

# Sağlık ve hastalıkta hidrokstirozolün rolü

## The role of hydroxytyrosol in health and disease

Berrin TUĞRUL,<sup>1</sup> Latife Merve OKTAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa;

<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji Programı, Manisa

Hidroksitirozol zeytin meyvesinde, yağında ve yapraklarında bulunan, oleuropein'nin hidrolizi ile açığa çıkan fenolik bir bileşiktir. Son yıllarda hidrokstirozol ile ilgili yapılan çalışmalar güçlü antioksidan ve antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Çeşitli kanser hücre hatlarıyla yapılmış *in vitro* çalışmalar ve hayvanlar üzerinde yapılmış *in vivo* deneylerle antioksidan, antienflamatuvar, antiproliferatif ve proapoptotik etkisine yönelik güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Ayrıca antitümöral olarak anjiyogenezin önlenmesinde rolü olduğu da belirtilmektedir. Kemik yapımı ve korunmasında teşvik edici etkileri de söz konusudur. Hidrokstirozolün pozitif etkilerini hangi moleküler mekanizmalar ve hücresel yollar üzerinden gösterdiğinin ortaya konması ile kanser, kalp-damar ve enflamasyonla ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik yeni stratejiler geliştirmek mümkün olacaktır. Bu yazıda, hidrokstirozolün antioksidan, antikanser, antienflamatuvar rolü ve osteoporoz semptomlarının engellenmesi ile ilgili yapılmış çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara yer verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Antienflamatuvar; antikanser; antioksidan; antiproliferatif; hidrokstirozol; proapoptotik.

Hydroxytyrosol is a phenolic compound released from the hydrolysis of oleuropein and is present in olive oil, leaf and fruit. Recently, studies on hydroxytyrosol have revealed its strong antioxidant and antiinflammatory effects. *In vitro* studies conducted in various cancer cell lines and *in vivo* assays carried out on animals reported strong evidences for its antiinflammatory, antiproliferative and proapoptotic influences. In addition, in cancer it is believed to have inhibitory effects during angiogenesis. Its modulatory role on bone formation and prevention of bone loss has been the attraction of some studies. If the molecular mechanisms and cellular pathways of hydroxytyrosol are elucidated, it will be possible to plan new strategies targeting various disease involved with cancer, inflammatory and cardio-vascular pathologies. In this review, various *in vitro* and *in vivo* studies investigating the antioxidant, anticancer, antiinflammatory role of hydroxytyrosol and its inhibitory effects in osteoporosis are discussed.

**Key words:** Antiinflammatory; anticancer; antioxidant; antiproliferative; hydroxytyrosol; proapoptotic.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar Akdeniz diyetinin faydalarının zeytin ağacından elde edilen zeytin meyvesi ve zeytin yağından kaynaklandığını göstermektedir.<sup>[1]</sup> Zeytin yağında bulunan bileşikler majör ve minör bileşenler olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>[2]</sup> Minör bileşenler grubuna dahil edilen fenolik bileşiklerin özellikle kalp-damar hastalıkları, metabolik sendromlar ve enflamasyonda ya-

rarlı etkilerine yönelik son on yılda yapılan çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Etki mekanizmaları güçlü antioksidan ve antienflamatuvar özelliklerine dayanmaktadır. Onkoloji alanında elde edilen bulgular özellikle hidrokstirozol ve oleuropeinin potansiyel polifenoller ve güçlü antioksidanlar olduklarını göstermektedir. İlaçlara karşı önleyici, hücreye özgü sitotoksik ve apoptotik özellikleri ile

İletişim (Correspondence): Dr. Berrin TUĞRUL. Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Turkey. Tel: +90 - 236 - 201 32 80 e-posta (e-mail): berrin.tugrul@yahoo.com

hidrokstirozolün antikanser etkili olduğu hem *in vitro* hem de *in vivo* birçok çalışma ile kanıtlanmıştır.<sup>[1]</sup>

Zeytinlerin olgunlaşması, zeytin yağının depolanması ve sofralık zeytinlerin hazırlanması sırasında oleuropein'nin hidrolizi ile hidrokstirozol ve elenolik asit oluşur.<sup>[2]</sup>

Bu yazıda, hidrokstirozolün antioksidan, anti-kanser, antienflamatuvar etkilerinin yanısıra osteoporoz semptomlarının önlenmesine yönelik yapılmış çalışmalara yer verilerek bu biyolojik rollerine ilişkin olası etki mekanizmalarının açıklanması amaçlanmıştır.

### Antioksidan Etki

Oksidatif stres, hücrel redoks dengesinin bozulmasına sebep olan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların eksikliğiyle birlikte reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) aşırı üretimi şeklinde ifade edilir. Fazla ROS hücrel lipidlere, proteinelere ya da DNA'ya normal fonksiyonlarını bozarak zarar verebilir. ROS'nin birkaç genin ekspresyonu ve sinyal transdüksiyon yolları üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Birçok oksidatif stres sinyalinin gen transkripsiyonunu değiştiren protein kinaz yollarını aktive ettiği iyi bilinmektedir.<sup>[4]</sup> ROS tarafından mitojenle aktive olan protein kinaz/aktive edici protein-1'in (MAPK/AP-1) aktivasyonu hücre çoğalması ve apoptozis üzerinde direkt etkiye sahiptir.<sup>[3]</sup> MAPK'lar çoğalma, farklılaşma, stres adaptasyonu ve apoptozisin düzenlenmesine katılan çok sayıda serin/treonin kinazı kapsar. MAPK'lar hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 kinazlar olmak üzere yapısal olarak farklı üç alt sınıfa ayrılır. MAPK'ların aktivasyonu MAPKKK'dan MAPKK, oradan MAPK'ya kaskad kinaz reaksiyonlarını kapsar.<sup>[4]</sup>

Oksidatif strese bağlı aşırı ROS oluşumu yaşlanma süreciyle birlikte kanser, kardiyovasküler ve nörodejenaratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.<sup>[3]</sup> Hidrokstirozolün canlılarda normal metabolizma sırasında gerçekleşen reaksiyonlardan türeyen ROS oluşumunu azalttığı belirtilmektedir.<sup>[5]</sup>

HT'nin hücreler üzerindeki antioksidan etkilerine yönelik yapılmış çeşitli moleküler biyolojik çalışmalarla onun etki mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır. HT moleküller arası hidrojen bağları oluşturarak ve böylece serbest oksijenin başka moleküllerle bağlantı kurmasına engel olarak serbest radikalleri stabilize etmektedir.<sup>[6]</sup>

Antioksidan etkiye yönelik *in vivo* bir çalışmada hiperlipemik farelerde HT uygulamasının kan lipid profilini, antioksidan durumunu iyileştirdiği ve atherosklerotik lezyon büyüklüğünü küçülttüğü gözlenmiştir.<sup>[7]</sup>

Goya ve ark. insan hepatoma hücreleri (HepG2) üzerinde yaptıkları *in vitro* çalışmada hidrokstirozolün tert-bütildihidroksiperoksit indüklü oksidatif strese karşı hücrelerin antioksidan defans sistemlerini pozitif olarak etkilediği gösterilmiştir.<sup>[8]</sup>

### Antikanser Etki

Diyetlerden sağlanan antioksidan bileşikler; DNA hasarını, lipid peroksidasyonunu, üretilen ROS miktarını en aza indirerek kanser riskini azaltır. Hidrokstirozolün sitotoksik ve apoptotik etkileri; promiyelositik lösemi, akut monositik lösemi, karaciğer karsinomu, kolon adenokarsinomu, melanoma, prostat ve meme kanseri üzerinde çalışılmıştır.

Hücre siklusunun ilerlemesi spesifik kontrol adımlarında ( $G_0/G_1$ ,  $G_1/S$ ,  $S/G_2$ ,  $G_2/M$ ) siklin bağımlı protein kinazların (CDK) aktivasyonu ve inaktivasyonu ile düzenlenir. Siklin bağımlı kinazların farklı siklinlere bağlanarak aktive olması ile döngüde ilerleme sağlanır. CDK inhibitörlerinin (CDKi) bağlanmasıyla CDK inaktive edilir. CDKi'ler p21 (WAF1/Cip1), p27 (Kip1), p57 (Kip2), p15 (INK4B), p16 (INK4A), p18 (INK4C) ve p19 (INK4D)'dur. Bazı kanser türleri hücre siklus kontrolünün düzenlenmesindeki bozukluklarla ortaya çıkmaktadır. İnsan promiyelositik lösemi hücrelerine (HL60) 50-100  $\mu$ M hidrokstirozol uygulanması hücre döngüsünü  $G_0/G_1$  fazında durdurmuştur. p21<sup>WAF1/Cip1</sup> ile p27<sup>Kip1</sup> mRNA ve protein seviyesinin artışına bağlı olarak siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6) seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. *In vivo* şartlarda p21<sup>WAF1/Cip1</sup>, p53 bağımlı olarak aktive edilir. HL60 hücrelerinde p53 delesyonlu

olduğu için p21<sup>WAF1/Cip1</sup> ekspresyonunun artışının hidrokstirozol etkisiyle olduğunu göstermektedir.<sup>[9]</sup> Bu çalışmadan elde edilen sonuç HT'nin kanserli hücre proliferasyonunu engellemede hangi proteinler üzerinden etkisini gösterebileceğine dair önemli bir bulgudur.

P38 büyüme, farklılaşma, apoptozis ve enflamasyon yanıtı gibi çeşitli hücre sel süreçleri düzenleyen bir MAPK ailesi alt üyesidir. p38 MAPK'lar sitokin reseptörleri tarafından düzenlenir. Corona ve ark. yaptıkları çalışmada, hidrokstirozolün Caco-2 kolon kanser hücrelerinde çoğalmayı inhibe ettiği ve G<sub>2</sub>/M fazında hücre döngüsünü durdurduğu belirtilmiştir. Bu etki p38'in inhibisyonunun ardından bir transkripsiyon faktörü olan CREB (cyclic adenosine mono phosphate response element-binding protein)'in inhibe olması ve böylece COX-2 (siklooksijenaz-2) ekspresyonunun down-regülasyonu ile gerçekleşmektedir. Hücre içerisinde araşidonik asitten prostaglandin oluşumunu sağlayan ve enflamasyon sırasında ekspresyonu artan COX-2 kolorektal kanser hücrelerinde overekspresedir. Overekspresyonun hücre canlılığını, büyümesini, göçünü, invazyonu ve anjiyogenezi teşvik etmesi ile kolorektal neoplazi arasında güçlü bir ilişki vardır.<sup>[10]</sup> Hücre çoğalmasının engellenmesi aynı zamanda hidrokstirozolün MAPK ailesinden hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2 fosforilasyonunu inhibe etmesi ve siklin D1 ekspresyonunu baskılaması ile de gerçekleşmektedir.<sup>[11]</sup>

Kolon kanseri hücreleri (HT29) ile yapılan bir çalışma hidrokstirozolün anti-apoptotik protein Bcl-2'nin ekspresyonunu azaltarak ve proapoptotik proteinler olan Bad, Bak ve Bix'in ekspresyonlarını artırarak mitokondrial yolak aracılığıyla apoptozise yol açtığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada hidrokstirozolün kolon kanser hücrelerinde apoptozis ile ilişkili çeşitli yollarda anahtar rol oynayan serin/treonin protein fosfataz (PP2A)'yı aktive ederek ve endoplazmik retikulum stresi yanıtını teşvik ederek apoptozise neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[12]</sup>

Yaygın insan kanserlerinin önemli bir bölümünü oluşturan kolon kanserinde, yağ asitlerinin yeni (*de novo*) sentezinde terminal adımları katalizleyen anahtar anabolik enzim olan yağ asidi sentez

(FAS) yüksek seviyelerde ekspresedir. FAS aşırı ekspresyonu kolon kanserinde büyüme ve patogeneze önemli bir rol oynamaktadır. Hidrokstirozol SW620 insan kolon kanseri hücrelerinde FAS ekspresyonunu baskılayarak antiproliferatif etki göstermekte ve bu hücrelerde apoptozisi indükleyerek S fazında hücre siklusunun durmasına yol açmaktadır.<sup>[13]</sup>

Farklı türde kanser hücre hatları üzerinde yapılmış *in vitro* çalışmalarda HT'nin oksidatif DNA hasarına karşı hücreleri koruduğu ve *in vivo* karsinogenez adımlarının başlamasını önleyebileceği belirtilmektedir.

Hidrokstirozolün normal meme hücrelerinde (MCF10A) hücre içi ROS seviyesini azalttığı, normal ve kanserli meme hücrelerinde (MCF10A, MCF-7, MDA-MB-231),<sup>[14]</sup> promiyelositik lösemi (HL60) ve insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) oksidatif DNA hasarını önlediği bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Ayrıca diğer zeytin yağı fenollerinin DNA hasarı üzerindeki etkisinin araştırılmasında hidrokstirozolün tek başına kullanımının fenollerin kompleks karışımlarına göre daha etkili olduğu da belirtilmektedir.<sup>[15]</sup>

Hidrokstirozolün apoptozisi teşvik ettiği ve hücre çoğalmasını durdurduğu meme kanseri hücreleri (MCF-7) ile yapılan bir çalışmada hücrelerin G<sub>1</sub> fazından S fazına geçişini engellediği ve G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazında hücre sayısının arttığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Aynı hücre hattında yapılan başka bir çalışmada hidrokstirozol etkisiyle peptidyl-prolyl cis-trans izomeraz 1 (Pin1) ekspresyonunun baskılanması ve G1 fazının anahtar proteini olan siklin D1 seviyesindeki azalma ile hücre döngüsünü durdurduğu ortaya konulmuştur.<sup>[17]</sup>

Sprague–Dawley sıçanlarının meme tümör gelişimi ile ilgili *in vivo* çalışmada HT'nin p14<sup>ARF</sup> ve p16<sup>INK4A</sup> izoformlarını kodlayan Cdkn2a'yı down-modüle ettiği ve bu yolla tümör hücrelerini G<sub>1</sub> fazında durdurduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada bu fenolik bileşenin c-Jun ve JunB onkogenlerini downregüle ederek hücre döngüsünü G<sub>2</sub>/M fazında durdurarak hücre çoğalmasını engelliyor olabileceği belirtilmektedir.<sup>[18]</sup>

Farklı kanser hücre hatlarıyla yapılmış yukarıda

belirtilen çalışmalardan elde edilen bilgilere göre hidrokstirozol, farklı tümör baskılayıcılar (p14<sup>ARF</sup>, p16<sup>INK4A</sup>) ve onkogenleri kontrol ederek de antiproliferatif etkisini gösteriyor gibi görünmektedir. Bu bilgilerin ışığında ve daha ileri çalışmalarla hücre siklusunun kontrolünde HT'nin moleküler etki mekanizmasını hangi yolak üzerinden gösterdiğini açıklamak mümkün olacaktır.

Sprague–Dawley sıçanlarının meme tümör gelişimini ve hücre çoğalmasını HT'nin durdurduğu gösterilen *in vivo* çalışmada; hücre çoğalması, apoptozis ve Wnt sinyal yolağı ile ilişkili birkaç genin ekspresyonunun değiştiği de belirtilmektedir. Wnt yolağını antogonistik etkileyen Sfrp4 (secreted frizzled-related protein 4)'ün ekspresyonu artırmıştır. Sfrp4, Wnt7a'ya bağlanarak onun aktivasyonunu engeller ve böylece hücre çoğalmasını aktive eden genlerin ekspresyonu downregüle olur. HT'nin p53 ile indüklenen apoptotik yolda iş gören Cabcl ekspresyonunu ve kaspaz bağımlı apoptotik yolu teşvik eden Il6st'nin ekspresyonunu artırarak apoptozise yol açabileceği düşünülmektedir. Hidrokstirozolün koşullara bağılı olarak proapoptotik ya da antiapoptotik etki gösterebilen bir proteini kodlayan Ier3'ün mRNA ekspresyonunu downregüle ettiği de bulunmuştur.<sup>[18]</sup>

ER-negatif (östrojen reseptör negatif) meme kanseri hücreleri GPER (G-protein-coupled receptor)'e östrojen bağlanması ile aktive olabilir. Uyarılmış GPER, hızlı fakat sürekli olmayan şekilde ERK1/2 sinyal yolağının aktivasyonunu tetikler. Chimento ve ark. ER-negatif meme kanseri hücreleri (SKBR3) ile yaptıkları çalışmalarında hidrokstirozol ve oleuropein (OL)'in GPER'ye bağlanarak onu aktive ettiğini ve bunun SKBR3 hücrelerinde apoptozise neden olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada HT ve OL'nin hücre döngüsünün negatif düzenleyicileri olan p21 ve p53'ün upregülasyonuna ve siklin D1 ekspresyonunun azalmasına neden olarak G1 bağımlı SKBR3 çoğalmasına engel olduğu bulunmuştur.<sup>[19]</sup>

Hepatoselüler karsinom gelişiminde hücre çoğalması, apoptozis, invazyon, anjiyogenez, metastaz ve kemorezistans süreçlerine katılan nükleer faktör kapp beta (NF-κβ), PI3K/AKT sinyal ileti yolağının downstream bileşenlerinden biridir.

Zhao ve ark. hepatoselüler karsinom hücrelerinde hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak yaptıkları bir çalışmada; HT'nin, AKT fosforilasyonunu inhibe ederek aktivasyonunu baskıladığı, böylece AKT aracılı NF-κβ aktivasyonunu engelleyerek NF-κβ ilişkili bazı gen ürünlerinin (c-myc, cyclinD1, Bcl-2, Bcl-xL, COX-2 ve VEGF) downregülasyonuna neden olduğu bulunmuştur.<sup>[20]</sup>

Kanser gelişiminde, tümör hücrelerinin oksijen ve besin sağlamak için, var olan damarlardan yeni kılcal damar oluşumunu uyarmasını ifade eden anjiyogenez kritik bir aşamadır. Bu yeni damar oluşumu endotelial hücrelerin (EC) uyarılması, göçü, çoğalması ve morfolojik olarak farklılaşmasını içeren bir seri aşama ile gerçekleşir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), EC reseptörleri olan VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'ye yüksek afinite ile bağlanan özgül EC mitojenidir. VEGF'nin VEGFR-2'ye bağlanması, endotelial hücrelerin göçü, çoğalması ve yaşaması için gerekli olan hücre içi VEGFR-2 tirozin kinaz faaliyetini aktive eder. Lamy ve ark. yaptıkları bir çalışmada hidrokstirozol, taksifolin ve oleik asidin konsantrasyona bağımlı olarak çok etkili potansiyel bir anjiyogenez inhibitörleri olduklarını bulmuşlardır. Bu etkiyi VEGFR-2'nin özgül otofosforilasyon bölgelerini (Tyr951, Tyr1059, Tyr1175 ve Tyr1214) inhibe ederek endotelial hücre sinyal iletilsinin engellemesi ile göstermektedirler.<sup>[21]</sup>

Kolanjiokarsinom (CCA) tümör hücreleri TFK-1 ve KMBC ile safra kesesi kanseri hücrelerinde (GBS-SD) 75 µM HT'nin antiproliferatif ve proapoptotik etkiye sahip olduğu ve sıçanlar üzerindeki *in vivo* denemelerde 250 ve 500 mg/kg/gün HT uygulamasının CCA tümör hücrelerinde hücre siklusundan kaçışı ve apoptozisi indüklediği de belirtilmektedir.<sup>[22]</sup>

### Antienflamatuvar Etki

Kronik enflamasyon pek çok hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. Nükleer faktör kapp beta (NF-κβ) pro-inflamator sinyal yolağında inflamator genlerin ekspresyonlarını aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür.<sup>[23]</sup>

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimleri enflamatuvar



cevabın mediyatörüdürler. Bu enzimlerin promotör bölgeleri NF- $\kappa$ B, STAT-1 $\alpha$  ve IRF-1 transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı korunmuş diziler içerir. Bu transkripsiyon faktörleri intraselüler redoks durumlarına bağımlı olarak ilgili genlerin transkripsiyonlarını aktive eder. ROS oluşumuna yol açan lipopolisakarit (LPS) ile uyarılmış J774 murin (kemirgen) makrofajlarında hidrokstirozolün NF- $\kappa$ B, STAT-1 $\alpha$  ve IRF-1 aktivasyonunu önlediği,<sup>[24]</sup> LPS ile indüklenmiş insan monositik (THP-1) hücrelerinde<sup>[25]</sup> iNOS ve COX-2 gen ekspresyonlarını down-regüle ettiği belirtilmiştir. HT enflamasyonunun kontrolünde potansiyel bir non-toksik ajan olarak anahtar bir rol oynuyor olabilir.

### Osteoporoz

Kemik dokusunun oluşumu ve korunması osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki denge ile sağlanır. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması osteoporoz gibi kemik metabolik hastalıklarına yol açar. Yumurtalıkları çıkarılmış MC3T3-E1 fare osteoblastik hücre hattında oleuropein ve hidrokstirozolün kemik oluşumu ve korunmasında kritik etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir.<sup>[26]</sup> HT doza bağımlı olarak kalsiyum birikmesini teşvik edici ve çok çekirdekli osteoklast oluşumunu önleyici etkileri sebebiyle osteoporoz semptomlarının tedavisinde etkili bir çözüm olarak kullanılabilir.<sup>[6]</sup> Kemik oluşumu ve korunmasında HT'nin moleküler biyolojik etki mekanizmasını ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sonuç

Hidrokstirozol, çeşitli normal hücre hatlarında serbest radikalleri stabilize etme, atherosklerotik lezyon büyüklüğünü küçültme etkisine ve oksidatif strese karşı antioksidan etkiye sahiptir.

Hidrokstirozol, çeşitli kanser hücre hatlarından ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, antiproliferatif, proapoptotik etki ile tümöral gelişimi baskılamaktadır. Antiproliferatif etkisini hücre siklusunun kontrolünde rol oynayan CDKi'ler üzerinden etki ederek gösteriyor olabilir. Bazı çalışmalarda da antiproliferatif etkisini ERK1/2 fosforilasyonunu inhibe ederek ve siklin D1 ekspresyonunu baskılayarak gösterdiği belirtilmektedir. Farklı kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalar

değerlendirildiğinde, siklin D1 ekspresyonunun azalmasına etki edecek yollar üzerinden antiproliferatif etkisini gösterdiği dikkati çekmektedir. Aynı zamanda kanser hücre hatlarında apoptozu indükleyerek hücre siklusunun durmasına yol açmaktadır. Ayrıca onkogenler ve tümör baskılayıcıları kontrol ederek de antiproliferatif özellik gösterdiğine dair bulgular da mevcuttur.

Hidrokstirozolün apoptotik etkisini meme kanser hücre hatlarında GPER aktivasyonu ile, hepatosellüler karsinomda NF- $\kappa$ B aktivasyonunu engelleme ile gösterdiği belirtilmektedir. Çalışmalar, farklı kanser tiplerinde, farklı yollarda iş gören farklı proteinler üzerinden apoptotik etkisinin olabileceğini gösteriyor. Mekanizmanın açıklanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanserin gelişmesinde kritik bir öneme sahip anjiyogenez aşamasında, hidrokstirozolün etkisini endotelial hücre sinyal iletimini engelleyerek gösterdiğini destekleyen bulgular söz konusudur. Pek çok hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynayan enflamasyonun baskılanmasında, HT non-toksik bir ajan olarak da nitelendirilebilir. Kemik yapımı ve korunmasında kalsiyum birikmesini teşvik edici ve osteoklast oluşumunu engelleme etkisi ile de osteoporoz tedavisinde bir umut vaat etmektedir.

Hidrokstirozol oksidatif strese karşı koruyucu ve antiinflamatuvar etkisi ile pek çok hastalığın önlenmesine yardımcı olabilir. Kanser gelişiminin engellenmesinde antiproliferatif ve apoptotik etkileri açısından yapılacak *in vivo* ve etkisini hangi hücresel yollar üzerinden gösterdiğini ortaya koyacak moleküler biyolojik yeni çalışmalardan elde edilecek bulgular, tedaviye yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Nan JN, Ververis K, Bollu S, Rodd AL, Swarup O, Karagiannis TC. Biological effects of the olive polyphenol, hydroxytyrosol: An extra view from genome-wide transcriptome analysis. *Hell J Nucl Med* 2014;17 Suppl 1:62-9.
2. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutr Rev* 2010;68(4):191-206. [CrossRef](#)
3. Napolitano A, De Lucia M, Panzella L, d'Ischia M.

- The Chemistry of Tyrosol and Hydroxytyrosol: Implications for Oxidative Stress. In: Preedy VR, Watson RR, editors. *Olive and Olive Oil In Health and Disease Prevention*. 1st ed. Academic Press is an imprint of Elsevier; 2010. p. 1225-32.
4. Ma Q. Transcriptional responses to oxidative stress: pathological and toxicological implications. *Pharmacol Ther* 2010;125(3):376-93. [CrossRef](#)
  5. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247(1):60-4. [CrossRef](#)
  6. Fernández-Bolaños JG, López Ó, López-García M, Marset A. Biological Properties of Hydroxytyrosol and Its Derivatives. In: Dimitrios B, editor. *Olive Oil – Constituents, Quality, Health Properties and Bioconversions*. Intech; 2012. p. 375-96.
  7. González-Santiago M, Martín-Bautista E, Carrero JJ, Fonollá J, Baró L, Bartolomé MV, et al. One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development. *Atherosclerosis* 2006;188(1):35-42. [CrossRef](#)
  8. Goya L, Mateos R, Bravo L. Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells. Protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide. *Eur J Nutr* 2007;46(2):70-8. [CrossRef](#)
  9. Fabiani R, Rosignoli P, De Bartolomeo A, Fuccelli R, Morozzi G. Inhibition of cell cycle progression by hydroxytyrosol is associated with upregulation of cyclin-dependent protein kinase inhibitors p21(WAF1/Cip1) and p27(Kip1) and with induction of differentiation in HL60 cells. *J Nutr* 2008;138(1):42-8.
  10. Corona G, Deiana M, Incani A, Vauzour D, Dessi MA, Spencer JP. Inhibition of p38/CREB phosphorylation and COX-2 expression by olive oil polyphenols underlies their anti-proliferative effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(3):606-11. [CrossRef](#)
  11. Corona G, Deiana M, Incani A, Vauzour D, Dessi MA, Spencer JP. Hydroxytyrosol inhibits the proliferation of human colon adenocarcinoma cells through inhibition of ERK1/2 and cyclin D1. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(7):897-903. [CrossRef](#)
  12. Guichard C, Pedruzzi E, Fay M, Marie JC, Braut-Boucher F, Daniel F, et al. Dihydroxyphenylethanol induces apoptosis by activating serine/threonine protein phosphatase PP2A and promotes the endoplasmic reticulum stress response in human colon carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2006;27(9):1812-27. [CrossRef](#)
  13. Notarnicola M, Pisanti S, Tutino V, Bocale D, Rotelli MT, Gentile A, et al. Effects of olive oil polyphenols on fatty acid synthase gene expression and activity in human colorectal cancer cells. *Genes Nutr* 2011;6(1):63-9.
  14. Warleta F, Quesada CS, Campos M, Allouche Y, Beltrán G, Gaforio JJ. Hydroxytyrosol protects against oxidative DNA damage in human breast cells. *Nutrients* 2011;3(10):839-57. [CrossRef](#)
  15. Fabiani R, Rosignoli P, De Bartolomeo A, Fuccelli R, Servili M, Montedoro GF, et al. Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *J Nutr* 2008;138(8):1411-6.
  16. Han J, Talorete TP, Yamada P, Isoda H. Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology* 2009;59(1):45-53. [CrossRef](#)
  17. Bouallagui Z, Han J, Isoda H, Sayadi S. Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2011;49(1):179-84. [CrossRef](#)
  18. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa C, Camacho-Corencia P, Sanchez-Rovira P, Vera-Ramirez L, et al. Hydroxytyrosol inhibits growth and cell proliferation and promotes high expression of sfrp4 in rat mammary tumours. *Mol Nutr Food Res* 2011;55 Suppl 1:S117-26. [CrossRef](#)
  19. Chimento A, Casaburi I, Rosano C, Avena P, De Luca A, Campana C, et al. Oleuropein and hydroxytyrosol activate GPER/ GPR30-dependent pathways leading to apoptosis of ER-negative SKBR3 breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2014;58(3):478-89. [CrossRef](#)
  20. Zhao B, Ma Y, Xu Z, Wang J, Wang F, Wang D, et al. Hydroxytyrosol, a natural molecule from olive oil, suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells via inactivating AKT and nuclear factor-kappa B pathways. *Cancer Lett* 2014;347(1):79-87. [CrossRef](#)
  21. Lamy S, Ouanouki A, Béliveau R, Desrosiers RR. Olive oil compounds inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 phosphorylation. *Exp Cell Res* 2014;322(1):89-98. [CrossRef](#)
  22. Li S, Han Z, Ma Y, Song R, Pei T, Zheng T, et al. Hydroxytyrosol inhibits cholangiocarcinoma tumor growth: an in vivo and in vitro study. *Oncol Rep* 2014;31(1):145-52.
  23. Killeen MJ, Linder M, Pontoniere P, Crea R. NF- $\kappa$ B signaling and chronic inflammatory diseases: exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2014;19(4):373-8.
  24. Maiuri MC, De Stefano D, Di Meglio P, Irace C, Savarese M, Sacchi R, et al. Hydroxytyrosol, a phenolic compound from virgin olive oil, prevents macrophage activation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*

- 2005;371(6):457-65. [CrossRef](#)
25. Zhang X, Cao J, Zhong L. Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009;379(6):581-6. [CrossRef](#)
26. Hagiwara K, Goto T, Araki M, Miyazaki H, Hagiwara H. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. *Eur J Pharmacol* 2011;662(1-3):78-84. [CrossRef](#)