

Kurkumin, Kuersetin ve Çay Kateşinlerinin Anti-Kanser Etkileri

A. Suha YALÇIN, Ayşe Mine YILMAZ, Ergül Mutlu ALTUNDAĞ, Semra KOÇTÜRK

ÖZ

Polifenoller bitkilerin kök, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövde gibi tüm kısımlarında ve çay, kahve, şarap gibi bitkisel ürünlerde yüksek miktarlarda bulunurlar. Polifenollerin antioksidan, anti-kanser, anti-inflamatuar, anti-koagülan ve anti-mikrobiyal etkileri olduğunu belirten çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar bu bileşiklerin anti-kanser etkisinde rol alan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına yönelmiştir. Ancak, hem etki mekanizmalarının kanser hücre tipine göre

farklılık göstermesi hem de biyoyararlanımlarının sınırlı olması, biyoyararlanımı arttıracak ve kanser hücre tipine spesifik yaklaşımların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu derlemede, kurkumin, kuersetin ve çay kateşinlerinin yapısal özellikleri, biyoyararlanımları, biyolojik etkileri ve anti-kanser etki mekanizmaları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kurkumin, kuersetin, çay kateşinleri, antikanser etki, apoptoz.

Giriş

Bitkisel kaynaklı besinler ile bunların aktif bileşenlerine ilgi son yıllarda çok artmış olup özellikle kansere karşı korumadaki etkileri üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı son Dünya Kanser Raporu'nda, 1970'li yıllardan bu yana yürütülen epidemiyolojik çalışmalar incelenmekte ve kanserden korunmada beslenme ile diyetin önemi vurgulanmaktadır (2). Bu doğrultuda, akciğer, mide, ağız, yutak, özofagus, kolon ve rektum kanserlerine yakalanma riski ile meyve ve sebze tüketimi arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir (3, 4).

Kanser gelişiminin başlangıcında, DNA yapısına baz eklenmesi ya da yapıdan baz eksilmesi gibi basit değişiklikler gerçekleşir. Mutasyon olarak tanımlanan genetik materyaldeki diğer değişiklikler ise gen işlevlerinin değişmesi, histon modifikasyonları, transkripsiyonal aktivitenin değişmesi ve DNA metilasyonları gibi farklı etkilere yol açmaktadır. Kanser sonrakı aşamalarında gen aracılı etkileşimlerde bazı geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelir. Son aşama genomik kararsızlık ile karakterizedir. Burada genetik hatadaki birikim hücre bölünmesinin kontrolünü bozarak tümörleşmeye yol açmaktadır (5). Kanser gelişimiyle ilgili giderek önem kazanan epigenetik mekanizmalarda ise DNA dizisinde herhangi bir değişiklik yoktur (6).

A. Suha Yalçın, Ayşe Mine Yılmaz, Ergül Mutlu Altundağ
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Maltepe,
İstanbul

Semra Koçtürk
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
İnciraltı, İzmir

Sorumlu Yazar:
Prof. Dr. A. Suha Yalçın
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Başbüyük Sağlık Yerleşkesi, Temel Tıp Bilimleri Binası Kat 2 34854 Maltepe-
İstanbul
E-posta: asyalcin@marmara.edu.tr

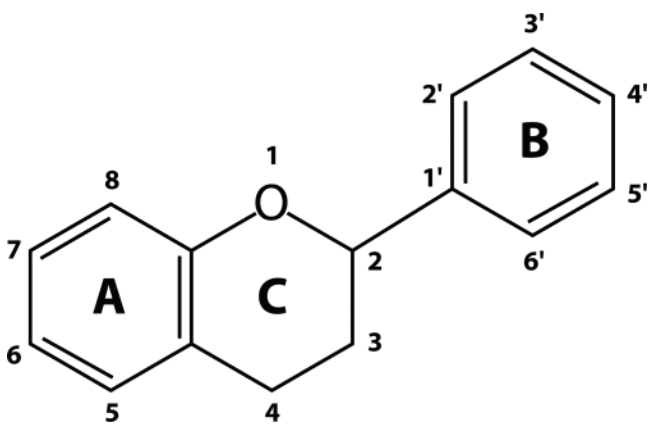
Submitted / Gönderilme: 18.08.2016 **Revised / Düzeltme:** 07.10.2016
Accepted / Kabul: 11.10.2016

Kanserde kimyasal koruma (*chemoprevention*) karsinojenlerin neden olduğu DNA hasarının önlenmesinde etkilidir (7). Kimyasal koruma bir ya da daha fazla sayıda kimyasal bileşiğin, ilaç olarak veya diyetle alınmasıyla kanser gelişiminin engellenmesi anlamındadır ve giderek artan bir biçimde önem kazanmaktadır (8). Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşikler ya sentetik olarak elde edilirler ya da diyetdeki yiyeceklerle doğal yollardan alınırlar. Diyetle alınan bileşiklerin bir kısmı koruyucu etkilerini kanser gelişiminde önemli rolü olan hücre içi sinyal ileti yollarını düzenleyerek bir kısmı da kanser oluşum sürecini uzatarak gösterirler (9, 10).

Polifenoller ve flavonoidler

Polifenollerin tamamlayıcı tıp uygulamalarında yaygın kullanımı vardır (11). Bitkisel kimyasalların önemli bir grubunu oluşturan bu bileşikler, bitkilerin köklerinde, sebzelerde, meyvelerde ve çay, kahve, kakao, şarap gibi bitkisel ürünlerde yüksek miktarlarda bulunurlar (12). Polifenoller diyetdeki başlıca antioksidanlardır. Yapılarındaki aromatik halkalar ve diğer bileşenlerine göre sınıflandırılırlar.

Flavonoidler, polifenollerin en büyük grubu olup flavonoller, izoflavonlar, antosiyaninler, flavanoller, flavonlar ve flavanonlar olmak üzere alt sınıflara ayrılırlar (13). Bu bileşiklerin yapılarında iki benzen halkası ile bunları birbirine bağlayan üç karbonlu bir zincir vardır (Şekil 1). Yapıda yer alan iki fenolik benzen halkası (A ve B) bir heterosiklik piren halkası (C) ile bağlanmıştır (14). Nispeten polarize olan molekülün üç halkası da düzlemseldir. Flavonoidlerin -OH grupları kolaylıkla glikozitleşme özelliğindedir.



Şekil 1. Flavonoidlerin temel halka yapısı.

Doğada beş binin üzerinde flavonoid yapısında bileşik bulunmaktadır. Bunlar bitkilerdeki kırmızı, mavi ve sarı

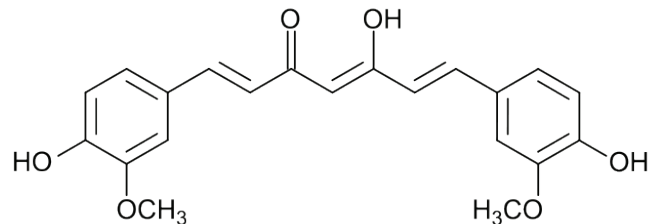
pigmentleri oluştururlar. Başlıca flavonoid kaynakları elma, portakal, limon gibi meyveler ile soğan, patates ve karnabahar gibi sebzelerdir (12). Ayrıca, kahve ve çay gibi bitkisel kaynaklı içeceklerde de bulunurlar. Polifenollerin ve flavonoidlerin diğer antioksidan molekül ve enzimlerle birlikte, antioksidan savunma sistemine katkı yaparak pek çok hastalığa karşı korunma sağlayabilecekleri düşünülmektedir (15).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ile antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur (16, 17). Oksidatif stresin ateroskleroz, kanser, yaşlanma, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamasyon, Parkinson ve Alzheimer gibi pek çok bozukluk ve hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir (16-18). Flavonoidlerin antioksidan kapasitesi molekül yapısına bağlı olup, serbest radikal süpürücü aktivitelerinin hidroksil gruplarının konumundan kaynaklandığı bildirilmiştir (14). Bu moleküllerin antiviral, antialerjik, antikoagülan, anti-inflamatuar etkileri üzerinden terapötik potansiyelleri de vardır (19).

Flavonoidler güçlü anti-kanser ajanlardır. Bu özellikleri antimitojenik ve antiproliferatif etkilerinden ve angiogenez ile hücre sinyal iletimi ve hücre döngüsünün kontrolündeki rollerinden kaynaklanmaktadır (20). Flavonoidlerin antioksidan ve antiproliferatif işlevlerine ek olarak apoptozu tetikleme, hücre farklılaşmasını ve hücre döngüsünü düzenleme gibi özellikleri vardır (21). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, flavonoid içerikli diyetle beslenmenin kansere yakalanma riskini düşürdüğünü vurgulamaktadır (3, 9).

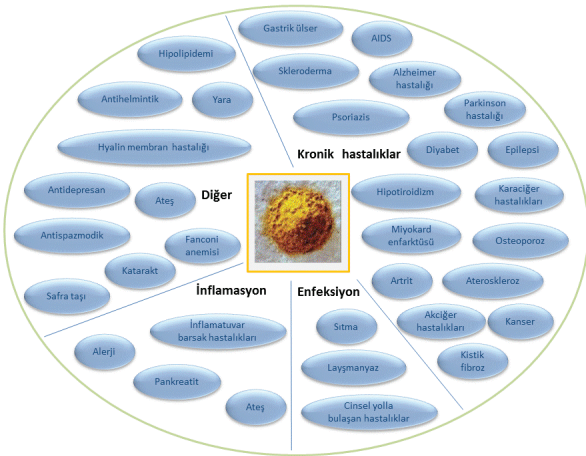
Kurkumin

Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılan bir baharatın bileşiminde bulunan ve zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinden izole edilen sarı renkli bir bileşiktir. Kurkuminin yapısında iki fenolik halka bulunur, bunlar orto konumlarında birer metoksi eter içerir ve para konumlarından bir alifatik doymamış hepten bağlayıcı ile birleştirilmiştir (Şekil 2). Kurkumin hidrofobik karakterde ve tautomerik bir bileşiktir (22). Alkali ortamlarda elektron vericisi olarak işlev gören enol formu, nötral ve asidik çözeltilerde ise güçlü bir proton vericisi olan bis-keto formu baskındır.



Şekil 2. Kurkuminin yapısı (keto-enol şekli).

Geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan kurkuminin pek çok kullanım alanı vardır (Şekil 3). Kurkumin üzerine son 30-40 yılda çok sayıda bilimsel çalışma yapılmış ve özellikle anti-inflamatuar ve anti-kanser etkileri üzerinde durulmuştur. Günümüzde, kanser tedavi stratejilerinin hem ilaç direnci gelişmesi hem de sitotoksikite, genotoksikite vb. dezavantajlarının olmasına bağlı olarak, kurkumin kemoterapi alternatifi bir anti-kanser madde olarak ilgi çekmektedir. Kurkuminin metastaz, anjiyogenez ve invazyon gibi karsinogenezin hemen hemen her aşamasını ve karsinogenezde rol alan spesifik sinyal ileti yollarını etkili bir şekilde inhibe ettiği ve çeşitli kanser hücrelerinde antioksidan, anti-inflamatuar, anti-proliferatif, anti-anjiyogenik, antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bildirilmiş, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engellemesinde rol alan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik birçok araştırma yapılmıştır (23-25).



Şekil 3. Kurkuminin etkili olduğu ileri sürülen patolojik durumlar ve hastalıklar (23).

Kanser dokularında sıklıkla siklin-bağımlı kinazların (CDK 4, 6, 1 ve 2) aşırı ekspresyonu, tümör baskılayıcı gen olan p53'ün ekspresyonunda azalış ve hücre döngüsü düzenleyici proteinleri olan p21, p27 ve p57'nin düzeylerinde değişim görülmektedir (26, 27). Kurkumin bu anahtar molekülleri hedefleyen alternatif bir anti-kanser madde olarak dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalar farklı kanser tiplerinde, farklı moleküler mekanizmalar üzerinden etkili olduğunu göstermektedir. Kurkuminin nükleer faktör-kappa B (NF-kB), aktivatör protein-1 (AP-1), siklooksijenaz-2 (COX-2), matriks metalloproteinaz (MMP), siklin D1, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), protein kinaz B (Akt),

beta-katenin ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli sinyal yollarını inhibe ettiği ve apoptoz mekanizmasında anahtar rol oynayan kaspaz protein ailesi ile Bcl-2 ve Bcl-xL (*B cell Lymphoma*) gibi anti-apoptotik proteinleri hedeflediği gösterilmiştir (28). Ayrıca, sitokrom P450, COX-2, lipooksijenaz, NF-kB, c-Jun-N-terminal kinaz (JNK), protein kinaz C gibi enzimleri inhibe ettiği bildirilmiştir (29).

AP-1 bir transkripsiyon faktörü olup kanser ilişkili mitojenik, anti-apoptotik ve pro-apoptotik sinyallerin aktivasyonundan sorumludur (30). Gliomalarda tümör progresyonu, kemoterapi ve radyoterapi direncine AP-1 ekspresyon artışı ile yüksek NF-kB değerlerinin eşlik ettiği ve kurkuminin AP-1 ve NF-kB sinyal yollarını inhibe ettiği gözlenmiştir (31, 32) Kurkuminin HCT 116 insan kolon kanser hücrelerinde endoplamik retikulumdan Ca^{+2} salınımını inhibe ederek protein kinaz C (PKC) aktivasyonunu engellediği (33), bunun yanı sıra LnCap prostat kanser hücrelerinde ve servikal kanserlerde AP-1 transkripsiyon faktörünü baskıladığı da gösterilmiştir (34, 35). Diğer kanser hücrelerinden elde edilen verilerle birlikte (36), anti-kanser etkisinin tümör dokusunun neovaskülarizasyonunda önemi olan sinyal ileti yollarını (AP-1, MMP-9, ERK) inhibe etmesiyle ilişkili olduğu öngörülmektedir.

Öte yandan, NF-kB protein kompleksi beş farklı alt-proteinden (NF-kB1 (p50/p105), NF-kB2 (p52/p100), RelA (p65), RelB ve c-Rel) oluşmaktadır. Bu proteinler sayesinde DNA'ya bağlanabilmekte ve hücre içi inhibitörü olan I κ B ile etkileşimini sağlayabilmektedir. NF-kB'nin aktivasyonu hücre içi büyüme faktörleri, oksidatif stres, mitojenler, pro-inflamatuar sitokinler, virüsler, gram negatif bakteri ürünleri, çevresel stres koşulları gibi pek çok farklı etken ile gerçekleşmektedir (37). Kurkuminin anti-inflamatuar aktivitesi olduğu ve etkisini NF-kB aktivasyonunu baskılayarak sağladığı, ilk kez 1995 yılında Singh ve Aggarwal (38) tarafından gösterilmiştir. Bu bulgunun yayımlanmasının ardından, diğer araştırmacılar tarafından yürütülen çalışmalar sonrasında NF-kB sinyal yolağındaki başka molekülleri de inhibe edebildiği gösterilmiştir (39). Kurkuminin NF-kB yolağına inhibisyonu aracılığı ile pankreatik, meme, kolorektal, oral, baş-boyun, glioblastoma, over, prostat ve T-hücreli lenfoma gibi birçok kanser hücresinde anti-kanser etkisi olduğu çok sayıda araştırmacı tarafından bildirilmiştir (40-48). Kurkuminin anti-kanser etki mekanizmalarını inceleyen diğer araştırmalar (49-51) onkojenik sinyal yollarında etkin olan p53, STAT, Wnt/ β -katenin, antioksidan yanıt elementi (ARE), transkripsiyon faktörü Nrf-2-Keap, hücre döngüsü, apoptotik sinyal yolları, anti-apoptotik protein ekspresyonları, proteazom

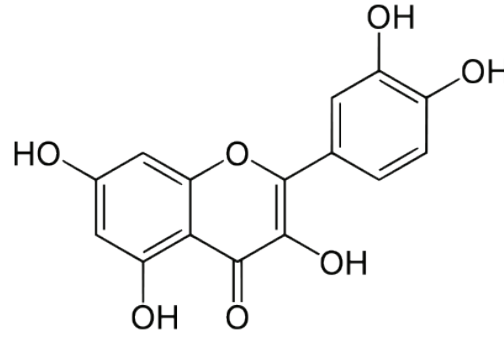
aktivasyonu, epigenetik regülasyon, histon modifikasyonları gibi mekanizmalar üzerinden de etkili olduğunu göstermektedir.

Klinik denemelerde kurkumin kullanımının yüksek dozlarda bile güvenli olduğu bildirilmiştir (52). Kurkuminin emilimi sonrasında, yapısındaki çift bağların indirgenmesi sonucu pek çok aktif metabolit oluşmaktadır (53). Kurkumin ve indirgenmiş metabolitleri daha sonra glukuronitlere ve sülfatlara dönüşmektedir (54). Kurkuminin sudaki çözünürlüğü sınırlı (< % 0.005) olup, hidrofobik yapısı nedeni ile biyoyararlanımı oldukça düşüktür (55). Kurkuminin biyoyararlanımını arttırmak için başka ajanlarla kombinasyonu ve fosfolipit, lipozom, nanopartikül formülasyonları gibi çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. Siklodekstrinler ile kompleks oluşturduğunda sudaki çözünürlüğünün arttığı bildirilmiştir (56).

Yapılan çalışmalar, kurkuminin pek çok farklı tipte kanser tedavisinde kullanılabileceğini göstermekte ve bir anti-kanser madde olarak kullanımı için ümit vermektedir. Kanser hastalarında kullanımının güvenli ve etkili olduğu belirtilen kurkumin ile 65'den fazla klinik araştırma gerçekleştirilmiş olup halen 35 klinik araştırma da yürütülmektedir. Kurkuminin tek başına kullanımının kanser olgularında etkin olduğunun belirtilmesinin yanı sıra dosetaksel, asetilsistein, gemsitabin, kuersetin, sülfasalazin gibi çeşitli anti-kanser bileşikler ile kombine edilerek de çok olumlu yanıtlar alındığı belirtilmiştir (25, 52). Bununla beraber; nanopartikül, lipozom, fosfolipid kompleksleri gibi yeni nesil taşıyıcıların geliştirilmesi, biyoyararlanımının artırılması için en etkin formülasyonun bulunması, diğer anti-kanser ilaçlar ile etkileşimlerinin incelenmesi ve *in vivo* etkileri yansıtacak klinik çalışmaların devam etmesi gereklidir.

Kuersetin

Kuersetin bitkilerde, özellikle sebze ve meyvelerde yüksek miktarda bulunan flavonoittir (12). Başta turpgiller, üzüm, elma, domates ve yaban mersini olmak üzere birçok besinde değişik miktarlarda bulunmaktadır (57). Yüksek miktarda kuersetin içeren bitkilerin başında soğan gelmektedir. Diyetle alınan kuersetinin yapısındaki glikozit bağları ve miktarları farklıdır, fenolik gruplara bağlı olan bir ya da daha fazla şeker grubu bulunabilir. Yapısındaki şeker gruplarının sayısı arttıkça kuersetinin sudaki çözünürlüğü artmaktadır (58). Kuersetinin yapısında üç önemli işlevli grup bulunur (Şekil 4). Bu gruplar aynı zamanda antioksidan aktiviteden sorumludur (59).

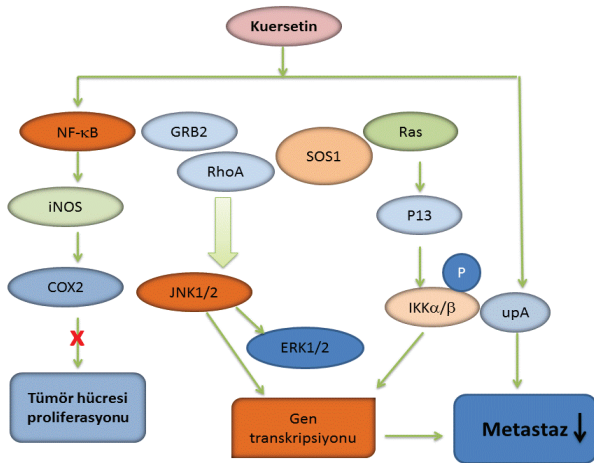


Şekil 4. Kuersetinin yapısı.

Kuersetin kaynağı olan besinler toplumlar arasında farklılık gösterir. Örneğin, Hollanda ve Japonya'da başlıca kuersetin kaynağı çay iken İtalya'da şarap, Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya ve Yunanistan'da ise soğan ve elmadır (60). Kuersetin birçok bitkide glikozillenmiş halde bulunur, rutin (kuersetin 3- rutinosoit ya da kuersetin 3-ramnoglikozit) en sık görülen formdur. Diğer kuersetin glikozitleri arasında kuersetin galaktozitler (elma) ile kuersetin arabinozit (çilek) bulunmaktadır. Soğandaki kuersetin molekülleri bir veya iki glukoz molekülü ile glikozit bağı yapmıştır (kuersetin 4-glikozit veya kuersetin 3,4 glikozit). Yapılan pek çok çalışmaya rağmen kuersetinin farmakokinetiği henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (61). Diyetle alınan günlük kuersetin miktarı 5-40 mg arasında değişmektedir. Bu miktar soğan, domates, elma gibi sebze ve meyveleri yüksek miktarlarda tüketen bireylerde 200-500 mg'a kadar çıkabilir. Gıdalarda kuersetinin önemli bir bölümü glikozillenmiş olduğundan, biyoyararlanımı besin kaynaklarındaki glikozitlerin türüne bağlıdır. Diyetle alınan flavonoit glikozitlerinin çekum ve kolondaki enterobakteriler tarafından aglikona kadar hidrolize edildiği ve basit bir difüzyon yoluyla epitel hücrelerine emilerek ince barsağa geçtiği düşünülmektedir (62).

Kuersetinin antioksidan, anti-inflamatuar, antiagregan ve vazodilatör etkileri olduğu bilinmekle birlikte çoğunun etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Antioksidan etkinin serbest metallerin bağlanması, serbest radikallerin temizlenmesi, enzim inhibisyonu ve koruyucu enzimlerin ekspresyonunun indüklenmesi gibi farklı kaynakları olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar kuersetinin biyoyararlanımını arttıracak stratejiler üzerine yoğunlaşmaktadır (63). Kuersetin potansiyel bir anti-kanser ajan olarak umut vadetmektedir. Farklı kanser hücre hatlarında apoptozu aktive ettiği, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde hücre proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve servikal kanserlerde NF-kB

ekspresyonunun azaltılmasıyla apoptotik hücre popülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (64, 65). Bu hücrelerde pro-apoptotik Bax proteininin ekspresyonu yanında, sitozolik sitokrom c, Apaf-1 (*apoptotic peptidase activating factor 1*), p53, kaspaz-9 ve kaspaz-3 ile kesilmiş poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) miktarları da artmıştır. Buna karşılık anti-apoptotik Akt, Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1 (*Myeloid Cell Leukemia 1*) ekspresyonları azalmaktadır (66). Kuersetin uygulanan fare nöroblastoma hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak Bax protein ekspresyonu, kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivasyonu ile hücre döngüsünü düzenleyici bir protein olan p53 mRNA seviyeleri anlamlı derecede artmıştır (67). Preneoplastik hepatositlerde kritik hücre döngüsü düzenleyicileri (siklin D1 ve siklin B1) üzerindeki etkisi ve PPAR aktivasyonu araştırılmış ve hücre proliferasyonunu durdurduğu bildirilmiştir (68). Kuersetinin, mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı, sitokrom c'nin sitoplazmaya salınması ve kaspazların aktivasyonu gibi etkileri aracılığıyla apoptozu tetiklediği savunulmaktadır (69). Proapoptotik ve antiapoptotik proteinleri modüle etme özelliği de vardır. Bax ve Bak proteinlerinin ekspresyonlarını arttırırken, Bcl-2 ve Bcl-xL proteinlerinin ekspresyonlarını azaltmaktadır (70). Kuersetinin apoptotik sinyal yolları yanı sıra CDK ekspresyonunu regüle ederek hücre döngüsünün duraksamasında rol aldığı da gösterilmiştir (71). Ayrıca, MMP gibi metastatik proteinlerin ekspresyonunu azalttığı, tümör dokusunun çevresinin kanlanması sağlayan ve metastazı destekleyen damarlanmayı inhibe ettiği bildirilmiştir (72, 73). Kuersetinin anti-inflamatuar ve antitümör özelliğinin IL-6, IL-8, IFN-gamma, iNOS, COX-2 ve TNF- α gibi mediyatörleri baskılamasına bağlı olduğu belirtilmektedir (74). Kuersetinin anti-kanser etkisiyle ilgili hücre içi yollar ve proteinler Şekil 5'de gösterilmiştir (75).



Şekil 5. Kuersetinin anti-kanser etkisiyle ilgili hücre içi yollar ve proteinler (75).

Kuersetinin antioksidan, anti-inflamatuar, antiproliferatif, proapoptotik ve antianjiogenik olmak üzere birçok farklı biyolojik aktiviteye sahip olması, onun doğal bir kanser önleyici ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu özellikleri nedeniyle diğer anti-kanser ajanlarla kombine tedavide kullanılması önerilmektedir. Kuersetinin insan papiller tiroid kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü tetiklediği bildirilmiştir (76). İnsan laringeal Hep-2 hücrelerinde yapılan bir başka çalışmada sisplatin ile indüklenen apoptozu %16.3 oranında arttırdığı gösterilmiştir (77). Pankreatik duktal adenokarsinoma hücrelerinde, özellikle sülfurafan ve yeşil çay kateşinleri gibi farmasötik moleküller ile sinerjistik etki gösterdiği de bildirilmiştir (78). Ayrıca, kuersetinin sisplatin ve oksaliplatin ile kombinasyonunun over tümörü modellerinde ilaç direncinin kırılmasını sağladığı gösterilmiştir (79). Bir diğer çalışmada, epigallokateşingallat, genistein ve kuersetinin birlikte kullanımının CWR22Rv1 prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı belirtilmiştir (80). Kanser hücrelerinin önemli bir diğer özelliği, normal hücrelere kıyasla sürekli prooksidan halde kalmalarıdır. Bu hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROT) seviyesinin normal hücrelere göre yüksek olması kanser fenotipinin korunmasından sorumludur (81). Ayrıca, kalıcı ROT artışı kanser hücrelerinin adaptif stres yanıtlarını uyararak onları etkinleştirir. Bilindiği gibi, tüm hücrelerde ROT miktarının anormal olarak aşırı yükselmesine karşı geliştirilmiş bir antioksidan savunma sistemi vardır (17). Gibellini ve ark. (82) kanser hücrelerinde kuersetinin ROT metabolizmasını nasıl etkilediğini incelemişlerdir. Bu araştırmacıların geliştirdikleri modele göre, semikinon yapısındaki kuersetin metabolitleri hücre içindeki ROT seviyesini hücrenin ölümüne neden olabilecek derecede artırırlar. Buna paralel olarak GSH kullanımını artmakta ve hücre içi GSH düzeyleri azalmaktadır. Kanser hücrelerinde hem ROT seviyelerinin aşırı yüksek olması hem de GSH düzeylerinin azalması, onları kuersetine karşı duyarlı hale getirmektedir.

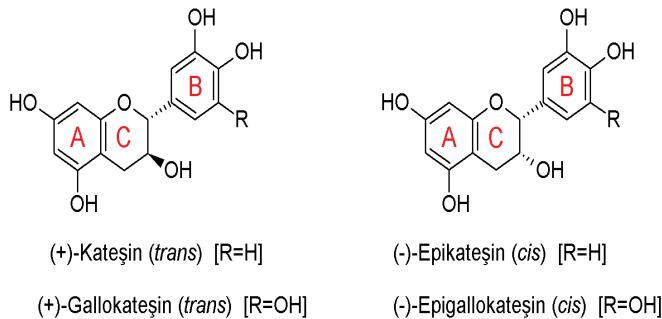
Kuersetin ve/veya kombinasyonları ile yapılan çalışmalar bir anti-kanser madde olarak kullanılabilirliğini açıkça ortaya koymakla birlikte, aynı zamanda toksik ve genotoksik etkileri olabileceğini vurgulayan araştırmalar da mevcuttur (83, 84). Sıçanlar ile yapılan *in vivo* çalışmalar (85, 86) oral yolla ve günlük % 0.2-0.5 oranında verilen kuersetinin idrar ve dışkı örneklerinde belirlenebilen toksik ve genotoksik etkileri olduğunu göstermiştir. Kuersetinin, bir proteazom inhibitörü olan bortezomibin yapısında bulunan boronik asit grupları ile reaksiyona girerek, multipl myelom tedavisinde bortezomibin uyardığı apoptozu bloke ettiği de bildirilmiştir (87).

Her ne kadar kuersetinin etkilerine yönelik araştırmalar sonunda henüz tam bir fikir birliği oluşmamışsa da, bu durumun yapılan araştırmaların çoğunun *in vitro* olmasına bağlı olduğu, *in vivo* etkilerde kuersetin biyoyararlanımının ve metabolitlerinin öne çıktığı düşünülmektedir. Çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle besinlerle alınan kuersetin miktarı, sitotoksik ve anti-kanser aktivite gösterdiği miktarın ($> 10 \mu\text{M}$) altında kalmaktadır.

Yapılan bütün çalışmalardan elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, kuersetinin kanser hücreleri için toksik, normal hücreler için daha az toksik veya toksik olmayan bir etki gösterdiği ve kanser tedavisinde kullanılma potansiyeli olduğu açıktır. Ancak, hem anti-kanser etkisini ortaya çıkarmak, hem de hedef dokuya daha kolay ulaşmasını sağlamak için yeni yaklaşımlara gereksinim vardır. Kuersetin nanopartikülleri ile yapılan çalışmalar kullanılan dozun düşürülmesi, biyoyararlanımının artması ve anti-kanser etkisinde artış gibi sonuçlara neden olmuştur (88, 89). Ayrıca, kuersetin türevlerinin sentezi ile hem toksisitenin azaltılacağı hem de biyoyararlanımının ve etkinliğinin arttırılabileceği savunulmaktadır (90, 91). Yakın gelecekte kuersetin ile ilgili araştırmaların diğer anti-kanser ilaçlarla sinerjistik etkileri üzerine yoğunlaşması beklenmektedir. Hedefleri ve etki mekanizmaları hakkında kapsamlı bilginin de sistem biyolojisi, transkriptomik, proteomik ve metabolomik çalışmaları gibi günümüz teknolojilerinin kullanımı ile elde edilmesi sağlanabilir.

Çay kateşinleri

Kateşinler meyvelerin çekirdek ve kabuklarında bulunurlar (12). Çay bileşenleri arasında önemli bir yer tutar ve çayın kuru ağırlığının yaklaşık üçte birini oluştururlar. İki benzen halkası ile bir dihidropiran halkası içeren bir yapıları vardır (Şekil 4). Son yıllarda, güçlü antioksidan ve anti-kanser etkileri nedeniyle, kateşinler üzerine yapılan çalışmaların sayısı çok artmıştır (91-93).



Şekil 6. Kateşinlerin temel yapısı.

Çayın bileşiminde gallokateşin (GC), epigallokateşin (EGC) ve epigallokateşingallat (EGCG) gibi kateşinler fazla miktarda bulunurlar. Siyah ve yeşil çayın eldesinde aynı bitki (*Camellia sinensis*) kullanıldığından bu iki çayın kateşin içeriği benzerdir (91, 92). Yeşil çay kateşinleri olan EGC ve EGCG daha az miktarda olmakla birlikte siyah çayda da bulunurlar. Siyah çayın esas kateşinleri ise bu çaya rengini ve buruk aromasını veren polimerik yapıdaki teaflavinler (TF) ve tearubiginler (TR)'dir.

Kateşinler A ve B halkalarındaki takılar nedeni ile güçlü antioksidan ve anti-kanser etkilere sahiptirler. Tamoksifen kaynaklı oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri, karaciğerde lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve süperoksit radikali ölçümleri ile birlikte enzimatik olan ve olmayan antioksidanların miktarları incelenerek ortaya konmuştur (93). Flavonoidlerin mitokondri ile etkileşiminin incelendiği bir çalışmada (94), kateşinlerin hücreleri kuersetine benzer şekilde apoptoza götürdüğü, ancak kuersetinden farklı olarak mitokondriyal ATP oluşumu üzerine etki yapmadığı gösterilmiştir. Yeşil çayın başlıca kateşini olan EGCG'nin moleküler etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış, hem farklı kanser türlerinde hem de çeşitli *in vitro* ve *in vivo* modellerde anti-tümör etkileri gösterilmiş ve EGCG etkisiyle değişik apoptotik yolların aktive olduğu bildirilmiştir (95, 96). Yeşil çay kateşinlerinin prostat karsinoma hücrelerinde apoptoza indüklediği ve hücre büyümesini baskıladığı gözlenmiştir. Etki mekanizması ile ilgili olarak da pro-apoptotik (Bax, Bak) proteinleri arttırdığı ve anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL) proteinleri azalttığı, NF-kB yolağını inhibe ettiği, IAP seviyelerini azalttığı ve sonuçta kaspaz-3 ve kaspaz-6 aktivasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (97). İnsan melanoma hücrelerinde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (98). EGCG pankreas kanseri hücrelerinde apoptotik hücre ölümüne yol açarken aynı zamanda Bax miktarını arttırmakta, XIAP seviyelerini azaltmakta ve JNK sinyal yolağını uyarılmaktadır (99). İnsan karaciğer hücrelerine (HepG2) kateşin uygulaması yapılan başka bir çalışmada karaciğeri koruyucu etkisi ve anti-kanser etkilerine vurgu yapılmıştır (100). Korunma kısmen kaspaz-3 ve kaspaz-8 üzerinden gerçekleşmektedir, aynı etki sıçan serebral kortikal nöronlarında ve fare sinir büyüme faktörü kullanılarak farklılaştırılmış PC12 hücrelerinde de gösterilmiştir (101, 102).

Çay polifenollerinin farklı kanser hücre hatlarında, hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda anti-tümör etkisi incelenmiştir (103). EGCG'nin 20 farklı tümör hattında anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiş ve büyümeyi inhibe ettiği bildirilmiştir. Akciğer, deri, özafagus, karaciğer kanseri

başta olmak üzere farklı hayvan modellerinde de çayın karsinogenezi inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, yeşil çay polifenollerinin tümör büyümesi, metastaz ve anjiogenez ile ilişkili matriks metalloproteinazların (MMP-2, MMP-9) ve CD-31'in ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir.

Birçok ülkede siyah çayın tüketimi yeşil çaydan çok daha fazladır. Bu nedenle siyah çayın kateşinleri olan teafavinler ve tearubiginler özel bir ilgi görmektedir. Bu bileşikler fermentasyon işlemi sırasında, EGC ve EGCG'nin polifenol oksidaz enzimi yardımıyla polimerizasyonu sonrasında oluşurlar (91). Siyah çay polifenollerinin çok sayıda biyokimyasal ve farmakolojik özelliği arasında; antioksidan etki göstermesi, apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün bazı fazlarının durdurulması, hücre büyümesinin inhibisyonu ve karsinojen metabolizmasının düzenlenmesi yer almaktadır (104-106).

Meme kanseri hücre hatları (MDA MB-231 ve MCF-7) ile bizim yaptığımız çalışmada (107), yeşil çay kateşinlerinin hücre proliferasyonu üzerine etkisinin siyah çay kateşinlerine göre daha belirgin olduğu ve iki kanser hücre hattından MCF-7'nin kateşinlere daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, çay kateşinlerinin apoptoz üzerine de benzer etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Kateşin uygulaması sonrasında gözlenen bu farklılığın hücrelerin moleküler alt-yapısından kaynaklandığı ve kateşinlerin farklı sinyal yollarını etkileyebileceği düşünülebilir. Moleküler alt-yapıları farklı prostat kanseri hücre hatları ile yapılan bir başka çalışmada da benzer bir durum gözlenmiş ve yeşil çay ekstresinin kullanılan hücre türlerine bağlı olarak farklı ölüm yollarını aktive ettiği bildirilmiştir (108). Bu etkinin yeşil çay ekstresi uygulamasının ROT üretimini arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yeşil ve siyah çay ekstralarının MCF-7 hücrelerinde de ROT miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Öte yandan, yeşil ve siyah çay ekstralarının faz I ve faz II detoksifikasyon enzimleri üzerindeki etkilerinin

bifazik nitelikte olduğu ve hem inhibisyon hem de aktivasyona yol açtığı bildirilmiştir (109). Bu enzimler tümör gelişimini düzenleyici etkilere de sahiptir. Oksidatif hasar gören hücrelerde EGCG gibi doğal elektrofilik bileşiklerin antioksidan yanıt elemanını (ARE) aktive ettikleri de bilinmektedir. Antioksidan yanıt gerektiren oksidatif stres durumunda Nükleer faktör-E2-ilişkili transkripsiyon faktörü (Nrf-2) öncü rol oynayarak antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırmaktadır (110, 111). Bu durumda kateşinlerin detoksifikasyon enzimlerinin indüksiyonunu Nrf-2 üzerinden gerçekleştirdiği düşünülebilir.

Sonuç

Kanser ilaçlarının normal hücreler üzerindeki toksik etkileri olduğu, bunun yanı sıra klinikte kullanılmalarının oldukça maliyetli oldukları düşünüldüğünde, polifenollerin aracılığıyla bu ilaçların etkinliğinin arttırılması önem kazanmaktadır. Ancak, bu alanda yapılan deneysel çalışma ve araştırmalardan elde edilen bulguları destekleyecek nitelikteki klinik çalışmaların sayısı henüz çok azdır. Polifenollerin anti-kanser ajanlar olarak klinik kullanımı için yeterli kanıt elde edilememiş olmasının başlıca nedenleri olarak; i) fizyolojik konsantrasyonlarının düşük olması, ii) diyetle alınan polifenollerin emilimleri sırasında diğer besinlerle etkileşimleri ve hızla metabolize olmaları, iii) kişisel hayat tarzı farklılıkları, iv) kişilere özgü polimorfizmlerin varlığı sayılabilir. Bu bileşiklerin biyoyararlanımının arttırılması, kişisel farklılıklara yol açan etiyolojik faktörlerin tanımlanması, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimlerinin ve farklı kanser hücreleri için etkin dozlarının belirlenmesi gibi konularda çalışmalar devam etmelidir. Böylece bir yandan polifenollerin katkısıyla mevcut anti-kanser ilaçların etkinliklerinin arttırılması sağlanacak, diğer yandan da normal hücrelerdeki toksik etkileri ortadan kaldırılacaktır.

Anti-cancer effects of curcumin, quercetin and tea catechins

ABSTRACT

Polyphenols are present in high amounts in all parts of plants including roots, seeds, flowers, leaves, branches and trunk as well as plant derived products such as tea, coffee and wine. Extensive amount of information is available on biological effects of polyphenols including antioxidant, anti-cancer, anti-inflammatory, anti-coagulant and anti-microbial activities. In recent years, researchers have turned their interest towards

identifying molecular mechanisms underlying the anti-cancer effects of these compounds. However, the limited bioavailability of polyphenols and the existence of differences in cancer cells in terms of intracellular mechanisms affected has necessitated the use of specific approaches to individual cancer cell types as well as methods of increasing bioavailability. In this review, the structures, bioavailability, biological activities and molecular mechanisms of anti-cancer effects of curcumin, quercetin and tea catechins are discussed.

Keywords: Curcumin, quercetin, tea catechins, anti-cancer effects, apoptosis.

KAYNAKLAR

- Cragg, GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 72-9.
- World Cancer Report 2014, Ed: Stewart BW, Wild CP. Lyon, 2014. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991; 6: 427-42.
- Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, McAdams MJ, Schoenberg JB, Mason TJ, Fraumeni JF. Importance of alpha-carotene, beta-carotene, and other phytochemicals in the etiology of lung cancer. *Natl Cancer Inst* 1996; 9: 612-5.
- Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 1993; 72: 962-70.
- Ting AH, McGarvey KM, Baylin SB. The cancer epigenome: components and functional correlates. *Genes Dev* 2006; 20: 3215-3331.
- Morse, MA, Stoner GD. Cancer chemoprevention principles and prospects. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1737-46.
- Kelloff GJ, Boone CW, Steele VE, Fay JR, Lubet RA, Crowell JA, Sigman, CC. Mechanistic considerations in chemopreventive drug development. *J Cell Biochem Suppl* 1994; 20: 1-24.
- Amin ARMR, Kucuk O, Khuri FR, Shin DM. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2712-25.
- Hussain SA, Sulaiman AA, Balch C, Chauhan H, Alhadidi QM, Tiwari AK. Natural polyphenols in cancer chemoresistance. *Nutr Cancer* 2016; 68: 879-91.
- Farzaei MH, Bahramsoltani R, Rahimi R. Phytochemicals as adjunctive with conventional anticancer therapies. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 4201-18.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
- Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr* 2003; 10: 3248-54.
- Kroft KD. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 435-42.
- Rodrigo R, Libuy M, Feliu F, Hasson D. Polyphenols in disease: From diet to supplements. *Curr Pharm Biotechnol* 2014; 15: 304-17.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4405-9.
- Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klin Gel* 1998; 11: 342-6.
- Aktan AÖ, Yalçın AS. Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites, and the surgeon. *Turkish J Med Sci* 1998; 28: 1-5.
- Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2103-19.
- Chahar MK, Sharma N, Dobhal MP, JC. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn Rev* 2011; 5: 1-12.
- Choi BH, Kim W, Wang QC, Kim DC, Tan SN, Yong JW, Kim KT, Yoon HS. Kinetin riboside preferentially induces apoptosis by modulating Bcl-2 family proteins and caspase-3 in cancer cells. *Cancer Lett* 2008; 1: 37-45.
- Payton F, Sandusky P, Alworth W. NMR study of the solution structure of curcumin. *J Nat Prod* 2007; 70: 143-6.
- Mullaicharam AR, Maheswaran A. Pharmacological effects of curcumin. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* 2012; 2: 92-9.
- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sci* 2006; 78: 2081-7.
- Sharma R, Gescher A, Steward W. Curcumin: The story so far. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1955-68.
- Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *J Pathol* 2012; 226: 352-64.
- Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif* 2003; 36: 131-49.
- Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch Pharm* 2010; 343: 489-99.
- Oyagbemi AA, Saba AB, Ibraheem AO. Curcumin: From food spice to cancer prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 963-7.
- Eferl R, Wagner EF. AP-1: A double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 859-68.
- Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NFkappaB transcription factors. *J Neurochem* 2007; 102: 522-38.
- Woo MS, Jung SH, Kim SY, Hyun JW, Ko KH, Kim WK, Kim HS. Curcumin suppresses phorbol ester-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting the PKC to MAPK signaling pathways in human astrogloma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 1017-25.
- Dyer JL, Khan SZ, Bilmen JG, Hawtin SR, Wheatley M, Javed MU, Michelangeli F. Curcumin: A new cell-permeant inhibitor of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Cell Calcium* 2002; 31: 45-52.
- Polytarchou C, HatziaPOSTOLOU M, Papadimitriou E. Hydrogen peroxide stimulates proliferation and migration of human prostate cancer cells through activation of activator protein-1 and up-regulation of the heparin affinity regulatory peptide gene. *J Biol Chem* 2005; 280: 40428-35.
- Prusty BK, Das BC. Constitutive activation of transcription factor AP-1 in cervical cancer and suppression of human papillomavirus (HPV) transcription and AP-1 activity in HeLa cells by curcumin. *Int J Cancer* 2005; 113: 951-60.
- Heger M, van Golen RF, Broekgaarden M, Michel MC. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 222-307.
- Chaturvedi MM, Sung B, Yadav VR, Kannappan R, Aggarwal BB. NF-kappaB addiction and its role in cancer: "One size does not fit all". *Oncogene* 2011; 30: 1615-30.
- Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]. *J Biol Chem* 1995; 270: 24995-25000.
- Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent

- curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 1999; 18: 6013–20.
40. Jutooru I, Chadalapaka G, Lei P, Safe S. Inhibition of NFkappaB and pancreatic cancer cell and tumor growth by curcumin is dependent on specificity protein down-regulation. *J Biol Chem* 2010; 285: 25332–44.
 41. Zong H, Wang F, Fan QX, Wang LX. Curcumin inhibits metastatic progression of breast cancer cell through suppression of urokinase-type plasminogen activator by NF-kappa B signaling pathways. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 4803–8.
 42. Sandur SK, Deorukhkar A, Pandey MK, Pabon AM, Shentu S, Guha S, Aggarwal BB, Krishnan S. Curcumin modulates the radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing constitutive and inducible NF-kappaB activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 534–42.
 43. Shin HK, Kim J, Lee EJ, Kim SH. Inhibitory effect of curcumin on motility of human oral squamous carcinoma YD-10B cells via suppression of ERK and NF-kappaB activations. *Phytother Res* 2010; 24: 577–82.
 44. Duarte VM, Han E, Veena MS, Salvado A, Suh JD, Liang LJ, Faull KF, Srivatsan ES, Wang MB. Curcumin enhances the effect of cisplatin in suppression of head and neck squamous cell carcinoma via inhibition of IKKbeta protein of the NFkappaB pathway. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 2665–75.
 45. Zanotto-Filho A, Braganhol E, Schroder R, de Souza LH, Dalmolin RJ, Pasquali MA, Gelain DP, Battastini AM, Moreira JC. NFkappaB inhibitors induce cell death in glioblastomas. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 412–24.
 46. Chen SS, Michael A, Butler-Manuel SA. Advances in the treatment of ovarian cancer: A potential role of antiinflammatory phytochemicals. *Discov Med* 2012; 13: 7–17.
 47. Guo H, Xu YM, Ye ZQ, Yu JH, Hu XY. Curcumin induces cell cycle arrest and apoptosis of prostate cancer cells by regulating the expression of IkappaBalpha, c-Jun and androgen receptor. *Pharmazie* 2013; 68: 431–4.
 48. Zhang C, Li B, Zhang X, Hazarika P, Aggarwal BB, Duvic M. Curcumin selectively induces apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma cell lines and patients' PBMCs: Potential role for STAT-3 and NF-kappaB signaling. *J Investig Dermatol* 2010; 130: 2110–9.
 49. Shehzad A, Lee YS. Molecular mechanisms of curcumin action: Signal transduction. *Biofactors* 2013; 39: 27–36.
 50. Tuorkey M. Curcumin a potent cancer preventive agent: mechanisms of cancer cell killing. *Interv Med Appl Sci* 2014; 6: 139–46.
 51. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, Alharbi SA, Tan BK, Kumar AP, Sethi G. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules* 2015; 20: 2728–69.
 52. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013; 15: 195–218.
 53. Schneider C, Gordon ON, Edwards RL, Luis PB. Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 7606–14.
 54. Nabavi SE, Daglia M, Moghaddam AH, Habtemariam S, Nabavi SM. Curcumin and liver disease: from chemistry to medicine. *Compr Rev Food Sci Food Safety* 2014; 13: 62–77.
 55. Tønnesen HH, Karlsen J. Studies on curcumin and curcuminoids. *Z Lebensm Unters Forsch* 1985; 180: 402–4.
 56. Leung MH, Colangelo H, Kee TW. Encapsulation of curcumin in cationic micelles suppresses alkaline hydrolysis. *Langmuir* 2008; 24: 5672–5.
 57. Kelly GS. Quercetin. *Monograph. Altern Med Rev* 2011; 16: 172–94.
 58. Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME. Quercetin pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29: 205–17.
 59. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol* 1990; 186: 343–55.
 60. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 418–25.
 61. Graefe EU, Derendorf H, Veit M. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 5: 219–33.
 62. Bokkenheuser VD, Shackleton CH, Winter J. Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal Bacteroides from humans. *Biochem J* 1987; 3: 953–6.
 63. Nam J-S, Sharma AR, Nguyen LT, Chakraborty C, Sharma G, Lee S-S. Application of bioactive quercetin in oncotherapy: from nutrition to nanomedicine. *Molecules* 2016; 21: E108.
 64. Youn H, Jeong JC, Jeong YS, Kim EJ, Um SJ. Quercetin potentiates apoptosis by inhibiting nuclear factor-kappaB signaling in H460 lung cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 944–51.
 65. Vidya Priyadarsini, R, Senthil Murugan, R, Maitreyi S, Ramalingam K, Karunakaran, D, Nagini S. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-κB inhibition. *Eur J Pharmacol* 2010; 649: 84–91.
 66. Bishayee K, Ghosh S, Mukherjee A, Sadhukhan R, Mondal J, Khuda-Bukhsh AR. Quercetin induces cytochrome-c release and ROS accumulation to promote apoptosis and arrest the cell cycle in G2/M, in cervical carcinoma: signal cascade and drug-DNA interaction. *Cell Prolif* 2013; 46: 153–63.
 67. Sugantha Priya E, Selvakumar K, Bavithra S, Elumalai P, Arunkumar R, Raja Singh P, Brindha Mercy A, Arunakaran J. Anti-cancer activity of quercetin in neuroblastoma: an in vitro approach. *Neurol Sci* 2014; 35: 163–70.
 68. Casella ML, Parody JP, Ceballos MP, Quiroga AD, Ronco MT, Francés DE, Monti JA, Pisani GB, Carnovale CE, Carrillo MC, de Luján Alvarez M. Quercetin prevents liver carcinogenesis by inducing cell cycle arrest, decreasing cell proliferation and enhancing apoptosis. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 289–300.
 69. Chien SY, Wu YC, Chung JG, Yang JS, Lu HF, Tsou MF, Wood WG, Kuo SJ, Chen DR. Quercetin-induced apoptosis acts through mitochondrial and caspase-3 dependent pathways in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28: 493–503.
 70. Granado-Serrano AB, Martin MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3 kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2). *J Nutr* 2006; 136: 2715–21.

71. Ong C, Tran E, Nguyen T, Ong C, Lee S, Lee J, Ng C, Leong C, Huynh H. Quercetin-induced growth inhibition and cell death in nasopharyngeal carcinoma cells are associated with increase in bad and hypophosphorylated retinoblastoma expressions. *Oncol Rep* 2004; 11: 727–33.
72. Vijayababu MR, Arunkumar A, Kanagaraj P, Venkataraman P, Krishnamoorthy G, Arunakaran J. Quercetin downregulates matrix metalloproteinases 2 and 9 proteins expression in prostate cancer cells (PC-3). *Mol Cell Biochem* 2006; 287: 109–16.
73. Tan WF, Lin LP, Li MH, Zhang YX, Tong YG, Xiao D, Ding J. Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential. *Eur J Pharmacol* 2003; 459: 255–62.
74. Endale M, Park SC, Kim S, Kim SH, Yang Y, Cho JY, Rhee MH. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. *Immunobiology* 2013; 218:1452–67.
75. Khan F, Niaz K, Maqbool F, Hassan FI, Abdollahi M, Venkata KCN, Nabavi SM, Bishayee A. Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin: an update. *Nutrients* 2016; 8: E529.
76. Mutlu Altundağ E, Kasacı T, Yılmaz AM, Karademir B, Koçtürk S, Taga Y, Yalçın AS. Quercetin-induced cell death in human papillary thyroid cancer (B-CPAP) cells. *J Thyroid Res* 2016; 9843675.
77. Kuhar M, Imran S, Singh N. Curcumin and quercetin combined with cisplatin to induce apoptosis in human laryngeal carcinoma Hep-2 cells through the mitochondrial pathway. *J Cancer Mol* 2007; 3: 121–8.
78. Appari M, Babu KR, Kaczorowski A, Gross W, Herr I. Sulforaphane, quercetin and catechins complement each other in elimination of advanced pancreatic cancer by miR-let-7 induction and K-ras inhibition. *Int J Oncol* 2014; 45: 1391–1400.
79. Nessa MU, Beale P, Chan C, Yu JQ, Huq F. Synergism from combinations of cisplatin and oxaliplatin with quercetin and thymoquinone in human ovarian tumour models. *Anticancer Res* 2011; 31: 3789–97.
80. Hsieh TC, Wu JM. Targeting CWR22Rv1 prostate cancer cell proliferation and gene expression by combinations of the phytochemicals EGCG, genistein and quercetin. *Anticancer Res* 2009; 29: 4025–32.
81. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res* 2010; 44: 479–96.
82. Gibellini L, Pinti M, Nasi M, Biasi SD, Roat, E, Bertocelli L, Cossarizza A. Interfering with ROS metabolism in cancer cells: the potential role of quercetin. *Cancers* 2010; 2: 1288–1311.
83. da Silva J, Herrmann SM, Heuser V, Peres W, Possa Marroni N, Gonzalez-Gallego J, Erdtmann B. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 941–7.
84. Haskins AH, Su C, Engen A, Salinas VA, Maeda J, Uesaka M, Aizawa Y, Kato TA. Data for induction of cytotoxic response by natural and novel quercetin glycosides. *Data Brief* 2015; 6: 262–6.
85. Stoewsand GS, Anderson JL, Boyd JN, Hrazdina G, Babish JG, Walsh KM, Losco P. Quercetin: a mutagen, not a carcinogen, in Fischer rats. *J Toxicol Environ Health* 1984; 14: 105–14.
86. Crebelli R, Aquilina G, Falcone E, Carere A. Urinary and faecal mutagenicity in Sprague–Dawley rats dosed with the food mutagens quercetin and rutin. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 9–15.
87. Lugli E, Ferraresi R, Roat E, Troiano L, Pinti M, Nasi M. Quercetin inhibits lymphocyte activation and proliferation without inducing apoptosis in peripheral mononuclear cells. *Leuk Res* 2009; 33: 140–50.
88. Moretti E, Mazzi L, Bonechi C, Salvatici MC, Iacoponi F, Rossi C, Collodel G. Effect of quercetin-loaded liposomes on induced oxidative stress in human spermatozoa. *Reprod Toxicol* 2016; 60: 140–7.
89. Suksiriworapong J, Phoca K, Ngamsom S, Sripha K, Moongkarndi P, Junyaprasert VB. Comparison of poly(ϵ -caprolactone) chain lengths of poly(ϵ -caprolactone)-co-d- α -tocopheryl-poly(ethylene glycol) 1000 succinate nanoparticles for enhancement of quercetin delivery to SKBR3 breast cancer cells. *Eur J Pharm Biopharm* 2016; 101: 15–24.
90. Ravishankar D, Watson KA, Boateng SY, Green RJ, Greco F, Osborn HM. Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 259–74.
91. Chen Z-M, Lin Z. Tea and human health: biomedical functions of tea active components and current issues. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2015; 16: 87–102.
92. Üstün Ç, Demirci N. Çay bitkisinin (*Camelia sinensis* L.) tarisel gelişimi ve tıbbi açıdan değerlendirilmesi. *Lokman Hekim J* 2013; 3:5-12.
93. Tabassum H, Parvez S, Rehman H, Banerjee BD, Raisuddin S. Catechin as an antioxidant in liver mitochondrial toxicity: inhibition of tamoxifen-induced protein oxidation and lipid peroxidation. *J Biochem Mol Toxicol* 2007; 21: 110–7.
94. Dorta DJ, Pigoso AA, Mingatto FE, Rodrigues T, Prado IM, Helena AF, Uyemura SA, Santos AC, Curti C. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes. *Chem Biol Interact* 2005; 152: 67–78.
95. Ping Dou Q. Molecular mechanisms of green tea polyphenols. *Nutr Cancer* 2009; 61: 827–35.
96. Yang CS, Wang H. Mechanistic issues concerning cancer prevention by tea catechins. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 819–31.
97. Adhami VM, Malik A, Zaman N, Sarfaraz S, Siddiqui IA, Syed DN, Afaq F, Pasha FS, Saleem M, Mukhtar H. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1611–9.
98. Nihal M, Ahmad N, Mukhtar H, Wood GS. Anti-proliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin-3-gallate on human melanoma: possible implications for the chemoprevention of melanoma. *Int J Cancer* 2005; 11: 513–21.
99. Qanungo S, Das M, Haldar S, Basu A. Epigallocatechin-3-gallate induces mitochondrial membrane depolarization and caspase-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells. *Carcinogenesis* 2005; 26: 958–67.
100. Jain P, Kumar N, Josyula VR, Jagani HV, Udupa N, Mallikarjuna-Rao C, Vasanth-Raj P. A study on the role of (+)-catechin in suppression of HepG2 proliferation via caspase dependent pathway and enhancement of its in vitro and in

- vivo cytotoxic potential through liposomal formulation. *Eur J Pharm Sci* 2013; 50: 353–65.
101. Ban JY, Jeon SY, Bae K, Song KS, Seong YH, Catechin and epicatechin from *Smilacis chinae* rhizome protect cultured rat cortical neurons against amyloid beta protein (25–35)-induced neurotoxicity through inhibition of cytosolic calcium elevation. *Life Sci* 2006; 79: 2251–9.
 102. Lin YP, Chen TY, Tseng HW, Lee MH, Chen ST. Neural cell protective compounds isolated from *Phoenix hanceana* var. *formosana*. *Phytochem* 2009; 70: 1173–81.
 103. Min K-J, Taeg Kyu Kwon TK. Anticancer effects and molecular mechanisms of epigallocatechin-3-gallate. *Integr Med Res* 2014; 3: 16–24.
 104. Bhattacharya U, Halder B, Mukhopadhyay S, Giri AK. Role of oxidation-triggered activation of JNK and p38 MAPK in black tea polyphenols induced apoptotic death of A375 cells. *Cancer Sci* 2009;100: 1971–8.
 105. Skotnicka M, Chorostowska-Wynimko, Jankun JJ, Skrzypczak-Jankun E. The black tea bioactivity: an overview. *Centr Eur J Immunol* 2011; 36: 284–92.
 106. Koňariková K, Ježovičová M, Keresteš J, Gbelcová H, Ďuračková Z, Žitňanová I. Anticancer effect of black tea extract in human cancer cell lines. *SpringerPlus* 2015; 4: 127.
 107. Yılmaz AM, Mutlu Altundağ E, Karademir B, Koçtürk S, Taga Y, Yalçın AS. Effect of tea polyphenols on phase I and phase II enzyme activities and apoptotic cell death mechanism in breast cancer cells. *Turk J Biochem* 2016; 41-S4:81–5.
 108. Rizzi F, Naponelli V, Silva A, Modernelli A, Ramazzina I, Bonacini M, Tardito S, Gatti R, Uggeri J, Bettuzzi S. Polyphenon E®, a standardized green tea extract, induces endoplasmic reticulum stress, leading to death of immortalized PNT1a cells by anoikis and tumorigenic PC3 by necroptosis. *Carcinogenesis* 2014; 35: 828–39.
 109. Padmavathi B, Upreti M, Singh V, Rao AR, Singh RP, Rath PC. Chemoprevention by *Hippophae rhamnoides*: effects on tumorigenesis, phase II and antioxidant enzymes, and IRF-1 transcription factor. *Nutr Cancer* 2005; 51: 59–67.
 110. Chen D, Pamu S, Cui Q, Chen TH, Dou QP. Novel epigallocatechin gallate (EGCG) analogs activate AMP-activated protein kinase pathway and target cancer stem cells. *Bioorgan Med Chem* 2012; 20: 3031–7.
 111. Luo H, Tang L, Tang M, Billam M, Huang T, Yu J, et al. Phase IIa chemoprevention trial of green tea polyphenols in high-risk individuals of liver cancer: modulation of urinary excretion of green tea polyphenols and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Carcinogenesis* 2006; 27: 262–8.