

PROPOLİSİN ANTİKANSER AKTİVİTESİNE GENEL BİR BAKIŞ

Nazime Mercan Doğan^{1*}, Farid Nasirli¹, Naime Nur Bozbeyoğlu Kart², Volkan Kuzucu¹

¹ Pamukkale Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, DENİZLİ, TÜRKİYE

²Pamukkale Üniversitesi, Tavas Meslek Yüksekokulu-Bitkisel ve Hayvansal Üretim-Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bölümü, DENİZLİ, TÜRKİYE

Öz

Propolis, bilinen en ünlü arı ürünlerinden biridir. Bal arıları propolisi, yeşil bitkilerin ve ağaçların genç tomurcuk, yaprak ve gövde gibi farklı kısımlarından topladıkları reçineleri salgı bezlerinden salgıladıkları enzimlerle işleyerek oluştururlar. Terapötik özellikleri ve farmakolojik uygulamalarından dolayı yüzyıllardır halk hekimliğinde kullanılan bu kovan ürününün, bitki kaynağına göre, Yeşil propolis, Kırmızı Propolis, Akdeniz propolisi, Kavak Propolisi, Huş Propolisi, Clusia Propolisi ve Pasifik Propolisi olmak üzere çok çeşitli türü mevcuttur. Soğukken sert ve kırılabilir olan propolis, ısıtıldığında yumuşak ve yapışkan olup, kahverengi, yeşil ve kırmızı renkte olabilir. Bal arıları, propolisi kovanlarındaki ya da peteklerindeki delikleri kapatmak ve patojenlere karşı korumak için kullanırlar. Birçok arı patojenine karşı detoksifikasyon özelliğinden dolayı propolis, koloni refahı için çok önemlidir. Özellikle kovadaki çürüme sırasında bakteri veya küf gelişimi propolis ile önlenir ve kovan sağlığı korunmuş olur. Propolisin kimyasal içeriğinde bitki reçinesi, balmumu, polen ve uçucu yağlar baskındır. Propolisin zengin ve karmaşık kimyasal içeriği, bitki kaynağı, coğrafik konum, hasat mevsimi ve bal arısının tipi gibi birçok faktörle yakından ilişkilidir. Propolisin kimyasal içeriğinde, alifatik ve aromatik asitler, fenolik esterler, yağ asitleri, alkoller, terpenler, steroidler, alkaloidler, krisin, pinosembrenin, apigenin, galangin, kamferol, kersetin, sinamik asit, kumarik asit ve kafeik asit gibi güçlü antioksidan aktiviteye sahip bileşikler mevcuttur. Propolisin güçlü antioksidan etkili çok sayıda aktif bileşen içermesi, onun tümör gelişimini durdurucu etkisini de ön plana çıkarmıştır. Günümüzde dünyada kansere bağlı ölüm oranında artış vardır. Bu nedenle bilim insanları kanserle mücadelede etkili yeni antikanser ajanlarını aramaya yoğunlaşmıştır. Literatürdeki bilimsel raporlar, propolisin kanser hücrelerinin baskılanmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. Propolisin çeşitli tümör hücreleri üzerine antikanser etkisi apoptoz indüksiyonu, hücre döngüsü inhibisyonu, anti-anjiyogenez etki, antiproliferatif etki ve metastazın önlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla gerçekleştiği birçok araştırmacı tarafından in vivo ve in vitro deneylerle kanıtlanmıştır. Özellikle artepillin C, sinamik asit, kafeik asit ve kafeik asit fenetil ester gibi yüksek antikanser kapasitesine sahip metabolitlerin varlığı, kanser araştırmalarını birçok yönden önemli ölçüde etkilemiş ve araştırmacıların kanserle mücadelesinde yeni stratejiler geliştirmesine de yardımcı olmuştur. Bu derleme ile antikanser ajan arayışında propolisin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Propolis, antikanser etki, kimyasal içerik

AN OVERVIEW OF THE ANTICANCER ACTIVITY OF PROPOLIS

Extended Abstract

Propolis is one of the most well-known bee products. Honeybees produce propolis by processing the resins they collect from different parts of green plants and trees, such as young buds, leaves and stems, with enzymes they secrete from their glands. This hive product, which has been traditionally used in folk medicine for centuries because of therapeutic properties and pharmacological applications, has a wide variety of types according to plant source, such as Green propolis, Red Propolis, Mediterranean Propolis, Poplar Propolis, Birch Propolis, Clusia Propolis and Pacific Propolis. Propolis, which is hard and brittle when cold, is soft and sticky when heated and can be brown, green and red in color. Honeybees use propolis to seal holes in their hives or honeycombs and to protect themselves against pathogens. Propolis is very important for colony welfare due to its detoxifying properties against various bee pathogens. Especially during the rotting in the hive, the growth of bacteria or mold is prevented with propolis and the health of hive is preserved. Plant resin, wax, pollen and essential oils are major components of propolis. The complex chemical content of propolis is closely related to many factors such as plant source, geographic region, harvest season and type of honeybees. There are many compounds with strong

*Sorumlu Yazar (Corresponding Author):

Nazime Mercan Doğan; Pamukkale University, Faculty of Science, Department of Biology, 20100, Denizli-Türkiye.

Geliş (Received) : 16.10.2022

Kabul (Accepted) : 21.11.2022

Basım (Published) : 31.12.2022

antioxidant activity such as aliphatic and aromatic acids, phenolic esters, fatty acids, alcohols, terpenes, steroids, alkaloids, chrysin, pinocembrin, apigenin, galangin, campherol, quercetin, cinnamic acid, coumaric acid and caffeic acid in the chemical content of propolis. The fact that propolis contains many active ingredients with strong antioxidant effects has also highlighted its tumor inhibitory effect. Today, there is an increase in the death rate due to cancer in the world. For this reason, scientists have focused on searching for new anticancer agents that are effective against cancer. Many scientific reports in the literature showed that propolis plays an important role in suppressing cancer cells. The anticancer activity of propolis on various tumor cells has been proven by *in vivo* and *in vitro* experiments by different cell mechanisms such as apoptosis induction, cell cycle inhibition, anti-angiogenesis effect, antiproliferative effect and prevention of metastasis. In particular, the presence of metabolites with high anticancer capacity, especially artemisinin, caffeic acid and caffeic acid phenethyl ester, has significantly affected cancer research in many ways and have helped researchers develop new strategies in the fight against the cancer. With this review, the importance of propolis in the search for anticancer agents was emphasized.

Key Words: Propolis, anticancer effect, chemical compound

1. Giriş

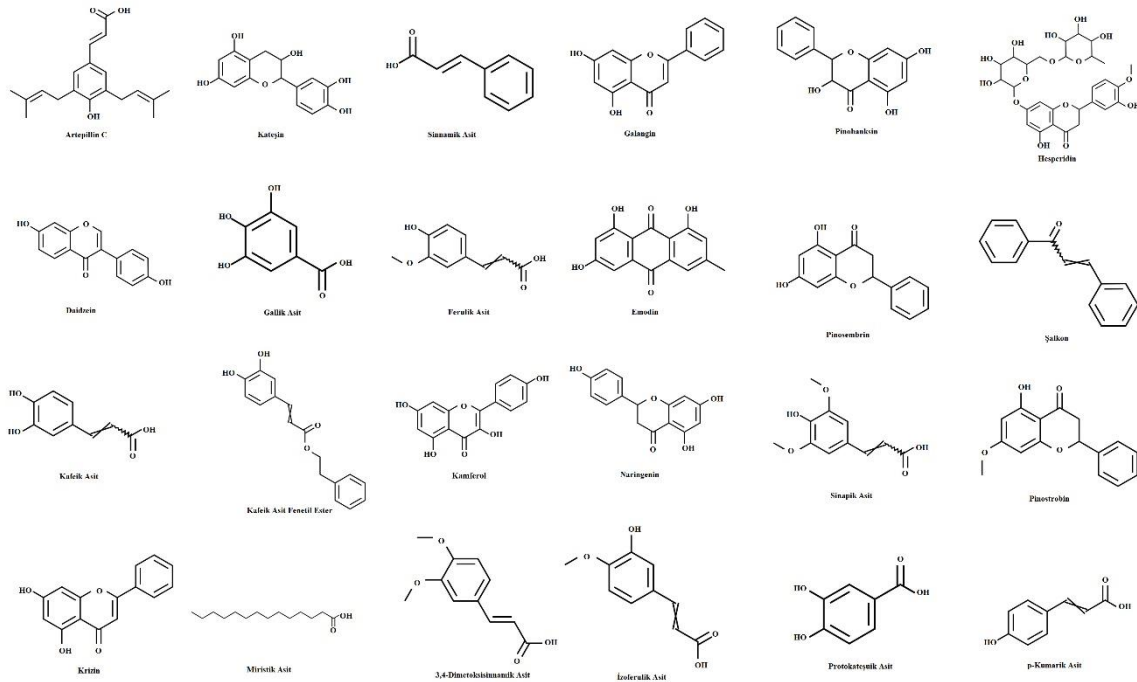
Propolis, arıların farklı bitkisel kaynakların tomurcuk, yaprak ve gövde gibi farklı organlarından salgılanan maddeleri (reçineler) başlarında bulunan salgı bezlerinden salgıladıkları enzimlerle işleyerek oluşturdukları, reçine benzeri kompleks bir üründür. Arılar, propolisi kovanlarındaki ya da peteklerindeki delikleri kapatmak, iç duvarları düzleştirmek ve girişi davetsiz misafirlere karşı korumak için kullanırlar. Sakız anlamına da gelen bu güçlü yapışkan ve reçineli maddenin rengi açık sarıdan koyu kahverengiye kadar değişebilir. Propolisin en az MÖ 300 yılına kadar giden uzun bir kullanım tarihi olduğu bilinir (Ghisalberti, 1979). Propolis gibi tüm arı ürünlerinin güçlü antiseptik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan gibi sayılamayacak kadar çeşitli özellikleri, arıların dünyanın her yerinde yayılış göstermelerine neden olmuştur. Ürettikleri bu güçlü savunma silahı olan maddelerin çeşitliliği, onların evrimsel başarısını da sağlamıştır. Arılar kimi maddeleri doğrudan sentezlerken kimilerini doğadaki ham maddeleri dönüştürerek oluşturmuşlardır. Örneğin; arı zehri, balmumu ve arı sütü kimyasal olarak arılar tarafından sentezlenirken bal, polen ve propolis gibi ürünler arıların bitkilerden aldıkları ham maddeleri işlemek suretiyle dönüştürdükleri gıda maddeleridir (Bankova vd., 2018; Nasirli, 2020). Arılar propolisi sadece peteklerini güçlendirmek ve çatlakları kapatmak amacıyla kullanmaz aynı zaman da kovadaki ölü bir arının çürümelerini kolaylaştırmak içinde kullanır. Özellikle kovadaki çürüme sırasında bakteri veya küf gelişimi propolis ile önlenmiş ve böylece kovan sağlığı korunmuş olur. Sözün kısası, birçok arı patojenlerine karşı detoksifikasyon özelliğinden dolayı propolis, koloni refahı için çok önemlidir (Simone vd., 2009; Simone vd., 2017).

Propolis, kanıtlanmış güçlü antioksidan, antimikrobiyal, antibiyofilm ve antikanser etkili aktif birçok bileşik yönünden oldukça zengindir (Nasirli, 2020). Bu nedenle kanser, kalp hastalıkları ve diyabete kadar birçok ciddi hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini rapor eden bilimsel çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede, propolisin antikanser potansiyeline odaklanılmış olup, okuyucuların propolis hakkındaki bildiklerinin bilimsel çalışmalarla desteklenmesi amaçlanmıştır. Böylece okuyucu kitlesindeki birey ve toplumsal farkındalık artırılarak, bu tür doğal ürünlerin kaynaklarının ve dünyanın korunmasına belki farklı bir yoldan katkı sunabiliriz.

2. Propolisin Kimyasal İçeriği

Propolisin kimyasal özellikleri coğrafi konum, botanik köken ve bal arılarının ırkı ile ilişkili olmakla birlikte propolisin toplandığı yıl, mevsim, hasat yöntemi ve hatta hasat sonrası ham propolisin işlenmesine göre de farklılık gösterir. Arıların farklı yer ve bitkilerden topladığı ürünler değişken olduğundan yerel floradaki özgüllük, propolisin kimyasal bileşimini etkiler. Dolayısıyla propolisin biyolojik ve farmakolojik özellikleri de çok çeşitlidir (Sforcin & Bankova, 2011). Soğukken sert ve kırılğan olan propolis, ısıtıldığında yumuşak ve yapışkandır. Kendisine has aromatik bir kokusu vardır; kahverengi, yeşil ve kırmızı renklerde olabilir. Propolisin kimyasal içeriğinde bitki reçinesi (%50), balmumu (%30), polen (%5) ve uçucu yağlar (%10) baskındır. Geri kalan %5'lik kısmında vitaminler, makro ve mikroelementler, sinamik ve kafeik asit gibi fenolik asitler, çok çeşitli flavonoid grupları, aromatik aldehytler, terpenler, lignanlar, β -steroidler ve bunların prenil edilmiş türevleri gibi çeşitli kimyasal sınıflar mevcut (Huang vd., 2014; Silva-Carvalho vd., 2015) olup, propolisin kimyasal içeriğinde yer alan bazı bileşenler Şekil 1'de verilmiştir (El-Guendouz vd., 2019). Bitki bileşenlerinin kökenine göre çok çeşitli propolis türü mevcuttur. Örneğin Akdeniz bölgesinde bal arıları Akdeniz servisi (*Cupressus sempervirens*) reçinesini toplar, bu nedenle "Akdeniz propolisi" diterpenler açısından zengindir. "Brezilya Yeşil propolisi", ana kaynak olarak *Baccharis dracunculifolia* reçinesini içeren özel bir propolis türüdür; yoğun olarak fenilpropanoid

ve diterpen türevleri ile klorofil ve az miktarda flavonoid içerir. Küba, Kuzeydoğu Brezilya ve Güneydoğu Meksika'da üretilen ve ana kaynağı papatyagillerin bir üyesi olan *Dalbergia ecastaphyllum* reçinesi olan "Kırmızı Propolis"te pinobanksin, kersetin, pinosembrin ve daidzein gibi flavonoidler baskındır. Bitkisel orijini kavak (*Populus spp.*) olan "Kavak Propolisi" flavanoid olarak flavonlar ve flavanonlar, fenolik asit olarak sinamik asit ve esterleri ile karakterizedir. Bitkisel kaynağı Huş ağacı (*Betula verrucosa* Ehrh.) olan "Huş Propolisi" içeriğinde flavonlar ve flavonoller baskınken "Clusia propolisi" benzofenon türevleri içerir ve *Clusia* sp. çiçek reçinesinden elde edilir. Tropikal bölgelere ait olan "Pasifik propolisi" ise C-prenilflavanon ile karakterizedir (Kocot vd., 2018; Mora vd., 2019; De Oliveira vd., 2019; Zabaïou vd., 2017; Santos vd., 2020; Stojanovic vd., 2020; Forma & Bry's, 2021). Türk propolisi, 3-4 dimetoksisinamik asit, kateşin, miristik asit, naringenin, protokatesüik asit, sinapik asit, pinostrobin, daidzein, trans-şalkon, hesperidin, trans-3-hidroksisinamik asit, gallik asit, trans-sinamik asit, emodin, kumarik asit gibi fenolik asitlerin yanı sıra krisin, galangin, pinosembrin ve kafeik asit fenetil ester gibi türevleri ve flavonoidler açısından da zengindir (Ozdal vd., 2019; Keskin vd., 2020; Özkök vd., 2021).



Şekil 1. Propolisin kimyasal kompozisyonunda bulunan bazı bileşenler

3. Propolisin Antikanser Etkisi

Kanser, tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanan ciddi bir hastalıktır. İnsanların kansere yakalanmalarının nedenleri tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen kalıtsal farklılık, genetik hatalar ve bağışıklık koşulları gibi faktörlerin yanı sıra sigara, alkol ve aşırı kilo gibi etkenlerin kansere yakalanma olasılığında önemli rolleri vardır. Kanser tedavisinde cerrahi müdahalelere ek olarak uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin farklı toksik etkileri vardır. Bu tedavi sürecinde hastaların yaşam kaliteleri de düşmektedir. Bu nedenle hastalar üzerindeki toksik etkileri azaltmak ve değişken ruh hallerinin oluşmaması için günümüzde çeşitli antioksidan maddeler kullanılarak immünoterapi ile hastaların bağışıklık sistemi güçlendirilmektedir. Bilindiği üzere propolisin güçlü antioksidan (Zhao vd., 2016), antiproliferatif (Demir vd., 2016), antimikrobiyal (Mercan vd., 2006), antibiyofilm (Daikh vd., 2020), antiülser (Klopell vd., 2007), antiviral (Amoros vd., 1992), immünosupresan (Al-Hariri vd., 2019), antitümör (Orsolich' & Basic', 2003), antiinflamasyon (Silva vd., 2012) ve kırışıklık önleyici (An vd., 2022) etkisi in vivo ve in vitro bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Kanıtlanmış biyolojik ve farmakolojik etkileri sayesinde insan sağlığını koruma amacıyla takviye ürün olarak gıda sektöründe yiyecek ve içeceklerde yaygın olarak kullanılmakta ve kanser hastaları için de şiddetle önerilmektedir.

3.1. Antioksidan Etkisi

Propolisin biyolojik ve farmakolojik etkisi, içeriğinde bulunan çeşitli bileşiklerin birbiriyle olan etkileşimiyle ilişkilidir. Propolis örneklerinde tanımlanan aktif bileşenler yoğun olarak fenolik bileşikler, benzoik asitler, sinamik asitler, flavonoidler, terpenler ve bunların türevleridir (Şekil 1). Özellikle flavonoidler, polifenolik bileşikler ve kafeik asit fenetil ester (CAPE) propolisin antioksidan aktivitesinden sorumlu ana maddelerdir (Kumazawa vd., 2004; Tsai vd., 2012; Ozdal vd., 2019). Alifatik ve aromatik asitler, fenolik esterler, yağ asitleri, alkoller, terpenler, steroidler, alkaloidler, krisin, pinosembrin, apigenin, galangin, kamferol, kersetin, sinamik asit, o-kumarik asit, p-kumarik asit ve kafeik asit gibi kimyasal bileşiklerin de önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Kumazawa vd., 2004; Ahn vd., 2007; Tsai vd., 2012; Hosoya vd., 2021). Örneğin Marmara bölgesinden toplanan propolisin yüksek antioksidan kapasitesi yüksek kafeik asit fenetil ester (CAPE) içeriğiyle ilişkiliyken (Ozdal vd., 2019) Arjantin, Avustralya, Çin, Macaristan ve Yeni Zelanda'dan toplanan propolisin güçlü antioksidan aktivitesi yüksek polifenol ve flavonoid içeriğinden kaynaklanmaktadır (Kumazawa vd., 2004). Ahn vd. (2007), güçlü antioksidan aktiviteye sahip propolis örneklerinde kafeik asit, ferulik asit ve kafeik asit fenetil esterleri gibi güçlü antioksidatif bileşiklerin miktarının yüksek olduğunu, diğer bölgelerden alınan örneklerde bu bileşiklerin bulunmadığını rapor etmişlerdir. Propolisteki flavonoidlerin güçlü antioksidan aktivitesi, bu bileşiklerdeki aromatik bir hidroksil grubunun hidrojen atomlarını ve elektronlarını bir serbest radikale verme yetenekleri ve aromatik halka çift bağ sistemindeki yüklerin delokalizasyon olasılığı ile ilişkili olabilir. Nitekim Tsai ve arkadaşlarına (2012) göre, propoliste yaygın olarak bulunan galangin, krisin ve pinosembrin gibi flavonoidler, oksidatif DNA hasarını indüklemeye kapasitesine sahiptir ve bu kapasite hidrojen peroksit üretimi ile ilişkilidir. Propolisteki flavonoidler, süperoksit ve H₂O₂ üretmek için oksijen moleküllerine aktarılan geçiş metal iyonlarından alınan elektronların geçici taşıyıcıları olarak görev yapar. Ancak bu DNA hasarı, amoksisilin gibi başka bir oksidatif ajan ile tehdit edilen hücrelere kıyasla, propolisle tedavi edilen hücrelerde daha düşüktür (Tsai vd., 2012). Fenolik asit ve flavonoidlerin güçlü antioksidan kapasitesi hidrojen vericisi, metal iyon şelasyonu ve süperoksit ve hidroksil radikalleri için bir substrat olarak etki gibi çok farklı mekanizmaları da içerir (Gülçin vd., 2010; Perna vd., 2012; Li vd., 2018). Bu antioksidan özellik, bitki kaynaklı fenolik bileşiklerle yüksek oranda ilişkili olmakla birlikte arı ürünleri çok bileşenli doğal maddelerdir. Fenollere kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda olsalar da propolisin içeriğinde bulunan diğer mineraller, amino asitler, peptitler, proteinler, organik asitler ve enzimler de antioksidatif maddelerdir (Gülçin vd., 2010). Propolisin bu güçlü antioksidatif etkisi, içeriğindeki tüm maddelerin türünü ve konsantrasyonunu belirleyen botanik kaynak, coğrafi ve entomolojik köken ile iklim koşullarıyla doğrudan ilişkilidir. Geniş bitki çeşitliliğine sahip olan ülkemiz açısından değerlendirildiğinde, yerel üretimin önemi bir kez daha anlaşılmalıdır.

3.2. Antianjiyogenez Etkisi

Anjiyogenez, bazıları genetik değişikliklerle ilgili olan, anjiyojenik ve antianjiyogenik faktörler olarak adlandırılan bir dizi kimyasal faktör tarafından indüklenen, önceden var olan kılcal damarlardan yeni kan mikrodamarlarının büyümesini içeren fizyolojik veya fizyopatolojik bir süreçtir (Dornelas vd., 2012). Anjiyogenez, tümör büyümesinde ve metastazda önemli rol oynar ve bu sürecin inhibisyonu önemlidir. Propolisin içerdiği güçlü antioksidan özellikli bileşiklerin aynı zaman da güçlü antianjiyogenik özelliğe sahip olması, bu ürünün kanserlerin ve diğer bazı hastalıkların ilerlemesini önlemede yararlı olabileceğini göstermektedir. Propolis, apoptozu indükleyerek, hücre göçüne ve çoğalmasına yol açarak endotel hücre canlılığını azaltır (Orsoli'c vd., 2004; Borawska vd., 2016). Propolisin antianjiyogenik aktivitesi, başta polifenoller olmak üzere birçok bileşiğin sinerjik etkisiyle ilişkili olduğu düşünülse de, propolisteki bazı bileşiklerin bu aktiviteye ana katkısı olduğu birkaç çalışma ile desteklenmiştir. Özellikle kafeik asit fenetil ester, artemillin C, galangin, kersetin, kamferol, kaffeolkuinik asit türevleri ve ferulenol gibi bileşenler, güçlü antianjiyogenik aktiviteye sahiptir (Ahn vd., 2009; Keshavarz vd., 2009; Chikaraishi vd., 2010; Park vd., 2014; Hosoya vd., 2021). Örneğin, kafeik asit, fare modelinde retinal toksisite olmaksızın retinal endotel hücrelere ve retinal neovaskülarizasyona karşı güçlü antianjiyogenik aktiviteye sahiptir ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ile indüklenen hücre göçü ile hücrelerin tüp oluşumunu tamamen inhibe edebilmektedir (Kim vd., 2009). Cezayir propolisinde ana bileşen olan ferulenol, Göbek Kordonu Endotel Hücre (HUVEC) kültürü ile inkübasyondan sonra endotelial hücrelerde tüp oluşumunu inhibe etmiş ve apoptozu in vitro olarak indükleyerek antianjiyogenez sergilemiştir (Hosoya vd., 2021).

3.3. Antitümör Etkisi

Propolisin çeşitli tümör hücre hatları üzerinde araştırılan in vitro sitotoksik etkisi (Watanabe vd., 2011; Daikh vd., 2020) hayvan modellerinde in vivo olarak da kanıtlanmıştır (Inoue vd., 2008; Mouse vd., 2012). Propolisin tümör

hücreleri üzerine olan bu güçlü etkisi, yaygın olarak apoptoz indüksiyonu, hücre döngüsü inhibisyonu, anti-anjiyogenez etki, antiproliferatif aktivitesi ve metastazın önlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Sforcin & Bankova, 2011; Watanabe vd., 2011; Chan vd., 2013; Patel, 2016). Örneğin, kafeik asit fenetil ester ve artepilin C, antitümör etkisi iyi bilinen propolis bileşenidir; ek olarak krisin, galangin ve kardanolün hem antitümör potansiyeli hem de antiproliferatif aktivitesi dikkat çekicidir (Chan vd., 2013; Demestre vd., 2009; Murray vd., 2006). Propoliste bulunan kafeik asit, kafeik asit fenetil ester ve kuersetin gibi aktif bileşikler, Tümör Nekroz Faktör (TNF-a), H₂O₂ ve NO gibi aracı moleküllerin makrofajlardan salınmasına neden olarak tümör hücrelerinin DNA sentezinin inhibisyonu ile tümör hücrelerini yok etmektedir (Orsolio vd., 2004). Lee vd. (2008), kafeik asit fenetil esterinin, matriks metalloproteinaz-2 ve matriks metalloproteinaz-9 ekspresyonunu tamamen ortadan kaldırarak insan hepatoselüler karsinom hücrelerinin (SK-Hep1) yapışma ve istila potansiyelini baskılamasını nükleer faktör kapp B (NFκB)'nin DNA bağlama aktivitesini inhibe etmesiyle ilişkilendirmişlerdir (Lee vd., 2008). Bir başka tümör hücre tipinin araştırıldığı çalışmada ise, kafeik asit fenetil ester ve artepillin C, periferik sinir kılıfı tümörleri olan nörofibromlar üzerine terapötik etkisini onkojenik PAK1 sinyal yollarını bloke etmek suretiyle göstermiştir (Demestre vd., 2009). Türk propolisinin etanol özütü, mitokondriyal membran potansiyelini azaltan pro-apoptotik protein seviyelerini artırarak (p21, Bax, p53, p53-Ser46, ve p53-Ser15), ve spesifik tümör baskılayıcıların (miR-34, miR-15a, ve miR-16-5p) ve onkojenik (miR-21) miRNA'ların ekspresyon seviyelerini değiştirerek apoptotik hücre ölümüne yol açmıştır (Misir vd., 2020).

3.4. Metastazi Önleme Etkisi

Metastaz, kanser hücrelerinin kan dolaşımı veya lenf sistemi yoluyla birincil bölgeden ikincil bölgelere hareket etmesi olgusudur. Çeşitli kanser fenotiplerinin doku mikroçevresi, mikroRNA'lar, epigenetik mekanizmalar, p53, VEGF ve Wnt sinyal yolları gibi birçok faktör kanserin ilerlemesine ve metastazına katkıda bulunur (Donehower vd., 2019; Wang & Jiang, 2020; Taciak vd., 2018; Albini vd., 2018; Pilyugin vd., 2014; Dawson & Kouzarides, 2012). Örneğin, PI3K/AKT sinyal yolu, hücre büyümesi, çoğalması, hayatta kalma, kemotaksis, inflamatuvar yanıt ve apoptoz gibi çeşitli hücre aktivitelerini düzenlemek için çok önemlidir (Saini vd., 2013). Bu sinyal yolunu baskılamak için yapılan bir çalışmada, antitümör etkili propolis bileşeni olan galangin ile muamele edilen insan gırtlak kanser hücrelerinin hücre göçünde ve invazyon yeteneğinde azalma gözlenmiş ve PI3K/AKT sinyal yolunun inaktive edildiği rapor edilmiştir (Wang & Tang, 2017). Kafeik asit fenetil esterinin prostat kanseri hücreleri üzerine antimetastaz etkisi, kanonik Wnt sinyal yollarını baskılamak suretiyle gerçekleşmiştir (Tseng vd., 2016). Bilindiği üzere, Wnt sinyal ileti yolu eğer hücre postnatal dönemdeyken aktive olursa kolon, prostat, rahim ve karaciğer kanseri gibi birçok kanser türünün patogenezinin nedeni olur. Bu sinyal yolunun kafeik asit fenetil ester ile baskılanarak prostat kanserinin yayılmasının önlenmesiyle ilişkili bu çalışma oldukça dikkate değerdir. Benzer şekilde, nükleer faktör kapp B (NF-κB), Jun-N-terminal kinaz (JNK), kaspaz-3, aktivatör protein-1 ve tümör nekroz faktörü dahil olmak üzere antitümör aktivitesinde yer alan birçok moleküle birlikte kafeik asit fenetil ester, pankreatik kanser hücrelerinde insan nötrofil elastaz ile doğrudan etkileşime girerek hücre göçünü ve büyümesini de engellemiştir (Duan vd., 2017).

4. Sonuç ve Öneriler

Propolis, kanıtlanmış birçok biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı bilimsel çalışmaların önemli konusu olmuştur. İnsan sağlığını koruyabileceği veya güçlendirebileceği düşünüldüğü için sadece ilaç sanayinde değil aynı zaman da gıda sektöründe de yiyecek ve içeceklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Propolisin güçlü antioksidan etkili çok sayıda aktif bileşen içermesi, onun tümör gelişimini durdurucu etkisini de ön plana çıkarmıştır. Antikanser etkili karmaşık bir doğal ürün olarak propolisin farklı tip kanser hücrelerinde önemli hücre içi mekanizmalara etkilerini ortaya koyan çok sayıda bilimsel çalışma mevcuttur. Günümüzde araştırmacılar, propolisin; hücre içi yollar ve reseptörler, transkripsiyon faktörleri, apoptoz ve hücre döngüsü durması gibi hücre içi metabolik faaliyetleri nasıl etkilediğini anlamaya odaklanmıştır. Propolisin kimyasal bileşimi, büyük ölçüde arı tipine, botanik kaynağa, bölgesel farklılığa, hasat tekniklerine, toprak tipine, mevsim ve iklim değişiklikleri gibi faktörlere bağlı olsa da her propolis tipinin güçlü antikanser etkili kimyasal bileşikler yönünden zengin bir doğal kaynak olduğu şüphe götürmemektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden alınan propolis örneklerinde tanımlanmış çok sayıda biyoaktif bileşenin (fenolik bileşikler, benzoik asitler, sinnamik asitler, artepillin C, kafeik asit, flavonoidler, terpenler ve bunların türevleri) varlığı ve bunların güçlü farmakolojik özellikleri bilimsel çalışmalarda rapor edilmiştir. Üstelik son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar, propolisin içeriğinde yeni bileşikler ve eser elementlerin varlığını da göstermektedir. Bununla birlikte literatürde bu bileşenlerle ilgili çok sayıda çalışma olsa da birçok propolis bileşeni üzerinde yeterince detaylı çalışmanın olmadığı da görülmektedir. Özellikle tek tek etkilerin yanı sıra yeni sinerjik etkileşimlerin anlaşılması, kanser tipleri ve mekanizmaların

farklılığı dikkate alındığında doğal ürünlerin kullanımının ve korunmasının önemi bir kez daha anlaşılmaktadır. Özellikle Anadolu'nun eşsiz coğrafyası, iklim ve bitki çeşitliliği dikkate alındığında ülkemiz için daha bilinçli ve kontrollü şekilde endüstriyel üretime geçmek ve kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılacak doğal ürün pazarında yerimizi korumak önemli olacaktır.

Teşekkür

Bu derleme, Farid Nasirli'nin Yüksek Lisans Tezi'nden türetilmiştir (2019FEBE017).

Çıkar Çatışması/Çakışması Bildirimi

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Ahn M.R., Kumazawa S., Usui Y., Nakamura J., Matsuka M., Zhu F. & Nakayama T. (2007). Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China. *Food Chemistry*, 101, 1383–1392.
2. Ahn M.R., Kunimasa K., Kumazawa S., Nakayama T., Kaji K., Uto Y., Hori H., Nagasawa H. & Ohta T. (2009). Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(5), 643–651.
3. Albin A., Bruno A., Noonan D. M. & Mortara L. (2018). Contribution to Tumor Angiogenesis From Innate Immune Cells Within the Tumor Microenvironment: Implications for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9, 527.
4. Al-Hariri M. (2019). Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. *Journal of Family & Community Medicine*, 26(1), 57–60.
5. Amoros M., Sauvager F., Girre L. & Cormier M. (1992). In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie*, 23, 231-240.
6. An J.Y., Kim C., Park N.R., Jung H.S., Koo T.S., Yuk S.H., Lee E.H. & Cho S.H. (2022). Clinical Anti-aging Efficacy of Propolis Polymeric Nanoparticles Prepared by a Temperature-induced Phase Transition Method. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 00:1–12.
7. Bankova V., Popova M. & Trusheva B. (2018). The phytochemistry of the honeybee. *Phytochemistry*, 155, 1-11.
8. Borawska M.H., Naliwajko S.K., Moskwa J., Markiewicz-Żukowska R., Puścion-Jakubik A. & Soroczyńska J. (2016). Anti-proliferative and anti-migration effects of Polish propolis combined with *Hypericum perforatum* L. on glioblastoma multiforme cell line U87MG. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 367.
9. Chan G.C., Cheung K.W. & Sze D.M. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 44(3), 262–273.
10. Chikaraishi Y., Izuta H., Shimazawa M., Mishima S. & Hara H. (2010). Angiostatic effects of Brazilian green propolis and its chemical constituents. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(4), 566–575.
11. Daikh A., Segueni N., Dogan N.M., Arslan S., Mutlu D., Kivrak I., Akkal S. & Rhouati S. (2020). Comparative study of antibiofilm, cytotoxic activity and chemical composition of Algerian propolis. *Journal of Apicultural Research*, 59(2), 160–169.
12. Dawson M.A. & Kouzarides T. (2012). Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 150(1), 12–27.
13. Demestre M., Messerli S.M., Celli N., Shahhossini M., Kluwe L., Mautner V. & Maruta H. (2009). CAPE (caffeic acid phenethyl ester)-based propolis extract (Bio 30) suppresses the growth of human neurofibromatosis (NF) tumor xenografts in mice. *Phytotherapy Research: PTR*, 23(2), 226–230.
14. Demir S., Aliyazicioglu Y., Turan I., Misir S., Mentese A., Yaman S.O., Akbulut K., Kilinc K. & Deger O. (2016). Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutrition and Cancer*, 68(1), 165–172.
15. De Oliveira Reis J.H., de Abreu Barreto G., Cerqueira J.C., dos Anjos J.P., Andrade L.N., Padilha F. F., Druzian J.I. & MacHado B.A.S. (2019). Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. *PLoS One*, 14, 0219063.
16. Donehower L.A., Soussi T., Korkut A., Liu Y., Schultz A., Cardenas M., Li X., Babur O., Hsu T.K., Lichtarge O., Weinstein J.N., Akbani R. & Wheeler D.A. (2019). Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas. *Cell Reports*, 28(5), 1370–1384.e5.

17. Dornelas C.A., Fechine-Jamacaru F.V., Albuquerque I.L., Magalhães H.I.F., Dias T.A., Faria M.H.G., Alves M.K.S., Rabenhorst S.H.B., de Almeida P.R.C., de Lemos T.L.G., de Castro J.D.V., Moraes M.E.A. & Moraes M.O. (2012). Angiogenesis inhibition by green propolis and the angiogenic effect of L-lysine on bladder cancer in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 27(8), 529.
18. Duan J., Xiaokaiti Y., Fan S., Pan Y., Li X. & Li X. (2017). Direct interaction between caffeic acid phenethyl ester and human neutrophil elastase inhibits the growth and migration of PANC-1 cells. *Oncology Reports*, 37(5), 3019–3025.
19. El-Guendouz S., Lyoussi B. & Miguel M.G. (2019). Insight on Propolis from Mediterranean Countries: Chemical Composition, Biological Activities and Application Fields. *Chemical & Biodiversity*, 16(7):e1900094. doi: 10.1002/cbdv.201900094.
20. Forma E. & Bry's M. (2021). Anticancer Activity of Propolis and Its Compounds. *Nutrients*, 13, 2594. <https://doi.org/10.3390/nu13082594>.
21. Ghisalberti E. L. (1979). Propolis: A review. *Bee World*, 60, 59-84.
22. Gülçin I., Bursal E., Sehitoglu M.H., Bilsel M. & Gören A.C. (2010). Polyphenol contents and antioxidant activity of lyophilized aqueous extract of propolis from Erzurum, Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2227–2238.
23. Hosoya T., Tsuchiya I., Ohta T., Benhanifia M. & Kumazawa S. (2021). Composition of Algerian Propolis, Plant Origin, and Its Antiangiogenic Activity In Vitro. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(21), 6510.
24. Huang S., Zhang C. P., Wang K., Li G.Q. & Hu F.L. (2014). Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules*, 19, 19610-19632.
25. Inoue K., Saito M., Kanai T., Kawata T., Shigematsu N., Uno T., Isobe K., Liu C.H. & Ito H. (2008). Anti-Tumor Effects of Water-Soluble Propolis on a Mouse Sarcoma Cell Line In Vivo and In Vitro. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36(3), 625–634.
26. Keshavarz M., Mostafaie A., Mansouri K., Shakiba Y. & Motlagh H.R. (2009). Inhibition of corneal neovascularization with propolis extract. *Archives of Medical Research*, 40(1), 59–61.
27. Keskin S., Yatanaslan L. & Karlidağ S. (2020). Chemical characterization of propolis samples collected from different provinces of Anatolia. Uludağ. *Aricılık Dergisi*. 20, 81–88.
28. Kim J.H., Lee B.J., Kim J.H., Yu Y.S. & Kim K.W. (2009). Anti-angiogenic effect of caffeic acid on retinal neovascularization. *Vascular Pharmacology*, 51(4), 262-267.
29. Klopell F.C., Lemos M., Sousa J.P., Comunello E., Maistro E.L., Bastos J.K. & de Andrade S.F. (2007). Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 62(7-8), 537–542.
30. Kocot J., Kielczykowska M., Luchowska-Kocot D., Kurzepa J. & Musik I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2018, 7074209.
31. Kumazawa S., Hamasaka T. & Nakayama T. (2004). Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry*, 84, 329–339.
32. Lee K.W., Kang N.J., Kim J.H., Lee K.M., Lee D.E., Hur H.J. & Lee H.J. (2008). Caffeic acid phenethyl ester inhibits invasion and expression of matrix metalloproteinase in SK-Hep1 human hepatocellular carcinoma cells by targeting nuclear factor kappa B. *Genes & Nutrition*, 2(4), 319–322.
33. Li Q.Q., Wang K., Marcucci M.C., Sawaya A.C.H.F., Hu L, Xue X.F., Wu L.M. & Hu F.L. (2018). Nutrient-rich bee pollen: A treasure trove of active natural metabolites. *Journal of Functional Foods*, 49, 472–484.
34. Mercan N., Kivrak İ., Duru M.E., Katircioglu H., Gulcan S., Malcı S., Acar G. & Salih B. (2006). Chemical composition effects onto antimicrobial and antioxidant activities of propolis collected from different regions of Turkey. *Annals of Microbiology*, 56(4), 373-378.
35. Misir S., Aliyazicioglu Y., Demir S., Turan I. & Hepokur C. (2020). Effect of Turkish Propolis on miRNA Expression, Cell Cycle, and Apoptosis in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells. *Nutrition and Cancer*, 72(1), 133–145.
36. Mora D.P.P., Santiago K.B., Conti B.J., de Oliveira Cardoso E., Conte F.L., Oliveira L.P.G., de Assis Golim M., Uribe J.F.C., Gutiérrez R.M., Buitrago M.R., Popova M., Trusheva B., Bankova V., García O.T. & Sforcin J.M. (2019). The chemical composition and events related to the cytotoxic effects of propolis on osteosarcoma cells: A comparative assessment of Colombian samples. *Phytotherapy Research*, 33(3), 591–601.
37. Mouse H.A., Tilaoui M., Jaafari A., M'barek L.A., Aboufatima R., Chait A. & Zyad A. (2012). Evaluation of the in vitro and in vivo anticancer properties of Moroccan propolis extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22(3), 558-567.

38. Murray T.J., Yang X. & Sherr D.H. (2006). Growth of a human mammary tumor cell line is blocked by galangin, a naturally occurring bioflavonoid, and is accompanied by down-regulation of cyclins D3, E, and A. *Breast Cancer Research: BCR*, 8(2), R17.
39. Nasirli F. (2020). Propolis Alt Fraksiyonlarının Antibiyofilm ve Antikanser Etkilerinin Aydınlatılması. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale University Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 109.
40. Orsolić N. & Basić I. (2003). Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2-3):265-273. doi: 10.1016/s0378-8741(02)00329-x.
41. Orsolić N., Knezević A.H., Sver L., Terzić S. & Basić I. (2004). Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2-3), 307–315.
42. Ozdal T., Ceylan F.D., Eroglu N., Kaplan M., Olgun E.O. & Capanoglu E. (2019). Investigation of antioxidant capacity, bioaccessibility and LC-MS/MS phenolic profile of Turkish propolis. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 122, 528–536.
43. Özkök A., Keskin M., Samancı A.E.T., Önder E.Y. & Takma Ç. (2021). Determination of antioxidant activity and phenolic compounds for basic standardization of Turkish propolis. *Applied Biological Chemistry*, 64, 37.
44. Park S.I., Ohta T., Kumazawa S., Jun M. & Ahn M.R. (2014). Korean propolis suppresses angiogenesis through inhibition of tube formation and endothelial cell proliferation. *Natural Product Communications*, 9(4), 555–560.
45. Patel S. (2016). Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. *Journal of Dietary Supplements*, 13(3), 245–268.
46. Perna A., Simonetti A., Intaglietta I., Sofo A. & Gambacorta E. (2012). Metal content of southern Italy honey of different botanical origins and its correlation with polyphenol content and antioxidant activity. *International Journal of Food Science and Technology*, 1909–1917.
47. Pilyugin M. & Irminger-Finger I. (2014). Long non-coding RNA and microRNAs might act in regulating the expression of BARD1 mRNAs. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 54, 356-367.
48. Saini K.S., Loi S., de Azambuja E., Metzger-Filho O., Saini M.L., Ignatiadis M., Dancey J.E. & Piccart-Gebhart M.J. (2013). Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 39(8), 935–946.
49. Santos L.M., Fonseca M.S., Sokolonski A.R., Deegan K.R., Araújo R.P., Umsza-Guez M.A., Barbosa J.D., Portela R.D. & Machado B.A. (2020). Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1369–1382.
50. Sforcin J.M. & Bankova V. (2011). Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 253-260.
51. Silva-Carvalho R., Baltazar F. & Almeida-Aguiar C. (2015). Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 1-29.
52. Silva J.C., Rodrigues S., Feás X. & Estevinho L.M. (2012). Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(5), 1790–1795.
53. Simone M., Borba R.S., Wilson M. & Spivak M. (2017). Propolis Counteracts Some Threats to Honey Bee Health. *Insects*, 8(2), 2-20.
54. Simone M., Evans J.D. & Spivak M. (2009). Resin Collection and Social Immunity in Honey Bees. *The Society for the Study of Evolution*, 3 (11), 3016-3022.
55. Stojanović S.T., Najman S.J., Bogdanova-Popov B. & Najman S.S. (2020). Propolis: Chemical composition, biological and pharmacological activity—A Review. *Acta Medica Medianae*, 59, 108–113.
56. Taciak B., Pruszyńska I., Kiraga L., Bialasek M. & Krol M. (2018). Wnt signaling pathway in development and cancer. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 69(2), 10.26402/jpp.2018.2.07.
57. Tsai Y.C., Wang Y.H., Liou C.C., Lin Y.C., Huang H. & Liu, Y.C. (2012). Induction of oxidative DNA damage by flavonoids of propolis: its mechanism and implication about antioxidant capacity. *Chemical Research in Toxicology*, 25(1), 191–196.
58. Tseng J.C., Lin C.Y., Su L.C., Fu H.H., Yang S.D. & Chuu C.P. (2016). CAPE suppresses migration and invasion of prostate cancer cells via activation of non-canonical Wnt signaling. *Oncotarget*, 7(25), 38010–38024.
59. Wang H.X. & Tang C. (2017). Galangin suppresses human laryngeal carcinoma via modulation of caspase-3 and AKT signaling pathways. *Oncology Reports*, 38(2), 703–714.

60. **Wang M. & Jiang X. (2020).** SUMOylation of vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibits the proliferation, migration, and angiogenesis signaling pathway in non-small cell lung cancer. *Anti-cancer Drugs*, 31(5), 492–499.
61. **Watanabe M.A., Amarante M.K., Conti B.J. & Sforcin J.M. (2011).** Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(11), 1378–1386.
62. **Zabaiou N., Fouache A., Trousson A., Baron S., Zellagui A., Lahouel M. & Lobaccaro J.A. (2017).** Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry And Physics of Lipids*, 207(Pt B), 214–222.
63. **Zhao L., Pu L., Wei J., Li J., Wu J., Xin Z., Gao W. & Guo C. (2016).** Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5), 498.