DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2020-76522

Baikaleinin Apoptozis Üzerine Etkisi

Effect of Baikalein on Apoptosis

Ecenur ÖZKUL[a], Elvan YILMAZ AKYÜZ[b]

[a]Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE
[b]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Kökünde 50'den fazla flavonoid izole edilebilen Scutellaria türleri üzerinde son yıllarda çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Fizyolojik aktivitesinden sorumlu en önemli aktif bileşeni ise baikalein olarak bildirilmiştir. Baikaleinin pek çok olumlu etkisinin yanında üzerine en çok çalışılan özelliği antikanserojen özellikleridir. En önemli aktivitesinin ise apoptozis üzerindeki olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Apoptoz sürecinin planlı ilerlemesi, kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir süreçtir. Bu nedenle apoptoz birçok tedavi stratejisinin hedefidir. Baikaleinin ilk mekanizması hücrede proapoptotik, antiapoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinin oranını regüle ederek hücrenin apoptoza eğilimini düzenlemesidir. Radikal oksijen türleri aracılığıyla apoptozisi düzenlemesi ise diğer bir antikanser etki mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Tanımlanmış olan diğer mekanizması ise apoptoz, büyüme inhibisyonu ve hücre döngüsünün durdurulmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyen tümör baskılayıcı bir protein olan p53'ü yukarı regüle etmesidir. Kanser gelişimi ile birlikte diyabetin gelişiminde de önemli bir rolü olduğu belirlenen araşidonik asit izoformlarından birisi olan 12-lipoksijenaz üretimini inhibe etmesi ise üzerine çalışılan diğer bir önemli mekanizmasıdır. Bu derleme, baikaleinin kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülen ve üzerine en çok çalışılan etki mekanizmalarını açıklamak amacıyla yazılmıştır. İn vitro ve hayvan deneylerinde gösterilen kanser tedavisi ile ilgili umut vadeden çalışmalar göz önünde bulundurularak, baikalein kullanımının etkilerinin belirleneceği klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis; baikalein; flavonoid

ABSTRACT In recent years, a lot of research has been studied on Scutellaria species, which can be isolated more than 50 flavonoids at the root. The most important active ingredient responsible for the physiological activity of Scutellaria species has been reported as baicalein. The most studied feature of baicalein is its anti-carcinogenic properties. Its most important activity has been reported as inducing apoptosis. The planned progression of the apoptosis process is an important process in cancer development and progression. Therefore, apoptosis is the target of many treatment strategies. The first mechanism of baicalein is to regulate the cell's tendency to apoptosis by regulating the rate of proapoptotic, antiapoptotic Bcl-2 family proteins in the cell. Regulation of apoptosis through radical oxygen species is considered as another anti-cancer mechanism of action. Another defined mechanism is; Apoptosis upregulates p53, a tumor suppressing protein that regulates the expression of genes involved in growth inhibition and cell cycle arrest. In addition to cancer development, it is another important mechanism studied to inhibit the production of 12-lipoxygenase, which is one of the arachidonic acid isoforms that has an important role in the development of diabetes. The purpose of this review is to explain the most studied mechanisms of action of baicalein that can be used in cancer treatment. Considering the promising studies on cancer treatment in in vitro and animal experiments, clinical studies on the use of baicalein are needed.

Keywords: Apoptosis; baicalein; flavonoid

Scutellaria baicalensis Georgi, *Lamiaceae* familyasındaki bir çiçekli bitki türüdür ve kurutulmuş kökü, geleneksel Çin tıbbında yaygın ve tarihsel olarak kullanılmaktadır.[1] Bitkinin kökünden elde edilen, Huang-Qin olarak bilinen ve geleneksel Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan ilaç, 2000 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Resmî olarak Çin Farmakopesi'nde listelenmiştir.[2]

Bitkilerde yaygın olarak bulunan metabolitlerden olan flavonoidler, *S. baicalensis*'in kökündeki en önemli biyoaktif bileşenlerdendir. Baikalein, baikalin, wogonin, norwogonin, oroxylin A ve β-sitosterol dâhil olmak üzere kökünden 50'den fazla flavonoid izole edilmiştir.[3]

Baikalein (5, 6, 7-trihidroksiflavon), *S. baicalensis*'in kökünde bulunan 4 ana flavonoidden biridir

Correspondence: Ecenur ÖZKUL
Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: ecenur.ozkul@hes.bau.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 20 May 2020 ***Received in revised form:*** 28 Oct 2020 ***Accepted:*** 28 Oct 2020 ***Available online:*** 03 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ve bitkinin fizyolojik aktivitesinden sorumlu önemli bir aktif bileşendir.[4] Yapılan araştırmalarda, baikaleinin antikanser, antiinflamasyon, antiviral ve antinörodejeneratif özellikleri olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ve geleneksel kullanımında herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır.[5,6]

Baikaleinin son yıllarda üzerine en çok çalışılan özelliği antikanser özellikleridir. En önemli aktivitesi ise apoptozu indüklemesi olarak bildirilmiştir. Apoptoz sürecinin planlı ilerlemesi, kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir süreçtir. Apoptozdan kaçınarak proliferasyona yönelen kanser hücreleri, kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam ederek tümör büyüklüğünün artmasına neden olur. Bu nedenle apoptoz birçok tedavi stratejisinin hedefidir.[7]

Apoptoz temel olarak mitokondri aracılı (içsel) ve reseptör aracılı (dışsal) yolaklarla başlatılır. İçsel apoptotik yol, mitokondrinin geçirgenleşmesi, sitokrom c'nin sitoplazmaya salınması ve kaspaz kaskadının kaspaz-9 yoluyla aktivasyonu ile karakterizedir. Hücre dışı sinyaller ise hasarlı veya enfeksiyona maruz kalmış hücrelerde yanıt olarak sitotoksik T-hücreleri tarafından bağışıklık sistemi ile üretilen ve hücre ölümünü destekleyen yolaklardır.[8] Baikalein temelde 4 farklı mekanizma ile apoptotik yolaklarda önemli rol oynamaktadır.

Baikaleinin kanserli hücrelerde apoptozisi indükleyen ilk mekanizması; proapoptotik ajanların seviyelerini yükseltip, antiapoptotik proteinlerin seviyesini düşürmesi olarak gösterilmiştir. Diğer bir değişle hücrede proapoptotik, antiapoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinin oranını regüle ederek hücrenin apoptoza eğilimini düzenlemektedir.[9]

Apoptozu, radikal oksijen türleri [radical oxygen species (ROS)] aracılığıyla düzenlemesi, baikaleinin diğer bir antikanser etki mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Tüm flavonoidlerde görülebileceği üzere baikalein, metabolizmasına ve konsantrasyonuna bağlı olarak antioksidan veya prooksidan olarak etki gösterebilmektedir. Bu yönüyle ROS üretimi üzerinde farklı yolaklarda gösterdiği etkinin, apoptozisi başlatan proteinlerin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir.[10]

Tanımlanmış olan diğer mekanizması ise apoptoz, büyüme inhibisyonu ve hücre döngüsünün durdurulmasında görevli genlerin ekspresyonunu düzenleyen tümör baskılayıcı bir protein olan p53'ü yukarı regüle etmesidir.[11] Çoğu antitümör, ilaç p53 seviyesini hücre DNA'sındaki etkileri sebebiyle artırmaktadır. Bu aktivasyon ise apoptoza ve hasarın tamirine öncülük etmektedir.[12]

Diğer etkisi ise kanser gelişimi ile birlikte diyabetin gelişiminde de önemli bir rolü olduğu belirlenen araşidonik asit izoformlarından birisi olan 12-lipoksijenaz (12-LOX) üretimini inhibe etmesidir. 12-LOX'u inaktive edilerek, bozulmuş antiapoptotik ve proapoptotik protein dengesini düzenler ve apoptozisi hızlandırır.[13]

Baikaleinin tek başına kullanımında umut verici sonuçları olduğu gibi kanser tedavisinde kullanılan silimarin, vincristin veya deksametazon içeren ilaçlarla da sinerjik bir etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[14-16] Bununla birlikte diğer bir kombine tedavi yöntemi olarak; insan kolon kanseri hücrelerinde klorokin ile birlikte kullanımının kaspaz-3 aktivitesini artırarak kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.[17] Fakat kombine veya tek başına tedavilerin güncel kullanımlarına başlayabilmek için insan üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Baikaleinin özellikle apoptoz mekanizmasını kullanarak gösterdiği antikanser etkilerinin gelecekteki muhtemel kullanımı için umut vadettiği literatürde bildirilmiştir. Bu derleme çalışması; apoptozu indüklemesi temelinde, baikaleinin antikanser mekanizmalardaki üzerine çalışılan etkilerini açıklamak amacıyla hazırlanmıştır.

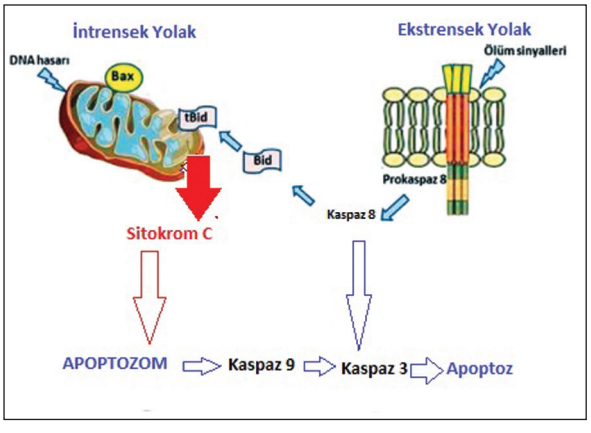
APOPTOZ

Programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan apoptoz, birçok hastalığın patogenezinde önemli bir unsurdur. Dejeneratif hastalıklarda hücrelerde fazla miktarda apoptoz görülebileceği gibi kanser gelişiminde en önemli etkenlerden birisi hücrelerin apoptoza uğramamasıdır.[18] Kanser, hücre sağ kalımının uzaması ve kontrolsüz proliferasyon ile karakterizedir. Diğer bir değişle tümör gelişimi, hücre döngüsü düzenleyicilerinin anormal aktivitesinin veya anormal apoptoz yolağının bir sonucudur. Apoptoz yolağındaki anormallik sonucu apoptozdan kaçma

yeteneği sağlayan hücreler; kontrolsüz büyüme ile tümör oluşumunun en önemli sebebi olarak gösterilmektedir.[19] Hücrelerin apoptoza uğramasını sağlayan apoptotik mekanizma karmaşıktır ve çeşitli yollardan oluşur. Yolak boyunca herhangi bir seviyedeki anormallik kanserin etiyolojisi olabilir.[20]

Apoptoz sistemli bir şekilde çalışır ve homeostaz için önemli bir yolaktır.[21] Apoptotik yolun aktive olmasına; DNA hasarı veya kontrolsüz proliferasyon gibi sebepler neden olabilmektedir. Apoptotik yol, hücre içi ve hücre dışı sinyaller tarafından indüklenir. Bu yolaklara sırasıyla mitokondriyal ve ölüm reseptör yolları da denir (Şekil 1). Hücre içi sinyaller arasında DNA hasarı, büyüme faktörü yoksunluğu ve sitokin yoksunluğu yer almaktadır.[22] İçsel apoptotik yol, mitokondrinin geçirgenleşmesi, sitokrom c'nin sitoplazmaya salınması ve kaspaz kaskadının kaspaz-9 yoluyla aktivasyonu ile karakterizedir. Hücre dışı sinyaller ise hasarlı veya enfeksiyona maruz kalmış hücrelerde yanıt olarak sitotoksik T-hücreleri tarafından bağışıklık sistemi ile üretilen ve hücre ölümünü destekleyen yolaklardır. Dışsal apoptotik yol, membran ölüm reseptörlerinin tümör nekroz faktörüne (TNF) bağlı apoptoz-indükleyici ligand, TNF-alfa gibi ligandları ile bağlanmasıyla aktive edilmektedir.[23]

Apoptoz sinyali verildiğinde, hücre içinde değişiklikler gözlenmeye başlamaktadır. Bu değişiklikler, nükleer proteinler gibi hücresel fonksiyonlar için gerekli bileşenleri parçalayan kaspazların aktivasyonudur. Kaspaz aktivitesinin sonucunda, apoptotik hücreler küçülmeye başlar ve makrofaj cevabını gösteren plazma membran değişikliklerine uğramaktadırlar.[24] Apoptoz, hedef proteinleri parçalayan bir sistein proteinleri sınıfı olan kaspazlar (sistein aspartil-spesifik proteazlar) tarafından gerçekleştirilmektedir.[23] Kaspaz proteaz aktivitesi, yüzlerce çeşitli proteini ayırdıkları için başarılı apoptoz için gereklidir.[22]



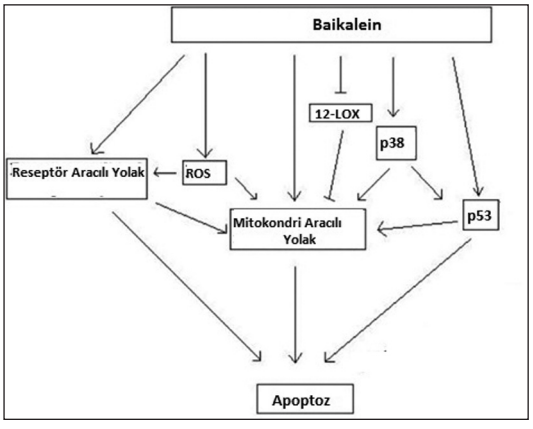
ŞEKİL 1: Hücre içi ve hücre dışı yolaklarla apoptotik yol.
İntrensek apoptotik yol, sitokrom c'nin sitoplazmaya salınması ve kaspaz-9 yoluyla aktivasyonu ile karakterizedir. Ekstrensek yol ise hasarlı veya enfeksiyona maruz kalmış hücrelerde ölüm sinyalleri ile birlikte Bid proteini ile kaspaz-8 ve 3 salınımını sağlayarak hücreyi apoptoza yönlendirmektedir.

Apoptoza direnmek, kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir süreçtir. Apoptozdan kaçınan kanser hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam eder ve bu da tümör büyüklüğünün artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle apoptoz birçok tedavi stratejisinin popüler bir hedefi olarak bildirilmiştir.[25]

BAİKALEİNİN TÜMÖR HÜCRELERİNDE APOPTOZUSU İNDÜKLEYEN MEKANİZMALARI

Baikaleinin, kanser tedavisinde apoptozu indüklemesi birçok tedavi stratejisinin temel hedefidir. İlk mekanizma Bcl-2 ailesi proteinleri ile hücrenin apoptoza eğilimini düzenlemesidir. Diğer bir mekanizma, ROS aracılığıyla apoptozu indüklemesidir. Tanımlanmış olan diğer mekanizması ise tümör baskılayıcı protein olan p53'ü yukarı regüle etmesidir. Kanser gelişiminde etkisi olan araşidonik asit izoformlarından 12-LOX üretimini inhibe etmesi ise üzerine çalışılan önemli mekanizmalarındandır (Şekil 2).

İçsel ve dışsal apoptotik yolun bileşenlerinin modüle edilmesi: Baikaleinin kanserli hücrelerde apoptozusu indükleyen mekanizmalarından ilki; doğrudan içsel ve dışsal apoptotik yolun bileşenlerini modüle etmesidir. Bcl-2 protein ailesi, içsel apoptotik yolda temel bir rol oynayan bir grup yapısal olarak ilişkili protein içermektedir. Bcl-2 protein ailesi proapoptotik üyeler ve antiapoptotik üyeler olmak üzere 2 zıt gruptan oluşmaktadır. Proapoptotik hücreler, sitokrom-c ve apoptoz indükleyici faktör salınımını artırarak apoptozu indükler. Hücrede; Bad, Bax, Bid, BclXs, Bak, Bim, Puma ve Noxa proteinleri gibi proapoptotik proteinler fazla ise hücre apoptoza yönelir. Antiapoptotik proteinlerin fazlalığı ise hücreyi apoptoza daha az yönlendirmektedir.[21] Diğer bir değişle hücrede proapoptotik, antiapoptotik Bcl-2 ailesi pro-



ŞEKİL 2: Baikaleinin muhtemel apoptozu indükleyen mekanizmaları.
Baikalein, reaktif oksijen türleri düzeyini artırarak, 12-lipoksigenaz inaktive ederek, p38 ve p53 gibi tümör baskılayıcı proteinleri uyararak farklı mekanizmalarla kanser hücrelerinde apoptozu indüklemektedir.
ROS: Radikal oksijen türleri; **12-LOX:** 12-lipoksijenaz.

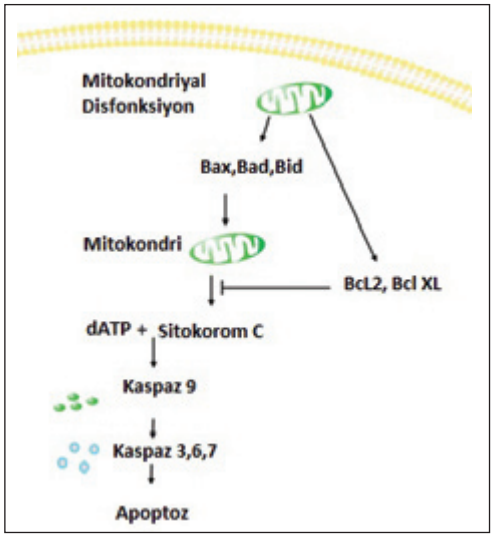
teinlerinin oranı, hücrenin apoptoza eğilimini düzenler. Baikaleinin kanserli hücreler üzerinde temel etkisi; proapoptotik ajanların seviyelerini yükseltip ve antiapoptotik proteinlerin seviyesini düşürerek apoptozu indüklemesi olarak bildirilmiştir.[26] Bax, Bak, Bid gibi proapoptotik proteinlerin artışıyla; sitokrom c ve diğer apoptojenik proteinlerin mitokondriyal membrandan sitozole salınmasını sağlayarak, kaspazların aktivasyonuna yol açar ve hedef hücrede apoptozusu başlatmaktadır (Şekil 3).[27] Kanser hücreleri normal hücrelerle karşılaştırıldığında, baikaleinin proapoptotik protein ve mRNA seviyelerinde önemli ölçüde artmış oluşu baikaleinin terapötik ajan olarak kullanabileceği düşüncelerini desteklemektedir.[28]

Literatürde farklı kanser hücreleri ile baikaleinin Bcl-2 protein ailesi üzerine etkilerini gösteren in vitro çalışmalar mevcuttur. Mesane kanseri hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada, mitokondriyal bağımlı kaspaz yolunu aktive ederek mesane kanseri hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Daha spesifik olarak, baikalein, hücre bölünmesi sırasında ilerlemeyi bloke ederek mesane kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve kaspaz-9 ve kaspaz-3'ü aktive ederek, Bcl-2 ekspresyonunu aşağı regüle ettiği ve Bax ekspresyonunu artırarak apoptozu indüklediği bildirilmiştir.[29]

Mide kanseri hücrelerinde de baikaleinin hücre bölünmesinin S fazında hücre döngüsünün durmasına neden olduğu ve SGC-7901 mide kanseri hücre hatlarında sırasıyla Bcl-2 proteinin aşağı ve Bax seviyelerinin yukarı regülasyonu ile kanserli hücreleri apoptoza yönlendirdiği tespit edilmiştir.[30]

Meme kanseri hücrelerinde yapılan çalışmada ise baicalin kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive ederek, Bcl-2 ekspresyonunu azaltmış ve hücre dışı sinyal regülasyonu ile Bax ekspresyonunu artırarak tümör hücrelerinde apoptozu indükleme üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.[31]

Apoptozisin radikal oksijen türleri aracılığıyla düzenlenmesi: ROS, anormal patolojik ve çeşitli biyokimyasal süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır.[32] ROS'un üretimine neden olabilecek pek çok faktör bulunmaktadır. Metabolik aktivitede artış, peroksizom aktivitesi, mitokondriyal disfonksiyon, enzim aktiviteleri, kanserli hücrelerde onkogen aktivite, reseptör sinyal artışı temel mekanizmalar olarak değerlendirilmektedir. ROS'un hem toksik hem de yararlı etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir. Normal hücrelerde fayda/zarar dengesi hassas bir şekilde sağlanmıştır. Düşük ve/veya orta konsantrasyonlarının hücreleri enfeksiyöz etkenlere karşı korumada, sinyal iletimlerini yönlendirmede ve mitojenik uyarılara karşı yanıtın oluşturulmasında etkili olduğu görülmüştür. ROS üretimi, kanser için cerrahi olmayan ke-



ŞEKİL 3: Bcl ailesi proteinlerinin apoptoz üzerindeki etkisi.
Bax, Bak, Bid gibi proapoptotik proteinlerin artışıyla; sitokrom c ve diğer apoptojenik proteinlerin mitokondriyal membrandan sitozole salınması sitokrom c aracılığı ile kaspazların aktivasyonuna yol açar ve hedef hücrede apoptozusu başlatmaktadır. Bcl2, Bcl XL gibi antiapoptotik proteinlerin artışı ise mitokondriden sitokrom c salınımını önleyerek apoptozu engellemektedir.

moterapi, radyoterapi gibi tüm tedavi süreçlerinde görülebilen önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.[33] Aşırı eksprese durumlarında ise ROS oksidatif stres oluşturabileceği ve mitokondriyal disfonksiyona neden olan sonuçlar gösterebileceği tespit edilmiştir.[34]

Tüm flavonoidlerde görülebileceği gibi baikalein metabolizmasına ve konsantrasyonuna bağlı olarak antioksidan veya prooksidan olarak etki gösterebilmektedir. Baikalein tarafından üretilen ROS'un, endoplazmik retikulum stresine neden olduğu, Ca^{2+} bağımlı mitokondriyal ölüm yolunu aktive ettiği ve apoptozu tetiklediği bildirilmiştir.[35,36] Baikalein ayrıca ROS aracılı otofajik hücre ölümüne neden olan BNIP3 proteini ekspresyonunu artırarak apoptozu uyardığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[37] Ek olarak; prostat kanseri hücrelerinde, baikalein ile indüklenen ROS üretimi DR5 ekspresyonunu yukarı regüle ederek ekstrinsik apoptotik yolu aktive ettiği bildirilmiştir.[38]

Mitojen aktif protein kinaz sinyal yolu: Baikaleinden etkilenerek, apoptozisi indükleyen ve proliferasyonu durduran diğer bir mekanizmanın mitojen aktif protein kinaz (MAPK) sinyal yolu olduğu düşünülmektedir. MAPK hem normal hem de kanserli proliferasyon için gerekli olan RAF, MEK ve ERK proteinlerinden oluşmaktadır. MAPK etki mekanizmaları proliferasyon, apoptoz ve hayatta kalma gibi temel hücresel süreçlerde önemli role sahiptirler.[11] Normal hücrelerde aktive edilmiş reseptörlerle oluşturulan sinyalleri nukleusa ileterek, gen ekspresyonunun aktive olmasına katkıda bulunurlar. MAPK sinyal yolakları çeşitli ekstra ve intraselüler uyaranlarca aktive edilebilmektedir. Büyüme faktörü aracılı ekstraselüler sinyaller gibi MAPK yolakları G-proteinleri aracılığı ile çalışan hormonlar ve sitokinlerden gelen sinyalleri de yanıtlarlar. Böylece hücre proliferasyonunu, apopitozu, hücre farklılaşmasını veya spesifik hücre fonksiyonlarını uyarabileceği düşünülmektedir.[39]

P38 MAPK yolu, farklı kaspazların aktivasyonu yoluyla apoptozu indüklediği ve aracılık ettiği için sıklıkla antikanser ilaçları tarafından hedef olarak gösterilmektedir. Baikaleinin, p38 MAPK yolağındaki etkisi ise fosforilasyonu artırarak mesane, akciğer ve meme kanseri hücrelerinde apoptoz gen ailesinin inhibitörünün bir üyesi olan protein seviyesini azaltması olarak belirtilmiştir.[40] Tüm bu yolaklarla birlikte artmış MAPK aktivitesi, TP53 proteinini uyarmaktadır. TP53, hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. DNA hasarlarında uyarılarak hasar proteinlerini aktive etmektedir. DNA tamir edilemeyecek kadar zarar gördüğünde ise apoptozisi uyarmaktadır. Kanserli hücrelerdeki en önemli etkisi ise hiperproliferasyona yanıt verme yeteneğidir.[27] TP53 tarafından uyarılan bir hücre yüksek bir oranda apoptoza gidebilirken; Bcl-2 gibi apoptoz inhibitörlerini yüksek oranda eksprese eden bir hücre, hücre döngüsünü durdurabilir. Hücre döngüsünün TP53 tarafından uyarılması sıklıkla geriye dönüşümsüzdür. Baikaleinin, kaspaz-9, Bcl-2'yi aşağı ve Bax ve TP53 proteinini yukarı regüle ederek, hücre döngüsünün sağlıklı bir şekilde tamamlanmasını ve stabilizasyonunu sağlamakta olduğu bildirilmiştir.[41]

İn vivo çalışmalar da baikaleinin, kolorektal kanserlerde p53 yolağına bağımlı olarak, proapoptotik ve antiapoptotik protein dengesini sağlayarak ve Akt aktivasyonu yoluyla p53'e bağlı bir şekilde apoptoza aracılık ettiğini göstermiştir.[42] Yapılan başka bir çalışmada ise göğüs kanserinde kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive ederek apoptozu indüklediği hücre dışı sinyal regüle edilmiş kinaz (ERK)/p38 MAPK yolu aracılığı ile p53 ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir.[41] Akciğer kanserinde baikaleinin hem A549 hem de SKMES-1 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak; p53 ve Bax ekspresyonunu artırarak akciğer kanseri hücrelerinin apoptozunu artırdığı bildirilmiştir.[43]

Lipooksijenaz yolu: Araşidonik asitten çeşitli metabolitlerin oluşmasıyla sonuçlanan metabolik bir süreçtir.[44] 12-LOX, 12S-LOX ve 12R-LOX olmak üzere 3 farklı enzimle yürütülmektedir. 12S-LOX enzimi başlıca keratinositler ve tümör hücrelerinde bulunur, ALOX 12 geninde kodlanır ve trombosit tipi olarak adlandırılmaktır. Diğer bir enzim olan 12R-LOX ise çoğunlukla deri hücrelerinde bulunup epidermal bariyer alanında görevlidir.[45] Trombosit tipi olan 12-LOX'un insan kanserlerinin progresyonunda rol oynadığı özellikle prostat kanseri, pankreas kan-

seri, akciğer kanserlerinde önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur. Kanser türlerinin önlenmesi için 12-LOX inhibitörü ajanların kullanımı kanser tedavisinde önemli bir hedeftir.[46]

Baikalein, 12-LOX inhibitörü olarak bilinmektedir. 12-LOX enzimini inaktive ederek, antiapoptotik protein Bcl-2 ve Mcl-1 seviyelerini düşürdüğü ve proapoptotik protein Bax seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir.[47] Fakat pankreas kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise 12-LOX'u yukarı regüle edildiği ve bu enzimlerin inhibisyonunun hücresel büyümeyi baskıladığı tespit edilmiştir.[48] Baikaleinin pankreas kanseri hücrelerinde mitokondriyal sitokrom c salınımını teşvik ettiği, Bax/Bcl-2 ekspresyonu oranını ve kaspaz-9, kaspaz-7 ve kaspaz-3'ü artırdığı bulunmuştur. Ayrıca baikaleinin insan pankreas kanseri hücresi veya AsPC-1 atimik fareler ksenogref modellerinde tümör büyümesini inhibe ettiği yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır.[49] Hepatoselüler kanserde yapılan çalışmada ise baikaleinin 12-LOX inhibisyonu ile neoplastik nodülleri azalttığı tespit edilmiştir.[50]

SONUÇ VE ÖNERİLER

S. baicalensis'in kurutulmuş kökü, geleneksel Çin tıbbında uzun yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılmaktadır. *S. baicalensis*'in en aktif bileşeni olan baikaleinin antikanser özellikleri son yıllarda üzerine çalışılan bir konu olmuştur.[1,2] Üzerine en çok çalışılan etkisi ise apoptozu indüklemesi olarak bildirilmiştir. Apoptoz sürecinin doğru işlemesi, kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir süreçtir.[18,19] Baikaleinin çalışmalarda gözlemlenen pek çok mekanizması ile farklı yolaklarda farklı protein ve maddeleri indükleyerek ve/veya stimüle ederek kanser hücrelerini apoptoza yönlendirdiği görülmüştür.[51] Diğer bir değişle kullanım amacı, kanserli hücrelerde sürecin olması gerektiği gibi ilerlemesini sağlamaktadır.[3] Baikaleinin kombine tedavilerle yapılmış çalışmalar da mevcuttur.[14,15] Kaspaz-3 aktivitelerini artıran ilaç ham maddeleriyle birlikte kullanımında sinerjik etkiye sahip olduğunu gösteren güncel çalışmalar mevcuttur.[16,17] Ek olarak; henüz net mekanizması belirlenememiş olsa da inflamasyonu azaltıcı bir etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu araştırmalar sadece kanser tedavi süreçlerinde değil kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavi süreklerinde de baikalein kullanımının yararlı olabileceği düşüncesini desteklemektedir.[52] İn vitro ve hayvan deneylerinde yapılan çalışmalar baikalein ve/veya kombine tedavilerle ile ilgili umut vadetse de konu ile ilgili insanlar üzerinde yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır. İlerleyen araştırmalarda; baikaleinin, insan vücudundaki antikanser aktivitesini daha detaylı araştırarak, farmakolojik güvenli dozları ve kullanımı ile ilgili güvenilebilir kanıtlar sağlamak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ecenur Özkul, Elvan Yılmaz Akyüz; Tasarım: Ecenur Özkul; Denetleme/Danışmanlık: Elvan Yılmaz Akyüz; Kaynak Taraması: Ecenur Özkul; Makalenin Yazımı: Ecenur Özkul; Eleştirel İnceleme: Elvan Yılmaz Akyüz.

KAYNAKLAR

1. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. Cancer Treat Rev. 2009;35(1):57-68. [Crossref] [PubMed]
2. Zhao Q, Chen XY, Martin C. Scutellaria baicalensis, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. Sci Bull (Beijing). 2016;61(18):1391-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Gao Y, Snyder SA, Smith JN, Chen YC. Anticancer properties of baicalein: a review. Med Chem Res. 2016;25(8):1515-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Mehendale S, Aung H, Wang CZ, Tong R, Foo A, Xie JT, et al. Scutellaria baicalensis and a constituent flavonoid, baicalein, attenuate ritonavir-induced gastrointestinal side-effects. J Pharm Pharmacol. 2007;59(11):1567-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Chen F, Zhuang M, Peng J, Wang X, Huang T, Li S, et al. Baicalein inhibits migration and invasion of gastric cancer cells through suppression of the TGF-β signaling pathway. Mol Med Rep. 2014;10(4):1999-2003. [Crossref] [PubMed]
6. Li HL, Zhang S, Wang Y, Liang RR, Li J, An P, et al. Baicalein induces apoptosis via a mitochondrial-dependent caspase activation pathway in T24 bladder cancer cells. Mol Med Rep. 2013;7(1):266-70. [Crossref] [PubMed]
7. Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? Mol Cancer Ther. 2003;2(6):573-80. [PubMed]
8. Mis L, Çilingir Yeltekin A. Apoptosis [Apoptosis]. BEÜ Fen Bilimleri Dergisi. 2014;3(1):102-12. [Crossref]
9. Lin MG, Liu LP, Li CY, Zhang M, Chen Y, Qin J, et al. Scutellaria extract decreases the proportion of side population cells in a myeloma cell line by down-regulating the expression of ABCG2 protein. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(12):7179-86. [Crossref] [PubMed]
10. Ye F, Wang H, Zhang L, Zou Y, Han H, Huang J. Baicalein induces human osteosarcoma cell line MG-63 apoptosis via ROS-induced BNIP3 expression. Tumour Biol. 2015;36(6):4731-40. [Crossref] [PubMed]
11. Kim DH, Hossain MA, Kang YJ, Jang JY, Lee YJ, Im E, et al. Baicalein, an active component of Scutellaria baicalensis Georgi, induces apoptosis in human colon cancer cells and prevents AOM/DSS-induced colon cancer in mice. Int J Oncol. 2013;43(5):1652-8. [Crossref] [PubMed]
12. Zheng F, Wu J, Zhao S, Luo Q, Tang Q, Yang L, et al. Baicalein increases the expression and reciprocal interplay of RUNX3 and FOXO3a through crosstalk of AMPKα and MEK/ERK1/2 signaling pathways in human non-small cell lung cancer cells. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34(1):41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Zhang HB, Lu P, Guo QY, Zhang ZH, Meng XY. Baicalein induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells through modulation of the PI3K/Akt pathway. Oncol Lett. 2013;5(2):722-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Chen CH, Huang TS, Wong CH, Hong CL, Tsai YH, Liang CC, et al. Synergistic anti-cancer effect of baicalein and silymarin on human hepatoma HepG2 Cells. Food Chem Toxicol. 2009;47(3):638-44. [Crossref] [PubMed]
15. Chen YJ, Wu CS, Shieh JJ, Wu JH, Chen HY, Chung TW, et al. Baicalein Triggers mitochondria-mediated apoptosis and enhances the antileukemic effect of vincristine in childhood acute lymphoblastic leukemia ccrf-cem cells. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:124747. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Otsuyama KI, Ma Z, Abroun S, Amin J, Shamsasenjan K, Asaoku H, et al. PPARbeta-mediated growth suppression of baicalein and dexamethasone in human myeloma cells. Leukemia. 2007;21:187-90. [Crossref] [PubMed]
17. Phan T, Nguyen VH, A'lincourt Salazar M, Wong P, Diamond DJ, Yim JH, et al. Inhibition of autophagy amplifies baicalein-induced apoptosis in human colorectal cancer. Mol Ther Oncolytics. 2020;19:1-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(7):395-417. [Crossref] [PubMed]
19. Pandita A, Singh, AK. The importance of apoptosis in growth and studying the impact of defective cells. Journal of Critical Reviews. 2020;7(1):734-9. [Link]
20. Perez-Fidalgo JA. Cell proliferation inhibitors and apoptosis promoters. EJC Suppl. 2020;15:73-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. Biomed Res Int. 2014;2014:150845. Retraction in: Biomed Res Int. 2020;2020:2451249. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35(4):495-516. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Oda E, Ohki R, Murasawa H, Nemoto J, Shibue T, Yamashita T, et al. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. Science. 2000;288(5468):1053-8. [Crossref] [PubMed]
24. Narula J, Kharbanda S, Khaw BA. Apoptosis and the heart. Chest. 1997;112(5):1358-62. [Crossref] [PubMed]
25. Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? Mol Cancer Ther. 2003;2(6):573-80. [PubMed]
26. Lin YT, Yang JS, Lin HJ, Tan TW, Tang NY, Chaing JH, et al. Baicalein induces apoptosis in SCC-4 human tongue cancer cells via a Ca2+-dependent mitochondrial pathway. In Vivo. 2007;21(6):1053-8. [PubMed]
27. Zhang Y, Song L, Cai L, Wei R, Hu H, Jin W. Effects of baicalein on apoptosis, cell cycle arrest, migration and invasion of osteosarcoma cells. Food Chem Toxicol. 2013;53:325-33. [Crossref] [PubMed]
28. Taniguchi H, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Goda AE, Konishi M, et al. Baicalein overcomes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance via two different cell-specific pathways in cancer cells but not in normal cells. Cancer Res. 2008;68(21):8918-27. [Crossref] [PubMed]
29. Li HL, Zhang S, Wang Y, Liang RR, Li J, An P, et al. Baicalein induces apoptosis via a mitochondrial-dependent caspase activation pathway in T24 bladder cancer cells. Mol Med Rep. 2013;7(1):266-70. [Crossref] [PubMed]
30. Mu J, Liu T, Jiang L, Wu X, Cao Y, Li M, et al. The Traditional Chinese medicine baicalein potently inhibits gastric cancer cells. J Cancer. 2016;7(4):453-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Zhou QM, Wang S, Zhang H, Lu YY, Wang XF, Motoo Y, et al. The combination of baicalin and baicalein enhances apoptosis via the ERK/p38 MAPK pathway in human breast cancer cells. Acta Pharmacol Sin. 2009;30(12):1648-58. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. Drug Resist Updat. 2004;7(2):97-110. [Crossref] [PubMed]
33. Wang J, Yi J. Cancer cell killing via ROS: to increase or decrease, that is the question. Cancer Biol Ther. 2008;7(12):1875-84. [Crossref] [PubMed]
34. Lee IK, Kang KA, Zhang R, Kim BJ, Kang SS, Hyun JW. Mitochondria protection of baicalein against oxidative damage via induction of manganese superoxide dismutase. Environ Toxicol Pharmacol. 2011;31(1):233-41. [Crossref] [PubMed]
35. Lee JH, Li YC, Ip SW, Hsu SC, Chang NW, Tang NY, et al. The role of Ca2+ in baicalein-induced apoptosis in human breast MDA-MB-231 cancer cells through mitochondria- and caspase-3-dependent pathway. Anticancer Res. 2008;28(3A):1701-11. [PubMed]

36. Lin YT, Yang JS, Lin HJ, Tan TW, Tang NY, Chaing JH, et al. Baicalein induces apoptosis in SCC-4 human tongue cancer cells via a Ca2+-dependent mitochondrial pathway. In Vivo. 2007;21(6):1053-8. [PubMed]
37. Ye F, Wang H, Zhang L, Zou Y, Han H, Huang J. Baicalein induces human osteosarcoma cell line MG-63 apoptosis via ROS-induced BNIP3 expression. Tumour Biol. 2015;36(6):4731-40. [Crossref] [PubMed]
38. Taniguchi H, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Goda AE, Konishi M, et al. Baicalein overcomes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance via two different cell-specific pathways in cancer cells but not in normal cells. Cancer Res. 2008;68(21):8918-27. [Crossref] [PubMed]
39. Gao J, Zhao H, Hylands PJ, Corcoran O. Secondary metabolite mapping identifies Scutellaria inhibitors of human lung cancer cells. J Pharm Biomed Anal. 2010;53(3):723-8. [Crossref] [PubMed]
40. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. Toxicol In Vitro. 2006;20(2):187-210. [Crossref] [PubMed]
41. Zhou QM, Wang S, Zhang H, Lu YY, Wang XF, Motoo Y, et al. The combination of baicalin and baicalein enhances apoptosis via the ERK/p38 MAPK pathway in human breast cancer cells. Acta Pharmacol Sin. 2009;30(12):1648-58. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Kim SJ, Kim HJ, Kim HR, Lee SH, Cho SD, Choi CS, et al. Antitumor actions of baicalein and wogonin in HT-29 human colorectal cancer cells. Mol Med Rep. 2012;6(6):1443-9. [Crossref] [PubMed]
43. Gao J, Morgan WA, Sanchez-Medina A, Corcoran O. The ethanol extract of Scutellaria baicalensis and the active compounds induce cell cycle arrest and apoptosis including upregulation of p53 and Bax in human lung cancer cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2011;254(3):221-8. [Crossref] [PubMed]
44. Powell WS, Rokach J. Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. Biochim Biophys Acta. 2015;1851(4):340-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Wisastra R, Dekker FJ. Inflammation, cancer and oxidative lipoxygenase activity are intimately linked. Cancers (Basel). 2014;6(3):1500-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Leung HWC, Yang WH, Lai MY, Lin CJ, Lee HZ. Inhibition of 12-lipoxygenase during baicalein-induced human lung nonsmall carcinoma H460 cell apoptosis. Food and Chemical Toxicology. 2007;45(3):403-11. [Crossref] [PubMed]
47. Tong WG, Ding XZ, Adrian TE. The mechanisms of lipoxygenase inhibitor-induced apoptosis in human breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2002;296(4):942-8. [Crossref] [PubMed]
48. Ding XZ, Kuszynski CA, El-Metwally TH, Adrian TE. Lipoxygenase inhibition induced apoptosis, morphological changes, and carbonic anhydrase expression in human pancreatic cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 1999;266(2):392-9. [Crossref] [PubMed]
49. Tong WG, Ding XZ, Witt RC, Adrian TE. Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway. Mol Cancer Ther. 2002;1(11):929-35. [PubMed]
50. Xu XM, Yuan GJ, Deng JJ, Guo HT, Xiang M, Yang F, et al. Inhibition of 12-lipoxygenase reduces proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11(2):193-202. [Crossref] [PubMed]
51. Ping Z, Jun X, Yan W, Jun Z. Anti-cancer properties of specific Chinese herbal medicines for hepatocellular carcinoma treatment. Eur J Integr Med. 2020:101215. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Wang CZ, Zhang CF, Luo Y, Yao H, Yu C, Chen L, et al. Baicalein, an enteric microbial metabolite, suppresses gut inflammation and cancer progression in ApcMin/+ mice. Clin Transl Oncol. 2020;22(7):1013-22. [Crossref] [PubMed]