

Derleme / Review

Meme Kanseri Tedavisinde Potansiyel Bir Antineoplastik Ajan: Gallik Asit
A Potential Antineoplastic Agent in Breast Cancer Treatment: Gallic Acid

¹Hacer Kaya Çakır, ¹Ali Nail Bayraktar, ¹Enver Sarioğlu, ¹Safiye Öztürk, ²Şeyda Güngördü,
¹Kezban Sevde Kocabaş, ¹Onur Eroğlu

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Türkiye
²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bilecik, Türkiye

Özet: Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Meme kanserinin görülme sıklığı gün geçtikçe daha da artmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve diğerleri hedef hücrelerde ve sağlıklı hücrelerde etkin olduğundan, araştırmacılar meme kanseri tedavisi için yeni ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. Bu ajanlardan biri de oldukça umut vadeden birçok meyve ve sebze de bulunan doğal polifenolik bir molekül olan gallik asittir. Gallik asit üzerine yapılan çalışmalarda, gallik asitin A549 (akciğer kanseri hücre hattı) EBC-1, HTB 35(rahim ağzı kanseri hücre hattı) K-562 (miyeloid lösemi hücre hattı) MCF-7, MDA-MB-231 (meme kanseri hücre hattı) gibi birçok kanser hücre hattında apoptoz indükleyici, hücre döngüsü durdurucu, kanser oluşumunda rol oynayan çeşitli sinyal yollarını inhibe edici, anjiyogenezi ya da metastazı önleyici etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda gallik asidin evrensel kanser tedavisi ajanı olma potansiyeli taşıdığı ve kanser başta olmak üzere birçok hastalık üzerine etkilerinin araştırılmaya devam ettiği görülmektedir. Yaptığımız bu derlemede gallik asidin meme kanseri üzerindeki etkilerinin ve anti-kanser mekanizmasının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, İlaç keşfi, Gallik asit, Meme karsinomu

Abstract: Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths in women worldwide. The incidence of breast cancer is increasing day by day. Since chemotherapeutic drugs and others used in cancer treatment are active in target cells and healthy cells, researchers are trying to develop new agents for breast cancer treatment. One of these agents is gallic acid, a natural polyphenolic molecule found in many promising fruits and vegetables. In studies on gallic acid, it has been observed that gallic acid has apoptosis-inducing, cell cycle arresting, inhibitory effects on various signaling pathways involved in cancer formation, inhibitory effects on angiogenesis or metastasis in many cancer cell lines such as A549 (lung cancer cell line) EBC-1, HTB 35 (cervical cancer cell line) K-562 (myeloid leukemia cell line) MCF-7, MDA-MB-231 (breast cancer cell line). Studies show that gallic acid has the potential to be a universal cancer treatment agent and its effects on many diseases, especially cancer, continue to be investigated. In this review, we aimed to review the effects of gallic acid on breast cancer and its anti-cancer mechanism.

Keywords: Apoptosis, Drug discovery, Gallic acid, Breast carcinoma

ORCID ID of the authors: HKÇ. [0000-0003-2490-9473](https://orcid.org/0000-0003-2490-9473), ANB. [0009-0008-6199-1289](https://orcid.org/0009-0008-6199-1289), ES. [0009-0005-8489-667X](https://orcid.org/0009-0005-8489-667X), SÖ. [0009-0007-8451-9828](https://orcid.org/0009-0007-8451-9828), SG. [0000-0003-3977-6327](https://orcid.org/0000-0003-3977-6327) KSK. [0009-0003-8380-1005](https://orcid.org/0009-0003-8380-1005), O.E. [0000-0002-3451-8540](https://orcid.org/0000-0002-3451-8540),

Received 28.02.2023

Accepted 18.05.2023

Online published 16.06.2023

Correspondence- Onur EROĞLU Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Türkiye
e-mail: onur.eroglu@bilecik.edu.tr

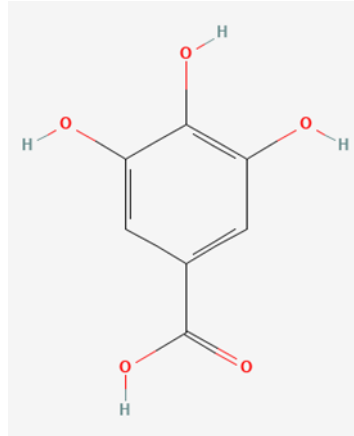
1. Giriş

Meme kanseri özellikle kadınlarda olmak üzere en sık rastlanan kanser türlerinden biridir. Akciğer, kolon ve pankreas kanserinden sonra dördüncü en yüksek mortalite oranına sahip olan kanser türüdür (1). Mortalite ortalamasında azalma olsa bile her yıl insidansı gittikçe artmaktadır (2). Ayrıca yapılan istatistiksel çalışmalarda 2040 yılında meme kanseri insidansının daha da artacağı gösterilmektedir (3).

Meme kanseri tedavisi için kapsamlı araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmesine rağmen, meme kanser tedavisi için kesin terapötikler henüz mevcut değildir. Meme kanseri tedavisinde temel zorluklar arasında, başta ilaç direnci, düşük yanıt oranları ve olumsuz yan etkiler olmak sınırlayıcı faktörler yer almaktadır. Bu nedenle, kanserin önlenmesi ve tedavisi için hem güçlü hem de güvenli olan yeni anti-kanser ilaçlarına yüksek bir talep vardır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar bilim

insanlarının dikkatlerini polifenolik bir molekül olan ve muhtemel yeni bir antineoplastik potansiyeli barındıran gallik aside (3,4,5-trihydroxybenzoic acid) çekmiştir.

Polifenoller, doğada bitkiler tarafından en yaygın şekilde üretilen sekonder metaboliklerdir (4). Bu polifenollerden gallik asit ise polifenolik moleküllerin bir sınıfı olan tanninlerin iki sınıfından hidrolize edilebilir. Gallik asit; fındık, karanfil, meşe kabuğu, günebakan, çay yaprakları, böğürtlen, elma kabukları, çilek, ananas, muz, limon, üzüm, sirke, sıcak çikolata, ceviz gibi çeşitli bitki ve gıdalarda bulunmaktadır. Gallik asit tanninler sınıfında tanımlı, 170.12 molekül ağırlığına, bir aromatik halkaya, 3 hidroksil grubuna ve 1 karboksil grubuna sahip, kapalı moleküler formülü $C_7H_6O_5$ olan bir fenolik asittir (Şekil 1. 4, 5).



Şekil 1. Gallik asit'in (3,4,5-trihidroksibenzoik asit) molekül yapısı (5)

Bitkilerde genellikle ester formunda bulunur ve birçok araştırmada gallik asit'in anti-inflamatuvar (6), anti-oksidan (7), anti-kanser (8, 9) özelliklere sahip olduğu açığa çıkarılmıştır. Ayrıca karaciğer yağlanması ve hiperlipidemide (10), pankreas hasarı ve diyabet gelişiminde (11), kardiyak fibrozisde (12) ve karaciğer sirozu (13) tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Gallik asitin, direkt olarak insan üzerinde yapılan herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, gallik asitin terapötik etkilerini gösteren in vitro ve in vivo çalışmalar

mevcuttur. Özellikle in vitro çalışmalar, gallik asitin sağlıklı/normal hücreleri etkilemeden spesifik olarak kanserli hücreler üzerinde sitotoksikite gösterdiğini açığa çıkarmıştır (14). Ayrıca, gallik asit apoptozu (15) karsinogeneizde rol oynayan çeşitli sinyal yollarını (16, 17) ve hücre proliferasyonunda hücre döngüsünü etkilemektedir (18). Gallik asitin tüm bu anti-kanser etkilere sahip olmasıyla, yan etkileri nispeten fazla olan kemoterapi ve radyasyon tedavileri gibi yöntemlerden

daha uygulanabilir doğal bir çözüm oluşturmaktır (19).

Bu derlemenin amacı, gallik asitin kimyasal özelliklerini, toksisitesini, özellikle farmakolojik aktivitesini ve meme kanseri üzerindeki etki mekanizması hakkında kapsamlı bir açıklama yapmaktır.

2. Gallik Asitin Antikanser Aktivitesi ve Etkilediği Yolaklar

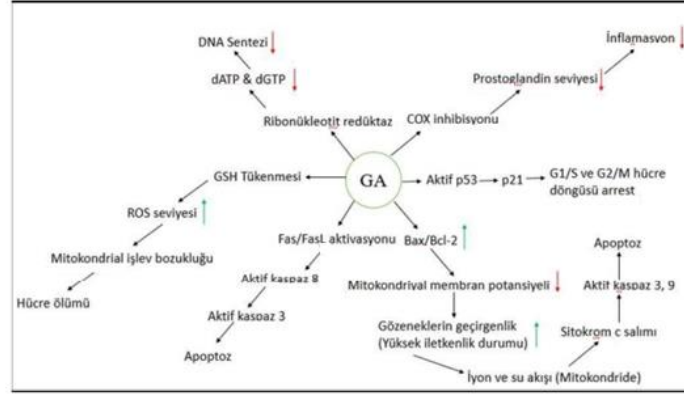
Gallik asit antioksidan, antienflamatuar, antikanser özelliklere sahiptir (20). Antikanser ajanların en önemli işlevi, apoptoz sinyal yolaklarını tetikleyerek tümör hücrelerini öldürmektir (21). Yapılan çalışmalarda, antitümör aktivitenin, hücre tipine ve etkilediği farklı mekanizmalar ile apoptozu indüklediği gösterilmiştir (22). Gallik asit uygulanan hücre hatlarının morfolojik görüntüsü incelendiğinde; gallik asit uygulanan hücreler komşu hücreler ile bağlantısını kesmekte, kromatini yoğunlaşmakta ve hücre şekli yuvarlak hale gelmektedir (23). Ayrıca, gallik asit uygulanan hücreler apoptoz; ROS, hücre içi Ca^{+2} artışı ve mitokondriyal fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Yapılan çalışmalarda, gallik asit uygulanan meme kanseri hücre hattı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, apoptoz mekanizmasında etkili olan Bax ve P53, Prokaspaz-3/Kaspaz-3 ve Prokaspaz-9/Kaspaz-9 proteinlerinin ekspresyon oranı önemli ölçüde artmışken, Bcl-2 proteininin ekspresyonu önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Realtime PCR sonuçları değerlendirildiğinde; Bax, Kaspaz-3, Kaspaz-9 ve P53 proteininin mRNA ekspresyonu önemli ölçüde artarken, Bcl-2 proteininin mRNA ekspresyonu önemli ölçüde azaldığı şeklinde paralel sonuçlar gözlenmiştir. Bu veriler ışığında, gallik asitin meme kanseri hücreleri üzerinde apoptoz yolu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (25). Başka bir çalışmada ise MCF-7 meme kanseri hücre hattında gallik asitin P53, Mcl-1 ve P21 gen ekspresyonunu etkilediği bulunmuş ve gen ekspresyonundaki bu değişiklik, gallik asitin intrinsik apoptotik sinyal yolunu aktive etmesiyle ilişkilendirilmiştir (26).

Matriks metalloproteinazlar (MMP)'ın tümör ilerlemesini, buna bağlı olarak hücre dışı matrisin MMP aracılı bozulmasının anjiyogenezi, tümör büyümesini ve metastazı desteklediğine dair birçok kanıt vardır (27). MMP-9'un dokuda yüksek düzeylerinin olması; invazyon, metastaz ve meme kanserinde kötü prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28). Gallik asitin antimetastatik etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, MMP-2 ve MMP-9 protein ekspresyonunu aşağı regülasyonu olduğu gösterilmiştir (29). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aracılı yolun, üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) MMP-9 ekspresyonunu indüklediği de rapor edilmiştir (30). Bir çalışmada, gallik asit Epidermal büyüme faktörü (EGF) ile tedavi edilen meme kanseri MCF-7 meme kanseri hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu inhibe ettiği ortaya koyulmuştur (31). Bazı çalışmalar, Akt aracılı Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) fosforilasyonunun ve/veya Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) aracılı AP-1 fosforilasyonunun, EGF ile tedavi edilen meme kanseri hücrelerinde MMP-9 yukarı regülasyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur (32).

NF- κ B, kanserlerin patogenezinde ve tedavisinde yer alan önemli bir sinyal yoludur. NF- κ B sinyal yolunun aşırı aktivasyonu, çeşitli tümör dokularında belgelenmiştir. Kanser tedavisinde NF- κ B sinyal yolunu hedefleyen çalışmalar devam etmektedir (33,34). Kanserde, NF- κ B sinyal yolağı normalde proinflamatuar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin Tümör nekroz faktörü (TNF), EGF gibi otokrin/ parakrin üretimi sırasında kendi kendini aktive etmektedir (35). NF- κ B tarafından düzenlenen genler meme kanserinde; invazyon, proliferasyon, anjiyogenezi, metastaz ve inflamasyonda rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, gallik asit uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında NF- κ B aktivitesi büyük ölçüde azalttığı ve sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

Kanser hücrelerinde hücre döngüsü durması, tümör büyümesinin kontrolü için en etkili stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir (Şekil 3). Gallik asit ayrıca kolon adenokarsinom hücrelerinde G2/M fazına etki

ederek hücre proliferasyonunu indüklemiştir (37,38).



Şekil 2. Gallik asitin kanser gelişimini önlemede etkili olduğu bazı yollar (36).

3. Gallik Asitin in Vitro Deneysel Modellerdeki Antikanser Etkinliği

Yapılan bir araştırmada, gallik asitin, hücre canlılığında zamana ve doza bağlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Deney verileri, gallik asitin MCF-7 meme kanseri hücre proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde inhibe ettiğini ve *P53*, *P21* ve *MCL-1* gen ekspresyonunu önemli ölçüde etkilediğini gösterilmiştir (39). Fıstık kabuğu ekstraktı ile yapılan çalışma MCF-7 hücreleri *Pistacia vera* etil asetat ekstraksiyon (F13b1/PV-EA) varlığında inkübe edildiğinde; hücre büyümesinin önlediği ve buna bağlı olarak *Kaspaz-3*, *Kaspaz-8*, *CAT*, *Bax* ve *SOD* gen ekspresyonları kontrol ile karşılaştırıldığında sırasıyla arttığı ve *Bcl-2*'nin ekspresyon seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (40).

Sürekli salınım çalışmasında meme kanseri hücre dizileri (MCF-7), iki nanokompozitin yanı sıra demir oksit ve saf gallik asitin olası toksisite ve antikanser etkinliğini doza bağlı şekilde incelemek için kullanılmıştır. MCF-7 hücre hattında, iki nanokompozit ve saf gallik asidin aynı konsantrasyonuna maruz kaldıktan sonra hücre canlılığında doza bağlı bir azalma görülmüş ve polietilen glikol ve gallik asit ile kaplanmış demir oksit (FPEGG) nanokompozitinin, polivinil alkol ve gallik asit ile kaplanmış demir oksit (FPVAG) nanokompozitine kıyasla test edilen hemen hemen tüm konsantrasyonlarda meme kanseri hücre hatları üzerinde daha yüksek antikanser etkisi göstermiştir (41). Rosman R ve ark

yaptığı in vitro saçılım deneyinde serbest ilaç gallik asit, boş nano taşıyıcı ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG}$) ve tasarlanan manyetit nanokompozit gallik asit formülasyonu ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG-GA}$) karşılaştırmasında salım profilinin sürdürülebilirliği manyetit nanokompozit formülasyonunda daha etken olduğu gözlenmiştir (42).

Kubatka P ve ark *Rhus coriaria* L. (Sumak) ile yaptığı çalışmada in vitro olarak kanser hücre hatlarında; STAT3, NFκB ve nitrik oksit sinyal yollarını hedefleyerek MDA-MB-231 meme kanseri hücre dizisindeki tümör büyümesini, metastazı ve neovaskülariteyi baskılamıştır (43). Khorsandi K ve ark yaptığı düşük seviyeli lazer ışınlaması deneyinde ışınlamanın öncesi ve sonrası gallik asitin sitotoksisite verilerine bakılarak gallik asite maruz kalan meme kanseri hücrelerinin hayatta kalmasının %12.4 olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yüksek enerjide ve daha uzun ışınlama süresinde hücre sağkalımının daha da azaldığı gözlenmiştir (44). In vitro anti-proliferatif çalışmalarda, gelişmiş tedavi ediciler hem gallik asidin hem de Doxorubicin (DOX) nin MCF-7 hücre hattına karşı sinerjik inhibitör etkisine dayalı tümör nekrozu ve apoptozu indüklediği ortaya konmuştur (45).

Terminalia bellarica'dan izole edilmiş oktil gallat ve gallik asit ile yapılan çalışma ile MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin

P18INK4, P21WAF-1 ve P27, KIP'nin protein ifadesi MCF-10A'daki ekspresyonlarına kıyasla meme kanseri hücrelerinin her iki türünde de düşük olduğu bulunmuştur (46). Sanguin H-6 ile yapılan deneyde Bax ve Bcl-2 bu iki protein MCF-7 ve MDA-MB-231 iki hücre hattında farklı şekilde eksprese edilmesine rağmen, her iki hücre hattında da Bax'ın Bcl-2'ye oranı artarak insan meme karsinomu hücrelerini apoptoza indüklemiştir (47). Aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) üzerine yapılan deneyde gallik asit, meme kanseri hücrelerinin (MDA-MB-231 ve T47D) çoğalma, göç ve migrasyon kapasitelerini Ahr'a bağlı bir şekilde azaltırken, apoptozu arttırmıştır (48).

4. Gallik Asitin in Vivo Deneysel Modellerdeki Antikanser Etkinliği

Kanser gelişimine etken olabilecek polisiklik aromatik hidrokarbonları tanıtmaktan sorumlu olan, Aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) farklılaşma hücre proliferasyonu, hücre döngüsü durması ve apoptoz gibi birçok hücrel süreçte rol oynamaktadır. Hanieh ve ark yaptığı çalışmada; gallik asidin düşük dozlarının (1 mg- 3 mg) farelerde oluşturulan meme kanseri modelinde Aril hidrokarbon reseptör (Ahr) sinyalinin gallik asit tarafından aktivasyonunun, meme kanserinin ilerlemesini baskıladığı ve gallik asit uygulamasının, tümörü kütle olarak azalttığı gözlemlenmiştir (49).

Gallik asit ve gallotanenler gibi mango polifenolikleri birçok kanser türünde sitotoksik ve anti-inflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir. Kim ve ark yaptığı in vivo çalışmada; mango polifenoliklerinin, farelerde meme kanseri modelinde tümör büyümesini baskıladığı ve ayrıca kontrol grubuna göre tümör hacminin %73 oranında azaldığı gözlemlenmiştir. NF- κ B (p65), PAKT, MTOR PPI3K gibi hücre proliferasyonunda rol oynayan proteinlerin ekspresyonunu azalttığı gözlemlenmiştir (50).

Yapılan başka bir çalışmada, nar perikarpının metanol özü seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) özelliğe sahip ve östrojen reseptörü üzerinde etkili olan bir ilaç sınıfı olarak gösterilmiştir. Yumurtalığı

alınmış farelerde nar perikarp özütü rahim ağırlığına etki etmediği gözlemlenmiştir. Nar bitkisinin meme dışındaki organlarda SERM benzeri özellikler gösterdiği gözlemlenmiştir. Sulu nar özütü yumurtalığı alınmış farelerde antidepresan benzeri hareketlere yol açmıştır. Ayrıca depresif duruma ve kemik kaybına karşı etki ettiği gözlemlenmiştir. Fare modelinde nar emülsiyonunun ER- α ve ER- β ekspresyonunu ve bu ikisinin oranını azalttığı gözlemlenmiştir. β -katalinin'in nükleer translokasyonun ve stoplazmik birikiminin de azaldığı gözlemlenmiştir. Bu mekanizmalar nar emülsiyonunun meme kanseri hücrelerinde anti-proliferatif ve pro-apoptik etkisini göstermiştir (51).

Dimetilbenzaantrasen ile indüklenen sıçan meme tümöründe nar emülsiyonu kimyasal engelleyici etki göstermiştir. Nar emülsiyonundan sonra hücre proliferasyonun azaldığı, histopatolojik etkilerin tersine döndüğü gözlemlenmiştir. Bax geninin ekspresyonunun arttığı, Bcl-2'nin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Tavşanlarda nar ekstresinin yutulmasından 2 saat sonra COX 2 aktivitesinin düştüğü gözlemlenmiştir. Araştırmacılar nar ekstresinin de anti-inflamatuar etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (52).

5. Gallik Asitin Diğer Ajanlarla Birlikte Kombine Kullanımının Meme Kanseri Üzerine Antikanser Etkinliği

İlaç birleşiminin kullanılması, bir hastalık için aynı anda birden fazla noktayı hedefleyebilir. Birbirinden farklı mekanizmalara ve etki şekillerine sahip birçok ilacın kullanılması da verecekleri etkiyi arttırabilir ve hastalığa karşı daha etkili şekilde tedavi uygulanmasını sağlayabilir (53).

Farklı ilaçların birleşimi ile tedavide, kanser hastaları üzerinde alınacak yanıt oranını arttırmak ve kanser terapötiklerinden kaynaklanacak olan yan etkileri azaltmak adına önem arz eden bir avantaj olabilmektedir.

5.1. Paklitaksel

Paklitaksel (Taksol), batı porsuk ağacı *Taxus brevifolia*'nın kabuğundan elde edilmiş, ancak şimdi yenilenebilir bir kaynaktan yarı sentetik olarak üretilen bir diterpin bitki bileşimidir. Paklitaksel, son on yılda meme kanserinde %50'yi aşan tek ajan aktivitesini doğrulayan ilk yeni ajandır (54). Karboplatin, gelişmiş yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, mesane kanseri, rahim kanseri, meme kanseri gibi daha birçok kanser türünde iyileştirici etkisi görülen önemli bir bileşiktir.

Meme kanseri için paklitaksel ve karboplatin ile kombinasyon halinde Gallik asit ile anti-kanser aktivitesi araştırılmıştır. Gallik asit, MCF-7 hücre hattında potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Tek başına veya kombinasyon halinde Gallik asit, paklitaksel ve karboplatin, G2/M fazında hücre döngüsü ilerlemesini durdurmuş ve G1 öncesi apoptozu indüklemiştir. Yapılan üçlü kombinasyonda, MCF-7 hücrelerinde tek veya kombine tedaviye kıyasla P53, Bax ve Kaspaz-3 mRNA ekspresyonunu (sırasıyla 20.1 ± 1.41 , 16.6 ± 0.43 ve 20.04 ± 1.61) önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir (55).

5.2. Kurkumin (Cur)

Bir doğal ürün olan kurkumin (Cur; diferuloylmethane), rizomdan (*Curcuma longa*) ekstrakt edilen bir bifenil bileşiktir. Bu bileşik kanser hücrelerinin çoğalmasını, inflamasyonu önler, anti-kanser ve antioksidan etkiler içerir. Bu özellikler onu umut verici bir terapötik ajan yapmaktadır.

MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde gallik asitin Cur ile kombinasyonunun apoptotik etkileri araştırılmıştır. Bunun sonucunda gallik asit (50 μ M) ve Cur (30 μ M) kombinasyonu, MDA-MB-231 hücrelerinde hücre büyümesini azaltmıştır. Aynı zamanda apoptotik hücre sayısını önemli ölçüde artırdığını gözlenmiştir. Ayrıca, hücre içi ROS (reaktif oksijen türleri) seviyesini arttırmıştır ve MMP seviyesini azaltmıştır. Aynı zamanda meme kanseri hücrelerinde hücre içi glutatyon (GSH) seviyesini düşürmüş ve apoptotik gen ekspresyonunu arttırmıştır. TNBC'lerde gallik asit ve Cur kombinasyonunun potansiyel bir kanser

tedavisi olarak geliştirilme olasılığı bulunmaktadır (56).

5.3. Aril Hidrokarbon Reseptörü (Ahr)

Aril hidrokarbon reseptörü, temel sarmal-ilmek-sarmal transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. Ahr, gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür.

Ahr ile in vitro çalışmalar kullanılarak gallik asit tanımlanmıştır. Bu çalışma; MDA-MB-231 ve T47D meme kanseri hücre hatlarında gallik asit, apoptozu artırırken, Ahr'ye bağımlı bir şekilde meme kanseri hücrelerinin proliferasyon ve migrasyon kapasiteleri azalmıştır. Ayrıca, Bcl-2, COX-2 ve SOX-4 seviyelerini düşürürken, Ahr'ye bağımlı ve bağımsız bir şekilde P53 seviyesini seçici olarak arttırmıştır. *In vivo* ortotopik bir modelde gallik asit, Ahr sinyalini aktive etmiş ve meme kanseri hücrelerinin büyümesini azaltmıştır (57).

5.4. Kafeik asit

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan keskin ve güzel kokulu propolis maddesinin aktif bileşenlerinden birisidir. Kafeik asitin antiviral, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri vardır (58).

MCF-7 meme kanseri hücre hattında apoptotik gen ekspresyonunun etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla CAPE ve gallik asit kombinasyonu kullanılmıştır. Yapılan çalışmada, ilgili bileşiğin meme kanseri hücrelerinde toksik bir etkiye ve doza bağlı olarak- inhibe ettiğini ve apoptotik gen ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir (59).

5.5. Oktil Gallat (OG)

Bitkisel ilaçlar insan hastalıkları tedavisinde oldukça etkili ajanlardır. *Terminalia Bellirca*'nın metanolik meyve ekstratından izole edilen oktil gallatın meme kanseri hücrelerinin sağkalımını ihhabe ettiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda OG ve gallik asit kombinasyonu MCF-7 ve MDA-MB-231 sağkalımında azalma ve bileşik hücre döngüsü düzenleyicilerinin ekspresyonunu

değiştirerek döngü ilerleyişini inhibe etmektedir. Dolayısıyla kullanılan bu bileşik, potansiyel etki olarak anti-kanser ajanlar ve gelişmiş meme kanseri ilaçları olarak kullanılabilir (60).

5.6. Gallik asit türevi olan lauril gallat (LG) ile tamoksifen (TAM) kombinasyonu

Lauril gallat (LG), gıda katkı maddesi olarak kullanılan antioksidan etkileri olan bir gallik asit türevidir. LG'nin insan hücrelerini oksidatif hasardan koruduğu ve normal hücrelere hasar vermeden tümör büyümesini durdurduğu ispatlanmıştır. Kemoterapi ilaçlarına oranla daha az yan etkisi olan LG'nin kullanımıyla, kimyasal ilaçların düşük dozda kullanılmasına neden olabilir ve yan etkileri en aza indirmek mümkün olabilir.

Yapılan bir çalışmada MCF-7 hücre hattında östrojen reseptör modülatörü olan TAM ile kombinasyon halinde olan LG ve gallik asit kullanılmış ve uygulanan ilaçlar meme kanseri hücre büyümesini önlemede daha güçlü etki göstermiştir (61).

Bu derlemede gallik asitin meme kanseri çalışmalarında başta apoptotik yolak olmak üzere, invazyon, proliferasyon, anjiyogenez, metastaz, inflamasyonda ve hücre döngüsünde etkin olduğu mekanizmaları içeren literatür çalışmaları sunulmuştur. Gallik asit, çoklu hedefleme özellikleri, düşük maliyeti, düşük toksisitesi ve anında kullanılabilirliği nedeniyle kanser çalışmalarında önemli bir yer edinmektedir.

Gallik asit ve türevlerinin meme kanseri tedavi çalışmalarında kullanılma olasılığını test edebilmek ve etki mekanizmalarının ayrıntılı aydınlatılabilmesi için çok daha fazla in vitro, hayvan ve insan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik öncesi ve klinik ortamlara yapılan çalışmalar ile birlikte gallik asit kanser tedavisinde yeni bir ajan olma özelliği gösterebilir. Ayrıca, gallik asitin biyoyararlanımı geliştirilebilirliği için diğer ilaçlarla birlikte kombinasyon olarak kullanılması etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle kanser tedavisinde kullanılmak istenen gallik asitin minimal yan etkilerin olması ve bitkisel türevli güçlü anti-kanser

özelliğinden yararlanılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 ;72:7-33.
2. Barrios C, Reinert T, Werutsky G. Global Breast Cancer Research: Moving Forward. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting. 2018; 38:441–450.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
4. Hättenschwiler S, Vitousek PM. The role of polyphenols in terrestrial ecosystem nutrient cycling. *Trends in ecology & evolution*, 2000;15:238–243.
5. Fernandes FH, Salgado HR. Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. *Crit Rev Anal Chem.* 2016; 46:257-265.
6. Kroes BH, van den Berg AJ, Quarles van Ufford HC, van Dijk H, Labadie RP. Anti-inflammatory activity of gallic acid. *Planta Med.* 1992; 58:499-504.
7. Yen GC, Duh PD, Tsai HL. Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid. *Food Chemistry.* 2002; 79:307-313.
8. Ohno Y, Fukuda K, Takemura G. Induction of apoptosis by gallic acid in lung cancer cells. *Anti-cancer drugs.* 1999; 10: 845–851.
9. Zhang T, Ma L, Wu P. Gallic acid has anticancer activity and enhances the anticancer effects of cisplatin in non-small cell lung cancer A549 cells via the JAK/STAT3 signaling pathway. *Oncology reports.* 2019;41; 1779–1788.
10. Jang A, Srinivasan P, Lee N. Comparison of hypolipidemic activity of synthetic gallic acid-linoleic acid ester with mixture of gallic acid and linoleic acid, gallic acid, and linoleic acid on high-fat diet induced obesity in C57BL/6 Cr Slc mice. *Chemico-biological interactions.* 2008; 174;109–117.
11. Lee BH, Lee CC, Cheng YH. Graptopetalum paraguayense and resveratrol ameliorates carboxymethyllysine (CML)-induced pancreas dysfunction and

- hyperglycemia. *Food and chemical toxicology*. 2013;62:492–498.
12. Umadevi S, Gopi V, Elangovan V. Regulatory mechanism of gallic acid against advanced glycation end products induced cardiac remodeling in experimental rats. *Chemico-biological interactions*. 2014;208: 28–36.
 13. Hussein RM, Anwar MM, Farghaly HS. Gallic acid and ferulic acid protect the liver from thioacetamide-induced fibrosis in rats via differential expression of miR-21, miR-30 and miR-200 and impact on TGF- β 1/Smad3 signaling. *Chemico-biological interactions*. 2020;324:109098.
 14. Zhao B, Hu M. Gallic acid reduces cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human cervical cancer cells. *Oncology letters*. 2013;6: 1749–1755.
 15. Locatelli C, Leal PC, Yunes RA, Nunes RJ, Creczynski-Pasa TB. Gallic acid ester derivatives induce apoptosis and cell adhesion inhibition in melanoma cells: The relationship between free radical generation, glutathione depletion and cell death. *Chemico-biological interactions*. 2009;181:175–184.
 16. Liu KC, Huang AC, Wu PP, Lin HY, Chueh FS, Yang JS et al. Gallic acid suppresses the migration and invasion of PC-3 human prostate cancer cells via inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 signaling pathways. *Oncology reports*. 2011;26: 177–184.
 17. Liao CL, Lai KC, Huang AC, Yang JS, Lin JJ, Wu SH et al. Gallic acid inhibits migration and invasion in human osteosarcoma U-2 OS cells through suppressing the matrix metalloproteinase-2/-9, protein kinase B (PKB) and PKC signaling pathways. *Food and chemical toxicology*. 2012;50: 1734–1740.
 18. Chandramohan Reddy T, Bharat Reddy D, Aparna A, Arunasree KM, Gupta G, Achari C et al. Anti-leukemic effects of gallic acid on human leukemia K562 cells: downregulation of COX-2, inhibition of BCR/ABL kinase and NF- κ B inactivation. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*. 2012;26: 396–405.
 19. Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2006;18:24–28.
 20. Devi YP, Uma A, Narasu ML, Kalyani C. Anticancer activity of gallic acid on cancer cell Lines, HCT15 and MDA MB 231. *Int. J. Res. Appl. Nat. Soc. Sci*. 2014; 2:269–272.
 21. Locatelli C, Flippin-Monterio FB, Creczynski-Pasa TB. Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;60:233-239.
 22. You BR, Kim SZ, Kim SH, Park WH. Gallic acid-induced lung cancer cell death is accompanied by ROS increase and glutathione depletion. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011;357:295-303.
 23. Pistritto G, Trisciuoglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging. Impact Journals LLC*. 2016;8: 603– 619.
 24. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovascular Research*. 2000;45(3): 528–537.
 25. Lin S, Qin HZ, Li ZY, Zhu H, Long L, Xu LB. Gallic acid suppresses the progression of triple-negative breast cancer HCC1806 cells via modulating PI3K/AKT/EGFR and MAPK signaling pathways. *Front Pharmacol*. 2022;29:1049117.
 26. Rezaei-Seresht H, Cheshomi H, Falanji F, Movahedi-Motlagh F, Hashemian M, Mireskandari E. Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study. *Avicenna J Phytomed*. 2019;9:574-586.
 27. Cathcart J, Pulkoski-Gross A, Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: bringing new life to old ideas. *Genes Dis*. 2015; 2: 26-34.
 28. Yousef EM, Tahir MR, St-Pierre Y, Gaboury LA. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14:609.
 29. Liu KC, Huang AC, Wu PP, Lin HY, Chueh FS, Yang JS. Gallic acid suppresses the migration and invasion of PC-3 human prostate cancer cells via inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 signaling pathways. *Oncol Rep*. 2011; 26:177-184.
 30. Shuvojit M, Sen T, Dutta A, Banerji A, Chinmoy G, Das S et al. Phosphatidylinositol 3-kinase and NF- κ B involved in epidermal growth factor-induced matrix metalloproteinase-9 expression. *J Cancer Mol*. 2008;4: 55-60.
 31. Chen YJ, Lin KN, Jhang LM, Huang CH, Lee YC, Chang LS. Gallic acid abolishes the EGFR/Src/Akt/Erk-mediated expression of matrix

- metalloproteinase-9 in MCF-7 breast cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2016; 252:131-140.
32. Reichmann E. The biological role of the Fas/FasL system during tumor formation and progression. *Semin Cancer Biol.* 2002;12:309–315.
 33. Nakshatri H, Bhat-Nakshatri P, Martin DA et al. Constitutive activation of NF-kappaB during progression of breast cancer to hormone-independent growth. *Mol Cell Biol.* 1997;17(7):3629-3639.
 34. A. Richmond. Nf-kappa B, Chemokine gene transcription and tumour growth, *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2:664-74.
 35. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:237-253.
 36. Chen YJ, Lee YC, Huang CH, Chang LS. Gallic acid-capped gold nanoparticles inhibit EGF-induced MMP-9 expression through suppression of p300 stabilization and NFκB/c-Jun activation in breast cancer MDA-MB-231 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;1;3:98-107.
 37. Nam W, Tak J, Ryu JK et al. Effects of artemisinin and its derivatives on growth inhibition and apoptosis of oral cancer cells. *Head Neck.* 2007; 29(4): 335-340.
 38. Nam W, Tak J, Ryu JK, Jung M, Yook JI, Kim HJ et al. Flavonoids uptake and their effect on cell cycle of human colon adenocarcinoma cells (Caco2). *Br J Cancer.* 2002; 86: 1645-1651.
 39. Rezaei-Seresht H, Cheshomi H, Falanji F, Movahedi-Motlagh F, Hashemian M, Mireskandari E. Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study. *Avicenna J Phytomed.* 2019;9:574-586.
 40. Seifaddini-pour M, Farghadani R, Namvar F, Bin Mohamad J, Muhamad NA. In vitro and in vivo anticancer activity of the most cytotoxic fraction of pistachio hull extract in breast cancer. *Molecules.* 2020;25:1776.
 41. Dorniani D, Kura AU, Hussein-Al-Ali SH, Bin Hussein MZ, Fakurazi S, Shaari AH. In vitro sustained release study of gallic acid coated with magnetite-PEG and magnetite-PVA for drug delivery system. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:4163-4174.
 42. Rosman R, Saifullah B, Maniam S, Dorniani D, Hussein MZ, Fakurazi S. Improved anticancer effect of magnetite nanocomposite formulation of gallic acid (Fe₃O₄-PEG-GA) against lung, breast and colon cancer cells. *Nanomaterials (Basel).* 2018;8:83.
 43. Kubatka P, Kello M, Kajo K, Samec M, Liskova A, Jasek K. *Rhus coriaria* L. (Sumac) demonstrates oncostatic activity in the therapeutic and preventive model of breast carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;22:183.
 44. Khorsandi K, Kianmehr Z, Hosseinmardi Z, Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int.* 2020;13;20:18.
 45. El-Ghareb WI, Swidan MM, Ibrahim IT, Abd El-Bary A, Tadros MI, Sakr TM. ^{99m}Tc-doxorubicin-loaded gallic acid-gold nanoparticles (^{99m}Tc-DOX-loaded GA-Au NPs) as a multifunctional theranostic agent. *Int J Pharm.* 2020; 30;119514.
 46. Park EJ, Lee D, Baek SE, Kim KH, Kang KS, Jang TS. Cytotoxic effect of sanguin H-6 on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast carcinoma cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;15;27:4389-4392.
 47. Banerjee N, Kim H, Krenek K, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Mango polyphenolics suppressed tumor growth in breast cancer xenografts in mice: Role of the PI3K/AKT pathway and associated microRNAs. *Nutrition research.* 2015;35;744-751.
 48. Moga MA, Dimienescu OG, Bălan A, Dima L, Toma SI, Bişu NF et al. Pharmacological and Therapeutic Properties of *Punica granatum* Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules.* 2021;26:1054.
 49. Hanieh H, Ibrahim HM, Mohammed M, Alwassil OI, Abukhalil MH, Farhan M. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by gallic acid suppresses progression of human breast cancer in vitro and in vivo. *Phytomedicine.* 2021;19:153817.
 50. Kim H, Banerjee N, Barnes RC, Pfent CM, Talcott ST, Dashwood RH et al. Mango polyphenolics reduce inflammation in intestinal colitis-involvement of the miR-126/PI3K/AKT/mTOR axis in vitro and in vivo. *Mol Carcinog.* 2017 ;56:197-207.
 51. Wang B, Guo C, Liu Y, Han G, Li Y, Zhang Y et al. Novel nanopomegranates based on astragalus polysaccharides for targeting ERα-positive breast cancer and multidrug resistance. *Drug Deliv.* 2020;27:607-621.

52. Mukherjee S, Gupta P, Ghosh S, Choudhury S, Das A, Ahir M et al. Chattopadhyay S. Targeted tumor killing by pomegranate polyphenols: Pro-oxidant role of a classical antioxidant. *J Nutr Biochem.* 2023;115:109283.
53. Khorsandi K, Kianmehr Z, Hosseinmardi Z, Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int.* 2020;20(13):18.
54. Arbutk SG, Dorr A, Friedman MA. Paclitaxel (Taxol) in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:121-40.
55. Aborehab NM, Elnagar MR, Waly NE. Gallic acid potentiates the apoptotic effect of paclitaxel and carboplatin via overexpression of Bax and P53 on the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35:22638.
56. Moghtaderi H, Sepehri H, Delphi L, Attari F. Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231. *Bioimpacts.* 2018;8:185-194.
57. Hanieh H, Ibrahim HM, Mohammed M, Alwassil OI, Abukhalil MH, Farhan M. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by gallic acid suppresses progression of human breast cancer in vitro and in vivo. *Phytomedicine.* 2021;19:153817.
58. Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). *Exp Ther Med.* 2015 May;9:1582-1588.
59. Rezaei-Seresht H, Cheshomi H, Falanji F, Movahedi-Motlagh F, Hashemian M, Mireskandari E. Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study. *Avicenna J Phytomed.* 2019;9:574-586.
60. Sales MS, Roy A, Antony L, Banu SK, Jeyaraman S, Manikkam R. Octyl gallate and gallic acid isolated from *Terminalia bellarica* regulates normal cell cycle in human breast cancer cell lines. *Biomed Pharmacother.* 2018 ;103:1577-1584.
61. Samani K, Farrokhi E, Tabatabaee A, Jalilian N, Cafer M. Synergistic Effects of Lauryl Gallate and Tamoxifen on Human Breast Cancer Cell. *Iran J Public Health.* 2020;49: 1324–1329.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: OE, HKÇ; %50 Konsept, Tasarım, Literatür taraması, Yorum, Yazma; ANB; %10 Literatür taraması, ES; %10 Literatür taraması, SÖ; %10 Literatür taraması, ŞG; %10 Literatür taraması, KSK; %10 Literatür taraması

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir