



**Bu makaleye şu şekilde atıf yapılır:** Pak E.N. (2024). Kanserle Savaşta Doğal bir Güç: Tıbbi Mantarlardaki Hispolonun Anti-Kanser Etkileri, *Mantar Dergisi*, 15(1), 50-59.


Geliş(Received) :18.03.2024  
Kabul(Accepted) :14.04.2024

Review Article  
Doi: 10.30708.mantar.1454931

## Kanserle Savaşta Doğal bir Güç: Tıbbi Mantarlardaki Hispolonun Anti-Kanser Etkileri

Elif Nisa PAK<sup>1\*</sup>

\*Sorumlu yazar: [elifnisa.pak@kilis.edu.tr](mailto:elifnisa.pak@kilis.edu.tr)

<sup>1</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Kilis/Türkiye 

**Öz:** Kanser ülkemizde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, özellikle besinlerden elde edilen doğal bileşikler birçok kanser önleyici ilaç ya da takviye olarak tanımlanmıştır. Fakat bunların çok azı ya ileri klinik deneylerde ya da terapötik kullanım için hâlihazırda onaylanmıştır. Hispolon, geleneksel olarak kanser tedavisi dâhil birçok hastalık tedavisinde kullanılan tıbbi mantar türlerinde karşımıza çıkan stirilpiron grubundan fenolik bir bileşiktir. Bu derlemede amacımız, hispolon bileşiğinin anti-kanser etkilerini ve bu etkilerin olası mekanizmalarını açıklamaktır. Biyoaktif doğal bileşik olan hispolonun, hücre döngüsünü durdurma, apoptotik, anti-proliferatif, tümör gerilemesi, anti-metastatik gibi mekanizmalar yoluyla anti-kanser etki gösterdiği bildirilmiştir. Hispolonla ilgili çalışmalar daha yeni ve mekanizmaları, toksisitesi tam olarak anlaşılmaş değildir.

Ek olarak, nerdeyse tüm çalışmalar hücre düzeyindedir. Hispolonun, anti-kanser bir ilaç olarak ya da alternatif bir takviye olarak kullanımı için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Tıbbi Mantarlar, Hispolon, Anti-kanser, Mekanizmalar

### A Natural Power to Fight Cancer: Anti-Cancer Effects of Hispolone in Medicinal Mushrooms

**Abstract:** Cancer is the second leading cause of death in our country and is an important public health problem worldwide. In the past few years, natural compounds, especially those derived from food, have been identified as many anti-cancer drugs or supplements. But very few of them are either in further clinical trials or already approved for therapeutic use. Hispolone is a phenolic compound from the styrylpyrone group, which is found in medicinal mushrooms, which are traditionally used in the treatment of many diseases, including cancer treatment. Our aim in this review is to explain the anti-cancer effects of the hispolone compound and the possible mechanisms of these effects. It has been reported that hispolone, a bioactive natural compound, has anti-cancer effects through mechanisms such as cell cycle arrest, apoptotic, anti-proliferative, tumor regression, and anti-metastatic. Studies on Hispolone are new and its mechanisms and toxicity are not fully understood.

In addition, almost all studies are at the cellular level. More clinical studies are needed for the use of Hispolone as an anti-cancer drug or as an alternative supplement.

**Keywords:** Medicinal Mushrooms, Hispolone, Anti-cancer, Mechanisms



## Giriş

Kanser ülkemizde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (Türkyılmaz vd., 2017). Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden biri kanser kaynaklıdır ve ülkemizde ise bu oran 5 ölümden biri şeklindedir (WHO, 2020; TÜİK, 2017). Kanser tipine bağlı olarak kemoterapi önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Son yıllarda antikanser ajanlarının gelişiminde bir artış olsa da, tedaviler çoğu zaman etkisizdir ve hastalar sıklıkla nükseder. Çoklu ilaç direnci, toksisite gibi sorunlar kemoterapi başarısızlığının ana nedenleri olmaya devam etmektedir (Balaji vd, 2015). Kemoterapötik başarısızlığın bu nedenlerini ortadan kaldıracak yeni güçlü anti-kanser ajanların geliştirilmesine devam eden bir ihtiyaç vardır. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, özellikle besinlerden elde edilen doğal bileşikler birçok kanser önleyici ilaç ya da takviye olarak tanımlanmıştır. Fakat bunların çok azı ya ileri klinik deneylerde ya da terapötik kullanım için hâlihazırda onaylanmıştır (Balaji vd, 2015).

Polifenoller, yüksek endüstriyel ve tıbbi potansiyele sahip, doğal olarak oluşan çeşitli bileşikler grubudur. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, polifenollerin kansere karşı korucu etkisini göstermektedir. Polifenollerin kanseri önleme ve tedavisindeki rolünün daha iyi anlaşılması için in vitro, deney hayvanları ve klinik çalışmalar yapılmaya devam etmektedir (Sak, 2017).

Bazı mantar türleri çeşitli farmakolojik potansiyele sahip çeşitli polifenolik bileşiklerin iyi bir kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle bazı mantar türlerinde yer alan stilipironlar, çeşitli biyokatif özelliklere sahiptir (Chang vd,2011). Hispolon, geleneksel olarak kanser tedavisi dâhil birçok hastalık tedavisinde kullanılan tıbbi mantar türlerinde karşımıza çıkan stilipiron grubundan fenolik bir bileşiktir (Chetna vd, 2018).

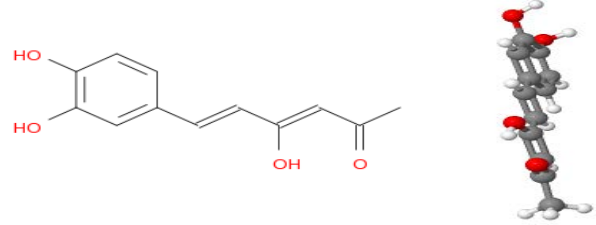
Bu derlemede amacımız, hispolon bileşiğinin anti-kanser etkilerini ve bu etkilerin olası mekanizmalarını açıklamaktır. Literatür, PubMed, Science Direct, Cochrane ve Elsevier gibi çeşitli e-siteler aracılığıyla taranmıştır. Verilerin aranmasında "Tıbbi mantarlar" "Hispolon" "antikanser", gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır.

## Hispolonun Moleküler Yapısı ve Doğal Kaynakları

### Hispolonun Moleküler Yapısı

Temel olarak hispolon, sinamik asit türevine benzer doğal sarı renkli bir biyoaktif bileşiktir (Ali et al, 1995). Yapısında hidroksil grupları, aromatik halkalar, alifatik ketonlar metoksi grupları vb. farklı yapılar bulunduran 28 bağa sahip bir moleküldür. IUPAC ismi "6-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-hydroxyhexa-3,5-dien-2-one" ve kimyasal formülü  $C_{12}H_{12}O_4$  tür (Şekil 1). Yapı-aktivite

ilişkisi hispolonun aktivitesinden sorumlu olan ana faktörün –  $COCH_3$  olduğunu göstermiştir. Ayrıca, alkollü kısmındaki farklı alkil grupları, aktivite artışı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Fernando vd., 2019; Rossi vd., 2019).



**Şekil 1.** Hispolonun iki boyutlu ve üç boyutlu molekül yapısı (<https://www.molinstincts.com/structure/hispolon-ctr-CT1081081579.html>)

### Hispolonun doğal kaynakları

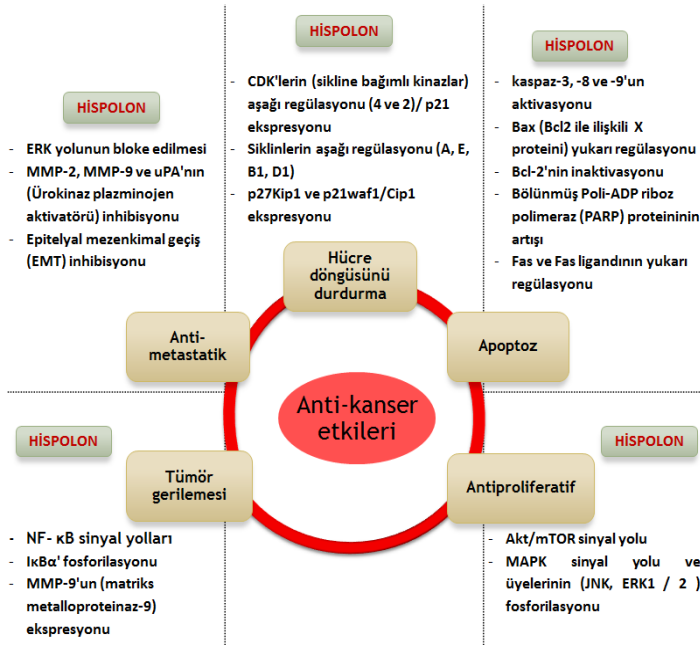
Hispolon ilk olarak *Inonotus hispidus* (Bull.) P. Karst. (Kıllı kırçılı) mantar türünden izole edilmiştir (A.A.Ali et al., 1996). Daha sonra *Tropicoporus linteus* (Türkiye’de tespiti bulunmamaktadır)(Berk. & M.A. Curtis) L.W. Zhou & Y.C. Dai (Lu et al., 2009; Paul et al., 2019), *Phellinus igniarius* (L.) Quél. (Karatoynak) (Mo vd., 2004), *Sanghuangporus lonicerinus* (Bondartsev) Sheng H. Wu, L.W. Zhou & Y.C. Dai (Türkiye’de tespiti bulunmamaktadır.) (Wang et al., 2014) ve *Fulvifomes merrillii* (Murrill) Baltazar & Gibertoni (Türkiye’de tespiti bulunmamaktadır.) (Chang et al., 2011) gibi *Phellinus* (Toynakmantarı) cinsi mantarın çeşitli türlerinde saptanmıştır (Sesli et al., 2020) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Hispolonun izole edildiği bazı mantar türleri

## Hispolonun Anti-Kanser Etkisi ve Potansiyel Mekanizmalar

Biyoaktif doğal bileşik olan hispolonun, hücre döngüsünü durdurma (Liao vd., 2021), apoptotik (Masood vd., 2019), anti-proliferatif (Arcella vd., 2017), tümör gerilemesi (Paul vd., 2019), anti-metastatik (Hsin vd., 2017) gibi mekanizmalar yoluyla anti-kanser etki gösterdiği bildirilmiştir. Şekil 3.' te hispolonun anti-kanser mekanizmaları özetlenmiştir.



Şekil 3. Hispolonun anti-kanser etki mekanizmaları

### Hücre Döngüsü Durdurma

Hücre döngüsü ilerlemesi, büyüme faktörleri ve hormonlar gibi çeşitli moleküller tarafından sürdürülür ve hücre bölünmesiyle sonuçlanan bir dizi sıkı düzenlenmiş moleküler olayı içerir. Özellikle, kinaz partnerleri olan

CDK'lere bağlanan ve bu molekülleri aktive eden siklin proteinleri, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi yönlendirir. Bu kontrollü süreçlerde meydana gelen düzensizlikler kanser gelişimine yol açmaktadır (Bonelli vd., 2019). Başta fenolik bileşikler olmak üzere birçok biyoaktif bileşiğin hücre siklusunda yer alan siklinleri, CDK'leri, CDK inhibitörlerini düzenleyici rolü olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Bu bağlamda biyoaktif bileşiklerin kanser tedavisi için umut verici olduğu öngörülmektedir (Kou vd., 2021). Yapılan çalışmalarda hispolonun kanser hücrelerinde özellikle G0/G1 ve G2/M ve S fazlarında hücre döngüsünü durdurma yeteneğine sahip olduğu belirtilmiştir. Masood vd., (2019) prostat kanseri hücrelerinde (DU145) yaptıkları çalışmada hispolonun Siklin D1, B1 ve CDK4'ü aşağı regüle ederek S fazında kanser hücre döngüsünün durdurduğunu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada, hispolonun akciğer kanseri hücrelerinde (A549 ve H661) Siklin D1, E ve CDK4,6,2 ekspresyonlarını azaltarak; p21 ve p27 ekspresyonlarını ise artırarak G0/G1 fazında hücre döngüsünü durdurduğunu belirtilmiştir (Wu vd., 2014). Liao vd., (2021) ve Arcella vd., (2017) glioblastoma hücrelerinde yaptıkları çalışmalarda, hispolon, Siklin proteinleri ve CDK'leri düzenleyerek G2/M fazında hücre döngüsünü durdurmuştur. NB4 hücrelerinde yapılan bir çalışmada hispolonun p21 ve p27 ekspresyonlarını artırarak Siklinlerin CDK'lere bağlanmasını inhibe ederek hücre döngüsünün durmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Chen vd., 2013). Benzer şekilde karaciğer kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada hispolon G0/G1 fazında hücre döngüsünü durdurmuştur (Huang vd., 2011). Hispolonun hücre döngüsü durdurma etkisini inceleyen çalışmalar, incelenen kanser türleri, hücreleri ve etki yolları Tablo 1.' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hispolonun kanser hücrelerinde hücre döngüsü durdurma etkileri

Kanser türü	Hücre	Etki	Referans
<b>Glioblastoma</b>	C6 ve DBTRG	Siklin B1, cdc2 ve cdc25c proteinlerinin aşağı regülasyonu ile G2/M fazında hücre döngüsü durması	Liao et al. (2021)
<b>Prostat kanseri</b>	DU145	Siklin D1, siklin B1 ve CDK4' ün aşağı regülasyonu ile S fazında hücre döngüsü durması	Masood et al. (2019)
<b>Glioblastoma</b>	U87MG	CDK4'ün aşağı regülasyonu ve p21 ve p53'ün yukarı regülasyonu ile G2/M hücre döngüsü durması	Arcella et al. (2017)
<b>Akciğer kanseri</b>	A549 ve H661	Siklin D1, siklin E, CDK4, CDK6, CDK2'nin aşağı regülasyonu ve p21 CIP1 ve p27 KIP1'in yukarı regülasyonu ile G0/G1 fazında hücre döngüsü durması	Wu et al. (2014)
<b>Lösemi</b>	NB4	Siklin D1, siklin E, CDK4, CDK6 ekspresyonunun azalması ile G0/G1 fazında hücre döngüsü durması P21waf1/Cip1 ve p27Kip1'in yukarı regülasyonu ile Siklinlerin CDK'lere bağlanmasının inhibe edilmesi	Chen et al. (2013)
<b>Karaciğer Kanseri</b>	Hep3B	Siklin A, siklin E, CDK2 ekspresyonunun azalması ile G0/G1 fazında hücre döngüsü durması P21waf1/Cip1 ve p27Kip1'in ekspresyon seviyelerinin artması	Huang et al. (2011)

### Apoptotik etki

Apoptoz, kaspaz 3, 6 ve 7 gibi efektör kaspazların enzimatik aktivitesi yoluyla binlerce proteinin proteolitik bölünmesiyle katalize edilen hücreysel bir ölümdür.

Apoptotik ölüm, dışsal/ölüm reseptörü yolları ve içsel/mitokondriyal aracılı yollarla aktive edilebilir (Vos ve Strasser, 2020).





**Tümör Gerilemesi**

NF-κB, transkripsiyonel faktörler ailesi, immün ve inflammatuar süreçlerin ana düzenleyicilerindedir. NF-κB sinyal yolağı immünite, çoğalma, inflamasyon ve apoptoz gibi çok sayıda hücrel fonksiyonda çeşitli roller oynar.

IκB olarak bilinen bir inhibitör proteini, NF-κB'nin translokasyonunu ve aktivitesini kontrol etmek için sitoplazmada NF-κB ile etkileşime girer. NF-κ B'nin aktivasyonu ve çekirdeğe doğru yer değiştirmesi, Iκ B fosforilasyonu ve bozunması ile kontrol edilir.

**Tablo 2.** Hispolonun kanser hücrelerinde apoptotik etkiler

Kanser türü	Hücre	Etki	Referans
Ağız kanseri	SCC-9	HO-1, cIAP1, kaspazlar ve Poli-ADP riboz polimeraz (PARP) proteinin düzenlenmesi	(Yang et al., 2023)
Mesane Kanseri	TCC	Kaspaz ekspresyonunu artırması, bölünmüş PARP formunda artış sağlaması, STAT3 aktivasyonunu bastırması	(Kuo et al., 2022)
Glioblastoma	C6 ve DBTRG	Kaspaz-9 ve kaspaz-3'ün aktivasyonu ve PARP'ın bölünmesi yoluyla mitokondri aracılı apoptozun indüklenmesi	Liao et al. (2021)
Kolorektal kanser	HCT 116, HCT-15 ve LoVo	Bölünmüş PARP seviyelerinde artış ile apoptotik hücre popülasyonunun artması Yapısal β-katenin aktivasyonu ile BCL-2'nin aşağı regülasyondan korunmasını engellemesi	Fan et al. (2020)
Melanom kanseri	B16BL6	hispolon-doksorubisin lipozomları kombinasyonunun apoptotik hücre ölümünü indüklemesi	Al Saqr, Aldawsari, et al. (2020)
Melanom kanseri	B16BL6	Bcl-2 ekspresyonunun inhibisyonu, BAX ekspresyonunun artışı kaspaz enzimlerinin ekspresyonunu artırması, apoptoz ile ilişkili nitrit içeriğini ve lipid peroksidasyon seviyelerini uyarması	Al Saqr, Majrashi, et al. (2020)
Prostat kanseri	DU145	BAX seviyesini artırması ve Bcl-2 seviyesini düşürmesi, MMP'yi düşürerek sitokrom c deşarjını desteklemesi, kaspaz-9 ve -3'ün ekspresyon seviyelerini yukarı regüle etmesi STAT3 ekspresyonunu aşağı regüle etmesi	Masood et al. (2019)
Renal kanser	ACHN ve A498	MMP seviyelerini azaltarak mitokondriden sitozole sitokrom c salınımını indüklemesi BAX ekspresyonunu artırması	Yun et al. (2019)
Glioblastoma	U87MG	Kaspaz 3 ekspresyonunu artırması, bölünmüş PARP formunda artış sağlaması	Arcella et al. (2017)
Kolorektal kanser	HCT-116	Kaspaz-8,-9,-3'ün aktivasyonu ve PARP bölünmesinin artışı BCL-2 ve BCL-xL, BID ekspresyonunu aşağı; BAX ekspresyonunun yukarı regüle edilmesi	Kim et al. (2016)
Meme Kanseri	MCF7 ve T47D	ERα'nın transkripsiyonel aktivitesini inhibe etmesi, PARP seviyelerini artırması, BCL-2 ekspresyonunu azaltması	Jang et al. (2015); Wang et al. (2014)
Nazofarenks kanseri	HONE-1 ve NPC-039	Kaspaz-3, -8 ve -9'un ekspresyon seviyelerinin artması, bölünmüş PARP seviyelerini artırması	Hsieh et al. (2014)
Akciğer kanseri	A549 ve H661	Sitozole sitokrom c salınımını indüklemesi, Kaspaz-3, -8 ve -9'un ekspresyon seviyelerinin artması, bölünmüş PARP seviyelerini artırması	Wu et al. (2014)
Cilt Kanseri	B16-F10 ve Detroit 551	Kaspaz-3, -8 ve -9'un ekspresyon seviyelerinin artması	Chen et al. (2014)
Akut Miyeloid Lösemi	HL-60	BCL-2/BAX oranını düşürmesi, Kaspaz-3, -8 ve -9'un ekspresyonunu artırması, bölünmüş PARP seviyelerini artırması,	Hsiao et al. (2013)
Lösemi	NB4	Fas ve FasL ekspresyon seviyelerinde artış, BCL-2 ekspresyonunu azaltması, BAX geninin ekspresyonunu artırması	Chen et al. (2013)
Karaciğer Kanseri	Hep3B	Kaspaz-3, -8 ve -9'un ekspresyon seviyelerinin artması, bölünmüş PARP seviyelerini artırması, mitokondriden sitozole sitokrom c salınımını indüklemesi	Huang et al. (2011)
Mide Kanseri	SGC-7901, MGC-803, ve MKN-45	Kaspaz-3, ve -9'un ekspresyon seviyelerinin artması, ROS artışıyla apoptozun indüklenmesi, BCL-2 ekspresyonunu azaltması, BAX geninin ekspresyonunu artırması	Chen et al. (2008)
Ağız kanseri	Epidermoid KB	Sitozole sitokrom c salınımını indüklemesi, Kaspaz-3, ekspresyon seviyelerinin artması	Chen et al. (2006)

**Tablo 3.** Hispolonun kanser hücrelerinde antiproliferatif etkileri

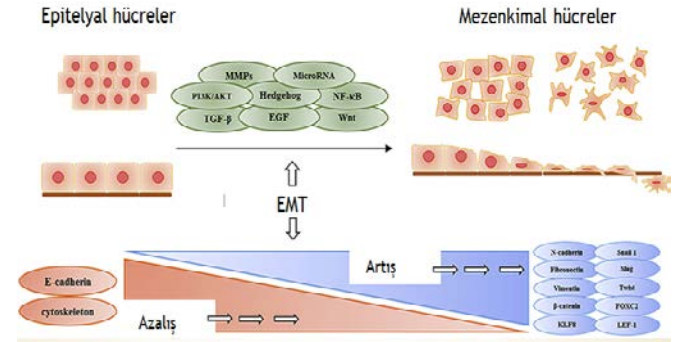
Kanser türü	Hücre	Etki	Referans
<b>Glioblastoma</b>	U87MG	Akt fosforilasyonunun azalması ve ERK1 üzerinden MAPK yolunun inhibisyonu	Arcella et al. (2017)
<b>Rahim ağzı kanseri</b>	HeLa, SiHa	ERK/Katepsin S yolu ile otofajiyi indüklemesi	Hsin et al. (2017)
<b>Nazofarenks kanseri</b>	HONE-1 ve NPC-039	Akt fosforilasyonunu azaltması ERK1/2, JNK1/2 ve p38 MAPK fosforilasyonunun indüklenmesi	Ho et al. (2017) Hsieh et al. (2014)
<b>Karaciğer Kanseri</b>	Hep3B, SK-Hep1	JNK, P38 MAPK aktivasyonu	Huang et al. (2010)
<b>Meme ve Mesane Kanseri</b>	MCF7, T24 ve J82	ERK yolu inhibisyonu ile antiproliferatif etki	Lu et al. (2009)

Çekirdeğe girdikten sonra, NF-κB hedef DNA'ya bağlanır ve hücre büyümesi ve inflamasyonunda yer alan çeşitli genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu indükler, böylece kanser ve inflamatuvar bozukluklarda zorunlu bir rol oynar. Tümör hücrelerinde, NF-κ B'nin yapısal olarak aktive olduğu ve baskılanmasının tümör gerilemesine yol açtığı bulunmuştur (Yu vd., 2020). Çalışmalarda hispolonun NF-κ B yolunu baskılayarak tümör gerilemesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Sun vd., (2015) çalışmalarında hispolonun, NF-KB'nin çekirdeğe doğru yer değiştirmesini baskılayan Iκ-Bα fosforilasyonunu azalttığı gösterilmiştir. NF-κB translokasyonunun inhibisyonu, meme kanseri (MDA-MB231) hücrelerinin istilacı yeteneklerini aşağı regüle etmiştir. İn siliko bir çalışmada ise, DNA bağlı insan NF-κB yapısının hispolon türevi olan DRG2 ile muamelesi NF-κβ inhibisyonunu sağladığı; antikanser ilaç gelişimine yönelik kimyasal olarak sentezlenebilir olabileceği belirtilmiştir (Paul vd., 2019).

#### Anti-metastatik Etki

Metastaz, ölümlerin birincil nedeni ve etkili kanser tedavilerinin geliştirilmesindeki en karmaşık engeldir. Metastaz; Epitelyal Mekanizmal geçiş (EMT), Hücrelerin ikincil bölgelere göçü, sağ kalım, metastaz kolonileri oluşumu gibi basamaklar içermektedir. Hücre dışı matris bozulması, anjiyogenez ve epitelyal mezenkimal geçiş (EMT), metastatik dönüşümler için başlatıcı faktörlerdir (Şekil 5.). Bu nedenle, EMT ve diğer metastaz başlatıcı faktörlerin hedeflenmesi, başarılı kanser tedavilerini sağlayabilir (Lee vd., 2017).

Hispolonun, EMT mekanizması faktörlerini düzenleyerek kanser hücrelerinde anti-metastatik etki gösterdiği bildirilmiştir. Glioblastoma (Liao vd., 2021), meme ve akciğer kanseri (Hong vd., 2017) hücrelerinde Snail1, Snail2 ve Twist ekspresyonunu azaltarak, bunun yanı sıra E-kadherin ekspresyonunu indükleyerek hücre göçünü ve istilasını engellediği bildirilmiştir.

**Şekil 5.** Epitelyal Mekanizmal Geçiş mekanizması (Lee et al. (2017)' den uyarlanmıştır.)

Ho vd., (2017), hispolonun nazofarenks kanseri hücrelerinde Ürokinaz plazminojen aktivatörünü (uPA) inhibe ederek metastazı engellediğini gözlemlemiştir. Bir başka çalışmada, E-kadherin ekspresyonunu arttırdığı, ERK yolunu bloke ederek Slug'ı aşağı regüle ettiği ve meme kanseri hücrelerinin metastazını inhibe ettiği bulunmuştur (Zhao vd., 2016). Karaciğer kanseri hücrelerinde ise MMP-2, MMP-9 ve uPA ekspresyonunu azaltması yoluyla anti-metastatik etki gösterdiği öne sürülmüştür (Huang vd., 2011). Hispolonun anti-metastatik etkisini inceleyen çalışmalar, incelenen kanser türleri, hücreleri ve etki yolları Tablo 4.' te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Hispolonun kanser hücrelerinde anti-metastatik etkileri

Kanser türü	Hücre	Etki	Referans
<b>Glioblastoma</b>	C6 ve DBTRG	N-kadherin, vimentin ekspresyonunu azaltması, E-kadherin ekspresyonunu indüklemesi Snail1, Snail2 ve Twist ekspresyonunu azaltarak büyüme faktörü-β (TGF-β) ile indüklenen hücre göçünü ve istilasını engellemesi	Liao et al. (2021)
<b>Meme ve Akciğer kanseri</b>	MCF-7 ve A549	E-kadherin ekspresyonunu artırması Snail/twist yolu ile metastazı engellemesi	Hong et al. (2017)
<b>Rahim ağzı kanseri</b>	HeLa, SiHa	ERK yolunu bloke ederek hücrelerin istilacı yeteneklerini inhibe etmesi	Hsin et al. (2017)
<b>Nazofarenks kanseri</b>	HONE-1 ve NPC-039	uPA'nın (Ürokinaz plazminojen aktivatörü) inhibisyonu	Ho et al. (2017)
<b>Meme Kanseri</b>	MCF-7	E-kadherin ekspresyonunu artırması, ERK yolunu bloke ederek Slug'ı aşağı regüle etmesi	Zhao et al. (2016)
<b>Karaciğer Kanseri</b>	SK-Hep1	MMP-2, MMP-9 ve uPA ekspresyonunu azaltması	Huang et al. (2011)

**Sonuç ve Tartışma**

Yapılan çalışmalarda hispolonun anti-kanser bir ajan olabileceği belirtilmiştir. Hispolon ile sağlıklı hücrelerde yapılan bazı çalışmalar, hispolonun kanser hücrelerinde gösterdiği yıkıcı etkilerin sağlıklı hücrelerde gerçekleşmediği bildirilmiştir (Grundemann vd., 2016; Wu vd., 2014). Bu durum hispolonu kanser tedavisi için daha umut verici hale getirmiştir. Hispolonun ekstrakte edildiği *Phellinus* mantar türü Çin ve Doğu Asya'da yaygın olarak geleneksel tıp içinde kullanılmaktadır. Fakat hispolonla ilgili çalışmalar daha yeni ve mekanizmaları, toksisitesi tam olarak anlaşılmış değildir. Ve neredeyse tüm çalışmalar hücre düzeyindedir. Bizim önerimiz, hiçbir alternatif ürünün güvenirliliği kanıtlanmadan, özellikle aktif tedavi döneminde kullanılmaması gerektiği yönündedir. Hispolonun, anti-kanser bir ilaç olarak ya da alternatif bir takviye olarak kullanımı için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır

**Yazar Katkıları/ Author contributions**

Tüm yazarlar eşit katkıya sahiptir.

**Çıkar Çatışması/ Conflicts of interest**

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Etik Beyanı/Ethical Statement:** Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur (Elif Nisa PAK).

## Kaynaklar

- A.A.Ali, N., Jansen, R., Pilgrim, H., Liberra, K., & Lindequist, U. (1996). Hispolon, a yellow pigment from *Inonotus hispidus*. *Phytochemistry*, 41(3), 927-929. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00717-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00717-2)
- Al Saqr, A., Aldawsari, M. F., Alrbyawi, H., Poudel, I., Annaji, M., Mulabagal, V., Ramani, M. V., Gottumukkala, S., Tiwari, A. K., Dhanasekaran, M., Panizzi, P. R., Arnold, R. D., & Babu, R. J. (2020). Co-Delivery of Hispolon and Doxorubicin Liposomes Improves Efficacy Against Melanoma Cells. *AAPS PharmSciTech*, 21(8), 304. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01846-2>
- Al Saqr, A., Majrashi, M., Alrbyawi, H., Govindarajulu, M., Fujihashi, A., Gottumukkala, S., Poudel, I., Arnold, R. D., Babu, R. J., & Dhanasekaran, M. (2020). Elucidating the anti-melanoma effect and mechanisms of Hispolon. *Life Sci*, 256, 117702. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117702>
- Arcella, A., Oliva, M. A., Sanchez, M., Staffieri, S., Esposito, V., Giangaspero, F., & Cantore, G. (2017). Effects of hispolon on glioblastoma cell growth. *Environ Toxicol*, 32(9), 2113-2123. <https://doi.org/10.1002/tox.22419>
- Balaji, N. V., Ramani, M. V., Viana, A. G., Sanglard, L. P., White, J., Mulabagal, V., Lee, C., Gana, T. J., Egiebor, N. O., Subbaraju, G. V., & Tiwari, A. K. (2015). Design, synthesis and in vitro cell-based evaluation of the anti-cancer activities of hispolon analogs. *Bioorg Med Chem*, 23(9), 2148-2158. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.002>
- Bonelli, M., La Monica, S., Fumarola, C., & Alfieri, R. (2019). Multiple effects of CDK4/6 inhibition in cancer: From cell cycle arrest to immunomodulation. *Biochem Pharmacol*, 170, 113676. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113676>
- Campos, M., Kool, M. M., Daminet, S., Ducatelle, R., Rutteman, G., Kooistra, H. S., Galac, S., & Mol, J. A. (2014). Upregulation of the PI3K/Akt pathway in the tumorigenesis of canine thyroid carcinoma. *J Vet Intern Med*, 28(6), 1814-1823. <https://doi.org/10.1111/jvim.12435>
- Carneiro, B. A., & El-Deiry, W. S. (2020). Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 17(7), 395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
- Chang, H. Y., Sheu, M. J., Yang, C. H., Lu, T. C., Chang, Y. S., Peng, W. H., Huang, S. S., & Huang, G. J. (2011). Analgesic effects and the mechanisms of anti-inflammation of hispolon in mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 478246. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep027>
- Chen, W., He, F. Y., & Li, Y. Q. (2006). The apoptosis effect of hispolon from *Phellinus linteus* (Berkeley & Curtis) Teng on human epidermoid KB cells. *J Ethnopharmacol*, 105(1-2), 280-285. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.01.026>
- Chen, W., Zhao, Z., Li, L., Wu, B., Chen, S. F., Zhou, H., Wang, Y., & Li, Y. Q. (2008). Hispolon induces apoptosis in human gastric cancer cells through a ROS-mediated mitochondrial pathway. *Free Radic Biol Med*, 45(1), 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.013>
- Chen, Y. C., Chang, H. Y., Deng, J. S., Chen, J. J., Huang, S. S., Lin, I. H., Kuo, W. L., Chao, W., & Huang, G. J. (2013). Hispolon from *Phellinus linteus* induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis in NB4 human leukaemia cells. *Am J Chin Med*, 41(6), 1439-1457. <https://doi.org/10.1142/S0192415X13500961>
- Chen, Y. S., Lee, S. M., Lin, C. C., & Liu, C. Y. (2014). Hispolon decreases melanin production and induces apoptosis in melanoma cells through the downregulation of tyrosinase and microphthalmia-associated transcription factor (MITF) expressions and the activation of caspase-3, -8 and -9. *Int J Mol Sci*, 15(1), 1201-1215. <https://doi.org/10.3390/ijms15011201>
- Chethna, P., Iyer, S. S., Gandhi, V. V., Kunwar, A., Singh, B. G., Barik, A., Balaji, N. V., Ramani, M. V., Subbaraju, G. V., & Priyadarsini, K. I. (2018). Toxicity and Antigenotoxic Effect of Hispolon Derivatives: Role of Structure in Modulating Cellular Redox State and Thioredoxin Reductase. *ACS Omega*, 3(6), 5958-5970. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00415>
- Fan, H. C., Hsieh, Y. C., Li, L. H., Chang, C. C., Janouskova, K., Ramani, M. V., Subbaraju, G. V., Cheng, K. T., & Chang, C. C. (2020). Dehydroxyhispolon Methyl Ether, A Hispolon Derivative, Inhibits WNT/beta-Catenin Signaling to Elicit Human Colorectal Carcinoma Cell Apoptosis. *Int J Mol Sci*, 21(22). <https://doi.org/10.3390/ijms21228839>
- Fernando, M. D. M., Adhikari, A., Senathilake, N. H. K. S., Silva, E. D. d., Nanayakkara, C. M., Wijesundera, R. L. C., Soysa, P., & Silva, B. G. D. N. K. d. (2019). &lt;i>In Silico&/i> Pharmacological Analysis of a Potent Anti-Hepatoma Compound of Mushroom Origin and Emerging Role as an Adjuvant Drug Lead. *Food and Nutrition Sciences*, 10(11), 1313-1333. <https://doi.org/10.4236/fns.2019.1011095>
- Grundemann, C., Arnhold, M., Meier, S., Backer, C., Garcia-Kaufer, M., Grunewald, F., Steinborn, C., Klemd, A. M., Wille, R., Huber, R., & Lindequist, U. (2016). Effects of *Inonotus hispidus* Extracts and Compounds on Human Immunocompetent Cells. *Planta Med*, 82(15), 1359-1367. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111693>
- Ho, H. Y., Ho, Y. C., Hsieh, M. J., Yang, S. F., Chuang, C. Y., Lin, C. W., & Hsin, C. H. (2017). Hispolon suppresses migration and invasion of human nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting the urokinase-plasminogen activator through modulation of the Akt signaling pathway. *Environ Toxicol*, 32(2), 645-655. <https://doi.org/10.1002/tox.22266>
- Hong, D., Park, M. J., Jang, E. H., Jung, B., Kim, N. J., & Kim, J. H. (2017). Hispolon as an inhibitor of TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human epithelial cancer cells by co-regulation of TGF-beta-Snail/ Twist axis. *Oncol Lett*, 14(4), 4866-4872. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6789>
- Hsiao, P. C., Hsieh, Y. H., Chow, J. M., Yang, S. F., Hsiao, M., Hua, K. T., Lin, C. H., Chen, H. Y., & Chien, M. H. (2013). Hispolon induces apoptosis through JNK1/2-mediated activation of a caspase-8, -9, and -3-dependent pathway in



- acute myeloid leukemia (AML) cells and inhibits AML xenograft tumor growth in vivo. *J Agric Food Chem*, 61(42), 10063-10073. <https://doi.org/10.1021/jf402956m>
- Hsieh, M. J., Chien, S. Y., Chou, Y. E., Chen, C. J., Chen, J., & Chen, M. K. (2014). Hispolon from *Phellinus linteus* possesses mediate caspases activation and induces human nasopharyngeal carcinomas cells apoptosis through ERK1/2, JNK1/2 and p38 MAPK pathway. *Phytomedicine*, 21(12), 1746-1752. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.07.013>
- Hsin, M. C., Hsieh, Y. H., Wang, P. H., Ko, J. L., Hsin, I. L., & Yang, S. F. (2017). Hispolon suppresses metastasis via autophagic degradation of cathepsin S in cervical cancer cells. *Cell Death Dis*, 8(10), e3089. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.459>
- Huang, G. J., Deng, J. S., Huang, S. S., & Hu, M. L. (2011). Hispolon induces apoptosis and cell cycle arrest of human hepatocellular carcinoma Hep3B cells by modulating ERK phosphorylation. *J Agric Food Chem*, 59(13), 7104-7113. <https://doi.org/10.1021/jf201289e>
- Huang, G. J., Yang, C. M., Chang, Y. S., Amagaya, S., Wang, H. C., Hou, W. C., Huang, S. S., & Hu, M. L. (2010). Hispolon suppresses SK-Hep1 human hepatoma cell metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and urokinase-plasminogen activator through the PI3K/Akt and ERK signaling pathways. *J Agric Food Chem*, 58(17), 9468-9475. <https://doi.org/10.1021/jf101508r>
- Jang, E. H., Jang, S. Y., Cho, I. H., Hong, D., Jung, B., Park, M. J., & Kim, J. H. (2015). Hispolon inhibits the growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells through modulation of estrogen receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun*, 463(4), 917-922. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.035>
- Kim, J. H., Kim, Y. C., & Park, B. (2016). Hispolon from *Phellinus linteus* induces apoptosis and sensitizes human cancer cells to the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand through upregulation of death receptors. *Oncol Rep*, 35(2), 1020-1026. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4440>
- Kolch, W. (2000). Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J*, 351 Pt 2(Pt 2), 289-305.
- Kou, R. W., Du, S. T., Xia, B., Zhang, Q., Yin, X., & Gao, J. M. (2021). Phenolic and Steroidal Metabolites from the Cultivated Edible *Inonotus hispidus* Mushroom and Their Bioactivities. *J Agric Food Chem*, 69(2), 668-675. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06822>
- Kuo, M. Y., Yang, W. T., Ho, Y. J., Chang, G. M., Chang, H. H., Hsu, C. Y., Chang, C. C., & Chen, Y. H. (2022). Hispolon Methyl Ether, a Hispolon Analog, Suppresses the SRC/STAT3/Survivin Signaling Axis to Induce Cytotoxicity in Human Urinary Bladder Transitional Carcinoma Cell Lines. *Int J Mol Sci*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/ijms24010138>
- Lee, H. M., Hwang, K. A., & Choi, K. C. (2017). Diverse pathways of epithelial mesenchymal transition related with cancer progression and metastasis and potential effects of endocrine disrupting chemicals on epithelial mesenchymal transition process. *Mol Cell Endocrinol*, 457, 103-113. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.12.026>
- Liao, K. F., Chiu, T. L., Chang, S. F., Wang, M. J., & Chiu, S. C. (2021). Hispolon Induces Apoptosis, Suppresses Migration and Invasion of Glioblastoma Cells and Inhibits GBM Xenograft Tumor Growth In Vivo. *Molecules*, 26(15). <https://doi.org/10.3390/molecules26154497>
- Lu, T. L., Huang, G. J., Lu, T. J., Wu, J. B., Wu, C. H., Yang, T. C., Iizuka, A., & Chen, Y. F. (2009). Hispolon from *Phellinus linteus* has antiproliferative effects via MDM2-recruited ERK1/2 activity in breast and bladder cancer cells. *Food Chem Toxicol*, 47(8), 2013-2021. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.05.023>
- Masood, M., Rasul, A., Sarfraz, I., Jabeen, F., Liu, S., Liu, X., Wei, W., Li, J., & Li, X. (2019). Hispolon induces apoptosis against prostate DU145 cancer cells via modulation of mitochondrial and STAT3 pathways. *Pak J Pharm Sci*, 32(5(Supplementary)), 2237-2243.
- Palacio, M., Gutiérrez, Y., Franco-Molano, A. E., & Callejas-Posada, R. (2015). Nuevos registros de macrohongos (Basidiomycota) para Colombia procedentes de un bosque seco tropical. *Actualidades Biológicas*, 37(102), 319-339.
- Paul, M., Kumar Panda, M., & Thatoi, H. (2019). Developing Hispolon-based novel anticancer therapeutics against human (NF-kappabeta) using in silico approach of modelling, docking and protein dynamics. *J Biomol Struct Dyn*, 37(15), 3947-3967. <https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1532321>
- Peluso, I., Yarla, N. S., Ambra, R., Pastore, G., & Perry, G. (2019). MAPK signalling pathway in cancers: Olive products as cancer preventive and therapeutic agents. *Semin Cancer Biol*, 56, 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.002>
- Rossi, M., Caruso, F., Costanzini, I., Kloer, C., Sulovari, A., Monti, E., Gariboldi, M., Marras, E., Balaji, N. V., Ramani, M. V., & Subbaraju, G. V. (2019). X-ray crystal structures, density functional theory and docking on deacetylase enzyme for antiproliferative activity of hispolon derivatives on HCT116 colon cancer. *Bioorg Med Chem*, 27(17), 3805-3812. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.008>
- Sak, K. (2017). Epidemiological Evidences on Dietary Flavonoids and Breast Cancer Risk: A Narrative Review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(9), 2309-2328. <https://doi.org/https://doi.org/10.22034/apjcp.2017.18.9.2309>

- Salvador-Montoya, C. A., Costa-Rezende, D. H., Ferreira-Lopes, V., Borba-Silva, M. A., & Popoff, O. F. (2018). *Tropicoporus drechsleri* (Hymenochaetales, Basidiomycota), a new species in the "Inonotus linteus" complex from northern Argentina. *Phytotaxa*, 338(1), 75-89.
- Sarfraz, A., Rasul, A., Sarfraz, I., Shah, M. A., Hussain, G., Shafiq, N., Masood, M., Adem, Ş., Sarker, S. D., & Li, X. (2020). Hispolon: A natural polyphenol and emerging cancer killer by multiple cellular signaling pathways. *Environmental Research*, 190, 110017. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110017>
- Sesli, E., Asan, A. ve Selçuk, F. (edlr.) Abacı Günyar, Ö., Akata, I., Akgül, H., Aktaş, S., Alkan, S., Allı, H., Aydoğdu, H., Berikten, D., Demirel, K., Demirel, R., Doğan, H.H., Erdoğan, M., Ergül, C.C., Eroğlu, G., Giray, G., Halikî Uztan, A., Kabaktepe, Ş., Kadaifçiler, D., Kalyoncu, F., Karaltı, İ., Kaşık, G., Kaya, A., Keleş, A., Kırbacı, S., Kivanç, M., Ocak, İ., Ökten, S., Özkale, E., Öztürk, C., Sevindik, M., Şen, B., Şen, İ., Türkekul, İ., Ulukapı, M., Uzun, Ya., Uzun, Yu. & Yoltaş, A. (2020). Türkiye Mantarları Listesi. İstanbul: Ali Nihat Gökyiğit Vakfı Yayınları.
- Sun, Y. S., Zhao, Z., & Zhu, H. P. (2015). Hispolon inhibits TPA-induced invasion by reducing MMP-9 expression through the NF-kappaB signaling pathway in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Oncol Lett*, 10(1), 536-542. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3220>
- TÜİK. (2019). *Ölüm Nedeni İstatistikleri*. Retrieved Jun, 26 from <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
- Türkyılmaz, M., Hacıkamiloğlu, E., Baran Deniz, E., Boztaş, G., DüNDAR, S., Kavak Ergün, A., Sevinç, A., Tütüncü, S., & Atik, E. (2018). Türkiye kanser istatistikleri 2015. *Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara*.
- Vivanco, I., & Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*, 2(7), 489-501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>
- Voss, A. K., & Strasser, A. (2020). The essentials of developmental apoptosis. *F1000Res*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21571.1>
- Wang, J., Hu, F., Luo, Y., Luo, H., Huang, N., Cheng, F., Deng, Z., Deng, W., & Zou, K. (2014). Estrogenic and anti-estrogenic activities of hispolon from *Phellinus lonicerinus* (Bond.) Bond. et sing. *Fitoterapia*, 95, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.03.007>
- WHO. (2020). *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*. Retrieved May, 2022 from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>
- Wu, Q., Kang, Y., Zhang, H., Wang, H., Liu, Y., & Wang, J. (2014). The anticancer effects of hispolon on lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 453(3), 385-391. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.09.098>
- Yang, W. E., Chen, Y. T., Su, C. W., Chen, M. K., Yeh, C. M., Chen, Y. L., Tsai, M. Y., Yang, S. F., & Lin, C. W. (2023). Hispolon induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells through JNK/HO-1 pathway activation. *J Cell Mol Med*, 27(9), 1250-1260. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17729>
- Yin, R.-H., Zhao, Z.-Z., Chen, H.-P., Yin, X., Ji, X., Dong, Z.-J., Li, Z.-H., Feng, T., & Liu, J.-K. (2014). Tremulane sesquiterpenes from cultures of the fungus *Phellinus igniarius* and their vascular-relaxing activities. *Phytochemistry Letters*, 10, 300-303. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.10.019>
- Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H., & Hu, H. (2020). Targeting NF-kappaB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*, 5(1), 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
- Yun, J. M., Min, K. J., & Kwon, T. K. (2019). Involvement of Up-regulation of Death Receptors and Bim in Hispolon-mediated TNF-related Apoptosis-inducing Ligand Sensitization in Human Renal Carcinoma. *J Cancer Prev*, 24(3), 155-162. <https://doi.org/10.15430/JCP.2019.24.3.155>
- Zhang, R.-q., Feng, X.-l., Wang, Z.-x., Xie, T.-c., Duan, Y., Liu, C., Gao, J.-m., & Qi, J. (2022). Genomic and Metabolomic Analyses of the Medicinal Fungus *Inonotus hispidus* for Its Metabolite's Biosynthesis and Medicinal Application. *Journal of Fungi*, 8(12), 1245. <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/12/1245>
- Zhao, Z., Sun, Y. S., Chen, W., Lv, L. X., & Li, Y. Q. (2016). Hispolon inhibits breast cancer cell migration by reversal of epithelial-to-mesenchymal transition via suppressing the ROS/ERK/Slug/E-cadherin pathway. *Oncol Rep*, 35(2), 896-904. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4445>
- Zhu, L., Song, J., Zhou, J. L., Si, J., & Cui, B. K. (2019). Species Diversity, Phylogeny, Divergence Time, and Biogeography of the Genus *Sanghuangporus* (Basidiomycota). *Front Microbiol*, 10, 812. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00812>