

Kemoterapide Kullanılan Güncel Fitokimyasallar *Current Phytochemicals Used In Chemotherapy*

¹Aydın SEVER, ¹Yusuf TOY, ¹Mehmet Kadir ERDOĞAN, ²Ramazan GÜNDOĞDU

Özet: Bitkisel ürünler antik çağlardan beri birçok hastalığın tedavisinde ve hastalıklardan korunma sürecinde tercih edilmektedir. Günümüzde üretilen ilaçların büyük bir bölümü bitkisel kökenli veya bitkilerden ilham alınarak tasarlanmaktadır. Geleneksel kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerin yeterli etkinliği göstermemesi ve yan etkilerinin fazla olması yeni tedavi yaklaşımlarını zorunlu kılmaktadır. Bitkisel kaynaklı ilaçların daha az yan etkiye sahip olması ve birden fazla yolak üzerinden etkinliğini göstermesi önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir. Fitokimyasallar bir süredir kanser vakalarında monoterapi ya da diğer ajanlarla kombine terapi olarak kullanılmaktadır. Kanser hücrelerini diğer tedavi yöntemlerine duyarlı hale getirilmesi ve bu yöntemlerin ortaya çıkardığı zararların azaltılmasında önemli etkiye sahiptir. Bu derlemede amaç, günümüzde tercih edilen güncel fitokimyasalların yapısının incelenmesi ve etki mekanizmalarının anlaşılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Fitokimyasal, Kanser, Kemoterapi

Abstract: Herbal products have been preferred in the treatment and prevention of many diseases since ancient times. Most of the medicines produced today are of herbal origin or are designed with inspiration from plants. The ineffectiveness of the methods used in traditional cancer treatment and the high side effects necessitate new treatment approaches. It is accepted as an important advantage that herbal-derived drugs have fewer side effects and show their effectiveness through more than one pathway. Phytochemicals have been used for some time as monotherapy or combined therapy with other agents in cancer cases. It has an important effect on sensitizing cancer cells to other treatment methods and reducing the damage caused by these methods. The purpose of this review the aim is to examine the structure of current preferred phytochemicals and to understand their mechanism of action.

Keywords: Phytochemical, Cancer, Chemotherapy

¹ Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Bingöl, Türkiye

² Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Bingöl, Türkiye

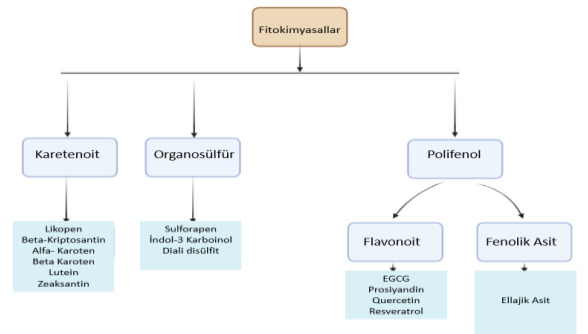
GİRİŞ

Kanser, genellikle somatik hücrelerde ortaya çıkan DNA hasarı ile karakterize edilen genetik bir hastalık grubunu ifade etmektedir. (Pecorino, 2012). Kanser oluşumunda onkogen ve tümör süpresör genler arasındaki kritik dengenin bozulması önemli bir faktördür. Onkogenler, hücre proliferasyonunu artırıp hücrelerin invazyon ve/veya metastaz yeteneğini desteklemektedir. Tümör süpresör genler ise, hücre proliferasyonu-döngüsünü ve hücrelerin mobilizasyonunu negatif yönde etkileyip hücreleri kontrol altında tutmaktadır (Nenclares & Harrington, 2020). Kanser hücreleri, sağlıklı hücrelerden bazı özellikleri bakımından belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. Kontrollü hücre ölümünden kaçış, büyüme sinyallerinde bağımsızlık, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, invazyon ve metastaz yeteneği, limitsiz bölünme kabiliyeti, anjiyojenez, immün sistemden kaçış gibi özellikler kanser hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalmasına katkı sunmaktadır (Hanahan & Weinberg, 2000). Herkesçe kabul edilen bu ayırt edici özelliklere inflamasyon, genomik instabilite, metabolizma değişikliği gibi yeni farklılıklar da eklenmiştir (Hanahan, 2022).

Kanser tedavisinde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Cerrahi, kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi gibi seçenekler uzun süredir kullanılmaktadır. Kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri de uygulanan konvansiyonel tedavi yöntemlerine karşı zamanla direnç kazanmalarıdır. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemlerin spesifik olarak kanser hücrelerini hedef alamaması bir diğer problemler arasında yer almaktadır (Helleday ve ark., 2008). Güncel tedavi yöntemlerinde birçok yan etki bulunmaktadır. Bu yan etkilerin fazla olması, kanser vakalarının her geçen gün artması, geleneksel yöntemlerin yeteri kadar etkili olamaması, aşırı toksisite gibi sebepler bitkisel kaynaklı ilaçların önemini artırmakta ve bu alanda daha fazla araştırmalar yapılmasına sebep olmaktadır. Fitokimyasalların kanser tedavisinde

kullanılmasına yönelik yapılan ilk çalışmada, meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoxifen etken maddesinin ciddi oranda anti-kanser özellik gösterdiği belirlenmiştir (Ranjan ve ark., 2019). Epidemolojik çalışmalarda ise meyve ve sebzelerce zengin diyetlerle beslenen bireylerde kansere karşı koruyucu etkilerin görülmesi, sekonder metabolitlerin anti-karsinojenik özelliklerinin tedavide bir seçenek olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Diyetle alınan besinlerin kanser önleyici özellik taşıdığı birçok hayvan modelleriyle de desteklenmiştir (Johnson, 2007).

Fitokimyasallar antik çağlardan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Roy & Datta, 2019). Çin ve çevresinde özel herbal formülasyonların çeşitli hastalıklarda kullanımı binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Bu ülkelerde, bitkisel ilaçların diğer terapötik ilaçlarla kombine edilerek kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Olumlu etkilerinin yanında bitkilerin çeşitli kombinasyonlarla kullanımı önemli riskler taşımaktadır. Bu sebeple bu alanda tedavi stratejilerinin belirlenmesi amacıyla ileri seviye araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Ho, 2015).



Şekil 1: Kanser tedavisinde kullanılan bazı fitokimyasallar (Rizeq ve ark., 2020).

Kanser tedavisinde yoğun çalışmalara rağmen ölüm ve etkilenim oranlarının düşmemesi, bu hastalığa yakalanma ihtimalinin azaltılması seçeneğinin önemini artırmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization, WHO*) verilerine göre, kanser ölüm vakalarının üçte biri önlenabilir düzeydedir. Moleküler hedefleme yöntemi ile geliştirilen ilaç ve ajanların kanser tedavilerine yönelik başarısı gün geçtikçe artmaktadır (Lee ve ark., 2011).

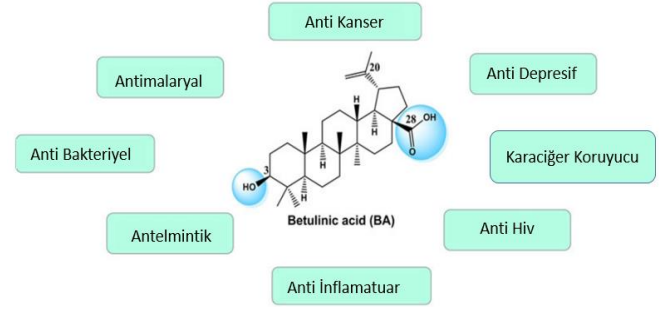
Monoterapi yada kombine terapi olarak günümüzde kullanılan birçok fitokimyasal bulunmaktadır. Bunlar kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemenin yanında, bu hücreleri diğer tedavi yöntemlerine karşı hassas hale getirmektedir. Ayrıca kanserden korunma sürecinde de oldukça etkili oldukları bilinmektedir. Günümüzde prelinik aşamalarda araştırmaları devam eden veya klinikte hali hazırda faydalanılan ürünler bulunmaktadır.

1. Betülinik Asit

Betülinik asit (BÜ), lupan tip pentasiklik bir triterpenoid moleküldür. Birçok bitkide doğal olarak bulunmaktadır. Beyaz huş ağacında bol miktarda bulunması sebebiyle doğal kaynak olarak kullanılmaktadır. BÜ ve türevleri sahip olduğu birçok metabolik özellikleri sebebiyle araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (Zhang ve ark., 2015).

BÜ, anti-tümör aktivite dâhil olmak üzere birçok biyolojik etkinliğe sahip doğal bir bileşiktir. Anti-kanser etkinliğini mitokondriyal membran geçirgenliğini arttırarak gösterdiği bilinmektedir. Sağlıklı hücrelerde BÜ'nün bu etkisine karşı direnç gelişmekte ve bu durum terapötik bir avantaj olarak değerlendirilmektedir (Fulda, 2009).

BÜ'nün anti-kanser etkilerinin anlaşılmasına yönelik yapılan bir çalışmada, etki mekanizmasının merkezinde genel olarak mitokondriyal oksidatif stresin indüklenmesi, B hücreli lenfoma/lösemi-2 (Bcl-2) protein ailesinin regüle edilmesi, mitokondriyal permabilitenin değiştirilmesi, sinyal dönüştürücü / transkripsiyon faktörü 3 ve nükleer faktör kappa B (NF-κB), sinyal yolaklarının regüle edilmesinin olduğu anlaşılmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise, anti-anjiyojenik ve anti-inflamatuar etkilerin de önemli olduğu ortaya konmuştur (şekil 2). Ayrıca bu molekülün kanser hücrelerinin kemoterapik ajanlara karşı hassaslaştırılması sürecinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Kumar ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2021).



şekil 2. Betülinik asitin bazı etkileri (Saneja ve ark., 2018).

BÜ'nün mesane kanserinde etkisine yönelik yapılan çalışmada; T-24, UMUC-3 ve 5637 hücre hatlarında hücre döngüsünün durduğu, apoptozisin arttığı ve nekrozisin varlığı tespit edilmiştir. BÜ'nün hücre döngüsüne olan etkisini gösterirken siklin bağımlı kinaz 2 (CDK2), cdc2 ve cdc25c gibi moleküllerin kullanıldığı anlaşılmıştır. Apoptotik etkilerini ise mitokondriyal disfonksiyona yol açan membran potansiyeli değişimi ile gerçekleştirildiği anlaşılmıştır. Aynı çalışmada Bcl-2 ilişkili x proteini (Bax), cleaved PARP ve kaspaz-3-8-9 protein ekspresyonlarının arttığı bulunmuştur (Kim ve ark., 2021).

Oral squamos karsinomada BÜ'nün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; *in vitro* ve *in vivo* deneylerde doza bağımlı olarak hücre döngüsünü durdurduğu, tümör hacminde küçülmeye sebep olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada kaspaz 3-9 protein ekspresyonlarında azalma, Bax protein ekspresyonunda artma, Bcl-2 seviyesinde ve mitokondriyal oksijen tüketiminde düşme görülmüştür. Bu deneylerde, BÜ'nün hücre döngüsünü G₀ / G₁ fazında durdurduğu ve S fazındaki hücre sayısında azalma olduğu anlaşılmıştır. p53'ün seviyesinde doza bağımlı olarak artış olduğu, p53 yıkımı (*knockdown*) sonucunda apoptoziste artış, hücre döngüsünde durma ve hücre proliferasyonunda inhibisyon görülmüştür (Shen ve ark., 2017).

BÜ belirtilen olumlu etkilerine karşı tedavide kısıtlayıcı bazı faktörlere de sahiptir. Az çözünürlük ve yarılanma ömrünün kısa olması en önemli sorunlardan bazılarıdır. Bu problemleri aşabilmek için özellikle son yıllarda nanopartiküller tasarlanmıştır. Polimerik nanopartiküller, manyetik nanopartiküller,

lipozomlar, polimerik konjugatlar, nanoemülsiyonlar ve karbon nanotüpler bu tasarımlardan bazılarıdır (Saneja ve ark., 2018).

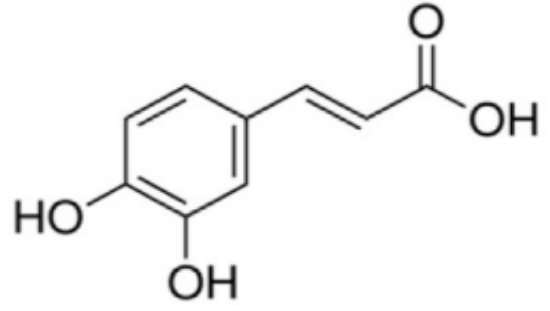
Kısıtlayıcı faktörlerin aşılmasında bir diğer umut vaat edici yaklaşım ise moleküllerin modifiye edilebilir olmasıdır. Molekül üzerinde yapılan değişimler ile etkinliğin önemli oranda değiştiği görülmüştür (Zhong ve ark., 2021).

Mide kanserinde BÜ'nün etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada, SNU-16 ve NCI-N87 hücre hatlarında doza bağımlı olarak sitotoksik ve inhibitör etki görülmüştür. SNU-16 hücre hattında apoptotik sürecin artarken migrasyon ve invazyon kabiliyetinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Deney hayvanlarında, BÜ'nün tümör gelişimini ve pulmoner metastazı azalttığı anlaşılmıştır (Chen ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalarda BÜ'nün sadece anti-kanser özellik göstermediği, aynı zamanda anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. İnflamasyon karşıtı etkilerin interlökin-12 (IL-12) aracılığıyla gösterildiği anlaşılmıştır. Bu bağlamda, bu molekülün immün ilişkili kanser terapilerinde kullanılabileceği ön görülmektedir (Schwiebs & Radeke, 2017).

2. Kafeik Asit

Kafeik asit (KA); kahve, şarap, çay ve propolis gibi birçok besinde bulunan doğal bir fenolik bileşiktir (Şekil 3). Antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-karsinjenik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu molekül özellikle anti-tümör etkinliği sebebiyle *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda ilgi odağı haline gelmiştir. KA'nın reaktif oksijen türevleri (ROS) seviyesini arttırarak ve mitokondriyal fonksiyonları bozarak hücreleri apoptoza yönlendirdiği tespit edilmiştir. PI3K/AKT ve AMPK sinyal yollarının KA ve türevlerinden etkilendiği bilinmektedir. Ayrıca KA kullanımıyla, epitelyal mezenşimal transisyon (EMT) mekanizmasının bozulduğu ve bu sebeple kanser hücrelerinin agresif büyümesinin inhibe edildiği tespit edilmiştir (Mirzaei ve ark., 2021).



Şekil 3. Kafeik asitin molekül yapısı (Sirota ve ark., 2015).

Hepatokarsinoma hastalarında KA'nın etkilerini araştırmaya yönelik bir çalışmada, KA kullanımıyla hücrelerde ROS artışının gerçekleştiği ve DNA oksidasyonu ve anjiyojenez mekanizmasında görevli VEGF aktivitesinin bozulmasıyla tümör hücrelerinin öldüğü tespit edilmiştir (Monteiro Espíndola ve ark., 2019).

Yapılan bir araştırmada, KA içeren yiyeceklerin tüketilmesiyle kansere karşı korunma sağlandığı görülmüştür. Bunun yanında nörolojik hasarlara karşı da önemli bir koruyucu olduğu anlaşılmıştır. KA yönüyle zengin olan kahvenin düzenli olarak tüketilmesinin alzheimer, parkinson ve demans gibi nörolojik rahatsızlıklardan korunmada faydalı olduğu anlaşılmıştır (Socała ve ark., 2020).

Son yıllarda kurulan hipoteze göre KA'nın Nrf-2/EpRE yolağıyla kanser hücrelerinde etkili olduğu iddia edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, Nrf-2'nin çekirdeğe transloke olarak etkinliğini göstermesinde KA'nın önemli etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Nrf-2'nin kanser gelişiminde, ilerlemesinde ve kemoterapiye olan duyarlılıkta etkili olduğu bilinmektedir (Sirota ve ark., 2015).

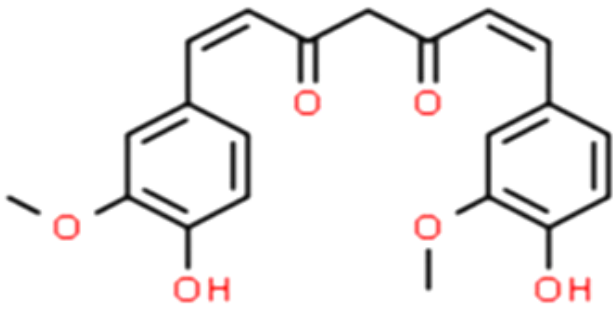
Kolon kanserinde KA türevlerinin etkisinin incelendiği bir araştırmada, *in vitro* ve *in vivo* deneylerde hücre proliferasyonu azalmıştır. Bu araştırmalarda KA'nın etkinliğini PI3K/AKT yolağı üzerinden gerçekleştirdiği görülmüştür (Chiang ve ark., 2014). Bir başka çalışmada KA türevlerinin kolon kanseri hücre hatlarında apoptosizi tetiklediği görülmüştür. Ratlarda hücre döngüsünün G₀ / G₁ fazında durdurulmasının p21 ve p27 proteinleri üzerinden gerçekleştiği belirlenmiştir (Tang ve ark., 2017).

Kemoterapide en önemli sorunlardan birisi ilaç direncidir. Kanser hücreleri çeşitli mekanizmalar

ile bir süre sonra ilgili ilacın etkinliğini azaltmaktadır. Bu mekanizmalardan birisi de P-glikoprotein aracılığıyla ilgili ilacın hücre dışına atılmasıdır. Yapılan çalışmada, KA'nın P-glikoproteinleri inhibe ederek ilaç direncini olumsuz etkilediği anlaşılmıştır (Teng ve ark., 2020).

3. Kurcumin

Curcuma Longa bitkisinden 1815 yılında ekstrakte edilen kurcumin (KU), sahip olduğu antioksidan, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyal ve anti-viral etkileri sebebiyle bilim insanlarının ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Kurcumin, flavonoidler, alkoloitler, tanninler ve fenolik asitler içermektedir (Şekil 4). KU, metabolik hastalıklar, inflammatuar bozukluklar, karaciğer hastalıkları gibi birçok patolojik durumda kullanılmaktadır. Bu molekülün kanser gelişimi ve hücre proliferasyonuna karşı etki gösterirken büyüme faktörleri, enzimler, transkripsiyon faktörleri, kinazlar, inflammatuar sitokinler, apoptotik ve anti-apoptotik proteinleri etkilediği bilinmektedir. Sahip olduğu bu özellikler sayesinde bizzat kendisi veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanımı umut vaat edici bir seçenek olarak görülmektedir (Giordano & Tommonaro, 2019; Zoi ve ark., 2021).



Şekil 4. Kurcumin molekül yapısı (Zoi ve ark., 2021).

Bir çalışmada KU'nun anti-inflamatuar etkilerini sitokinler, serbest radikaller, sikloksijenazlar gibi proinflammatuar moleküllerin azaltılması ve NF-κB, B (AKT) ve AP1 gibi transkripsiyon faktörlerinin azaltılması yoluyla gösterdiği anlaşılmıştır (Giordano & Tommonaro, 2019).

Kolorektal kanser türlerinde KU'nun etkilerinin incelendiği çalışmada; *in vitro* olarak hücrelerin G₂/M ve G₁ fazında durduğu, birçok yolak ile apoptozisin indüklendiği görülmüştür. Aynı çalışmada *in vivo* deneylerde anti-inflamatuar ve anti-kanser etkilerinin varlığı tespit edilmiştir (Pricci ve ark., 2020).

Akciğer kanserinde KU'nun etki mekanizmasının anlaşılmasına yönelik yapılan çalışmada; kanser hücrelerine karşı savunmada apoptozis, epigenetik değişiklikler ve miRNA mekanizmalarının etkin olduğu gösterilmiştir. Yan etkilerinin az olması sebebiyle bu kanser türünün tedavisinde umut vaat eden bir yaklaşım olarak görülmektedir (Tajuddin ve ark., 2019).

Prostat kanserinde KU tedavisiyle hücrelerde proliferasyon, yaşayabilirlik, migrasyon/invazyon ve adezyon kabiliyetinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu etkilerin AKT/mTOR, Ras/MAPK sinyal yolaklarının inhibisyonuyla, azaltılmış NF-κB aktivasyonu ve anti-apoptotik yolakların inhibisyonuyla gerçekleştiği anlaşılmıştır (Termini ve ark., 2020).

Mide kanserinde KU uygulamasıyla, PAK1 inhibisyonu, apoptoziste görevli protein ekspresyonlarının artışı, mitokondriyal potasyum kanallarının deaktivasyonu ve kemoterapiye direnç azalması tespit edilmiştir (Hassanalilou ve ark., 2019).

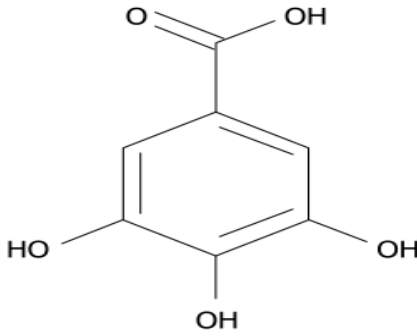
Diğer moleküller gibi KU tedavisinde de sınırlayıcı bazı faktörler bulunmaktadır. Çözünürlüğün ve biyoyararlanımın az olması, sistemik ve metabolik eliminasyonun fazla olması önemli kısıtlayıcı koşullardır. Bu handikapların aşılmasında; lipozomlar, miseller, mikroemülsiyonlar, nanojeller birer seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Lipozomların kullanılmasıyla, hücre büyüme inhibisyonunun ve pro-apoptik etkilerin önemli oranda arttığı gösterilmiştir (Feng ve ark., 2017).

4. Gallik Asit

Sahip olduğu sitotoksik etki sebebiyle araştırmacılar tarafından sıklıkla çalışılan polifenolik bileşiklerden birisi de gallik asittir

(GA). Bitkisel kökenli endojen polifenol olan GA; çay, üzüm, çilek gibi meyvelerin yanında şarapta bol miktarda bulunmaktadır. Meşe ve kestane ağaçları gibi birçok bitki bu önemli bileşiği içermektedir. Güçlü antioksidan, anti-inflamatuar, anti-mutajenik ve anti-kanser etkileri sebebiyle farmakolojik bir ajan olarak görülmektedir (Şekil 5). GA'nın çeşitli hücre hatlarında doza bağımlı olarak farklı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkinin selektif olması ve sağlıklı hücrelere zarar vermemesi önemli avantajlardandır (Verma ve ark., 2013).



Şekil 5. Gallik asitin moleküler yapısı (Subramanian ve ark., 2016).

HCT-15 kolon kanseri hücre hattında GA'nın etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, GA uygulanmasıyla hücre çoğalma hızının ve koloni formasyon yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca hücre döngüsünün Sub-G₁ fazında durduğu tespit edilmiştir. Doza bağımlı olarak apoptozis mekanizmalarında artış olduğu bulunmuştur (Subramanian ve ark., 2016). HeLa hücrelerinde GA uygulamasının hücre çoğalmasına ve ölümüne olan etkisi incelenmiş; hücre çoğalma hızının azaldığı, apoptozis ve nekrozisin arttığı bulunmuştur. Kaspaz inhibitörlerinin kullanılmasıyla, HeLa hücrelerinin GA'ya olan duyarlılığının azaldığı bulunmuştur. Bu etkilerde muhtemel sebebin ROS artışı ve GSH seviyesinin düşüşü kabul edilmiştir (You ve ark., 2010).

Akciğer kanseri hücre hattı olan A549 hücre hattında GA ile tedavinin incelendiği bir çalışmada; hücre sağ- kalımı, koloni formasyon, tümör formasyon, hücre döngüsü, TUNEL analizi, Western blot, zenograft ve histolojik analizler yapılmıştır. Bu analizler sonucunda, doza bağımlı olarak hücre proliferasyonunun azaldığı, apoptozis

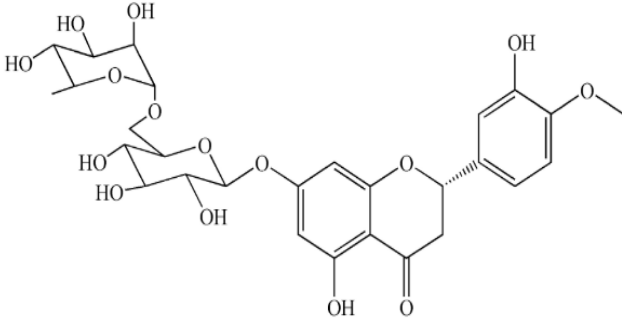
mekanizmalarının etkinleştiği, PI3K/AKT yolaklarının aktifleştiği ayrıca p53 seviyesinde artış meydana geldiği görülmüştür. Zenograft modellerde, tümör kitlesinin küçüldüğü tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde GA ile tedavinin akciğer kanseri tedavinde önemli bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır (Ko ve ark., 2022).

Gastrik kanserinde GA'nın metastaz ve invazyon yeteneğine olan etsinin incelendiği çalışmada; RhoB ekspresyonunda artış, AKT/small GTPaz ve NF-κB aktivitesinde azalma görülmüştür. Bu etkileri sebebiyle GA'nın mide kanseri tedavisinde potansiyel bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (Ho ve ark., 2013). Prostat kanserinde GA uygulanmasıyla ortaya çıkan etkilerin incelendiği çalışmada ise; cdc25A/cdc25c-cdc2 inaktivasyonu ile hücre döngüsünün durduğu ve apoptozun arttığı bulunmuştur (Agarwal ve ark., 2006).

5. Hesperedin

Hesperedin (HE), ilk olarak Fransız kimyager Lebreton tarafından narenciyeden elde edilen bir flavonoid glikozittir (Şekil 6). Bu molekül bergamot, muz ve limonun da yapısında bulunmaktadır. Anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkilere sahip olan bu molekül kolesterolü düşürmek ve kan basıncını düzenlemek gibi önemli etkilere sahiptir (Xiong ve ark., 2019).

Son yıllarda HE'nin etkilerinin anlaşılması için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında, HE molekülünün nörodejeneratif hastalıklara karşı etkili olduğu görülmüştür. Nöroinflamasyon ve ensefalomyelit gibi vakalarda HE kullanımının olumlu sonuçlar verdiği anlaşılmıştır (Kim ve ark., 2019).



Şekil 6. Hesperedin molekül yapısı (Xiong ve ark., 2019).

HE ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejenarasyon ve kanser gibi hastalıklara karşı olumlu etkilere sahiptir. Hücre sinyal yollarında görevli birçok yapı ile ilişki kurarak hücre döngüsünü durdurur ve apoptozisi indüklemektedir. Eldeki verilere göre HE; metastazın engellenmesi, anjiyojenезisin yavaşlatılması ve ilaç direncinin kırılmasına yardımcı olmak gibi kritik görevlere sahiptir. Bu önemli etkileri sebebiyle kanser kemoterapisinde önemli bir seçenek olarak görülmektedir (Aggarwal ve ark., 2020).

Yapılan birçok çalışma, hesperidin molekülünün, *in vitro* olarak glioma, prostat, pankreas, over, cilt, karaciğer, kolon, akciğer, servikal ve göğüs kanseri hücrelerine karşı etkili olduğu ispatlanmıştır. Bu çalışmalarda, Panc-1, MCF7, MDA-MB-231, A549, H460, HCT116, HeLa gibi hücre hatları kullanılmıştır. *In vivo* zenograf modellerde ise, HE molekülünün anti-kanser etkileri görülmüştür (Pandey & Khan, 2021).

Meme kanserinde HE uygulamasının tedaviye sunduğu katkının, doksorobisin, letrozol ve tamaxifen gibi ajanlarla birlikte kullanılmasıyla arttığı belirtilmiştir. Artan bu etkinin; glukoz alım mekanizmalarında meydana gelen değişimler, miRNA ekspresyonları, oksidatif değişiklikler, hücre döngüsünün düzenlenmesi, DNA hasarının arttırılması gibi mekanizmalarla ilgili olduğu tespit edilmiştir (Yap ve ark., 2021).

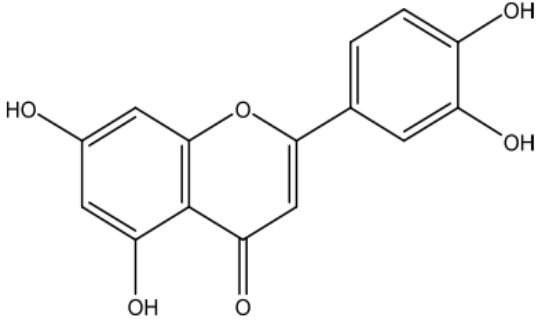
Kanser oluşumunda önemli etkenlerden birisi de artan oksidasyondur. Yapılan çalışmada HE'nin, anti-kanser özelliğini gösterirken kullandığı önemli mekanizmalardan birisinin de gösterdiği anti-oksidadasyon olduğu anlaşılmıştır (Ahmadi & Shadboorestan, 2016). Doğal olarak tüketilen

birçok yiyecekte bulunan bu molekülün absorpsiyonu, diğer flavonoidler gibi düşük seviyededir. Bu sebeple biyoyararlanımını arttırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Pandey & Khan, 2021).

6. Luteolin

Luteolin (LU), geleneksel Çin tıbbında önemli bir yere sahiptir. İlk olarak adaçayıda bulunmuştur. Havuç ve rezenede bol miktarda bulunmaktadır. Farklı hastalıklara iyi geldiği bilinen bu molekül ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir (Şekil 7). Anti-kanser ve anti-inflamatuar etkisi sebebiyle araştırmalara konu olmaktadır. Tümör hücreleri üzerine olan etkisinin yanında koruyucu özellik barındırması kanserden korunmak için tavsiye edilen bir molekül haline gelmesini sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda birçok tümör türüne karşı etkili olduğu bulunmuştur. *In vitro* olarak yapılan çalışmalarda elde edilen yüksek verimliliğin, *in vivo* koşullarda görülebilmesi için bu molekülün emilimini arttıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Franza ve ark., 2021).

Kanserin gelişmesinde önemli faktörlerden biri de oksidanlar olması sebebiyle, kanser tedavisinde kullanılması planlanan moleküller arasında antioksidanlar da bulunmaktadır. Doğal bileşenlerin sahip olduğu antioksidan özellikler, onları kansere karşı bir tedavi seçeneği haline getirmektedir. LU içeren bitkiler, sahip olduğu yüksek antioksidan özellik sebebiyle bu seçeneklerden birisidir. Birçok bitkide doğal olarak bulunan bu molekül özellikle kereviz, krizantem çiçeği, biber, havuç, soğan, brokoli ve maydanozda bol miktarda yer almaktadır. Geleneksel Çin tıbbında, LU bakımından yüksek bitkiler, hipertansiyon, inflamatuvar hastalıklar ve kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Imran ve ark., 2019).



Şekil 7. Luteolinin molekül yapısı (Imran ve ark., 2019).

Yapılan birçok çalışmadan anlaşılacağı üzere; hücre döngüsü, apoptozis, inflamasyon ve gastrointestinal florada gösterdiği etki sebebiyle, kolon kanserinde LU önemli bir terapötik seçenek olarak görülmektedir. Kanser tedavisinde etkisini gösterirken kullandığı sinyal yolları STAT, NF- κ B, Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT olarak bilinmektedir. Diğer kemoterapötik ajanlarla kullanımının faydalı olduğuna dair umut vadeden çalışmalar bulunmaktadır (Long ve ark., 2021).

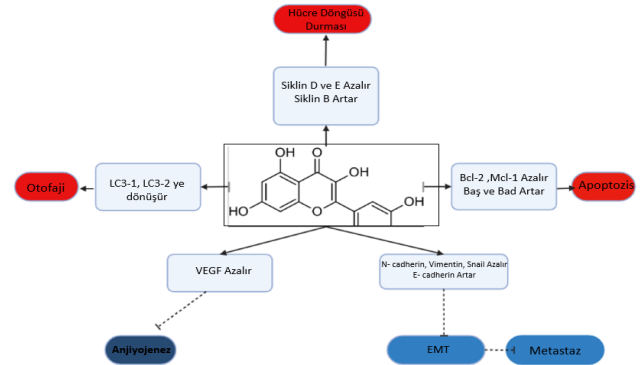
Kanserin oluşumunda EMT önemli bir basamak olduğu belirtilmektedir. Metastazın oluşmasına önemli katkılar sunan EMT tedavide hedeflenen önemli bir nokta olarak görülmektedir. Yapılan çalışmada; LU ile muamele edilen hücrelerde EMT özelliğinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu özelliğın azalmasında, TGF- β , Smads, JAK2 veya STAT3 yollarının kullanıldığı anlaşılmıştır (Hussain ve ark., 2021).

LU uygulamasının göğüs kanseri üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda apoptoz yoluyla hücre ölümünün tetiklenmesi ve antioksidan özelliği sebebiyle göğüs kanseri vakalarında kullanılmasının etkili olduğu gösterilmiştir (Ahmed ve ark., 2019; Fasoulakis ve ark., 2021; Wang ve ark., 2021). Kolon kanserinde ise bu molekölün, p53, Wnt, eNOS, iNOS, SOD ve MMP9 yolları aracılığıyla etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle siklin bağımlı kinazları kullanarak hücre proliferasyonuna engel olduğu anlaşılmıştır (Ambasta ve ark., 2018).

7. Quercetin

Quercetin (QUE), bir flavanoid olup, birçok meyve ve sebzede bol miktarda bulunmaktadır. Batı

beslenme tarzında, sıklıkla tüketilmektedir. Amerikan Sağlık Kuruluşu'na göre günlük alım miktarı 25 mg civarındadır. Fransız ve Finlandiya kaynaklarında benzer miktarda tüketildiği belirtilmektedir. Organizma üzerinde önemli etkilere sahip olan QUE; antioksidan, anti-karsinojenik, anti-inflamatuar, anti-diyabetik ve anti-mikrobiyal aktiviteler göstermektedir. Anti-kanser etkileri sebebiyle araştırmalara konu olan QUE, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda sıklıkla araştırılmaktadır (Şekil 9). Bu çalışmalarda QUE'nin doza bağımlı olarak farklı etkiler gösterdiği anlaşılmıştır. Yüksek dozda alımı pro-oksidan etki gösterirken, düşük dozda alımı antioksidan etkiye sahiptir. Kanser hücrelerinde sahip olduğu anti-proliferatif, apoptoz indükleyici, hücre döngüsünü durdurucu, hücre döngüsünü düzenleyici özellikler sebebiyle, tedavide önemli bir moleköl olarak kabul edilmektedir (Reyes-Farias & Carrasco-Pozo, 2019).



Şekil 8. Quercetin moleköl yapısı ve antikanser etkileri (Tang ve ark., 2020).

QUE, kanser tedavisinde etkilerini: hücre döngüsünü durdurarak, apoptozisi indükleyerek, anjiyojenezisi azaltıp metastaza engel olarak ve otofajiyi destekleyerek göstermektedir (Tang ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalar, QUE ile tedavi edilen osteosarkoma hücrelerinde önemli değişimlerin olduğunu göstermektedir. Hücre proliferasyon hızının düştüğü, hücre döngüsünün etkilendiği ve ROS seviyesinde artışların olduğu bulunmuştur. Ayrıca mitokondri depolarizasyon ve sitoplazmanın kalsiyum konsantrasyonundaki değişimler sebebiyle apoptozisin tetiklendiği tespit

edilmiştir. QUE uygulanmasıyla, ERK 1/2, p38, P90RSK gibi proteinlerin seviyelerinde artış görülürken tam tersi olarak, S6, AKT, P70S6K protein seviyelerinde ise azalma olduğu anlaşılmıştır (Maleki Dana ve ark., 2021).

Özafagus kanserinde QUE tedavisinin etkinliği araştırılmış, HDAC1, siklin D1, Siklin B1 aracılığıyla hücre döngüsünün durdurulduğu görülmüştür. Benzer şekilde, ERK, AKT, NF-κB yollarının inhibisyonuyla hücre çoğalmasının önüne geçildiği anlaşılmıştır. Sitokrom C ve Apaf-1 aracılığıyla kaspaz ailesinin aktive edildiği ve apoptozisin desteklendiği tespit edilmiştir (Davoodvandi ve ark., 2020).

Yumurtalık kanserinde QUE ile yapılan tedavi sonrasında; inflamasyonun azaldığı, endoplazmik retikulum stresinin düştüğü, p-STAT3/ Bcl2 aksinin aktive edildiği, otofajinin desteklendiği, hücre migrasyonunun ve invazyonunun inhibe edildiği, DNA tamir mekanizmalarının geciktiği, radyasyonla oluşan hücre ölümlerinin kolaylaştığı, p53 gibi protein seviyelerinin yükseldiği anlaşılmıştır. Bu etkiler sebebiyle, yumurtalık kanserinde QUE ile tedavinin olumlu sonuçları olduğu vurgulanmıştır (Shafabakhsh & Asemi, 2019).

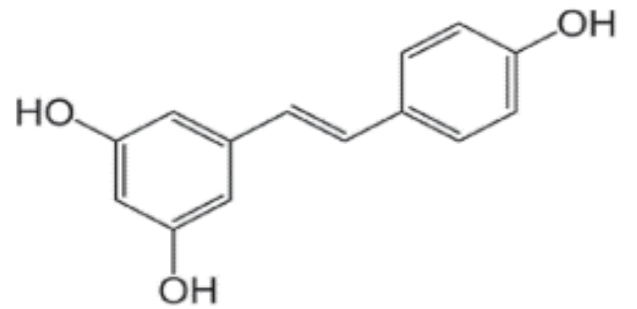
Doğal bileşiklerin kanser tedavisinde tercih edilmesinin en önemli sebeplerinden birisi de, klasik kemoterapi yolunun çok maliyetli olmasıdır. Meme kanseri olan bireylerde doğal bir bileşik olan QUE ile yapılan tedavide; MMP, mTOR-cMyc, TGFB1 gibi yolaklar aracılığıyla metastazın durdurulduğu, sitokrom C, Bax ve kaspaz 3 aracılığıyla apoptozisin indüklendiği, Wnt-B-Catenin, Notch gibi yolaklarla kanser kök hücrelerinin engellendiği, PI3K, p38 MAPK gibi moleküllerle hücre çoğalmasının durdurulduğu anlaşılmıştır (Ezzati ve ark., 2020).

Prostat kanseri hücrelerinde yapılan çalışmada QUE ile yapılan tedavi sonrasında; oksidatif stresin parametrelerinden olan Malondialdehit seviyesinin düştüğü antioksidan enzimlerin arttığı tespit edilmiştir. Antioksidan yanıtın oluşması için önemli bir basamak olan Nrf-2 seviyesinin de yükseldiği bulunmuştur. Aynı çalışmada

inflamasyonun düştüğü, hücre döngüsünün p53 ve p21 artışına bağlı olarak durduğu, apoptozisin arttığı, hücre çoğalmasının siklin ve siklin bağımlı kinazların da etkili olduğu çeşitli yolaklar ile azaldığı, metastazın azalması, otofajinin arttığı bulunmuştur. Benzer etkilerin pankreas kanser hücre hatlarında da ortaya çıktığı anlaşılmıştır (Asgharian ve ark., 2021; Ghafouri-Fard ve ark., 2021).

8. Resveratrol

Resveratrol (RE) bileşiğine dair bilimsel çalışmalar, 2009 yılında Fransızların aynı diyetle sahip Amerikalılara göre daha az kalp rahatsızlıklarına yakalandığına dair haberlerle gündemde yer bulmuştur. Bu haberlere göre, Fransızların tükettikleri kırmızı şarap onları kardiyovasküler hastalıklara karşı daha dayanıklı hale getirilmektedir. Bunun kırmızı şarapta bol miktarda bulunan RE ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Üzüm, fıstık, çilek, çam ve şarapta bol miktarda bulunan bu molekülün, bitkileri enfeksiyon ve travma gibi stresli durumlardan korumaya yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu gizemli molekülün insan sağlığına birçok faydası bulunduğu belirtilmektedir. Antioksidan, anti-inflamatuar, nöroprotektif, anti-kanser, yaşlanmayı geciktirici, anti-glukagon gibi birçok etkiyle önemli işler görmektedir. Bakteri, virüs, mantar gibi yapılara karşı savunmada canlıya yardımcı olmasının yanında bilişsel yeteneklerin gelişmesinde, demans gibi durumların engellenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (Aluyen ve ark., 2012) (Galiniak ve ark., 2019).



Şekil 9. Resveratrolün molekül yapısı (Carter ve ark., 2014).

Sahip olduğu önemli etkiler, hücre içinde önemli proteinler ile etkileşime girmesi gibi özellikleri sebebiyle tamamlayıcı ve alternatif tıp kapsamında sıklıkla kullanılan RE, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dâhil birçok patolojik durumda tercih edilmektedir. Kalp hastalarında etkinliğin ortaya çıkmasında en önemli mekanizmanın, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Bunun yanında kalsiyum metabolizmasında gösterdiği değişikliklerin de önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Kanser hastalarında hücre büyümesinin kontrolü, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve apoptozis gibi mekanizmalar ile tümörün büyümesine engel olduğu bildirilmiştir. RE kullanımıyla, inflamasyon ile ilişkili mediyatörlerin inhibisyonu sağlanarak tümör mikro çevresinin düzenlenmesini sağlanmaktadır (Carter ve ark., 2014).

Kanser hücrelerinde RE uygulamasının, hücre sinyal yollarını regüle ettiği bildirilmiştir. Tümörün başlaması, büyümesi ve ilerlemesine engel olduğu bilinmektedir. Ayrıca karsinogenez, anjiyojenez ve metastazı yavaşlattığı tespit edilmiştir. Mitokondriyal fonksiyonları ise p53 üzerinden bozulmaktadır. Kanser hücrelerinde geleneksel kemoterapiye karşı direnç kazanıldığı durumlarda kemo duyarlılığı arttırıcı etkiye sahiptir (Ferraz da Costa ve ark., 2017). Ayrıca yapılan çalışmalarda, RE uygulamasının kolorektal, göğüs, over, servikal, karaciğer, prostat, cilt, baş ve boyun kanseri gibi birçok kanser türünde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Ko ve ark., 2017).

SONUÇ

Bitkisel ürünler yüzyıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İçerdikleri bileşikler sebebiyle bitkiler tıbbi potansiyele sahiptir. Kanser dünyada ve ülkemizde ciddi ölüm ve hastalık oranlarına sahip önemli bir hastalıktır. Tedavi yöntemlerinin çeşitliliğine ve yapılan olağanüstü harcamalara rağmen yeterli sonuç alınamamaktadır. Geleneksel tedavi yöntemlerinin kanserli hücreleri hedefleyememesi ve yan etkilerinin çok fazla olması yeni tedavi

yöntemlerinin bulunması ihtiyacını doğurmaktadır. Bitkilerden elde edilen fitokimyasalların çeşitli mekanizmalar ile kanserli hücreleri spesifik olarak hedeflemesi ve diğer tedavi yöntemlerine karşı hücreleri daha hassas hale getirmesi bunların potansiyel bir tedavi seçeneği olmasını sağlamaktadır. Hangi bitkinin daha etkili olduğu ve tedavide sınırlayıcı faktörlerin nasıl aşılacağına belirlenmesi için bu alanda daha fazla araştırmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye %100 oranında katkı sağlamış olduğunu beyan eder.

KAYNAKÇA

- Agarwal, C., Tyagi, A., & Agarwal, R. (2006). Gallic acid cause inactivating phosphorylation of cdc25A/cdc25C-cdc2 via ATM-Chk2 activation, leading to cell cycle arrest, and induces apoptosis in human prostate carcinoma DU145 cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(12), 3294–3302.
- Aggarwal, V., Tuli, H. S., Thakral, F., Singhal, P., Aggarwal, D., Srivastava, S., Pandey, A., Sak, K., Varol, M., Khan, M. A., & Sethi, G. (2020). Molecular mechanisms of action of hesperidin in cancer: Recent trends and advancements. *Experimental Biology and Medicine*, 245(5), 486.
- Ahmadi, A., & Shadboorestan, A. (2016). Oxidative stress and cancer; the role of hesperidin, a citrus natural bioflavonoid, as a cancer chemoprotective agent. *Nutrition and Cancer*, 68(1), 29–39.
- Ahmed, S., Khan, H., Fratantonio, D., Hasan, M. M., Sharifi, S., Fathi, N., Ullah, H., & Rastrelli, L. (2019). Apoptosis induced by luteolin in breast cancer: Mechanistic and therapeutic perspectives. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 59, 152883
- Aluyen, J. K., Ton, Q. N., Tran, T., Yang, A. E., Gottlieb, H. B., & Bellanger, R. A. (2012). Resveratrol: potential as anticancer agent. *Journal of Dietary Supplements*, 9(1), 45-56.
- Ambasta, R. K., Gupta, R., Kumar, D., Bhattacharya, S., Sarkar, A., & Kumar, P. (2018). Can luteolin be a therapeutic molecule for both colon cancer and diabetes. *Briefings in Functional Genomics*, 18(4), 230–239.
- Asgharian, P., Tazehkand, A. P., Soofiyani, S. R., Hosseini, K., Martorell, M., Tarhriz, V., Ahangari, H., Cruz-Martins, N., Sharifi-Rad, J., Almarhoon, Z. M., Ydyrys, A., Nurzhanyat, A., Yessenbekova, A., & Cho, W. C. (2021). Quercetin impact in pancreatic cancer: An overview on Its therapeutic effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- Carter, L. G., D’Orazio, J. A., & Pearson, K. J. (2014). Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence. *Endocrine-Related Cancer*, 21(3), R209-225.
- Chen, Y., Wu, X., Liu, C., & Zhou, Y. (2020). Betulinic acid triggers apoptosis and inhibits migration and invasion of gastric cancer cells by impairing EMT progress. *Cell Biochemistry and Function*, 38(6), 702–709.
- Chiang, E. P. I., Tsai, S. Y., Kuo, Y. H., Pai, M. H., Chiu, H. L., Rodriguez, R. L., & Tang, F. Y. (2014). Caffeic acid derivatives inhibit the growth of colon cancer: Involvement of the PI3-K/Akt and AMPK signaling pathways. *PLoS One*, 9(6), e99631.
- Ferraz da Costa, D. C., Fialho, E., & Silva, J. L. (2017). Cancer chemoprevention by resveratrol: The p53 tumor suppressor protein as a promising molecular target. *Molecules*, 22(6), 1014.
- Davoodvandi, A., Shabani Varkani, M., Clark, C. C., & Jafarnejad, S. (2020). Quercetin as an anticancer agent: Focus on esophageal cancer. *Journal of Food Biochemistry*, 44(9), e13374..
- Ezzati, M., Yousefi, B., Velaei, K., & Safa, A. (2020). A review on anti-cancer properties of Quercetin in breast cancer. *Life Sciences*, 248, 117463
- Fasoulakis, Z., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Garmpis, N., Diakosavvas, M., Angelou, K., Tsatsaris, G., Pagkalos, A., Ntounis, T., & Kontomanolis, E. N. (2021). Breast cancer apoptosis and the therapeutic role of luteolin. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*, 116(2), 170–177.
- Feng, T., Wei, Y., Lee, R. J., & Zhao, L. (2017). Liposomal *Curcumin* and its application in cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 6027–6044.
- Franza, L., Carusi, V., Nucera, E., & Pandolfi, F. (2021). Luteolin, inflammation and cancer: Special emphasis on gut microbiota. *BioFactors (Oxford, England)*, 47(2), 181–189.
- Fulda, S. (2009). Betulinic acid: A natural product with anticancer activity. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(1), 140–146.
- Galiniak, S., Aebisher, D., & Bartusik-Aebisher, D. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochimica Polonica*, 66(1), 13–21.
- Ghafouri-Fard, S., Shabestari, F. A., Vaezi, S., Abak, A., Shoorei, H., Karimi, A., Taheri, M., & Basiri, A. (2021). Emerging impact of quercetin in the treatment of prostate cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 138, 111548
- Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). *Curcumin* and cancer. *Nutrients*, 11(10).
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57–70.
- Hassanalilou, T., Ghavamzadeh, S., & Khalili, L. (2019). *Curcumin* and gastric cancer: A review on mechanisms of action. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 50(2), 185–192.
- Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B., & Sharma, R. A. (2008). DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 8(3), 193–204.
- Ho, H. H., Chang, C. Sen, Ho, W. C., Liao, S. Y., Lin, W. L., & Wang, C. J. (2013). Gallic acid inhibits gastric cancer cells metastasis and invasive growth via increased expression of RhoB, downregulation of AKT/small

- GTPase signals and inhibition of NF- κ B activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 266(1), 76–85.
- Ho, W. S. (2015). Active phytochemicals from Chinese herbal medicines: Anti-cancer activities and mechanisms. *Active Phytochemicals from Chinese Herbal Medicines: Anti-Cancer Activities and Mechanisms*, 1–160.
- Hussain, Y., Cui, J. H., Khan, H., Aschner, M., Batiha, G. E. S., & Jeandet, P. (2021). Luteolin and cancer metastasis suppression: focus on the role of epithelial to mesenchymal transition. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 38(6).
- Imran, M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., Imran, A., Orhan, I. E., Rizwan, M., Atif, M., Gondal, T. A., & Mubarak, M. S. (2019). Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 112.
- Jiang, W., Li, X., Dong, S., & Zhou, W. (2021). Betulinic acid in the treatment of tumour diseases: Application and research progress. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 142.
- Johnson, I. T. (2007). Phytochemicals and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, 66(2), 207–215.
- Kim, J., Wie, M. B., Ahn, M., Tanaka, A., Matsuda, H., & Shin, T. (2019). Benefits of hesperidin in central nervous system disorders: A review. *Anatomy and Cell Biology*, 52(4), 369–377.
- Kim, S. Y., Hwangbo, H., Kim, M. Y., Ji, S. Y., Kim, D. H., Lee, H., Kim, G. Y., Moon, S. K., Leem, S. H., Yun, S. J., Kim, W. J., Cheong, J. H., Park, C., & Choi, Y. H. (2021). Betulinic acid restricts human bladder cancer cell proliferation in vitro by inducing caspase-dependent cell death and cell cycle arrest, and decreasing metastatic potential. *Molecules*, 26(5).
- Ko, E.-B., Jang, Y.-G., Kim, C.-W., Go, R.-E., Lee, H. K., & Choi, K.-C. (2022). Gallic acid hindered lung cancer progression by inducing cell cycle arrest and apoptosis in A549 lung cancer cells via PI3K/Akt pathway. *Biomolecules & Therapeutics*, 30(2), 151–161.
- Ko, J. H., Sethi, G., Um, J. Y., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., Kumar, A. P., Bishayee, A., & Ahn, K. S. (2017). The role of resveratrol in cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12).
- Kumar, P., Bhadauria, A. S., Singh, A. K., & Saha, S. (2018). Betulinic acid as apoptosis activator: Molecular mechanisms, mathematical modeling and chemical modifications. *Life Sciences*, 209, 24–33.
- Lee, K. W., Bode, A. M., & Dong, Z. (2011). Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention. *Nature Reviews Cancer*, 11(3), 211–218.
- Long, J., Guan, P., Hu, X., Yang, L., He, L., Lin, Q., Luo, F., Li, J., He, X., Du, Z., & Li, T. (2021). Natural polyphenols as targeted modulators in colon cancer: Molecular mechanisms and applications. *Frontiers in Immunology*, 12.
- Maleki Dana, P., Sadoughi, F., Asemi, Z., & Yousefi, B. (2021). Anti-cancer properties of quercetin in osteosarcoma. *Cancer Cell International*, 21(1).
- Mirzaei, S., Gholami, M. H., Zabolian, A., Saleki, H., Farahani, M. V., Hamzehlou, S., Far, F. B., Sharifzadeh, S. O., Samarghandian, S., Khan, H., Aref, A. R., Ashrafzadeh, M., Zarrabi, A., & Sethi, G. (2021). Caffeic acid and its derivatives as potential modulators of oncogenic molecular pathways: New hope in the fight against cancer. *Pharmacological Research*, 171.
- Monteiro Espíndola, K. M., Ferreira, R. G., Mosquera Narvaez, L. E., Rocha Silva Rosario, A. C., Machado Da Silva, A. H., Bispo Silva, A. G., Oliveira Vieira, A. P., & Chagas Monteiro, M. (2019). Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, 9.
- Nenclares, P., & Harrington, K. J. (2020). The biology of cancer. *Medicine*, 48(2), 67–72.
- Pandey, P., & Khan, F. (2021). A mechanistic review of the anticancer potential of hesperidin, a natural flavonoid from citrus fruits. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 92, 21–31.
- Pecorino, L. (2012). *Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets and Therapeutics*. 360.
- Pricci, M., Girardi, B., Giorgio, F., Losurdo, G., Ierardi, E., & Di Leo, A. (2020). *Curcumin* and colorectal cancer: From basic to clinical evidences. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2364.
- Ranjan, A., Ramachandran, S., Gupta, N., Kaushik, I., Wright, S., Srivastava, S., Das, H., Srivastava, S., Prasad, S., & Srivastava, S. K. (2019). Role of phytochemicals in cancer prevention. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 4981, 20(20), 4981.
- Reyes-Farias, M., & Carrasco-Pozo, C. (2019). The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3177.
- Rizeq, B., Gupta, I., Ilesanmi, J., AlSafran, M., Rahman, M. D. M., & Ouhit, A. (2020). The power of phytochemicals combination in cancer chemoprevention. *Journal of Cancer*, 11(15), 4521.
- Roy, M., & Datta, A. (Computer scientist). (2019). *Cancer Genetics and Therapeutics: Focus on Phytochemicals*. 239.
- Saneja, A., Arora, D., Kumar, R., Dubey, R. D., Panda, A. K., & Gupta, P. N. (2018). Therapeutic applications of betulinic acid nanoformulations. *Annals of the New York*

Academy of Sciences, 1421(1), 5–18.

Schwiebs, A., & Radeke, H. H. (2017). Immunopharmacological activity of betulin in inflammation-associated carcinogenesis. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(5), 645–651.

Shafabakhsh, R., & Asemi, Z. (2019). Quercetin: A natural compound for ovarian cancer treatment. *Journal of Ovarian Research*, 12(1).

Shen, H., Liu, L., Yang, Y., Xun, W., Wei, K., & Zeng, G. (2017). Betulinic acid inhibits cell proliferation in human oral squamous cell carcinoma via modulating ROS-regulated p53 signaling. *Oncology Research*, 25(7), 1141.

Sirota, R., Gibson, D., & Kohen, R. (2015). The role of the catecholic and the electrophilic moieties of caffeic acid in Nrf2/Keap1 pathway activation in ovarian carcinoma cell lines. *Redox Biology*, 4, 48–59.

Socala, K., Szopa, A., Serefko, A., Poleszak, E., & Wlaz, P. (2020). Neuroprotective effects of coffee bioactive compounds: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–64.

Subramanian, A. P., Jaganathan, S. K., Mandal, M., Supriyanto, E., & Muhamad, I. I. (2016). Gallic acid induced apoptotic events in HCT-15 colon cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*, 22(15), 3952.

Tajuddin, W. N. B. W. M., Lajis, N. H., Abas, F., Othman, I., & Naidu, R. (2019). Mechanistic understanding of *Curcumin*'s therapeutic effects in lung cancer. *Nutrients*, 11(12).

Tang, H., Yao, X., Yao, C., Zhao, X., Zuo, H., & Li, Z. (2017). Anti-colon cancer effect of caffeic acid p-nitrophenethyl ester in vitro and in vivo and detection of its metabolites. *Scientific Reports*, 7(1).

Tang, S. M., Deng, X. T., Zhou, J., Li, Q. P., Ge, X. X., & Miao, L. (2020). Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 121.

Teng, Y. N., Wang, C. C. N., Liao, W. C., Lan, Y. H., & Hung, C. C. (2020). Caffeic acid attenuates multi-drug resistance in cancer cells by inhibiting efflux function of human P-glycoprotein. *molecules (Basel, Switzerland)*, 25(2).

Termini, D., Den Hartogh, D. J., Jaglanian, A., & Tsiani, E. (2020). *Curcumin* against prostate cancer: Current evidence. *Biomolecules*, 10(11), 1–40.

Verma, S., Singh, A., & Mishra, A. (2013). Gallic acid: molecular rival of cancer. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35(3), 473–485.

Wang, L., Zhang, S., & Wang, X. (2021). The Metabolic

Mechanisms of Breast Cancer Metastasis. *Frontiers in Oncology*, 10.

Xiong, H., Wang, J., Ran, Q., Lou, G., Peng, C., Gan, Q., Hu, J., Sun, J., Yao, R., & Huang, Q. (2019). Hesperidin: A therapeutic agent for obesity. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 3855.

Yap, K. M., Sekar, M., Wu, Y. S., Gan, S. H., Rani, N. N. I. M., Seow, L. J., Subramanian, V., Fuloria, N. K., Fuloria, S., & Lum, P. T. (2021). Hesperidin and its aglycone hesperetin in breast cancer therapy: A review of recent developments and future prospects. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(12), 6730–6747.

You, B. R., Moon, H. J., Han, Y. H., & Park, W. H. (2010). Gallic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via apoptosis and/or necrosis. *Food and Chemical Toxicology*, 48(5), 1334–1340.

Zhang, D. M., Xu, H. G., Wang, L., Li, Y. J., Sun, P. H., Wu, X. M., Wang, G. J., Chen, W. M., & Ye, W. C. (2015). Betulinic acid and its derivatives as potential antitumor agents. *Medicinal Research Reviews*, 35(6), 1127–1155.

Zhong, Y., Liang, N., Liu, Y., & Cheng, M. S. (2021). Recent progress on betulinic acid and its derivatives as antitumor agents: A mini review. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 19(9), 641–647.

Zoi, V., Galani, V., Lianos, G. D., Voulgaris, S., Kyritsis, A. P., & Alexiou, G. A. (2021). The role of *Curcumin* in cancer treatment. *Biomedicines*, 9(9), 1086