

Atıf İçin: Yıldız, Y. ve Arı, F. (2023). Kalkon Türevlerinin Antikanser Mekanizmaları. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(3), 1633-1646.

To Cite: Yıldız, Y. & Arı, F. (2023). Anticancer Mechanisms of Chalcone Derivatives. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(3), 1633-1646.

Kalkon Türevlerinin Antikanser Mekanizmaları

Yaren YILDIZ, Ferda ARI*

Öne Çıkanlar:

- Kalkon türevleri anti-kanser aktiviteye sahiptir
- Kalkon türevleri hücre döngüsünü bloke ediyor
- Kalkon türevleri p53 aktivitesine bağlı apoptozu indüklüyor
- Kalkon türevleri anjiyogenez engelleyebiliyor

Anahtar Kelimeler:

- Flavanoid,
- Kalkonlar,
- Anti-Kanser
- Sitotoksitesite

ÖZET:

Kanser; hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarına, immün sistemin gözetiminden kaçmalarına ve uzaktaki dokuları istila ederek yayılmalarına yol açan, metabolik değişiklikler geçirdikleri bir süreçtir. Hayatı boyunca her beş kişiden biri, yaşamının bir döneminde kansere yakalanmaktadır. Geliştirilmiş olan tüm tedavi yöntemlerine rağmen, hala kanserin neden olduğu ölümler gelişmiş toplumlarda ikinci sırada yer almaktadır. Kemoterapik tedavilerde kanser hücresinin farklı metabolik yollarına etki eden çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Anti-neoplastik özelliği ile bilinen paklitaksel ve dosetaksel gibi birçok bitkisel kökenli anti-kanser ilaç klinikte kullanılmaktadır. Bitkisel kökenli kemoterapötik ajanların çeşitli kanser türlerine karşı tedavi olanakları araştırılmaya devam edilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, kanser tedavisinde farklı moleküler yolları hedefleyebilen flavonoid bazı bileşikler sentezlenmiştir. Flavonoid ailesine ait olan kalkonlarında farklı biyolojik etkilerinin yanı sıra anti-kanser aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Kalkon bileşiklerinin etki mekanizmasını ortaya çıkarmak için bilimsel araştırmalar devam etmektedir. Bu derlemede, kalkon türevlerinin anti-proliferasyon, apoptoz indüksiyonu, mikrotübül polimerizasyonu, anti-anjiyogenez ve hücre döngüsünün durdurulması gibi mekanizmalar yoluyla anti-kanser rollerinden bahsedilmektedir.

Anticancer Mechanisms of Chalcone Derivatives

ABSTRACT:

Cancer; It is a process in which cells undergo metabolic changes that cause them to proliferate uncontrollably, escape the surveillance of the immune system, and spread by invading distant tissues. One out of every five people will develop cancer at some point in their life. Despite all the treatment methods that have been developed, deaths caused by cancer still rank second in developed societies. A wide variety of drugs are used in chemotherapy treatments that affect different metabolic pathways of cancer cells. Many herbal anti-cancer drugs such as paclitaxel and docetaxel, which are known for their anti-neoplastic properties, are used in the clinic. Treatment possibilities of herbal chemotherapeutic agents against various types of cancer continue to be investigated. In recent studies, flavonoid-based compounds that can target different molecular pathways in cancer treatment have been synthesized. It has been determined that chalcones, which belong to the flavonoid family, have anti-cancer activity as well as different biological effects. Scientific research continues to reveal the mechanism of action of chalcone compounds. In this review, the anti-cancer roles of chalcone derivatives through mechanisms such as anti-proliferation, apoptosis induction, microtubule polymerization, anti-angiogenesis and cell cycle arrest are discussed.

Highlights:

- Chalcone derivatives have anti-cancer activity
- Chalcone derivatives block the cell cycle
- Chalcone derivatives induce p53 activity-dependent apoptosis
- Chalcone derivatives can inhibit angiogenesis

Keywords:

- Flavonoid,
- Chalcones,
- Anti-Cancer
- Cytotoxicity

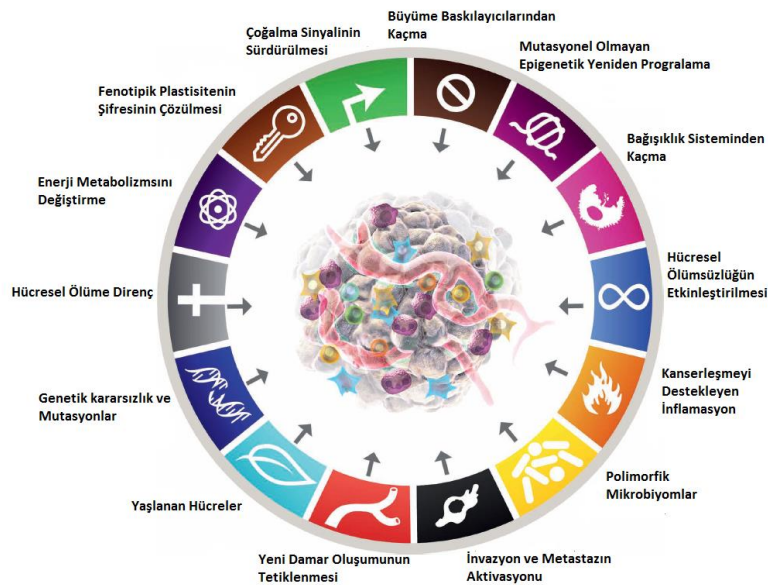
¹Yaren YILDIZ (Orcid ID: 0000-0002-0004-982X), Ferda ARI (Orcid ID: 0000-0002-6729-7908) Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ferda ARI, e-mail: ferdaoz@uludag.edu.tr

GİRİŞ

Kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin kontrolsüz olarak bölünüp çoğalmasıyla oluşan hastalık grubuna verilen genel isim olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser meydana geldiği dokuya göre ya da köken aldığı hücre çeşidine göre sınıflandırılmaktadır. Kanserinin 100'den fazla türü olduğu bilinmektedir (Weinberg, 1996; Baykara, 2016).

Kanser hücreleri kendi özel metabolizmalarına sahip olmaları sebebiyle normal hücrelere göre önemli farklılıklar göstermektedirler (Lee ve Park, 2003). Bu farklılıklar; hücre yüzeyindeki reseptörlerin sinyallere daha duyarlı olup daha sık sinyal alması, kontrolsüz şekilde çoğalmalarına sebep olan kendi sinyal sistemlerine sahip olmaları, komşu hücrelerle temas sonrası bölünmeyi durdurmayıp, büyümeye ve çoğalmaya devam etmeleridir. Ayrıca normal hücreler her tipteki besini kullanarak hayatlarına devam ederken kanser hücreleri sadece glikolizden gelen glikozu kullanabilmektedir. Glikozu sağlıklı hücrelere oranla yaklaşık 100 kat daha fazla kandan alırlar ve laktat üreterek enerji metabolizmalarının devamlılığını sağlarlar. Kanser hücreleri ihtiyaçları olan besin ve oksijeni almak için çevrelerindeki stromayı etkileyerek yeni damarlar oluşturabilirler (Anjiyogenez) ve kromozom uçlarındaki telomer bölgelerini sabitleyerek veya devamlı telomeraz aktivitesini sağlayarak sonsuz şekilde çoğalabilme özelliğine sahiptirler. Aynı zamanda kanser hücreleri dolaşım sistemine girip uzaktaki doku ve organlara yerleşip kanserleşmeyi vücudun farklı organ ve dokularına yayabilirler (Metastaz). Kontrollü hücre ölümünden yani apoptozdan kaçabilme kanser hücrelerinin bir diğer özelliğidir. Kanser hücreleri genetik ve epigenetik olarak kararlı olmadıkları gibi fenotipik olarak da hücre profilleri değişkenlik göstermektedir (Baykara, 2016). Hanahan (2022) son derlemesinde kanser hücrelerinin 10 temel özelliğine 4 yeni özellik daha eklemiştir. Bunlar, kanser hücrelerinin normal hücrelerden farklı olarak mutasyona uğramadan epigenetik değişiklikler geçirebilmeleri, polimorfik mikrobiyomlar, yaşlanan hücreler, fenotipik plastisitenin şifresinin çözülmesidir (Şekil 1) (Hanahan, 2022).



Şekil 1. Kanser hücrelerinin 14 temel özelliği (Hanahan, 2022)

Kanser, dünyadaki her ülkede önemli bir ölüm nedeni ve artan yaşam beklentisinin önünde önemli bir risk faktörü olarak yer almaktadır (Bray ve ark., 2021a). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2019 yılındaki tahminlerine göre kanser, 183 ülkenin 112'sinde 70 yaş öncesinde meydana gelen ölümlerin birinci veya ikinci önde gelen sebebidir ve 23 ülkede üçüncü veya dördüncü sırada bulunmaktadır

(WHO, 2020; Bray ve ark., 2021a). Genel olarak, kanser insidansı ve mortalite yükü dünya çapında hızla artmaya devam etmektedir. Bu artış nüfusun yaşlanmasını ve büyümesini, ayrıca birçoğu sosyo-ekonomik gelişme ile ilişkili olan kanser için ana risk faktörlerinin yaygınlığı ve dağılımındaki değişiklikleri yansıtmaktadır (Omron, 1972). 2020'de dünya çapında tahmini 19.3 milyon yeni vaka (bazal hücreli karsinom ve melanom dışı cilt kanseri (NMSC) hariç 18.1 milyon) ve 10 milyon kanser ölümünün (bazal hücreli karsinom ve NMSC hariç 9.9 milyon) görülmesi tahmin edilmiştir. Her iki cinsiyetin toplamı için, ilk 10 kanser türü, yeni teşhis edilen kanser vakalarının %60'ını ve kanser ölümlerinin %70'ini oluşturmaktadır (Bray ve ark., 2021b; Sung ve ark., 2021; Chhikara and Parang, 2023) (Çizelge 1). Kadınlarda meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir (toplam vakaların %11.7'si), bunu akciğer (%11.4), kolorektal (%10.0) ve mide (%5.6) kanserleri takip etmektedir. Akciğer kanseri, kanserde meydana gelen ölümlerinin önemli nedenlerinden biridir (toplam kanser ölümlerinin %18.0'i). Bunu kolorektal (%9.4), karaciğer (%8.3), mide (%7.7) ve kadın meme (%6.9) kanserleri izlemektedir. Erkeklerde akciğer kanseri en sık görülen kanserdir ve kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu sırayı insidans açısından prostat ve kolorektal kanser; mortalite açısından karaciğer ve kolorektal kanser takip etmektedir (Bray ve ark., 2021b; Sung ve ark., 2021; Chhikara ve Parang, 2023).

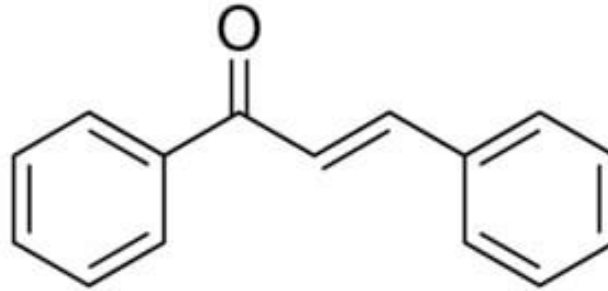
Çizelge 1. 2020 yılında 36 kanser ve tüm kanserlerde kombine yeni vaka ve ölümler (Bray ve ark., 2021b; Sung ve ark., 2021)

Kanser türü	Yeni vakalar	Yeni ölümler
Kadın meme	2.261.419 (%11.7)	684.996 (%6.9)
Akciğer	2.206.771 (%11.4)	1.796.144 (%18.0)
Prostat	1.414.259 (%7.3)	375.304 (%3.8)
Cilt melanomu olmayan	1.198.073 (%6.2)	63.731 (%0.6)
Kolon	1.148.515 (%6.0)	576.858 (%5.8)
Mide	1.089.103 (%5.6)	768.793 (%7.7)
Karaciğer	905.677 (%4.7)	830.180 (%8.3)
Rektum	732.210 (%3.8)	339.022 (%3.4)
Rahim ağzı	604.127 (%3.1)	341.831 (%3.4)
Yemek borusu	604.100 (%3.1)	544.076 (%5.5)

Kanser tedavisinde moleküler hedeflere yönelik geliştirilmiş olan birçok kemoterapötik ilaç bulunmaktadır. Fakat çoklu ilaç direnci (MDR) ve ilaçların yan etkileri, kanser tedavi sürecindeki en önemli engelleri oluşturmaktadır. Bu sebeple bilimsel tedavilerin yanı sıra, bitkisel ya da diğer doğal kaynaklı ürünlerin kullanılması da kanser tedavisinde son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır (Sezgin, 2010; Bashir ve ark., 2019). Özellikle günlük besin ihtiyaçlarımız arasında bulunan sebze ve meyveler içerdikleri flavonoid bileşenleri ile dengeli hücre proliferasyonu ve karsinogenesizin önlenmesinde son derece önemlidir (Shi ve ark., 2011). Flavonoid ailesine ait olan kalkonlar, flavonoidlerin biyosentezinde ara ürünler olarak bulunup, yapısal heterojenite sergilerler ve çeşitli ilaç hedefleri üzerinde etkili olabilmeye potansiyellerine sahiptirler. Kalkonlar, gibi bitkisel kaynaklı kimyasalların ekonomik olması ve kolay ulaşılabilir olmasının yanında aynı zamanda güçlü bir anti-kanser ajan olma özellikleri de vardır. Bazı kalkonlar, önemli moleküler reaksiyonları etkileyebilir ve karsinogenezi inhibe edebilirler (Blair ve ark., 2014). Böylece bilim insanları geleneksel tıbbi bitkiler ve doğal ürünlerinin devamlı kullanımı hakkındaki bilgilerden faydalanarak yeni ve daha etkili terapötik anti-tümör ilaçları sentezlemek için farklı moleküler mekanizmalar üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırmıştır (Aiello ve ark., 2019a; Aiello ve ark., 2019b; Manzo, 2021).

Kalkonlar baharatlar, sebzeler, meyveler, çaylar gibi birçok doğal bitki ürününde bulunan basit bir kimyasal yapıya sahip bileşiklerdir (Anand ve ark., 2014; Karthikeyan ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2015; Miao ve ark., 2017). Kalkon ailesinin üyeleri önemli miktarda sadece sentetik ve biyosentetik üretim

imkanları nedeniyle değil, aynı zamanda anti-kanser dâhil olmak üzere anti-inflamatuar (Asati ve ark., 2017), anti-diyabetik (Fernandes ve ark., 2020), kanser kemopreventif (Chen ve ark., 2015), anti-oksidan (Chen ve ark., 2019a), anti-mikrobiyal (Bird ve ark., 2020), anti-leishmanial (Abraham-Vieira ve ark., 2018) ve anti-malaryal (Cheng ve ark., 2020) gibi biyolojik aktiviteleri nedeniyle de oldukça önemli fitokimyasallardır (Gao ve ark., 2020). Daha da önemlisi, birkaç kalkon bileşiği, çeşitli sağlık koşulları için klinik kullanım için onaylanmıştır (Örneğin, metokalkon-koleretik/diüretikler olarak; kanepelkon bazlı ülser önleyici/mukoprotektifler; ve kalkonların klinik potansiyelini örnekleyen hesperidin metilkalkon-vasküler koruyucular) (Blair ve ark., 2014; Zhou, 2015; Andrade ve ark., 2017; Miao ve ark., 2017). Flavonoidlerin temel yapısındaki propan zinciri üzerinde α,β doymamış karbonil gurubunun bulunması yeni bir çift bağ ve keton gurubunun yer alması ile kalkonlar oluşur. Kalkonların sentezinde en sık kullanılan yöntem, Claisen-Schmidt kondenzasyonudur. Bu yöntemin temeli bazik ortamda asetofenon ve benzaldehit türevlerinin etkileşmesine dayanır. Literatürde kalkonların sentezi için farklı katalizörler ve yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş sentezlerde bulunmaktadır (Babu ve Perumal 1997; Sebtı ve ark., 2001). Kalkon bileşikler, farklı biyolojik aktiviteleri hedefleyebilmesi için uygun şekilde modifiye edilebilen 1,3-diaril-2-propen-1-on kimyasal iskeletine sahiptir (Şekil 2) (Taşkın, 2016). Kalkonlar, kalkon iskeletlerinin farklı moleküler hedeflerle bağlanmasını ve bileşikler olarak diğer moleküller ile etkileşimini sağlayan çeşitli fonksiyonel grupların (ariller, halojenler, hidroksiller, karboksil, fenil vb.) eklenmesiyle biyolojik olarak daha etkili, geniş bir ilaç tasarım spektrumu sergilemektedir (Andrade ve ark., 2017).



Şekil 2. Kalkon yapısı (Taşkın, 2016)

Bu nedenle kalkonlar, yeni anti-kanser ajanların geliştirilmesi için önemli bitkisel kaynaklı bileşiklerdir. Ayrıca, kalkon parçasının diğer anti-kanser ajanlar ile kombinasyonu, ilaç direncinin üstesinden gelme ve terapötik seçiciliği geliştirme potansiyeline sahip hibritler üreterek, kalkonları yeni anti-kanser ajanları geliştirmek için umut verici bir strateji haline getirir. Bu derlemede, anti-kanser aktivite sergileyen kalkonların etki ettikleri birbirinden farklı mekanizmalar, bunların terapötik potansiyelleri ve kanser tedavisindeki önemleri özetlenmiştir. Bu bölümde, özellikle son yıllarda literatüre geçmiş olan kalkonların anti-kanser etkisine yönelik yapılmış çalışmalarda dikkat çeken mekanizmalar bir araya getirilmiştir.

Kalkonların hücre canlılığı üzerindeki in-vitro ve in-vivo etkileri

Hücre canlılık testleri kanser araştırmaları için hücre kültüründe uygulanan ilaç potansiyeli olabilecek anti-kanser ajanların meydana getirdiği sitotoksik etkinin ölçülmesinde kullanılan yöntemlerdir (Benink ve ark., 2016). Bu yöntemler kullanılarak günümüze kadar doğal ya da sentetik olan kalkon türevlerinin anti-kanser aktiviteleri belirlenmiştir. Örneğin; yeni sentezlenen ligustrazin-kalkon komplekslerinin anti-tümör aktiviteleri *in-vitro* ve *in-vivo* olarak değerlendirilmiştir. Bu kalkonların çoğunun çok düşük konsantrasyonlarda hücrelerin yaklaşık %50'sini öldürdüğü, meme (MDA-MB-231, MCF-7), akciğer (A549) ve karaciğer (HepG2) kanseri hücre soylarına karşı önemli sitotoksikite sergilediği *in-vitro* olarak gösterilmiştir. Ayrıca, *in-vivo* yapılan bir çalışmada üçlü negatif meme kanseri

modelinde kalkonların tümör büyümesine karşı dikkate değer bir azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Huang ve ark., 2021). Gerçekleştirilmiş olan başka bir çalışmada Kalkon-APBA-CD'lerin tümör büyüme aktivitesini inhibe etmek için fibrosarkoma kanseri taşıyan fareler, *in-vivo* terapötik etkinliğini araştırmak için kullanıldı. Fibrosarkoma kanseri taşıyan fareler, salin (kontrol) ve Kalkon-APBA-CD'ler ile enjeksiyon yoluyla intraperitoneal olarak tedavi edildi. Tedavi edilen farelerin tümör bölgesinin fiziksel görünümü, Kalkon-APBA-CD'leri ile tedavi edilen farelerde tümörün boyutunda küçülme gösterdiği 4 haftaya kadar ilk tedaviden farklılıklar gösterdi. Bu ifade, fareler diseksiyon edildikten sonra tümör boyutunun doğrudan ölçülmesi ve ağırlıklandırılmasıyla doğrulandı (Fahbi ve ark., 2023). Bustos ve ark. (2022) MTT hücre proliferasyon tahlili kullanarak iki asetofenondan sentezlenen on bir kalkonun *in vitro* sitotoksitesini belirlemeyi ve olası sitotoksik mekanizmaları anlamayı amaçladılar. Kalkon 12 ve 13, MCF-7, MDA-MB-231 ve ZR-75-1 hücrelerinde (IC_{50} 0.84-18.10 μ M doz aralıklarında) büyümeye karşı önemli inhibitör etkiler gösterdi. Ayrıca bu kalkonlar, MCF-10F (IC_{50} 95.76 μ M) ve tümör hatları arasında diferansiyel aktivite gösterdi (Bustos ve ark. 2022). Başka bir kalkon türevi olan yeni Naftalin-Kalkon hibritlerinin yapılan bir araştırmada akciğer kanser hücreleri üzerinde etkili bir anti-proliferatif ajan olduğu görülmektedir. Naftalin-Kalkon hibritleri 2 farklı hücre dizisine (HepG2 ve A549) uygulanarak MTT testi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin hiçbiri HepG2 hücre hattına karşı aktivite göstermemektedir. Bileşikler arasında yalnızca bileşik 2j, HepG2 hücre hattına karşı 10 μ M altında bir IC_{50} değerine sahiptir. Bileşik 2j, $IC_{50} = 7.8 \pm 0.59 \mu$ M değeriyle A549 hücre hattına karşı aktivite göstermiştir. Ek olarak, 2e ve 2i bileşikleri sırasıyla, $IC_{50} = 20.6 \pm 0.52 \mu$ M ve $IC_{50} = 21.4 \pm 2.6 \mu$ M ile A549 hücre hattına karşı aktivite göstermiştir. Yapı-etkinlik ilişkileri incelendiğinde naftalin halkasının kalkon iskeletinin ikinci konumdan ikame edilmesinin antikanser etkinliği arttırdığı görülmektedir (Osmaniye ve ark., 2023). Son olarak, yeni dizi benzofuran kalkon türevleri, 1-(7-etoksi-1-benzofuran-2-il) (3a-j) Ari ve ark. (2017) tarafından sentezlenmiştir ve bileşiklerinin anti-büyüme etkisi MCF-7, A549 ve prostat kanseri (PC-3) hücre dizilerinde SRB ve ATP hücre canlılığı analizleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, kalkon türevlerinin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler gösterdiği, özellikle kalkon türevi 3a'nın güçlü bir anti-kanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Ari ve ark., 2017).

Kalkonların hücre döngüsü üzerindeki etkileri

Hücre döngüsünün evreleri, büyüme faktörleri, sitokinler, onkogenler, siklinler, CDK (Siklin bağımlı Kinazlar) gibi proteinler ile birlikte düzenlenmekte ve bu evrelerin herhangi birinde DNA'da hasar meydana geldiğinde, tümör baskılayıcı genler döngüyü anında durdurmaktadır. Sentezlenen DNA hasarlı ise döngü M evresine girmeden G-2 evresinde durdurulmaktadır. G-1 evresinde, saptanan DNA hasarı orta derecede ise tümör baskılayıcı gen (p53) tarafından p21 proteininin sentezlenmesi sağlanmaktadır. Siklin CDK kompleksi inhibe edilerek döngü G-1 veya G-2 evresinde durdurulmakta veya askıya alınmaktadır (Kopnin, 2000; Alesse ve ark., 2003). Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4- a]jizokinolin kalkon türevleri arasında, bir metoksi grubuna sahip kalkon analoglarının (3a ve 5a) önemli antikanser aktiviteye sahip olduğu ve bu analogların Luc-4T1 hücre döngüsü ilerlemesi üzerindeki etkilerinin FACS profilleri, tedavi edilmemiş hücelere ($\%28.1 \pm 4.1$) kıyasla bileşik 3a'nın ($\%50.0 \pm 7.3$) ve bileşik 5a'nın ($\%52.5 \pm \%4.5$) G2/M fazında hücre döngüsü durmasını indüklediğini göstermiştir. Bu veriler, 3a ve 5a bileşiklerinin, G2/M fazında mitotik tutuklamaya neden olduğunu kanıtlamaktadır (Darwish ve ark., 2023). Eisvand ve ark. (2021) imidazol-kalkonun anti-proliferatif aktivitesini A549 insan akciğer kanser hücreleri üzerinde test ettikten sonra hücre siklus analizi yapmışlardır. Kanser hücrelerinin akış sitometri analizi, bu bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda G2/M fazında hücre döngüsü tutuklanmasını indüklediğini ve daha yüksek konsantrasyonlarda apoptotik hücrelerin sayısını arttırdığını göstermiştir (Eisvand ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada ise trans-kalkon

uygulamasının, hepatosellüler karsinom (HCC) hücreleri üzerinde mitokondriyal membran hasarına ve hücre döngüsü G0/G1 fazının durmasına neden olarak, hücre ölümünü indüklediğini belirtilmektedir (Bortoleti ve ark., 2021). Yeni sentezlenen siprofloksasin kalkonunun [7-(4-(N-süstitüe karbamoil metil) piperazin-1 yl)] MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve metastaz üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yeni siprofloksasin kalkon, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde sırasıyla G2/M ve S fazında apoptozu başlatmış ve hücre döngüsünün durmasına neden olmuştur (Abuo-Rahma ve ark., 2021). Farklı bir kalkon türevi olan 3, 4, 4, 5-tetrametoksi kalkon ve 4-bromopropiloksi-3',4',5'-trimetoksi kalkonun hücre döngüsü dağılımı üzerindeki etkilerine odaklı yapılan araştırmalarda, bu bileşiklerin, sırasıyla G1 ve G2 fazında hücre döngüsünü bloke ederek insan kolon ve prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını önleyebileceği ortaya koyulmuştur. Literatürde yer alan bilgiler kalkon türevlerinin G1 ve G2 fazında hücre döngüsünü bloke ederek apoptoz indüksiyonunu aktive ettiğini vurgulamaktadır (Champavier ve ark., 2021). Kalkon türevi CX258'in kolorektal kanseri hücre döngüsü üzerindeki etkisi, PI boyama ve akış sitometrisi ile analiz edildi. CX258, hücre döngüsünü G2/M fazında bloke etti. Bu arada, CDK1 ve CDK4'ün ekspresyonu, CX258 tedavisinden sonra doza bağlı bir şekilde azaldı. Ek olarak, tümör baskılayıcı genler P53 ve P21'in ekspresyonu CX258 tedavisi sonrası arttırılmıştır. P53, hücre döngüsünü negatif olarak düzenleyen bir tümör baskılayıcı genidir. P21, CDK1 ve CDK4, hücre döngüsünün düzenlenmesinde doğrudan yer alır; CDK1 esas olarak G2/M fazında rol oynar ve CDK4, G1 fazında rol oynar. Bu sonuçlar, CX258'in hücre döngüsü ilerlemesini inhibe ettiğini ve bunun da kolorektal kanser büyümesini inhibe ettiğini gösterdi (Chen ve ark., 2023).

Kalkonların p53 indüksiyonuna etkileri

İnsan kanserlerinin yaklaşık %50'sinde bulunan p53 genindeki mutasyonlara ek olarak, Mouse Double Minute 2 (MDM2) ve Murine Double Minute X (MDMX)'in aşırı ekspresyonu, p53 aktivasyonunun baskılanmasına yol açan mekanizmalardan biridir (Levine ve Oren, 2009). MDM2, p53'ün ubiquitin-proteazom bozunmasını uyararak ve ifadesini düşük bir seviyede tutarak p53 ekspresyonunun ana negatif fizyolojik düzenleyicisi olduğu bilinmektedir (Haupt ve ark., 1997; Jones ve ark., 1997). Genotoksik strese maruz kalan hücrelerde, MDM2, p53'ün mono ubiquitinizasyonunu katalize ederek çekirdekten sitozole aktarılmasına neden olur. p53 fonksiyonunun inhibisyonu için gerekli olan başka bir protein, aynı zamanda birçok tümör tipinde aşırı eksprese edilen bir MDM2 homologue olan MDMX'tir. Bu nedenle üç protein kompleksinin bozulması (p53/MDMX/MDM2) p53 tipi tümörlerin farmakolojik tedavisi için başka bir seçenek sunmaktadır (Chao, 2015). Bir çalışmada doğal kalkon türevi olan bütinin, fosfo MDM2 ve hücre proliferasyonunda yer alan diğer anahtar proteinlerin seviyelerini azaltarak anti-proliferatif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bütün ile tedavi edilen kronik miyeloid lösemi hücrelerinde p53'e bağlı apoptoz belgelenmiştir. Bu etki, MDM2'nin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden, bütinin MDM2 ve p53 arasındaki etkileşimi bloke ederek MDM2 aracılı p53 ubiquitination'ın baskılanmasıyla sonuçlandığı gösterilmektedir. p53 yolu üzerinde benzer etki, yani artan p53 ekspresyonu ve azalmış MDM2 ekspresyonu, diğer doğal kalkonlarda da bulunmuştur (Cho ve ark., 2016; Huang ve ark., 2018). Abdel-Aziz ve ark. (2021) siprofloksasin 3, 4, 5 tri-metoksi kalkonun, HepG2 insan karaciğer kanseri ve MCF7 insan meme kanseri hücrelerinin canlılığında konsantrasyona ve zamana bağlı azalmaya ve önemli ölçüde daha yüksek p53 ve protein ekspresyon seviyelerinin görülmesine neden olduğunu kanıtlamışlardır. Ancak önemli ölçüde de daha düşük COX2 mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinde gözlenmekte olduğu sunulmuştur. Bu verilerden yola çıkarak siprofloksasin 3, 4, 5 tri-metoksi kalkonun, her iki hücre soyunda da bariz bir anti-proliferatif ve p53 aktivitesine bağlı apoptozu indükleyici etkisini fark edilmektedir (Abdel-Aziz ve

ark., 2021). Ehrlich katı karsinoma taşıyan farelerin tümörlerinde sentetik bir izokinolin kalkonunun, p53 mRNA ekspresyon seviyelerinde, tedavi edilen gruba göre en yüksek doz (321 mg/kg) grubunun tümör dokularında önemli ölçüde (2.8 kat) yukarı regüle edildiği ortaya çıkarılmıştır ($p < 0,05$) (WalyEldeen ve ark., 2022).

Kalkonların tübülün inhibisyonuna etkileri

Mikrotübüller hücre mitoz sürecinde önemli bir rol oynamaktadır ve hücrenin mitotik profazında bir iğ oluşturmaktadır. Bu durum sonucunda da kromozomları hücrenin uç kutuplarına çekerek mitoz sürecini tamamlamak için iki eşit hücreye bölünmesini sağlamaktadır (Dobles ve ark., 1997; Jordan ve Wilson, 2004). Tübülün inhibitörleri, mikrotübül dinamiklerini inhibe ederek ve mikrotübül homeostazını bozarak hücre proliferasyonunu baskılamaktadırlar. Böylece G2/M fazında bir hücre döngüsü durdurması indüklenir ve mitotik sürece müdahale edilir (Giles ve ark., 2009). Gerçekleştirilen bir çalışmada çeşitli kalkon türevlerinin mikrotübül proteinlerine bağlanabildiği ve mikrotübüllerin dinamik dengesini bozabildiği, tümör hücrelerinin proliferasyonunu engelleyebildiği ve anti-tümör etkileri gösterebildiği bulunmuştur (Bargsten ve ark., 2017). Örnek olarak gösterilen bir diğer çalışmada da kalkonun A veya B halkasının naftalen halkası, benzopiran, benzofuran, indol, benzotiyazol, benzoksazol, kinolin, vb. heterosikli ile ikamesinin, tübülün polimerizasyonuna karşı oldukça yüksek sitotoksikite ve tübülün inhibisyonu etkileri sunulmuştur (He ve ark., 2022). Kalkon, dönebilen tek bir bağa sahip bir α , β -doymamış keton yapısına sahiptir, ancak karbonil grubundaki α -pozisyonu, bileşiğin trans konfigürasyonunu korumasını ve tübülün kolşisin bağlanma bölgesine daha iyi bağlanmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, tiyofen, tiyazol, imidazol ve benzotiyofenin alkenon sistemine dâhil edilmesi benzer şekilde alkenonlardaki çift bağları bir trans konformasyonu sürdürmeye zorlar, bu da bileşiklerin tübülüne afinitesini artırır (Andreu ve ark., 1989; Andreu ve ark., 1992). Genel olarak, kalkon türevlerinin tübülün polimerizasyonuna ve tümör hücrelerine karşı inhibitör etkileri, yapısal olarak modifiye edilerek artırılabilir düşünlümlenmektedir (He ve ark., 2022). Liu ve ark (2021) altı çeşit kalkonun, farklı akut myeloid lösemi (AML) hücre soylarına karşı anti-proliferatif aktivite sergilediğini bulmuşlardır. İmmüno Floresan boyama, tübülün polimerizasyon testi sonuçlarına dayanarak, 4'-O-Metilbrousochalcone B'nin yeni bir kolşisin bölgesi tübülün polimerizasyon inhibitörü olduğu keşfedilmiştir. 4'-O-Metilbrousochalcone B, bir tübülün polimerizasyon inhibitörü olarak Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz (MAPK) ve Wnt/ β -katenin yolları ile AML hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. 4'-O-Methylbrousochalcone B'nin AML'yi tedavi etmek için yeni bir ilaç haline gelmesi Liu ve ark. tarafından umut verici görülmektedir (Liu ve ark., 2021). Farklı bir çalışmada yeni pirazolik kalkon konjugatlarının tübülün polimerizasyonu üzerindeki inhibitör etkisi değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak CA-4 (6 μ M) ve Vincristine (3 μ M), negatif kontrol olarak Paklitaksel (3 μ M) kullanıldı. Pirazolik kalkon konjugatları arasında 5d, 5e, 5i, 5k, 5l, 5m, 5n, 5o, 5p ve 5r konjugatları, tübülün polimerizasyonu üzerinde %28.42-66.40 inhibisyon sergiledi. 5o, 5l ve 5p konjugatları, 1.15-1.95 μ M doz aralığında meme, servikal ve prostat kanser hücrelerinin %50'sini öldürürken tübülün polimerizasyonunda da önemli inhibitör etki gösterdi. Genel olarak, bu sonuçlar pirazolik kalkon konjugatlarının *in-vitro* olarak mikrotübül düzeniği üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğunu bize göstermektedir (Alam ve ark., 2022).

Kalkonların endoplazmik retikulum stresine etkileri

Endoplazmik Retikulum (ER)'dan türetilen Hidrojen Peroksit (H_2O_2), NADPH oksidaz 4 (NOX4)'ten kaynaklanır ve ER stresine yol açmaktadır (Liu ve ark., 2010). Bu sebeple, İnositol Gerektiren Enzim α (IRE1 α) sülfenilasyonunun NOX-ER ve hücre ölümüyle bağlantılı mitokondriyal Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ekseni tarafından aktive edildiği bildirilmiştir (Blackwell ve ark., 2016).

Bu yüzden, hücre proliferasyonu için yüksek protein sentezi gerektiren kanser özellikleri düşünüldüğünde, protein redoks dengesizliğine dayalı protein disfonksiyonu ve nihai hücre ölümüyle sonuçlanan potansiyel anti-kanser terapötik mekanizmalar olabilir. Bu nedenle, yapılan bir çalışmada kalkon ve türevlerinin anti-tümör aktivitesinin arkasındaki moleküler mekanizmayı NOX4-IRE1 α sülfonasyonu yoluyla aydınlatmak için çaba sarf edilmiştir. Burada, kalkonun ER-lokalize NOX4 tarafından IRE1 α 'nın sülfonasyonu yoluyla ER stres kaynaklı apoptozu tetiklediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, izoflavonoidlerin önemli bir yapısı olan kalkon, ER stresi ve ROS birikiminin NOX4 yoluyla yüksek oranda arttığı ve hücre ölümüne yol açan kanser modeline uygulanmıştır. Kalkon kaynaklı ROS üretimi, özellikle H₂O₂'den NOX4'e kadar klasik ER stres tepkisini arttırmıştır. Özellikle, Düzenlenmiş IRE1 α 'ya Bağlı Bozunma (DIBB) ile birlikte IRE1 α sülfonasyonu oldukça artmıştır. Ayrıca, IRE1 α RNaz aktivitesi için bir substrat olarak miR-23b tanımlanmıştır ve bu, kalkonla muamele edilmiş durumda miR-23b'nin bozulmasına neden olduğu görülmüştür. miR-23b ifadesinin azaltılması NOX4 ifadesini indüklemiştir ve böylece ROS birikimine neden olmuştur. IRE1 α sülfonasyonu ve NOX4 ile ilişkili redoks bozukluğunun kalkon ve yapı analogunun neden olduğu anti-kanser etkiyi açıklamak için yeni bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Bu bulgularla, kalkonun ve kalkon türevlerinin anti-kanser mekanizmasının umut verici bir rolünü oynayan NOX4-IRE1 α -DIBB-miR-23b eksenini boyunca hareket ettiği bir öncü anti-kanser bileşiği olarak önerilmektedir (Ahn ve ark., 2021). Ayrıca Binoy ve ark. (2021) test ettikleri altı sentetik kalkon türevinden 2'-hidroksi-retrokalkonun, malign meme ve rahim ağzı kanseri hücrelerinde paraptoz adı verilen kapsamlı sitoplazmik vakuolasyon aracılı ölümü indüklemeye etkili olduğunu ilk kez göstermişlerdir. ER işaretleyici protein kalretikülün ile immünofloresan, oluşan sitoplazmik vakuollerin ER'den kaynaklandığını göstermektedir. Bu ER genişlemesi, poliubiquitinlenmiş proteinler, Bip ve CHOP'taki artış ile ispatlandığı için ER stresinden kaynaklanmaktadır. 2'-hidroksi-retrokalkon tarafından hücre ölümü, mitokondriyal membran potansiyelinin çökmesi ve ATP'nin tükenmesi ile de tetiklenmiştir. Bu nedenle veriler, 2'-hidroksi-retrokalkon'un alternatif bir ölüm yolu olan paraptoz yoluyla kanser hücrelerini etkili bir şekilde öldürebileceğini ve anti-kanser tedavisi için potansiyel bir öncü molekül olabileceğini düşündürmektedir (Binoy ve ark., 2021). Sentezlenen bir dizi indol-kalkon türevi bağlı platin (IV) kompleksi antikanser aktiviteleri açısından değerlendirildi. Bu türevler arasında, optimal kompleks 17a, akciğer kanser hücreleri üzerinde üstün aktivite gösterdi. 17a reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı endoplazmik retikulum stresini başlattı ve mitokondriye bağımlı bir apoptoz sinyal yolunu aktive etti (Liu ve ark., 2023).

Kalkonların NF- κ B yolağına etkileri

Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) yolu, immün ve inflamatuvar yanıtlarda yer alan farklı proteinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, apoptoz ve hücre sağkalımı ile ilgili çok sayıda gen de NF- κ B yolağının kontrolü altındadır. Bu yolağın yapıcı aktivasyonunun, kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmasını, tümör istilasını veya apoptozu karşı korumayı desteklediği bulunmuştur (Lin ve ark., 2018). İlk olarak Arfuso ve ark. (2019) yaptıkları bir çalışmada Oxycodendron vernicifluum bitkisinden izole edilen bütein, bir insan oral skuamöz kanser hücrelerinde fosforile edilmiş NF- κ B formunun (p-p65) bir inhibitörü olarak gösterilmiştir. Ayrıca, farklı bir kalkon türevi olan büteinanti-apoptotik faktör survivin, Siklooksijenaz 2 (COX-2) ve yapışma molekülü Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi NF- κ B tarafından düzenlenen birkaç proteini de aşağı regüle ettiğini göstermiştir (Arfuso ve ark., 2019). Yapılan bir başka çalışmada ise farklı bir doğal kalkon olan isoliquiritigenin, güçlü bir apoptoz indüktörü veya anjiyogenez inhibitörü olarak birkaç kez bahsedilmiştir. Etkisinin olası mekanizmalarından biri, NF- κ B yolunun

modülasyonudur. Son zamanlarda insan hepatoselüler karsinom hücrelerinde isoliquiritigenin anti-proliferatif etkisini incelenmektedir. Isoliquiritigenin, I κ B'nin (doğal bir NF- κ B inhibitörü) inhibe edici etkisinin güçlendirilmesi ve ayrıca NF- κ B ekspresyonunun azalması yoluyla NF- κ B sinyalini düzenlediği görülmektedir. Bu etkiler mitokondriyal apoptoz, hücre döngüsü durması ve ROS üretimi ile ilişkilendirilmektedir (Feng ve ark., 2019). Bir önceki çalışmayı destekler nitelikte olarak iki yeni kalkon türevi olan dihidrotriazin-kalkon bileşikler, anti-invaziv ve anti-inflamatuar yetenekleri açısından değerlendirilmiştir ve toksik olmayan konsantrasyonlarda bileşiklerin, MDA-MB-231 meme karsinomu hücrelerinin *in-vitro* göçünü bastırdığı bildirilmiştir. Mekanik olarak, bileşikler tarafından kanser hücresi istilasının ve enflamasyonun inhibisyonuna, kalkonların rapor edilen etki mekanizması ile doğrulanan NF- κ B sinyal yolunun baskılanmasının aracılık ettiği bilinmektedir. Çok aşamalı karsinogenez ile ilgili ve ana kalkon yapı iskelesinininkinden daha güçlü biyo-aktivitelere sahip çoklu biyolojik araçları hedefleme yetenekleri, agresif kanserlerin farmakolojik müdahalesinde kullanımı için dihidrotriazin-kalkon bileşiklerinin ileri analizlerinin yapılmasının umut verici olduğu düşünülmektedir (Chew ve ark., 2018). Tiyoderivatif kalkon türevlerinin transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonu üzerindeki etkisi, translokasyona ve p50/p65 dimerinin aktif alt birimlerinin hedef sekanslarına bağlanmaya dayalı olarak değerlendirildi. Bu, p65 ve p50 alt birimler, nükleer translokasyonunun baskılanması ile ilişkilidir. NF- κ B'nin aktivasyonu, I κ B ile sitoplazmik kompleksten aktif alt birimlerin salınmasının ve bu alt birimleri kodlayan genlerin ekspresyonunun indüklenmesinin sonucudur. p50 NF- κ B alt biriminin transkripsiyonu, hem DLD-1 hem de HCT116 hücrelerinde tiyoderivatif kalkon bileşiklerinin uygulanmasıyla %22-28 azaldığı görüldü. p65 alt birimi üzerindeki en güçlü inhibe edici etki, DLD-1 hücrelerinde için bulundu. Buna karşılık, HCT116 hücrelerinde p65 transkripsiyonu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında büyük ölçüde (%30) azaldı (Papierska ve ark. 2022).

Kalkonların anjiyogenez'e etkileri

Yeni kan damarlarının oluşumu, birçok prove anti-anjiyogenik faktöre ve bunlarla ilgili reseptörlere bağlıdır. Ana proanjiyogenik faktörler, ekspresyonu hipoksi tarafından düzenlenen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) içermektedir. Endotelial hücre proliferasyonunu ve göçünü, vasküler geçirgenliği ve matris metalloproteinazların (MMP'ler) ekspresyonunu uyarmaktadır. Diğer önemli faktörler fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), anjiyopöietinler, efrinler, apelin ve kemokinlerdir (Mirossay ve ark., 2017). Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1), tümör metastazında, anjiyogenezde ve kötü hasta prognozunda anahtar bir aracı olarak, önemli bir kanser ilacı hedefi olarak kabul edilmiştir. 2,2-dimetilbenzopiran içeren yeni bir kalkon bazlı bileşik serisi, HIF-1 inhibitörü olarak değerlendirildi. HRE lusiferazraportör deneyi, bileşiklerin üstün HIF-1 inhibe edici aktivite gösterdiğini kanıtladı. Bunlar arasında bileşik 16e en iyi özellikleri sergiledi. Bu arada, toksik olmayan konsantrasyonlarda A549 hücrelerinin göçünü ve VEGF'in neden olduğu istilasını da önemli ölçüde bastırdı. Ek olarak, tüp oluşumu tahlili, anti-anjiyogenez aktivitesini göstermiştir (Xu ve ark., 2023). Bir kalkon türevi olan İzoliquiritigenin'in de VEGF, FGF-2 ve TGF- β dâhil olmak üzere anjiyogenez uyarıcılarını inhibe ettiği rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2019b). Buna ek olarak Al-Farsi ve ark. (2021) gerçekleştirmiş oldukları çalışmalarda laboratuvarlarında ürettikleri yeni nitrojen kalkon bazlı bileşiklerin üçlü negatif meme kanseri hücreleri üzerinde spesifik etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, burada bu bileşiklerin (DK-13 ve DK-14) iki HER2-pozitif meme kanseri hücresi, SKBR3 ve ZR75 üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Veriler, bu bileşiklerin iki kalkon bileşiği, SKBR3 ve ZR75 kanser hücrelerinin hücre istila kabiliyetinde önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Paralel olarak, DK-13 ve DK-14'ün, eşleşen kontrollerine kıyasla her iki hücre hattının koloni oluşumunu engellediği ve öte yandan,

bu iki bileşiğin koryoallantoik membran modelinde anjiyogenezi engelleyebildiği fark edilmiştir. Kalkon bileşiklerine maruz kalan hücrelerin moleküler yol analizi, bu bileşiklerin, bu olayların arkasındaki ana makul moleküler yollar olan hem C-JUN-N-Terminal Kinaz 1/2/3 (JNK1/2/3) hem de Enzim Bağlı Kinaz 1/2'nin (ERK1/2) ekspresyonunu engellediğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, kalkon bazlı olan DK-13 ve DK-14'ün, ERK1/2 ve JNK1/2/3 sinyal yolları aracılığıyla HER2 pozitif meme kanserine karşı etkili kemoterapötik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir (Al-Farsi ve ark., 2021).

SONUÇ

Kalkonlar, çok hedefli etkiye sahip bir anti-kanser ilacın geliştirilmesi için perspektif bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bu araştırma alanında elde edilen sonuçlara rağmen, daha ileri deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu derlemenin amacı, kalkonların anti-proliferatif etkisinin moleküler mekanizmaları hakkında yapılan güncel çalışmalardan birkaçını bir araya toplamak ve kanser hastalığının tedavisinde önemli olabilecek bu fitokimyasal grubuna dikkat çekmektir. Kalkon bileşikleri, genel biyolojik aktivitelerini değiştirmek için uygun şekilde değiştirilebilen kimyasal bir yapı iskelesine sahiptir. Farklı tarama deneylerinde, kalkonlar MDMX/MDM2/p53, tübülin, MAPK, Wnt/ β -katenin, NOX4/IRE1 α /DIBB/miR-23b, Bip/CHOP, NF-kappaB/COX-2/MMP-9, VEGF/IL-8/FGF-2/PDGF/TGF- β /anjiyopoietinler/efrinler/APLN/kemokinler ve JNK1/2/3/ ERK1/2, p65/p50 gibi çoklu hücresele molekülleri hedefleyebilmektedir. Sonuç olarak kalkonlar, tümör hücresi anti-proliferasyonu, apoptoz indüksiyonu, mikrotübül polimerizasyonu, anti-anjiyogenezis ve hücre döngüsünün durdurulması yoluyla anti-kanser rolü oynayabilmektedirler. Bu özellik, kalkonları kanser molekülü hedefleyici ajanların sentezi için temel yapı taşları olarak çok çekici kılmaktadır.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Abraham-Vieira, B. A., de Mello, M. V. P., Domingos, T. F. S., de Jesus, J. B., de Sousa, A. C. C., Rodrigues, C. R., Souza, A. M. T. (2018). A comprehensive review of chalcone derivatives as anti-leishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 920-929.
- Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G. E. D. A., Eisa, M. A., Fathy, M., Nazmy, M. H. (2021). Anti-proliferative and pro-apoptotic activities of synthesized 3, 4, 5 tri-methoxy ciprofloxacin chalcone hybrid, through p53 up-regulation in hepg2 and mcf7 cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(10), 3393-3404.
- Abuo-Rahma, G. E. D. A., Alaaeldin, R., Fathy, M., Zhao, Q. L. (2021). Modulation of apoptosis and epithelial-Mesenchymal transition E-cadherin/TGF- β /Snail/TWIST pathways by a new ciprofloxacin chalcone in breast cancer cells. *Anti-cancer Research*, 41(5), 2383-2395.
- Ahn, J. H., Bhattarai, K. R., Chae, H. J., Chaudhary, M., Kim, H. K., Lee, H. Y., Riaz, T. A. (2021). Chalcone suppresses tumor growth through NOX4-IRE1 α sulfonation-RIDD-miR-23b axis. *Redoxbiology*, 40, 101853.
- Aiello, P., Ardekan, A. P., Bishayee, A., Daraei, N., Heidari, M., Jouybari, L., Kooti, W., Mansourkhani, S. M., Mohamadian, S., Peiro, K., Rezaei, M., Sharghi, M. (2019a.) Medicinal plants in the prevention and treatment of colon cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

- Aiello, A., Casertano, M., Della Sala, G., Imperatore, C., Laurenzana, I., Luciano, P., Menna, M., Piccoli, C. (2019b). In vitro anti-proliferative evaluation of synthetic meroterpenes inspired by marine natural products. *Marine Drugs*, 17(12), 684.
- Alam, M. J., Alam, O., Perwez, A., Rizvi, M. A., Naim, M. J., Naidu, V. G., ... & Shakeel, F. (2022). Design, synthesis, molecular docking, and biological evaluation of pyrazole hybrid chalcone conjugates as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. *Pharmaceutics*, 15(3), 280.
- Alesse, E., Balsano, C., Belloni, L., Costanzo, A., Cimino, L., Gallo, R., Gulino, A., Ianari, A., Levrero, M., Pediconi, N., Porcellini, A., Screpanti, I. (2003). Differential regulation of E2F1 apoptotic target genes in response to DNA damage. *Nature Cell Biology*, 5(6), 552-558.
- Al-Farsi, H. F., Elkhalfifa, D., Gupta, I., Khalil, A., Kheraldine, H., Moustafa, A. E. A., Rizeq, B. (2021). Novel nitrogen-based chalcone analogs provoke substantial apoptosis in HER2-positive human breast cancer cells via JNK and ERK1/ERK2 signaling pathways. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(17), 9621.
- Anand, A., Kumar, V., Singh, P. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758-777.
- Andreu, J. M., Briand, C., Leynadie, D., Nieto, J. M., Peyrot, V., Rodriguez, A., Sarrazin, M. (1989). Interaction of tubulin and cellular microtubules with the new anti-tumor drug MDL 27048: a powerful and reversible microtubule inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 264(35), 21296-21301.
- Andreu, J. M., Briand, C., Laynez, J., Leynadier, D., Menendez, M., Peyrot, V., Sarrazin, M. (1992). Mechanism of binding of the new anti-mitotic drug MDL 27048 to the colchicine site of tubulin: equilibrium studies. *Biochemistry*, 31(45), 11125-11132.
- Andrade, C. H., Cravo, P. V. L., Gomes, M. N., Muratov, E. N., Neves, B. J., Pereira, M., Peixoto, J. C., Rosseto, L. P. (2017). Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. *Molecules*, 22(8), 1210.
- Ari, F., Coskun, D., Coskun, M. F., Erkisa, M., Ulukaya, E. (2017). Novel 1-(7-ethoxy-1-benzofuran-2-yl) substituted chalcone derivatives: synthesis, characterization and anti-cancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 136, 212-222.
- Arfuso, F., Banik, K., Bordoloi, D., Harsha, C., Kumar, A. P., Kunnumakkara, A. B., Monisha, J., Padmavathi, G., Roy, N. K., Wang, H. (2019). An investigation on the therapeutic potential of butein, a tetra hydroxy chalcone against human oral squamous cell carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 20(11), 3437-3446.
- Asati, V., Bharti, S. K., Mahapatra, D. K. (2017). Chalcone derivatives: Anti-inflammatory potential and molecular targets perspectives. *Current Topics In Medicinal Chemistry*, 17(28), 3146-3169.
- Babu, G., Perumal, P. T. (1997). Convenient Synthesis of α , α' -bis(substituted furfuryldine) cycloalkanones and chalcones under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, 27, 3677-3682.
- Bargsten, K., Bueno, O., Canela, M. D., Liekens, S., Noppen, S., Prota, A. E., Sáez-Calvo, G. (2017). Antivascular and anti-tumor properties of the tubulin-binding chalcone TUB091. *Oncotarget*, 8(9), 14325.
- Bashir, N., Hussain, S., Khan, A., Kumar, R., Mehrotra, R., Nazir, S. U., Singh, A., Tanwar, P., Tulsyan, S. (2019). Cancer drug resistance: A fleet to conquer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(9), 14213-14225.
- Baykara, O. (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Benink, H. A., Duellman, S., Minor, L., Moravec, R. A., Niles, A. L., Riss, T. L., Worzella, T. J. (2016). Cell viability assays. *Assay Guidance Manual* [Internet].
- Binoy, A., Mishra, N., Nair, B. G., Nedungadi, D., Pandurangan, N. (2021). Proteasomal dysfunction and ER stress triggers 2'-hydroxy-retrochalcone induced paraptosis in cancer cells. *Cell Biology International*, 45(1), 164-176.
- Bird, S. J., Collins, M., Cassella, J. P., Gowland, P., Henry, E. J. (2020). Ferrocenyl chalcone derivatives as possible anti-microbial agents. *The Journal Of Antibiotics*, 73(5), 299-308.
- Blackwell, T. K., Fernández-Cárdenas, L. P., Hourihan, J. M., Mazzeo, L. E. M. (2016). Cysteine sulfenylation directs IRE-1 to activate the SKN-1/Nrf2 anti-oxidant response. *Molecular Cell*, 63(4), 553-566.
- Blair, C. A., Jandial, D. D., Krill, L. S., Zi, X., Zhang, S., Zhang, Y. B. (2014). Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcones. *Current Cancer Drug Targets*, 14(2), 181-200.

- Bortoleti, B. T. S., Concato, V. M., Conchon-Costa, I., Costa, I. N., Gonçalves, M. D., Mantovani, M. S., Miranda-Sapla, M. M., Panis, C., Pavanelli, W. R., Silva, T. F., Siqueira, E. S., Tomiotto-Pellissier, F., Verri Junior, W. A. (2021). Trans-chalcone in duces death by autophagy mediated by p53 up-regulation and β -catenin down-regulation on human hepatocellular carcinoma HuH7.5 cell line. *Phytomedicine*, 80, 1-9.
- Bray, F., Ferlay, J., Jemal, A., Laversanne, M., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Sung, H. (2021b). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality World widefor 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Bray, F., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Weiderpass, E. (2021a). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death Worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029-3030.
- Bustos, L., Echiburú-Chau, C., Castro-Alvarez, A., Bradshaw, B., Simirgiotis, M. J., Mellado, M., Cuellar, M. (2022). Cytotoxic effects on breast cancer cell lines of chalcones derived from a natural precursor and their molecular docking analysis. *Molecules*, 27(14), 4387.
- Champavier, Y., Gamond, A., Laurent, A., Martin, F., Pinon, A., Pouget, C., Rioux, B. (2021). Synthesis and biological evaluation of chalcone-polyamine conjugates as novel vectorized agents in colorectal and prostate cancer chemotherapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 222, 113586.
- Chao, C. C. K. (2015). Mechanisms of p53 degradation. *Clinica Chimica Acta*, 438, 139-147.
- Chen, M., Chen, W., Hui, J., Hu, S., Ji, J., Liang, G., Wang, Y., Xu, S., Zhou, J. (2015). Chemopreventive effect of chalconederivative, L2H17, in colon cancer development. *BMC Cancer*, 15(1), 870.
- Chen, C., Lin, Y., Lu, Q., Wu, J., Xie, J., Zhang, M. (2019a). A novel chalcone derivative exerts anti-inflammatory and anti-oxidant effects after a cute lungin jury. *Aging (Albany NY)*, 11(18), 7805-7816.
- Chen, Y., Chen, H., Fan, C., Li, Y., Liu, X., Liu, Y., Wang, C., Wang, Y., Wu, D., Yang, J. (2019b). Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through ceRNA effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 371.
- Chen, X., Lv, X., Gao, L., Liu, J., Wang, W., Guo, L., Liu, X. (2023). Chalcone Derivative CX258 Suppresses Colorectal Cancer via Inhibiting the TOP2A/Wnt/ β -Catenin Signaling. *Cells*, 12(7), 1066.
- Cheng, P., Gong, M., Huang, X., Wang, X., Yang, L. (2020). Chalcone hybrids and their anti-malarial activity. *Archiv der Pharmazie*, 353(4), 1900350.
- Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 451-451.
- Cho, S. G., Choi, Y. K., Kim, A. J., Ko, S. G., Woo, S. M. (2016). p53 causes butein-mediated apoptosis of chronic myeloid leukemia cells. *Molecular Medicine Reports*, 13(2), 1091-1096.
- Chew, E. H., Gan, F. F., Karuppasamy, M., Ng, H. L., Seah, W., Yeap, W. H., Zhang, R. (2018). Novel dual-targeting anti-proliferative dihydrotriazine-chalcone derivatives display suppression of cancer cell invasion and inflammation by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 116, 238-248.
- Darwish, M. I., Moustafa, A. M., Youssef, A. M., Mansour, M., Yousef, A. I., El Omri, A., Oishi, H. (2023). Novel Tetrahydro-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-a] isoquinoline Chalcones Suppress Breast Carcinoma through Cell Cycle Arrests and Apoptosis. *Molecules*, 28(8), 3338.
- Dobles, M., Hyman, A. A., Sorger, P. K., Tournebize, R. (1997). Coupling cell division and cell death to microtubule dynamics. *Current Opinion In Cell Biology*, 9(6), 807-814.
- Eisvand, F., Ghodsi, R., Hadizade, F., Jafari-Nik, M. R., Mirzaei, S., Mosaffa, F., Oskuee, S. R. (2021). Design, synthesis and biological evaluation of novel imidazole-chalcone derivatives as potential anti-cancer agents and tubulin polymerization inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 112, 1-30.
- Fahmi, M. Z., Aung, Y. Y., Ahmad, M. A., Kristanti, A. N., Sakti, S. C. W., Arjasa, O. P., Lee, H. V. (2023). In vivo Study of Chalcone Loaded Carbon Dots for Enhancement of Anticancer and Bioimaging Potencies. *Nanotheranostics*, 7(3), 281-298.

- Feng, Y. C., Li, J. Q., Luo, Y. H., Piao, X. J., Wang, S. N., Wang, J. R., Xu, W.T., Zhang, Y., Zhang, Y., Zhang, T. (2019). Mechanisms underlying isoliquiritigenin-induced apoptosis and cell cycle arrest via ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathways in human hepatocellular carcinoma cells. *Drug Development Research*, 80(4), 461-470.
- Fernandes, E., Freitas, M., Ribeiro, D., Rocha, S. (2020). A Systematic review on anti-diabetic properties of chalcones. *Current Medicinal Chemistry*, 27(14), 2257-2321.
- Gao, F., Huang, G., Xiao, J. (2020). Chalcone hybrids as potential anti-cancer agents: Current development, mechanism of action, and structure-activity relationship. *Medicinal Research Reviews*, 40(5), 2049-2084.
- Giles, F. J., Mooberry, S. L., Risinger, A. L. (2009). Microtubule dynamics as a target in oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 35(3), 255-261.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46.
- Haupt, Y., Kazaz, A., Maya, R., Oren, M. (1997). Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*, 387(6630), 296-299.
- He, M., Li, Y., Liu, W., Peng, Z., Wang, G. (2022). A review on synthetic chalcone derivatives as tubulin polymerisation inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 9-38.
- Huang, T., Li, J., Wang, K., Zhou, N., Zhou, Y., Zhu, J. (2018). Buteinactivates p53 in hepatocellular carcinoma cells via blocking MDM2-mediated ubiquitination. *OncoTargets and Therapy*, 11, 2007-2015.
- Huang, J., Luo, Y., Wang, C., Wu, W., Zha, D., Zhou, W., Zhang, C. (2021). Synthesis and biological evaluation of novel ligustrazine-chalcone derivatives as potential anti-triple negative breast cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 47, 128230.
- Jones, S. N., Kubbutat, M. H., Vousden, K. H. (1997). Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature*, 387(6630), 299-303.
- Jordan, M. A., Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anti-cancer drugs. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 253-265.
- Karthikeyan, C., Karunagaran, D., Manivannan, E., Moorthy, N. S. H. N., Ramasamy, S., Trivedi, P., Vanam, U. (2015). Advances in chalcones-with-anti-cancer activities. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 10(1), 97-115.
- Kopnin, B. P. (2000). Targets of onkogenes and tümör suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry*, 65(1), 2-27.
- Lee, S. J., Park, M. T. (2003). Cell cycle and cancer. *BMB Reports*, 36(1), 60-65.
- Levine, A. J., Oren, M. (2009). The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nature Reviews Cancer*, 9(10), 749-758.
- Lin, J., Liao, Q., Oyang, L., Tan, S., Wang, H., Xia, L., Zhou, Y. (2018). Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer. *OncoTargets and Therapy*, 11, 2063.
- Liu, Z., Ma, Z., Terada, L. S., Wu, R. F. (2010). Nox4-derived H₂O₂ mediates endoplasmic reticulum signaling through local Ras activation. *Molecular And Cellular Biology*, 30(14), 3553-3568.
- Liu, Z., Wang, C., Wang, Y., Wang, L., Yan, G., Zhang, Y. (2021). 4'-O-Methylbrousochalcone B as a novel tubulin polymerization inhibitor suppressed the proliferation and migration of acute myeloid leukaemia cells. *BMC Cancer*, 21(1), 1-13.
- Liu, Z., Wang, M., Huang, R., Hu, T., Jing, Y., Huang, X., Wang, H. (2023). Novel Indole-Chalcone Derivative-Ligated Platinum (IV) Prodrugs Attenuate Cisplatin Resistance in Lung Cancer through ROS/ER Stress and Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Medicinal Chemistry*.
- Manzo, E. (2021). Synthesis of marine natural products and molecules inspired by marine substances. *Marine Drugs*, 19(4), 208.
- Miao, Z., Sheng, C., Xing, C., Zhang, W., Zhang, W., Zhuang, C. (2017). Chalcone: A Privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762-7810.
- Mirossay, L., Mojzis, J., Varinska, L. (2017). Anti-angiogenic effect of flavonoids and chalcones: an up date. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 27.

- Omron, A. R. (1972). The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of populations change. *Millbank Memorial Fund Q*, 49, 509-538.
- Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Khalilova, N., Levent, S., Bayazıt, G., Gul, U. D., Kaplancıklı, Z. A. (2023). Design, Synthesis, and Biological Evaluation Studies of Novel Naphthalene-Chalcone Hybrids As Antimicrobial, Anticandidal, Anticancer, and VEGFR-2 Inhibitors. *ACS omega*, 8(7), 6669-6678.
- Papierska, K., Krajka-Kuźniak, V., Kleszcz, R., Stefański, T., Kurczab, R., & Kubicki, M. (2022). The synthesis of novel thioderivative chalcones and their influence on NF- κ B, STAT3 and Nrf2 signaling pathways in colorectal cancer cells. *Scientific Reports*, 12(1), 14915.
- Sebti, S., Solhy, A., Tahir, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., Kossır, A., Oumimoun, H. (2001). Calcined Sodium Nitrate/Natural Phosphate: An Extremely Active Catalyst for the Easy Synthesis of Chalcones in Heterogeneous Media. *Tetrahedron Letters*, 42, 7953-7955.
- Sezgin, C. (2010). Kanserle bitkilerle tedavide örnek uygulamalar. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu*, 5-6 Haziran 2010, Zeytinburnu, İstanbul. 172s.
- Shi, X., Xu, W., Yao, H., ve Zhang, Z. (2011). Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *Journal of Environmental Science and Health*, 29(1), 1-31.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Taşkın, M. (2016). Benzofuran süstitüe kalkonların sentezi (Yüksek lisans tezi). Erişim adresi: <http://dspace.adiyaman.edu.tr:8080/xmlui/handle/20.500.12414/2071>.
- WalyEldeen, A. A., El-Shorbagy, H. M., Hassaneen, H. M., Abdelhamid, I. A., Sabet, S., & Ibrahim, S. A. (2022). [1, 2, 4] Triazolo [3, 4-a] isoquinoline chalcone derivative exhibits anticancer activity via induction of oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in Ehrlich solid carcinoma-bearing mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(10), 1225-1238.
- Weinberg, R. A. (1996). How cancer arises. *Scientific American*, 275(3), 62-70.
- World Health Organization. (2020). World health statistics 2020. Erişim adresi: <https://digitalcommons.fiu.edu/srhreports/health/health/28/>.
- Xu, H., Wang, J., Chen, Y., Du, Y., Chen, L., Wu, C., Chen, G. (2023). Design, synthesis and evaluation of the novel chalcone derivatives with 2, 2-dimethylbenzopyran as HIF-1 inhibitors that possess anti-angiogenic potential. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 250, 115171.
- Zhou, B. (2015). Diverse molecular targets for chalcones with varied bioactivities. *Medicinal Chemistry*, 5(8), 388-404.