



Antikanser Etkili Doğal Bir Bileşik: Bakteriyel Ekzopolisakkaritler

A Natural Compound with Anti-Cancer Effect: Bacterial Exopolysaccharides

Volkan Kuzucu* , Nazime Mercan Dogan 

Pamukkale Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli, Türkiye

Öz

Bakteriyel ekzopolisakkaritler (EPS'ler), birçok bakteri tarafından sentezlenen biyomoleküller olup çevresel koruma, yüzey yapışması ve hücrel etkileşimler gibi çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. Güçlü biyouyumlu özellikleri, onları çeşitli uygulamalara uygun hale getirmektedir. Kanser, dünyadaki en büyük hastalık yüklerinden biridir, bu nedenle kanser için yeni kemoterapötik etkili ajanlar ve tedaviler geliştirmek için çok sayıda bilimsel çalışma yürütülmektedir. Literatür bilgileri, EPS'lerin kanser hücrelerinin çoğalmasını, anjiyogenezini ve metastazını engelleyebileceğini ve apoptozu uyarabileceğini göstermektedir. EPS'lerin meme, kolon, akciğer ve mide kanserine etkileri bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu derleme, bakteriyel EPS'lerin antikanser özelliğini kısaca özetlemekte ve kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerini azaltabilecek bir ajan olarak potansiyel faydalarını vurgulayarak açıklamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser etki, Bakteri, Ekzopolisakkarit

Abstract

Bacterial exopolysaccharides (EPSs) are biomolecules synthesized by many bacteria and have a variety of biological functions such as environmental protection, surface adhesion, and cellular interactions. Their strong biocompatible properties make them suitable for a variety of applications. As it is known, the disease burden of cancer is enormous both in terms of health and economy, therefore numerous studies are being conducted to develop new chemotherapeutic agents and treatments for cancer by researchers. Literature information indicates that EPSs can inhibit proliferation, angiogenesis and metastasis of cancer cells and stimulate apoptosis. The effects of EPS on breast, colon, lung and stomach cancer have been proven by scientific studies. This review briefly summarizes the anticancer properties of bacterial EPSs and highlights their potential benefits as an agent that can reduce the side effects of chemotherapy and radiotherapy.

Keywords: Anticancer effect, Bacteria, Exopolysaccharide

1. Giriş

Kanser, genlerimizde kodlanmış olan hücre bölünmesi evrelerindeki kontrol mekanizmalarının bozulmasıyla oluşur. Bir hücreden başlayarak gerçekleşen bu kontrolsüz bölünmeyle birlikte hücre sayısı katlanarak artar ve bu kontrolsüz büyüme ile birlikte doku ve organlarda büyük kitleler oluşur. Oluşan kitleler bulunduğu organların hücreler arası iletişimlerini keserek işlevlerini kaybetmelerine neden olur. Günümüzde kanser, en yaygın ve tehlikeli hastalıkların ba-

şında gelir. Kanser ile mücadelede sıklıkla cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanır. Ancak bu yöntemler, birçok kanser türünün büyümesini ve yayılmasını engelleyemez. Ayrıca tedavide kullanılan bu yöntemlerin hastayı fiziksel ve psikolojik olarak zor durumda bırakan çok fazla yan etkisi de vardır (Erejuwa vd. 2014).

Tedavi yöntemlerindeki başarı oranının düşük olması ve kanser hastalarının yaşadığı zorluklar göz önünde bulundurulduğunda alternatif tedavi yöntemleri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu noktada mikrobiyal dünyanın kanserle savaşta etkisi dikkat çekicidir. Özellikle mikrobiyal ekzopolisakkaritlerin kanserli hücreler üzerindeki güçlü inhibe edici etkileri, günümüzde birçok araştırmacıyı bu ürünlere yönlendirmiştir (Wong vd. 2007; Ramamoorthy vd. 2018).

*Sorumlu yazarın e-posta adresi: volkankuzucu98@gmail.com

Volkan Kuzucu  orcid.org/0000-0002-6815-2102

Nazime Mercan Dogan  orcid.org/0000-0001-8590-8381



Mikrobiyal ekzopolisakkarit (EPS), mikroorganizmalar tarafından üretilen ve salgılanan hücre dışı polimerik maddelerdir ve fiziksel durumları, kimyasal özellikleri ve hücrelere yönelik işlevsel rolleri açısından farklılık gösterir. Mikroorganizmaların ürettiği bu polisakkarit yapılar çoğunlukla bir biyofilm ile bağlantılı olarak üretilir ve bu yapı içindeki mikroorganizmaları kimyasal ve fiziksel faktörlere karşı korur (Solmaz vd. 2018). Bitki, hayvan ve mikroorganizmalardan elde edilen çok sayıda doğal sekonder metabolitler gibi EPS'ler de birçok biyolojik ve farmakolojik özelliğe sahiptir ve sentetik moleküllere kıyasla daha az yan etkileri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. EPS'lerin asetil, fosforil veya benzil grubu gibi değerli biyolojik aktif moleküller içeriyor olması onların antioksidan ve antitümör etkilerini önemli ölçüde arttırmaktadır (Liu vd. 2012; Abdel-Fattah vd. 2012; Ramamoorthy vd. 2018).

Bu derlemede, mikrobiyal ekzopolisakkaritlerin (EPS) bir anti-kanser ajanı olarak kullanılabilirliği ve sağlık üzerindeki olumlu etkileri hakkında daha fazla bilgilendirme amaçlanmıştır.

2. Mikrobiyal Ekzopolisakkaritler (EPS) Nedir?

Polisakkaritler, doğada en fazla bulunan organik makromoleküller olup prokaryotik, ökaryotik hücreler ve bitkiler gibi çok çeşitli organizmalar tarafından sentezlenir. Mikrobiyal kaynaklı polisakkaritlerin geniş yelpazede bilinen eşsiz biyolojik etkileri, onları bilimsel alanda önemli kılmaktadır. Polisakkaritlerin en yaygın tipi olan bakteriyel ekzopolisakkaritler (EPS), hücre-çevre etkileşimde de önemli rol oynar (Houari vd. 2008). Mikrobiyal yaşam için temel oluşturan EPS, kimyasal reaksiyonlar, tuzluluk, kuraklık gibi çevresel streslere karşı organizmayı korur. Organizma için ideal ortam şartlarını sağlaması EPS'nin yüksek biyoyoumluluk özelliğinden kaynaklanır (Costa vd. 2018). Örneğin, bakteriyel EPS'ler birbirleriyle etkileşime girerek mikrobiyal hücreleri saran bir matriks oluşturur ve ki bu yapı biyofilm tabakasının temelidir (Payne ve Boles 2016). Bu matriksin stabilitesi, zayıf fizikokimyasal kuvvetler içeren EPS'ler arasındaki iyonik bağlanma ile sağlanır. Bakteriyel agregatlarla etkileşime giren EPS ağı, yapıya kohezyon ve viskoelastisite kazandırır. Bu sayede yapı akışkan ve jelimsi hale dönüşür (Shaw vd. 2004). EPS biyosentezi fazla enerji kullanımına ihtiyaç duyduğu için üretici mikroorganizmalara bir tür avantaj sağlaması gerekir. Organizmanın enerjisinin çoğunu feda ettiği bu bileşenlerin neden sentezlendiği ve bu organik polimerlerin organizmaya kazandırdığı avantajlar, bilim insanlarının merak ettiği konulardır. Bu nedenle EPS üreti-

mi ve fonksiyonları bilim insanları tarafından uzun süredir çalışılmaktadır. Bu polimerlerin bileşimi, yapısı ve bu yapıyı oluşturan birimlerin düzeni, mikroorganizma türlerine göre farklılık gösterdiği gibi her bir farklı EPS de türler arasında farklı yapı ve fonksiyonlara sahiptir (Flemming ve Wingender 2010; Roca vd. 2015).

EPS üreten organizmaların birçoğu, karbon ve enerji kaynağı olarak karbondioksit, azot kaynağı olarak bir amonyum tuzu veya amino asidi kullanır ve enerjinin çoğu EPS üretimi için harcar (Manca de Nadra vd. 1985; Cerning 1990; Mozzi vd. 1995). Çoğu EPS, sabit bir şekli olmayan rastgele sarmallardan oluşur ve rastgele dalgalanan üçüncül yapıya sahiptirler. Genellikle de jelimsi bir yapıda olan polimerin viskozite kabiliyeti; içsel viskozite, dağılmış partikülün kapladığı spesifik hacim ve polimer konsantrasyonuna bağlıdır (Tuinier vd. 1999). EPS, yapışkan bir dokuya ve iyonik yüklerle sahip olduğundan özellikle katı parçacıkları birleştirici özelliği sayesinde yapısal mukavemeti korumada da etkilidir (Chenu 1995). Ayrıca difüzyonu azaltarak, bakteri ve bitki savunma bileşikleri arasında mekanik bir bariyer görevi görür. Bu sayede mikroorganizmanın bitki savunma bileşiklerine karşı korunmasını sağlar. Örneğin, *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola* (Burkholder 1926) ve *Sinorhizobium* (Ensifer) *meliloti* (Currier ve Strobel 1976) bakterileri, enfeksiyon sırasında konakçı bitki tarafından üretilen reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı EPS'si sayesinde korunur ve oksidatif stresi azaltır (Király vd. 1997; Lehman ve Long 2013). EPS üretimi, kuraklık stresi altındaki ortamlarda mikroorganizmalara avantaj sağlar. Çünkü EPS, ağırlığının birkaç katı su tutma özelliğinden dolayı kurak ortamda mikroorganizmaların uzun süre canlı kalmalarına katkı sunar. Nitekim bir araştırmada, bir *Pseudomonas* suşu ve ondan saflaştırılan EPS, kumlu bir toprağa eklendiğinde toprağın su tutma kapasitesini arttırdığı ve toprak nemini değiştirdiği gözlemlenmiştir. Araştırmacılara göre EPS, koruyucu bir sünger gibi davranarak topraktaki bakterileri kurumaya karşı korumuş ve bakterilere metabolik aktivitelerini ayarlamalarını sağlayarak susuz ortamda canlılıklarını devam ettirmelerine olanak sağlamıştır (Roberson ve Firestone 1992).

3. Ekzopolisakkaritlerin Kimyasal Yapısı

Mikroorganizmalar tarafından dış ortama salgılanan veya hücre duvarına bağlı enzimler tarafından hücre dışı olarak sentezlenen polisakkaritlere genel olarak ekzopolisakkaritler denir. Mikrobiyal polisakkaritlerin yapısal özellikleri ve çeşitliliği, moleküler ağırlık, monosakkarit bileşimi ve konfigürasyonu, glikozidik bağların dizisi ve modeli, dal yapısı ve

zincir konformasyonu gibi birçok faktörle ilişkilidir (Nie ve Xie 2011). Mikroorganizma tipi, türü ve cinsine bağlı olarak sınırsız çeşitlilikte üretilen polisakkaritler, genel olarak EPS'yi oluşturan monosakkarit yapı birimlerine göre homopolisakkarit veya heteropolisakkarit olarak sınıflandırılırlar. Homopolisakkaritler sadece bir tür monosakkarit içerirken heteropolisakkaritler büyüklükleri disakkaritlerden heptasakkaritlere kadar değişen tekrarlayan birimlerden oluşur (Monsan vd. 2001; Mozzi vd. 2006). Homopolisakkaritler, glukoz veya fruktanlar olarak da bilinir. Heteropolisakkaritlerin omurgası, dallanmış veya dallanmamış yapıda olabilen birkaç tekrar eden birimden oluşur ve çok karmaşık yapıya sahiptir. Heteropolisakkaritler, genellikle D-glukoz, D-galaktoz veya L-ramnoz gibi çeşitli oranlarda bazı şekerler, riboz ve fruktoz gibi bazı monosakkaritler, N-asetilglukozamin ve N-asetil galaktozamin gibi N-asetillenmiş monosakkaritlerin yanı sıra glukuronik asit, fosfat, gliserol gibi inorganik maddeler de içerir. Suş tipi, ortam bileşimi, izolasyon kaynağı ve kültür şartlarının EPS'nin monosakkarit bileşimini etkilediği bilinir (Aslim vd. 2005). Bu polisakkaritlerdeki asetil, fosforil veya benzil grubu gibi değerli biyolojik aktif moleküllerin varlığı, mikrobiyal polisakkaritlerin antioksidan ve antitümör aktivitelerini önemli ölçüde arttırmaktadır (Liu vd. 2012; Abdel-Fattah vd. 2012). Ayrıca polisakkaritlerin omurgasında bulunan glukuronik asit ve sülfat kalıntılarının pıhtılaşma önleyici özelliklerinden dolayı EPS'ler biyomedikal öneme de sahiptir (Moore ve Tischer 1964; Cumashi vd. 2007; de Jesus Raposo vd. 2015). Bakterilerin sentezlediği eksopolisakkaritlerde levan, asidik polisakkarit ve mannan da rapor edilmiştir (Maugeri vd. 2002). Bunların yanı sıra eksopolisakkaritler, yapışma ve hücre agregasyonlarına katkı sağlayan ksantan ve N-asetilglukozamin gibi polianyonik ve polikasyonik bileşikler de içerir (Xiao ve Zheng 2016).

4. Mikrobiyal Ekzopolisakkaritlerin Anti-Kanser Etkileri

4.1. İnsan Kolon Kanseri ve Hepatik Karsinoma Hücre Hattı Üzerine EPS'nin Etkisi

Erkekler ve kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan kolorektal kanser, dünya çapında yılda yaklaşık 1,4 milyon yeni hastaya ve 0,5 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Kolon kanserinin gelişmesinde, bazı proto-onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde oluşan mutasyon birikimi önemli rol oynar. Kolon kanseri hastaların sayısının her geçen gün artması ve bu kanser tipine bağlı ölüm oranının yüksek olması nedeniyle antitümör

etkili doğal ürün araştırmaları yoğun ilgi görmüştür. Kemoterapi, kanser tedavisi için en yaygın kullanılan terapötik yöntemlerden biri olmasına karşın şu anda kemoterapide kullanılan çoğu antikanser ilacı normal hücrelere sitotoksik etkilidir ve hemopoetik baskılama ve immünotoksitesite gibi çoklu organ toksisitesine neden olur. Bu durum, kemoterapi tedavisinde kullanılan antitümör ajanlarının güçlü aktiviteye sahip olsalarda, güvenilirlikleri ve yan etkileri hakkında şüphelere yol açar. Bu bağlamda, kolon kanseri başta olmak üzere diğer kanser türleri üzerinde de eşsiz etkileri nedeniyle anti-tümör ajan olarak mikrobiyal EPS'lerin kullanılabilmesi ve sentetik anti-tümör ajanlara karşı alternatif olabileceği birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Wollowski vd. 2001; Ehrke vd. 2003; Commane vd. 2005; Wong vd. 2007; Jemal vd. 2011; Górska-Frączek vd. 2013; Di vd. 2018). Örneğin, *Lactobacillus* suşlarından saflaştırılmış EPS'lerin HT-29 hücre hattı üzerinde anti-proliferatif, hücre apoptozu ve hücre döngüsü üzerindeki etkilerini araştıran Di vd. (2018), dört farklı *Lactobacillus* suşundan (*L. casei* M5, *L. casei* SB27, *L. casei* X12 ve *L. casei* K11) elde ettikleri ham ve asidik EPS'nin HT-29 hücre döngüsü faz dağılımı üzerindeki etkisini akış sitometrisi ile incelemiş ve bakteriyel EPS'nin kolon kanser hücre apoptozunu indüklediğini ifade etmiştir (Di vd. 2018). Bakteriyel EPS, hepatik karsinoma ve kolon kanser hücrelerinde bir veya daha fazla tümöre özgü reseptörü hedeflemektedir (Farang vd. 2020). Bu da, hücre küçülmesi veya çökmesi, membran disfonksiyonu, hücre granülasyonu veya agregasyonu ve çekirdek parçalanması ile hücre hasarı meydana getirmektedir (Chen vd. 2013). *Pseudomonas aeruginosa* A (CIP A22(PTCC1310)) ve B (klinik izolat) suşlarından elde edilen bakteriyel EPS ile yapılan bir çalışmaya göre, tümör büyümesi ve invazyonu, hücre döngüsü, apoptoz indüksiyonu ve metastaz inhibisyonu, EPS'nin kanser hücrelerine sitotoksik etkisiyle ilişkilidir (Tahmourespour vd. 2020) ve ayrıca bakteriyel polisakkaritler veya polisakkarit-protein kompleksleri, bağışıklığı güçlendirme mekanizmasında bağışıklık düzenleyici aktiviteye de sahiptir (Zhang vd. 2018). Çeşitli bağışıklık düzenleyici sitokinler ve sitokin reseptörleri gen ekspresyonunu indüklebilir. Nitekim *Lactococcus lactis* NCR112 den saflaştırılan EPS'sinin HeLa ve HepG2 kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği (Nguyen vd. 2014) ve bu polisakkaritlerin çeşitli gıdalara ilave edilerek kanser tedavilerinde yardımcı madde olarak kullanılabilmesi de bildirilmiştir (Nguyen vd. 2014; Farag vd. 2020)

4.2. İnsan Meme Kanseri ve Akciğer Kanseri Etkisi

Meme kanseri, özellikle kadınlarda yaygın olarak ortaya

çıkan bir malignitedir. Meme mikro ortamındaki bakterilerin meme kanseri hücreleriyle etkileşime girip girmediği ve bu etkileşimin kanser ilerlemesine nasıl etki ettiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Günümüzde uygulanmakta olan kanser tedavilerinin ardından, tümör hücrelerinin çoğalmasına ek olarak, göğüs kanseri kök hücrelerinin hayatta kaldığı, bu kök benzeri hücrelerin tümörü yeniden oluşturduğu ve nükse yol açtığı düşünüldüğünden, meme kanseri tedavileri için önemli bir zorluk olarak ortaya çıkmaktadır. Komensal bakteri ve / veya bakteri ürünlerinin meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve metastazını değiştirip değiştirmediğini ve nasıl değiştirdiğini açıklamaya çalışan araştırmalar mevcuttur (Nguyen vd. 2020). Çeşitli bakterilerin ürettiği ekzopolisakkaritler, antitümör etki sağlamaya uygundur; bunlar, tümör nekroz faktörü, interferon ve interlökin olarak sitokin enflamatuar araçlarını salgılayan makrofajların, T-lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin canlandırılmasını içerir. Ekzopolisakkaritler, tümör hücrelerinden hücreye yapışmasını kısıtlayan E-selektin proteini ve gen ekspresyonunu engelleyebilir. Diğer bir mekanizma ise; antiproliferatif etkilerini, hücre apoptozunu ve tümör hücrelerinin farklılaşmasını içerir. Bu mekanizmalar kullanılarak meme kanseri ve diğer birçok kanser hücrelerinin yok edilmesi mümkün olabilir (Mahgoub ve Gehan 2016). Nguyen vd.(2020) *Bacillus subtilis*'in (Ferdinand Cohn, 1872) ürettiği EPS'yi kullanarak yapmış olduğu araştırmalarda, EPS'nin meme kanseri proliferasyonu üzerindeki etkisini *in vitro* ortamda hormon reseptörü pozitif ve negatif hatlar dahil olmak üzere çeşitli meme kanseri hücre hatları üzerinde incelemiştir. Ulaşılan sonuçlar ise, EPS'nin birden çok meme kanseri hücre dizisinin (T47D, MDA-MB-468, MDA-MB-453, HCC1428) çoğalmasını konsantrasyona bağlı bir şekilde bastırıldığı ve diğer bazı hücre dizilerinin ise etkilenmediğini göstermiştir (BT549, MDA-MB-231, ZR -75-30, MCF7). Araştırmada ilk mammosfer sonuçlarına göre, EPS ile ön tedavinin T47D ve MCF7 hücrelerinde kanser kök hücre sağ kalımını artırdığını göstermektedir. Genel olarak, *Bacillus subtilis* EPS'sinin bazı göğüs kanseri hücre dizilerinin çoğalmasını doğrudan bastırırken, bazı kanser kök hücre dizilerinin hayatta kalmasını arttırmaktadır. Bu nedenle, *Bacillus subtilis*'in kanseri hücreleri üzerindeki etkileri, potansiyel olarak birçok farklı yöne sahiptir. Diğer bir deyişle, bakteriyel EPS sadece antikanser etki göstermemiş aynı zaman da kanser hücrelerinin çoğalmasını da indüklemiştir. Bu da EPS'nin kanser oluşum mekanizmaları üzerinde farklı etkilere yol açtığını düşündürmektedir (Liang vd. 2016; Nguyen vd. 2020).

Apoptoz, immüno modülasyonda ve hastalıkların savunulmasında çok önemli rol oynadığı için meme kanseri hücrelerinin yok edilmesinde önemli silahlardan biridir. Hücrelerin bu ölüm mekanizmaları, kanserli hücrelerin yok edilmesinde hedeflenen birincil mekanizmalardan biridir. Mahgoub vd. (2018)'de yaptığı araştırmada, meme kanseri hattı üzerinde mitokondri aracılı apoptozu gözlemlemiştir. Bu çalışmada deniz bakterisi olan *Bacillus velezensis* MHM3 suşunun ürettiği olduğu MHMEPS isimli EPS'nin MCF-7 hücre hattına karşı antikanser etkilerini değerlendirmiştir. Normal hücrelere sitotoksik etkisi olmayan *Bacillus velezensis* MHMEPS'nin MCF-7 kanser hücresine düşük konsantrasyonda yüksek antikanser potansiyeli dikkat çekicidir. MHMEPS'in mitokondriyal zarın geçirgenliğini artırarak mitokondri aracılı apoptozu aktive edebileceği de gösterilmiştir. Dahası, MHMEPS, sitokrom c'nin mitokondri den sitozole salınmasını teşvik etmiş, mitokondri hasarını indükleyerek MCF-7 hücrelerinde apoptotik proteinleri kontrol etmiştir (Mahgoub vd. 2018).

İnsan kanser türlerinden biri olan akciğer kanseri A549 hücre hattı üzerine yapılan bazı çalışmalarda *Bacillus licheniformis* AG-06'dan saflaştırılan EPS kullanılmış ve A549 hücre hattı üzerine kimyasal ve fiziksel etkileri incelenmiştir. Saflaştırılan bu EPS, insan akciğer karsinom hücrelerine karşı önemli sitotoksik aktivite sergilemiş ve EPS'nin kansere karşı koruyucu bir potansiyele sahip olduğu rapor edilmiştir (Ramamoorthy vd. 2018; Vinothkanna vd. 2021).

4.3. İnsan Karaciğer ve Mide Kanseri Hücre Hattı Üzerinde EPS Etkisi

Mikrobiyal EPS'nin bir diğer kanser türü olan mide kanseri hücre hatları üzerine olan etkileri de ilgi çekici olup önemli araştırma konusudur. Mide kanserinin yıkıcı etkilerini azaltmak ve kanserli hücreleri bertaraf etmek için mikrobiyal EPS önemli bir anti-kanser potansiyele sahiptir. Özellikle endofitik bakterilerin ürettiği bileşenler kanserle savaşta önemli yer tutabilir. Endofitik bakteriler, doğal antikanser ürünlerin başlıca kaynaklarından biridir ve antrasiklinler, glikopeptitler, antrakoninler, antimetabolitler, karzinoflin ve mitomisinler dahil olmak üzere geniş biyoaktif kanser karşıtı bileşiklerin üreticileri olarak bilinirler (Igarashi vd. 2007). Endofitler, konukçu bitkilerle aynı biyoaktif bileşikleri üretebilen bakterilerdir. Bunlar, nadir ve önemli doğal ürünleri fermentasyon yoluyla sürekli üretebilirler ve dünyanın sürekli azalan bitkisel biyoçeşitliliğini koruyabileceği için dikkat çekici mikroorganizmalardır (Chiu vd. 2009;, Zhang vd. 2010;, Liu vd. 2012;, Chen vd. 2013; Li vd. 2016). Örneğin konukçu bir bitkiden izole edilen *Ba-*

cillus amyloliquefaciens sp. (MD-b1) bakterisi bir endofitir ve bu bakteriden saflaştırılan EPS, mide karsinoma hücre hatlarına (MC-4 ve SGC-7901) karşı antitümör etkiye sahiptir ve kanser hücrelerinde morfolojik anormalliklere de yol açmıştır. Ekzopolisakkaritin tedavi edilen hücrelerin mitokondriyal disfonksiyonu ile bağlantılı bir antitümör etki mekanizmasına sahip olduğu bildirilmiştir. Polisakkaritlerin mide tümör hücrelerine karşı apoptozu indükleyen etkisi, hücre apoptozu, hücre küçülmesi veya çökmesi, zar taşması, sınır bölünmesi veya kümelenmesi, çekirdek yoğunlaşması veya çekirdek parçalanması ile ortaya çıkabilir ve apoptozu indükleyen etki doza bağlıdır (Igarashi vd. 2007; Chen vd. 2011).

5. Gelecek

Mikrobiyal ekzopolisakkaritlerin antikanser etkilerindeki bu çeşitlilik sentezlenen polimerin zincir şekli, moleküler ağırlığı ve polimerin monosakkarit kompozisyonu yanı sıra polimer sentezinde mikroorganizma türü, kültür şartları, kullanılan karbon ve azot kaynakları gibi birçok faktörle ilişkilidir. Eşsiz çeşitlilikte olan bu polimerler, antikanser etkilerini antimetastatik, antianjiyogenik, apoptotik ve otofaji sürece etki, hücre döngüsünün inhibisyonu ve antiproliferatif etki gibi farklı yollarla gösterebilir. Bu kadar farklı antikanser mekanizmalarının varlığı ve devasa polimer çeşitliliği dikkate alındığında, doğal ürünler üzerine yapılan tüm çalışmalar, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerini azaltabilecek yeni kanser önleyici ilaçların veya gıda takviyelerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Özellikle mikrobiyal ekzopolisakkaritlerin karsinogenezi inhibe ettiği moleküler mekanizmaların daha detaylı olarak anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışmalar bu tür doğal ürünlerin güvenilir bir şekilde kullanım potansiyelini güçlendirecektir.

Araştırmacı Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır. Potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

6. Kaynaklar

Abdel Fattah, AM., Gamal Eldeen, AM., Helmy, WA., Esawy, MA. 2012. Antitumor and antioxidant activities of levan and its derivative from the isolate *Bacillus subtilis* NRC1aza. *Carbohydrate Polymers*, 89(2): 314-322.

Aslim, B., Yüksekdağ, ZN., Beyatli, Y., Mercan, N. 2005. Exopolysaccharide production by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* strains under different growth conditions. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 21(5): 673-677.

Cerning, J. 1990. Exocellular polysaccharides produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev.*, 7(1-2): 113-130. doi: 10.1111/j.1574-6968.1990.tb04883.x.

Chenu, C. 1995. "Extracellular polysaccharides: an interface between microorganisms and soil constituents," In: Huang, P.M., Berthelin, J., Bollag, J.M., McGill, W.B., Page, A.L., editors. *Environmental Impact of Soil Component Interactions. Natural and Anthropogenic Organics*. Boca Raton, FL: CRC Lewis Publishers, 1995. pp.75-85.

Chen, YT., Lu, QY., Lin, MA., Cheng, DQ., Ding, ZS., Shan, LT. 2011. A PVP-extract fungal protein of *Omphalia lapideacens* and its antitumor activity on human gastric tumors and normal cells. *Oncol Rep.*, 26(6): 1519-1526.

Chen, YT., Yuan, Q., Shan, LT., Lin, MA., Cheng, DQ., Li, CY. 2013. Antitumor activity of bacterial exopolysaccharides from the endophyte *Bacillus amyloliquefaciens* sp. isolated from *Ophiopogon japonicus*. *Oncol Lett.*, 5(6): 1787-1792.

Chiu, TH., Lai, WW., Hsia, TC., Yang, JS., Lai, TY., Wu, PP., Ma, CY., Yeh, CC., Ho, CC., Lu, HF., Wood, WG., Chung, JG. 2009. Aloe-emodin induces cell death through S-phase arrest and caspase-dependent pathways in human tongue squamous cancer SCC-4 cells. *Anticancer Res.*, 29: 4503-4511.

Commene, D., Hughes, R., Shortt, C., Rowland, I. 2005. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res.*, 591(1-2): 276-289.

Costa, OYA., Raaijmakers, JM., Kuramae, EE. 2018. Microbial Extracellular Polymeric Substances: Ecological Function and Impact on Soil Aggregation. *Front. Microbiol.*, 9:1636.

Cumashi, A., Ushakova, NA., Preobrazhenskaya, ME., D'Incecco, A., Piccoli, A., Totani, L., Tinari, N., Morozevich, GE., Berman, AE., Bilan, MI., Usov, AI., Ustyuzhanina, NE., Grachev, AA., Sanderson, CJ., Kelly, M., Rabinovich, GA., Iacobelli, S., Nifantiev, NE. 2007. Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia, Italy. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 17(5): 541-552.

Currier, WW., Strobel, GA. 1976. Chemotaxis of *Rhizobium* spp to plant root exudates. *Plant Physiol*. 57: 820-823.

Di, W., Zhang, L., Yi, H., Han, X., Zhang, Y., Xin, L. 2018. Exopolysaccharides produced by *Lactobacillus* strains suppress HT-29 cell growth via induction of G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Oncol. Lett.*, 16(3): 3577-3586. doi: 10.3892/ol.2018.9129.

Ehrke, MJ. 2003. Immunomodulation in cancer therapeutics. *Int. Immunopharmacol.* 3(8): 1105-1119. DOI: 10.1016/S1567-5769(03)00021-3

- Erejuwa, OO., Sulaiman, SA., Wahab, MS. 2014. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules*, 19(2): 2497-2522.
- Farag, MMS., Moghannem, SAM., Shehabeldine, AM., Azab, MS. 2020. Antitumor effect of exopolysaccharide produced by *Bacillus mycoides*. *Microb. Pathog.*, 140:103947.
- Flemming, HC., Wingender, J. 2010. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.*, 8(9): 623-633.
- Górska-Frańczek, S., Sandström, C., Kenne, L., Pańciak, M., Brzozowska, E., Strus, M., Heczko, P., Gamian, A. 2013. The structure and immunoreactivity of exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus johnsonii* strain 151. *Carbohydr. Res.*, 378: 148-153.
- Houari, A., Picard, J., Habarou, H., Galas, L., Vaudry, H., Heim, V., Di Martino, P. 2008. Rheology of biofilms formed at the surface of NF membranes in a drinking water production unit. *Biofouling*, 24(4): 235-240.
- Igarashi, Y., Trujillo, ME., Martínez-Molina, E., Yanase, S., Miyanaga, S., Obata, T., Sakurai, H., Saiki, I., Fujita, T., Furumai, T. 2007. Antitumor anthraquinones from an endophytic actinomycete *Micromonospora lupini* sp. nov. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(13): 3702-3705.
- Jemal, A., Bray, F., Center, MM., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 61(2): 69-90.
- Jesus Raposo, MF., de Moraes, AM., de Moraes, RM. 2015. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar. Drugs*, 13(5): 2967-3028.
- Király, Z., El-Zahaby, HM., Klement, Z. 1997. Role of extracellular polysaccharide (EPS) slime of plant pathogenic bacteria in protecting cells to reactive oxygen species. *J. Phytopathol.*, 145(2-3): 59-68.
- Lehman, AP., Long, SR. 2013. Exopolysaccharides from *Sinorhizobium meliloti* can protect against H₂O₂-dependent damage. *J. Bacteriol.*, 195(23): 5362-5369.
- Liang, TW., Tseng, SC., Wang, SL. 2016. Production and Characterization of Antioxidant Properties of Exopolysaccharide(s) from *Paenibacillus mucilaginosus* TKU032. *Mar. Drugs*, 14(2): 40.
- Liu, J., Luo, J., Ye, H., Zeng, X. 2012. Preparation, antioxidant and antitumor activities in vitro of different derivatives of levan from endophytic bacterium *Paenibacillus polymyxa* EJS-3. *Food Chem. Toxicol.*, 50(3-4): 767-772.
- Li, Y., Guo, S., Zhu, H. 2016. Statistical optimization of culture medium for production of exopolysaccharide from endophytic fungus *Bionectria ochroleuca* and its antitumor effect in vitro. *EXCLI J.*, 15: 211-220.
- Mahgoub, AM., Gehan, AE. 2016. Quince polysaccharides induced apoptosis in human colon cancer cells (HCT-116). *Res. In. Can. Tumor*, 5: 1-9.
- Mahgoub, AM., Mahmoud, MG., Selim, MS., El Awady, ME. 2018. Exopolysaccharide from Marine *Bacillus velezensis* MHM3 Induces Apoptosis of Human Breast Cancer MCF-7 Cells through a Mitochondrial Pathway. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 19(7): 1957-1963.
- Manca de Nadra, MC., Strasser de Saad, AM., Pesce de Ruiz Holgado, AA., Oliver, G. 1985. Extracellular polysaccharide production by *Lactobacillus bulgaricus* CRL 420. *Milchwissenschaft*, 40:409-411.
- Maugeri, TL., Gugliandolo, C., Caccamo, D., Panico, A., Lama, L., Gambacorta, A., Nicolaus, B. 2002. A halophilic thermotolerant *Bacillus* isolated from a marine hot spring able to produce a new exopolysaccharide. *Biotechnol. Lett.*, 24: 515-519.
- Monsan, P., Bozonnet, S., Albenne, C., Joucla, G., Willemot, RM., Remaud-Siméon, M. 2001. Homopolysaccharides from lactic acid bacteria, *Int. Dairy J.*, 11(9): 675-685.
- Moore, BG., Tischer, RG. 1964. Extracellular polysaccharides of algae: effects on life-support systems. *Science*, 145(3632): 586-587.
- Mozzi, F., Oliver, G., Savoy de Giori, G., Font de Valdez, FG. 1995. Influence of temperature on the production of exopoly saccharides by thermophilic lactic acid bacteria. *Milchwissenschaft*, 50: 80-82.
- Mozzi, F., Vaningelgem, F., Hébert, EM., Van der Meulen, R., Foulquié Moreno, MR., Font de Valdez, G., De Vuyst, L. 2006. Diversity of heteropolysaccharide-producing lactic acid bacterium strains and their biopolymers. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72(6): 4431-4435.
- Nguyen, DT., Nguyen, TH. 2014. Detection on Antioxidant and Cytotoxicity Activities of Exopolysaccharides Isolated in Plant-Originated *Lactococcus lactis*. *Biomed. Pharmacol. J.*, 7(1): 33-38.
- Nguyen, MR., Osipo, C., Knight, KL. 2020. Abstract 6101: Exopolysaccharide secreted by *Bacillus subtilis* alters breast cancer cell growth and stemness. *Cancer Res.*, 80(16_Supplement): 6101.
- Nie, SP., Xie, MY. 2011. A review on the isolation and structure of tea polysaccharides and their bioactivities. *Food Hydrocolloids*, 25(2): 144-149.
- Payne, DE., Boles, BR. 2016. Emerging interactions between matrix components during biofilm development. *Curr. Genet.*, 62(1): 137-41.

- Ramamoorthy, S., Gnanakan, A., Lakshmana, S., Meivelu, M., Jeganathan, A. 2018.** Structural characterization and anticancer activity of extracellular polysaccharides from ascidian symbiotic bacterium *Bacillus thuringiensis*. *Carbohydr. Polym.*, 190: 113-120.
- Roberson, EB., Firestone, MK. 1992.** Relationship between Desiccation and Exopolysaccharide Production in a Soil *Pseudomonas* sp. *Appl. Environ. Microbiol.*, 58(4): 1284-1291.
- Roca, C., Alves, VD., Freitas, F., Reis, MA. 2015.** Exopolysaccharides enriched in rare sugars: bacterial sources, production, and applications. *Front. Microbiol.*, 6: 288.
- Shaw, T., Winston, M., Rupp, CJ., Klapper, I., Stoodley, P. 2004.** Commonality of elastic relaxation times in biofilms. *Phys. Rev. Lett.*, 93(9): 098102.
- Solmaz, KB., Ozcan, Y., Mercan Dogan, N., Bozkaya, O., Ide, S. 2018.** Characterization and Production of Extracellular Polysaccharides (EPS) by *Bacillus Pseudomycoloides* U10. *Environments*. 5(6): 63.
- Tahmourespour, A., Ahmadi, A., Fesharaki, M. 2020.** The anti-tumor activity of exopolysaccharides from *Pseudomonas* strains against HT-29 colorectal cancer cell line. *Int. J. Biol. Macromol.*, 149: 1072-1076.
- Tuinier, R., Zoon, P., Olieman, C., Stuart, MA., Fleer, GJ., de Kruif, CG. 1999.** Isolation and physical characterization of an exocellular polysaccharide. *Biopolymers*. 49(1): 1-9.
- Vinothkanna, A., Sathiyarayanan, G., Balaji, P., Mathivanan, K., Pugazhendhi, A., Ma, Y., Sekar, S., Thirumurugan, R. 2021.** Structural characterization, functional and biological activities of an exopolysaccharide produced by probiotic *Bacillus licheniformis* AG-06 from Indian polyherbal fermented traditional medicine. *Int. J. Biol. Macromol.*, 174: 144-152.
- Wollowski, I., Rechkemmer, G., Pool-Zobel, BL. 2001.** Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73(2 Suppl):451S-455S.
- Wong, YN., Chang, WC., Clapper, M. Engstrom, PF. 2007.** Chemoprevention of colorectal cancer. In: Saltz LB, Markman M, editors. *Colorectal Cancer: Evidence-Based Chemotherapy Strategies*. Humana Press. Inc.; Totowa NJ, pp. 33-49.
- Xiao, R., Zheng, Y. 2016.** Overview of microalgal extracellular polymeric substances (EPS) and their applications. *Biotechnol. Adv.*, 34(7): 1225-1244.
- Zhang, JY., Tao, LY., Liang, YJ., Chen, LM., Mi, YJ., Zheng, LS., Wang, F., She, ZG., Lin, YC., To, KK., Fu, LW. 2010.** Anthracenedione derivatives as anticancer agents isolated from secondary metabolites of the mangrove endophytic fungi. *Mar. Drugs*, 8(4): 1469-1481.
- Zhang, M., Tian, X., Wang, Y., Wang, D., Li, W., Chen, L., Pan, W., Mehmood, S., Chen, Y. 2018.** Immunomodulating activity of the polysaccharide TLH-3 from *Tricholomalobayense* in RAW264.7 macrophages. *Int. J. Biol. Macromol.*, 107(Pt B): 2679-2685.