DJ. New potential pharmacological functions of Chinese herbal medicines via regulation of autophagy. In Molecules 2016; 21(3): 359-404. <https://doi.org/10.3390/molecules21030359>
- Lee MM., Gomez SL., Chang JS., Wey M., Wang RT., Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2003; 12(7): 665-668.
- Li M., Gao P., Zhang J. Crosstalk between autophagy and apoptosis: Potential and emerging therapeutic targets for cardiac diseases. International Journal of Molecular Sciences 2016; 17(3): 1-19. <https://doi.org/10.3390/ijms17030332>
- Li Y., Kong D., Bao B., Ahmad A., Sarkar FH. Induction of cancer cell death by isoflavone: The role of multiple signaling pathways. Nutrients 2011; 3(10): 877-896. <https://doi.org/10.3390/nu3100877>
- Li Y., Li X., Sarkar FH. Gene expression profiles of 13C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis. Journal of Nutrition 2003; 133(4): 1011-1019. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1011>
- Li Y., Sarkar FH. Down-regulation of invasion and angiogenesis-related genes identified by cDNA microarray analysis of PC3 prostate cancer cells treated with genistein. Cancer Letters 2002; 186(2): 157-164. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(02\)00349-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(02)00349-X)
- Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: Mechanism of action. Journal of Nutrition 2004; 134(12 SUPPL.): 3479-3485. <https://doi.org/10.1093/jn/134.12.3479s>
- Lowe SW., Lin AW. Apoptosis in cancer. Carcinogenesis 2000; 21(3): 485-495.
- Martin GS. Cell signaling and cancer. Cancer Cell 2003; 4: 167-174.
- Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development. Nature 2000; 407(6805): 796-801. <https://doi.org/10.1038/35037734>
- Mishra S., Verma SS., Rai V., Awasthee N., Chava S., Man K., Kumar AP., Challagundla KB., Sethi

- G., Gupta SC., Buffett P., Centre NC. Long non-coding RNAs are emerging targets of phytochemicals for cancer and other chronic diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2019; 76(10): 1947-1966. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03053-0>.Long
- Moosavi MA., Haghi A., Rahmati M., Taniguchi H., Mocan A., Echeverría J., Gupta VK., Tzvetkov NT., Atanasov AG. Phytochemicals as potent modulators of autophagy for cancer therapy. *Cancer Letters* 2018; 424: 46-69. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.030>
- Mukhtar H., Ahmad N. Green tea in chemoprevention of cancer. *Toxicological Sciences* 1999; 52(2 SUPPL.): 111-117. <https://doi.org/10.1093/toxsci/52.2.111>
- Nounou MI., Elamrawy F., Ahmed N., Abdelraouf K., Goda S., Syed-Sha-Qhattal H. Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies supplementary issue: Targeted therapies in breast cancer treatment. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2015; 9(S2): 17-34. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S29420>
- Ouyang L., Shi Z., Zhao S., Wang FT., Zhou TT., Liu B., Bao JK. Programmed cell death pathways in cancer: A review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Proliferation* 2012; 45(6): 487-498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x>
- Patra S., Bhol CS., Panigrahi DP., Prahara PP., Pradhan B., Jena M., Bhutia SK. Gamma irradiation promotes chemo-sensitization potential of gallic acid through attenuation of autophagic flux to trigger apoptosis in an NRF2 inactivation signalling pathway. *Free Radical Biology and Medicine* 2020a; 160: 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.022>
- Patra S., Mishra SR., Behera BP., Mahapatra KK., Panigrahi DP., Bhol CS., Prahara PP., Sethi G., Patra SK., Bhutia SK. Autophagy-modulating phytochemicals in cancer therapeutics: Current evidences and future perspectives. *Seminars in Cancer Biology* 2022; 80: 205-217. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.008>
- Patra S., Panda PK., Panigrahi DP., Prahara PP., Bhol CS., Mahapatra KK., Padhi P., Jena M., Patil S., Patra SK., Bhutia SK. Terminalia bellirica extract induces anticancer activity through modulation of apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma. *Food and Chemical Toxicology* 2020b; 136: 111073. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111073>
- Patra S., Pradhan B., Nayak R., Behera C., Panda KC., Das S., Jena M., Bhutia SK. Apoptosis and autophagy modulating dietary phytochemicals in cancer therapeutics: Current evidences and future perspectives. *Phytotherapy Research* 2021; 35(8): 4194-4214. <https://doi.org/10.1002/ptr.7082>
- Rahman MA., Hannan MA., Dash R., Rahman MH., Islam R., Uddin MJ., Sohag AAM., Rahman MH., Rhim H. Phytochemicals as a complement to cancer chemotherapy: Pharmacological modulation of the autophagy-apoptosis pathway. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12: 1-20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.639628>
- Russo M., Spagnuolo C., Tedesco I., Russo GL. Phytochemicals in cancer prevention and therapy: Truth or dare? *Toxins* 2010; 2(4): 517-551. <https://doi.org/10.3390/toxins2040517>

- Ruvolo PP., Deng X., May WS. Phosphorylation of Bcl2 and regulation of apoptosis. *Leukemia* 2001; 15(4): 515-522. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402090>
- Saylor PJ., Keating NL., Smith MR. Prostate cancer survivorship : Prevention and treatment of the adverse effects of androgen deprivation therapy. *Journal of General Internal Medicine* 2009; 389-394. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-0968-y>
- Sebolt-leopold JS., Herrera R. Targeting the mitogen- activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 937-947. <https://doi.org/10.1038/nrc1503>
- Shaw AS., Filbert EL. Scaffold proteins and immune-cell signalling. *Nature Reviews Immunology* 2009; 9: 47-56. <https://doi.org/10.1038/nri2473>
- Shi Y. Caspase activation: Revisiting the induced proximity model. *Cell* 2004; 117(7): 855-858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.007>
- Si H., Liu D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival. *Bone* 2014; 25(6): 581-591. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.02.001>. Dietary
- Singh AK., Sharma N., Ghosh M., Park YH., Jeong DK. Emerging importance of dietary phytochemicals in fight against cancer: Role in targeting cancer stem cells. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017; 57(16): 3449-3463. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1129310>
- Smith-Warner SA., Spiegelman D., Yaun SS., Albanes D., Beeson, WL., Van Den Brandt PA., Feskanich D., Folsom AR., Fraser GE., Freudenheim JL., Giovannucci E., Goldbohm RA., Graham S., Kushi LH., Miller AB., Pietinen P., Rohan TE., Speizer FE., Willett WC., Hunter DJ. Fruits, vegetables and lung cancer: A pooled analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer* 2003; 107(6): 1001-1011. <https://doi.org/10.1002/ijc.11490>
- Stiewe T. The p53 family in differentiation and tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 165-168.
- Sun CY., Zhang QY., Zheng GJ., Feng B. Autophagy and its potent modulators from phytochemicals in cancer treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019; 83(1): 17-26. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3707-4>
- Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3(10): 768-780. <https://doi.org/10.1038/nrc1189>
- Tatum JL. Hypoxia: Importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *International Journal of Radiation Biology* 2006; 82(10): 699-757. <https://doi.org/10.1080/09553000601002324>
- Teh BT., Fearon ER. Genetic and Epigenetic alterations in cancer. In *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edit)*. Elsevier 2020. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00014-1>
- Torre LA., Bray F., Siegel RL., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2015; 65(2): 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- Tuorkey MJ. Cancer therapy with phytochemicals: Present and future perspectives. *Biomedical and*

- Environmental Sciences 2015; 28(11): 808-819. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(15\)30111-2](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(15)30111-2)
- Vousden KH., Lu X. Live or let die: The cell's response to p53. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2(8): 594-604. <https://doi.org/10.1038/nrc864>
- Wang J., Yi J. Cancer cell killing via ROS: To increase or decrease, that is a question. *Cancer Biology and Therapy* 2008; 7(12): 1875-1884. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.12.7067>
- Yahya EB., Alqadhi AM. Recent trends in cancer therapy: A review on the current state of gene delivery. *Life Sciences* 2021; 269: 119087. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119087>
- Zhou Z., Sun X., Kang YJ. Ethanol-induced apoptosis in mouse liver: Fas- and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *American Journal of Pathology* 2001; 159(1): 329-338. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61699-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61699-9)