

## Berberin ve Evodiaminin Kolorektal Kanser Üzerine Etkisi

### *Effect of Berberine and Evodiamine on Colorectal Cancer*

Zeynep Kalaycı<sup>1</sup>, Gamze Akbulut<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 28.06.2022 • Kabul tarihi/Accepted: 05.01.2023

#### ÖZET

Kanser, tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler olmasına rağmen, dünya genelindeki ölümlerin ikinci nedenidir. Dünya genelinde en yaygın üçüncü kanser olan kolorektal kanserlerin görülme sıklığı, 50 yaşın altındaki bireylerde artış göstermektedir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kolon kanserinin prognozu hala kötü seyretmektedir. Son yıllarda kolorektal kanser prevalansının artması; birçok yeni, etkili ve umut vadeden bileşikler keşfetmeye yönelmiştir. Bitkisel nutrasötikler; zararsız yapıları, tedavi direncini önlemek için çok yönlü yetenekleri, kanser tedavilerinin zararlı yan etkilerini iyileştirici potansiyelleri, düşük maliyetleri, kullanım kolaylıklarından dolayı son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir. Bu nutrasötiklerden olan berberin ve evodiamin, sağlık üzerine önemli etkileri olan iki alkaloid türüdür. Bu bileşikler antikarsinogen etkisini genel olarak; hücrelerin büyümesini ve hayatta kalmasını kontrol etme, apoptozu indüklemeye, migrasyonu engelleme, hücre siklusunu kontrol etme, kanserle ilişkili birçok genin ekspresyonunu aşağı yönlü modüle etme, kanserle ilişkili birçok yolağı etkileme ve otofajiyi destekleme üzerinden göstermektedir. Berberin ve evodiaminin kolon kanseri üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

*Anahtar kelimeler: Berberin, evodiamin, kolorektal kanser*

#### ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death worldwide, despite significant advances in its diagnosis and treatment. The incidence of colorectal cancer, which is the third most common cancer worldwide, increases in individuals under the age of 50 years. Despite advances in diagnosis and treatment methods, the prognosis of colon cancer still remains poor. Increasing prevalence of colorectal cancer in recent years; has led to the discovery of many new, effective and promising compounds. Herbal nutraceuticals; It has become the focus of attention in recent years due to its harmless structures, versatile abilities to prevent treatment resistance, potential to heal harmful side effects of cancer treatments, low costs, and ease of use. Berberine and evodiamine, which are among these nutraceuticals, are two types of alkaloids with important health effects. These compounds generally have anticarcinogenic effect; it shows through controlling the growth and survival of cells, inducing apoptosis, inhibiting migration, controlling the cell cycle, down-modulating the expression of many cancer-associated genes, influencing many cancer-associated pathways, and promoting autophagy. Studies on the effects of berberine and evodiamine on colon cancer are limited and more studies are needed.

*Keywords: Berberine, evodiamine, colorectal cancer*

1. **İletişim/Correspondence:** Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, Türkiye  
E-posta: zeynep.kalayci@antalya.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0002-9148-4164>

2. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-0197-1573>

## GİRİŞ

Kanser, tanısı ve tedavideki önemli gelişmelere rağmen, dünya çapında ölümlerin ikinci nedenidir (1). Dünya genelinde 2018 yılında 18 milyon kişi kanserden dolayı hayatını kaybetmiştir. Bu duruma neden olan en büyük etkenin; kanser hastalarının, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilere karşı gösterdiği direnç olduğu belirtilmektedir (2).

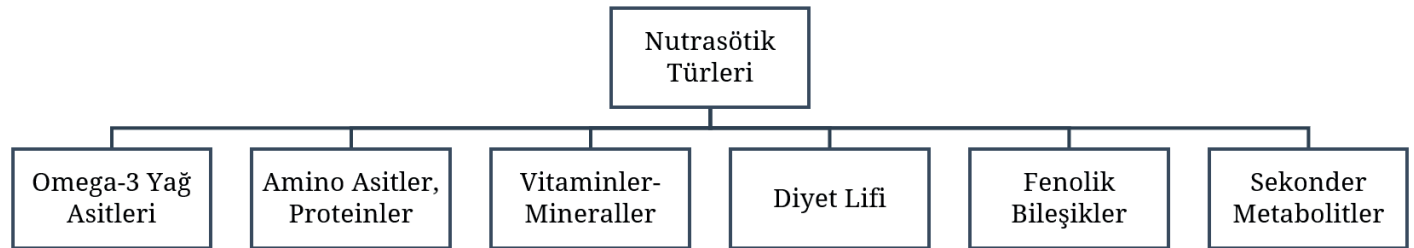
Tümör hücreleri, kanser tedavilerinin sitotoksik etkilerinden kurtulmak için genetik, epigenetik, proteomik ve metabolik seviyelerde birçok modifikasyona uğramaktadır. Bunun sonucunda; DNA hasarı, pro-apoptotik ve apoptotik proteinlerin oranında değişim, tümör heterojenitesi meydana gelmektedir. Bu nedenle, ilaç direncinin üstesinden gelebilmek için kanser tedavileriyle birlikte kemosenstizerlerin de uygulanması zorunlu hale gelmiştir (3).

Kolorektal kanserler dünya genelinde en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür ve özellikle 50 yaşın altındaki bireylerde artış göstermektedir (1). Türkiye’de 2018 yılında kanser nedeni ile 116.710 birey hayatını kaybetmiş ve 20.031’i (%9.5) kolon kanseri olmak üzere toplam 210.537 yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Türkiye’de de kolon kanseri, kanser nedeni ölüm ve görülme sıklığı açısından üçüncü sırada yer almaktadır (4). Kolon kanserinin yaygın tedavileri arasında cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve moleküler hedefli tedavi yer almaktadır. Tanı ve tedavideki önemli gelişmelere rağmen, prognozu hala kötü seyretmektedir (5).

Kemosensitizerler; ilaç direncine neden olan bir veya daha fazla olayı modüle ederek, tümörlü hücrelerin kanser tedavilerine yanıtını artıran ajanlardır. En etkili kemosenstizerlerden olan ve doğal olarak oluşan bitkisel nutrasötikler; zararsız yapıları, tedavi direncini önleyici ve tedavinin zararlı yan etkilerini iyileştirici potansiyelleri, düşük maliyetleri, kullanım kolaylıklarından dolayı son yıllarda daha fazla ilgi toplamıştır (6). Farklı nutrasötik türleri Şekil 1’de gösterilmiştir (7).

Bitkiler; terpenoidler, fenolikler ve alkaloidler gibi birçok farklı doğal bileşik içermektedir. Bu bileşikler, sekonder metabolitler olarak adlandırılmaktadır (8). Alkaloidler arasında izokinolin alkaloidleri, ilaç keşfinde önemli etkisi olan doğal bitki ürünleri olarak bilinmektedir. İzokinolon alkaloidleri; *Berberidaceae*, *Cactaceae*, *Rutaceae*, *Fumariaceae*, *Papaveraceae*, *Magnoliaceae*, *Menispermaceae*, *Amaryllidaceae* ve *Ranunculaceae* olmak üzere birçok bitki familyasında yaygın olarak bulunmaktadır. Bu alkaloidler; antifungal, antiinflamatuvar, antioksidan, antikarsinojen, antihiperkolesterolemik, antidiyabetik ve antimikrobiyal olmak üzere, önemli farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahiptir (9).

Kanser prevalansının artışı ve bitkisel nutrasötiklerin kanser üzerine olumlu etkilerinin aydınlatılması doğrultusunda bu çalışmanın amacı; berberin ve evodiamin alkaloidlerinin, kolorektal kanserler üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarını derlemek ve literatüre yeni bilgiler kazandırmaktır.



Şekil 1. Farklı nutrasötik türleri (7)

## Berberin

Hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, sağlığa faydaları bilimsel olarak kanıtlanmış, zararlı etki göstermeyen nutrasötiklerden olan berberin, bir benzil tetra izokinolin alkaloididir. *Berberis vulgaris*, *Mahonia aquifolium*, *Berberis aristata*, *Phellodendron amurense*, *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Xanthorhiza simplicissima*, *Argemone mexicana*, *Tinospora cordifolia*, ve *Eschscholzia californica* türlerinin kök, kabuk, gövde ve rizom gibi bölgelerinde bulunmaktadır (10). Berberin, Çin ve Ayurveda tıbbında immün fonksiyonu, glukoz metabolizmasını ve gastrointestinal fonksiyonu iyileştirmek için geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bilim insanları berberini kanser, diyabet, Alzheimer hastalığı gibi pek çok hastalığın tedavisinde umut verici bir bileşik olarak bildirmişlerdir (11). Berberin, kötü huylu tümörlerde, hücre proliferasyonu, seçici büyüme, inflamasyon ve metastaz gibi kanser belirteçlerinin altında yatan sinyal yolları, epigenetik ve moleküler mekanizmaları düzenleyerek, bunlarla etkin bir şekilde savaşmaktadır. Ayrıca, oral olarak uygulandığında biyoyararlanımı düşük olan hidrofilik bir bileşiktir. Bu nedenle, pratikte berberinin biyoyararlanımını yükseltmek için, nanoteknoloji tabanlı stratejiler uygulanmaktadır (12).

## Berberinin Kolorektal Kanser Üzerine Etkisi

Berberin güçlü kemoprotektif etkilere sahiptir. Refraktör kanserlerde berberin; hücre direnci yollarını modüle ederek, terapi direnciyle ilişkili olan proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek, hipoksi de dahil olmak üzere tümör mikro-ortamının streslerini iyileştirerek ve kanser terapilerinin sitotoksik etkilerini artırarak tedavi direncinin üstesinden gelmektedir (13).

Berberin tedavisi, apoptoz seviyelerini artırarak kolorektal kanser hücrelerinin canlılığını azaltır. Berberin, antiapoptotik  $\beta$ -hücre lenfoma-2 (Bcl-2) geni ve uzun kodlamayan RNA kanseri duyarlılık adayı 2 (CASC2)'yi inhibe ederek proapoptotik etkiye

neden olur. İnsan kolorektal kanser hücrelerinde berberin tarafından indüklenen; hücre canlılığının baskılanması, hücre apoptozunun indüklenmesi ve CASC2 lncRNA'nın yukarı yönlü regülasyonu gibi birçok antitümör mekanizma vardır (14). Berberin ayrıca kolorektal kanserde mikro-RNA-429'un (MIR-429) ekspresyonunu modüle eder (15). Yapılan bir çalışmada, bu bileşiğin, Janus kinaz 2 yolunun aracılık ettiği prostaglandin-endoperoksit sentaz 2/prostaglandin E2 yoluyla kolorektal kanser hücrelerinin (CRC) istilasını ve metastazını inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Berberin, kolorektal kanser hücre hatlarının canlılığını inhibe eder ve doza bağlı bir şekilde hücre apoptozunu destekler. MiR-21, hücre proliferasyonu, kan damarlarının invazyonu ve birçok kanser türünün metastazında görevlidir. Berberin, kolon kanseri hücrelerinin canlılığını bastırır ve üç gen ağı mikroRNA (miR)-21-integrin  $\beta$ 4 (ITG $\beta$ 4)-programlanmış hücre ölümü 4'ü (PDCD4) düzenler. Berberin tedavisinin kolon kanseri hücrelerinin canlılığını baskıladığı, apoptozu indüklediği ve insan kolon kanseri hücre hattı HCT116'da kaspaz-3 aktivitesini aktive ettiği gösterilmiştir (16). Berberin miR-21 ekspresyonunu inhibe eder ve HCT116 hücre hattında PDCD4 proteinlerinin ekspresyonunu uyarır. miR-21'in aşırı ekspresyonu, berberinin hücre canlılığı, apoptoz hızı ve HCT116 hücre hattının kaspaz-3 aktivitesi üzerindeki antikarsinojen etkilerini azaltır (16).

Lipit metabolizması, enerji metabolizmasının önemli bir bölümüdür ve birçok kanser türünün gelişimini etkiler. Berberinin, kolon kanserinde hücre proliferasyonu ve lipogenez üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; berberinin kanser hücrelerinin G0/G1 fazını durdurarak, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu çalışmada, Wnt/ $\beta$  katenin yolağı yoluyla hücre proliferasyonu ile ilişkili olan lipit sentezi baskılanmıştır. Ayrıca, berberinin, sterol düzenleyici eleman bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1 (SREBP-1) ve SREBP bölünme aktive edici protein (SCAP)

ekspresyonunu inhibe ettiği görülmüştür ve bunun lipojenik enzimlerin aşağı yönlü regülasyonuna neden olduğu belirlenmiştir. İn vitro inhibitör etkilerinin yanı sıra berberinin; SCAP bağımlı bir şekilde, kolon kanseri ksenograftının büyümesini ve lipogenezini baskıladığı gözlenmiştir. Sonuç olarak, berberinin, SCAP/SREBP-1 yolunu hedefleyerek tümör büyümesine karşı bir aday olduğu sonucuna ulaşılmıştır (17).

Kanser kök hücreleri, kanser tedavilerinden sonra hayatta kalabilmekte ve kolorektal kanserde görüldüğü gibi tümörün ilerlemesi ve nüksü ile sonuçlanabilmektedir. Kanser kök hücrelerini hedef alan tedaviler, tümörleri verimli bir şekilde yok etmek için yeni ve umut verici stratejiler olarak kabul edilmektedir (18). Yapılan bir çalışmada, berberin tedavisinin; siklin D1'i azaltarak ve p27 ve p21'i artırarak hücre proliferasyonunu azalttığı ve ardından G1/G0 fazında hücre döngüsünün durmasını indüklediği, koloni oluşumunu azalttığı ve apoptozu indüklediği, obezite ile ilişkili proteini (FTO) transkripsiyonel olarak arttırdığı ve böylece m6A metilasyonunu azalttığı, HCT116 ve HT29 kanser kök hücrelerinde gövdede FTO ile ilgili düşüşleri indüklediği, kanser kök hücrelerinde kemosenesitiviteyi arttırdığı ve kemoterapi ajanının neden olduğu apoptozu desteklediği, FTO'nun negatif düzenleyicisi olan  $\beta$ -katenin'i azaltarak FTO'yu arttırdığı gösterilmiştir (18).

İrinotekan (CPT11), gastrointestinal mukozit, bulantı, kusma ve diyare gibi toksik yan etkilere sebep olan geniş spektrumlu sitotoksik antikarsinojen ajandır. İntestinal mikrobiyaya bakterileri tarafından ifade edilen  $\beta$ -glukuronidaz (GUS) enzimi; inaktif CPT11 metaboliti olan SN38G'yi, aktif metabolit olan SN38'e çevirmektedir ve mukozite neden olmaktadır (19). Yue et al. (19), berberinin CPT11 kaynaklı mukozal yapı kaybını, ülserasyonu ve nötrofil infiltrasyonunu hafiflettiği, goblet hücrelerinin sayısını artırarak, mukozal bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği, GUS üreten bakteri aktivitesini ve GUS aktivitesinin azalmasıyla orantılı olarak; feçesin SN38 içeriğini azalttığını saptamışlardır.

Berberinin, adenozin monofosfatla (AMP) aktive olan kinazı (AMPK) aktive ettiği bilinmektedir. AMPK aktivasyonu, glikoz tarafından düzenlenen protein 78 (GRP78) gibi endoplazmik retikulum stres belirteçlerinin ekspresyonunu baskılamaktadır. GRP78; asidoz, glukoz eksikliği ve hipoksiyi de içeren stres koşullarında kanser hücre hatlarında indüklenmektedir. GRP78; kanser hücresinin hayatta kalması, tümör progresyonu, metastaz, anjiyogenez, tedaviye karşı direnç gibi fonksiyonlara sahiptir (20). Gong et al. (20), doza bağımlı olarak, berberinin SW480 hücrelerinin apoptozunu indüklemesinin yanısıra, proliferasyon ve migrasyonu engellediği, HT-29 hücrelerinde hücre proliferasyonunu engellediğini bildirmiştir. Berberin aynı zamanda, GRP78 ekspresyonunu ve hücre yüzeyindeki lokalizasyonunu engellemiştir. Çalışma sonunda, GRP78'in hedeflenmesinin, antikarsinojen tedavilerin etkinliğini artırmak için potansiyel bir yol olabileceği bildirilmiştir.

Li et al. (5) yaptıkları çalışmada; berberinin SW480 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Apoptozu, otofajiyi ve hücre döngüsünün G1 fazının durmasını indüklemiştir. Berberin doza bağımlı olarak, mutasyonu birçok kanser türüne neden olan PTEN geninin yukarı yönlü regülasyonuna neden olmuştur. Ayrıca Notch1, PI3K, Akt ve mTOR proteinlerini de inhibe etmiştir. 17-AAG (tanespimycin) ve SAHA (vorinostat) gibi antikarsinojen ilaçlarla sinerjist etki gösterdiği belirlenmiştir.

Kolorektal kanserler, telomeraz seviyesi ve aktivitesindeki artışla ilişkilendirilmektedir (21). Bazı bitkisel bileşikler farklı kanser hücresi hatlarında, telomeraz inhibitörü olabilmektedir (21). Samad et al. (21), telomeraz inhibitörlerinin (boldin, silymarin ve berberin) kolorektal kanser hücre hatları (HCT116) üzerindeki etkisini araştırmıştır. Boldin ve silymarinle kıyaslandığında, en yüksek telomeraz inhibitörü etkisini berberin göstermiştir. Berberin 48. saatte G0/G1 fazının durmasına neden olmuştur. Telomeraz aktivitesi ve seviyeleri önemli ölçüde azalmış ve bu durumu telomeraz erozyonu izlemiştir.

Son yıllarda, çoklu ajanların kullanımı gibi kombine rejimlerin uygulanması; eş zamanlı farklı kanser büyüme sinyal yollarını hedeflediği ve hastaların sağkalımı üzerinde daha etkili olduğu için ilgi çekmektedir (22). Zhao et al. (22) yaptığı bir çalışmada, *Berberis vulgaris L.* ve *Andrographis paniculata (Burm. f.)* bitki ekstraktlarının sinerjistik etkilerini, hücre canlılığını inhibe etmek, koloni oluşumunu baskılamak ve hücre siklusunu durdurmak olarak göstermişlerdir. Aynı çalışmada, berberinin, DNA replikasyonu ile ilişkili olan genlerin ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca ksenograft hayvan modelinde; tümör hacmi ve tümör ağırlığı en düşük, berberinle andrografinin kombine tedavisinde gözlenmiştir.

Hedgehog, ilk olarak sirke sineğinde (*Drosophila melanogaster*) tanımlanan parçalara ayrılmış bir gen türüdür. Hedgehog yolağının stromal hücrelerde parakrin aktivasyonu, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu artırır. Bu da kolorektal kanserde neovaskülarizasyonu destekler (23). Shen et al. (23), HT-29 ve SW480 hücre hatlarında berberinin doza bağımlı olarak SHH proteininin sekresyon ve ekspresyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. HT-29 ksenograft taşıyan farelerde 4 hafta boyunca, berberinin oral uygulaması veya pozitif kontrol ilacının verilmesi, HT-29 tümör büyümesini baskılamıştır ve berberin daha iyi antitümör etki göstermiştir. Berberin, parakrin hedgehog sinyal yolağını kesintiye uğratarak, kolorektal kanser büyümesini baskılamıştır.

### Evodiamin

Evodiamin (EVO), *Evodiae fructus*'tan izole edilebilen, kuinazolinokarbolin iskeletine sahip bir alkaloiddir. Evodiamin geleneksel olarak baş ağrısı, adet görmeme, doğum sonrası kanama ve gastrointestinal rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılmıştır (22,24). EVO'nun; antiobezite, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, nöroprotektif, antigastrointestinal motilite ve antiproliferatif vb. biyolojik aktiviteleri

geniş çapta araştırılmıştır (24,25). EVO'nun özellikle antitümör kapasitesi, araştırmacıların ilgisini çekmiştir (25).

EVO, vital antikarsinojen ilaç hedefleri olan nükleer enzim topoizomera I ve II'nin ikili katalitik inhibitörü olarak görev yapmaktadır. EVO'nun hem in vivo hem de in vitro potansiyel anti-kanser aktiviteleri sergilediği bilinmektedir (26). EVO, farklı kanser türlerini tedavi etmek için kullanılabilen çok hedefli bileşiklerin yeni bir sınıfı olarak kabul edilmektedir (26). Topoizomeraza ek olarak, geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesi V üyesi-1 (TRPV1) ve aril hidrokarbon reseptörü (AhR), EVO'nun doğrudan protein hedefleri olarak kabul edilmektedir (24). TRPV1, inflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklara aracılık eden süreçlerle bağlantılıdır. AhR, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, adaptif ve toksik cevaplar ve immünmodülasyonda fonksiyonel olarak görev almaktadır (27). Ancak klinikte potansiyel EVO uygulaması, yetersiz emilim ve zayıf biyoyararlanımından dolayı sınırlıdır (27).

### Evodiaminin Kolorektal Kanser Üzerine Etkisi

Evodiamin, antiproliferatif, sitotoksik, proapoptotik özellikleri nedeniyle, kolorektal kanserler üzerine olumlu etkilere sahiptir. EVO, p53 (hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörü) ve Bax/Bcl-2 oranının yukarı yönlü regülasyonunu sağlayarak, COLO-205 ve HCT-116 insan kolorektal karsinoma hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (28). Başka bir çalışmada EVO; ratlarda malign kolon dokusunda erken tümör oluşumu sürecinde, dönüştürücü büyüme faktörü-1 (TGF- $\beta$ 1) tarafından uyarılan malign kolon dokusunda, DNA metiltransferazların (DNMT) ve mikroRNA'ların ekspresyonunu artırmıştır (29). Liu et al. (15), EVO uygulanan grupta miRNA-429 seviyelerinin normal hücrelere kıyasla, malign insan kolorektal dokularında upregülasyona uğradığını bildirmiştir. Bu çalışmalar; farklı miRNA'ların, EVO'nun antitümör etkisini düzenlemede farklı roller oynadığını göstermektedir. Ek olarak EVO,

insan kolon karsinoma HT-29 hücrelerinde sitotoksik etkiye sahiptir ve bu etkiye EVO'nun, Wnt/ $\beta$ -katenin yolağının ve telomeraz aktivitesinin inhibisyonuna neden olarak yol açtığı düşünülmektedir (30). Başka bir çalışmada, artmış c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivitesinin COLO-205 ve HT-29 insan kolon karsinoma hücrelerinde EVO tarafından stimüle edilen G2/M hücre siklusunun durmasına ve apoptoza katkı sağladığı bildirilmiştir (31). Ayrıca, insan kolon karsinoma Lovo hücrelerinde S-fazının durması, otofaji ve kaspaz bağımlı apoptoz, EVO stimülasyonunda artmıştır. EVO kaynaklı olarak hücre siklusunun durması, siklin A ve siklin A bağımlı kinaz 2 (CDK2) ekspresyonunun aşağı (down) regülasyonuna neden olduğu görülmüştür (32).

EVO'nun in vitro olarak kolon 26-L5 hücrelerinin invazyon aktivitesini azalttığı bildirilmektedir. Migrasyon aktivitesinin aşağı (down) regülasyonunun, insan kolorektal kanser HCT-116 hücrelerinde, Janus kinaz/STAT3/matriks metalloproteinaz 3 (JAK2/STAT3/MMP3) yolağının inaktivasyonu ile ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca karsinogenezde önemli bir büyüme faktörü olan midkin ekspresyonu, insan kolon kanseri SW620 hücrelerinde EVO tarafından inhibe edilmiştir (33).

Wang et al. (34), EVO'nun SW480 hücrelerinin proliferasyonunu azalttığını saptamıştır. Aynı çalışmada, EVO'nun SW480 hücrelerinde apoptoza neden olduğu ve apoptoz yüzdesinin doza bağımlı olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, apoptoza, kaspaz-3 ve Bax proteininin yukarı (up) regülasyonu ve Bcl-2'nin (apoptoz regülatörü) baskılanması eşlik etmiştir. EVO'nun SW480 hücrelerinin migrasyonunu baskıladığı ve invazyon potansiyelini azalttığı gösterilmiştir.

Zhou et al. (35), EVO'nun in vitro HT-29 ve HCT-116 hücrelerinde migrasyon ve invazyonu önemli derecede inhibe ettiğini bulmuştur. Aynı zamanda EVO, doza bağımlı olarak matriks metalloproteinaz-9 ekspresyonunu azaltmıştır. EVO ile indüklenen hücrelerde, intraselüler NAD<sup>+</sup>/NADH oranı artmış,

sirtuin 1 (Sirt1) seviyesi artmış ve asetil NF- $\kappa$ B 65 azalmıştır. İn vivo testlerde ise EVO (10 mg/kg), tümör metastazını önemli ölçüde azaltmıştır (35). Sirt1'in kolorektal kanser hücrelerinde NF- $\kappa$ B 65 asetilasyonunu inhibe etmesini sağlamıştır. Bu da in vivo ve in vitro metalloproteinaz 9'un ekspresyonunda baskılanmaya neden olmuştur (35).

Kanserde hızlı büyüyen hücreleri (toplu kanser hücreleri) hedef alan ilaçlar, aynı zamanda sağlıklı hücreler üzerinde de sitotoksik etkiler oluşturmaktadır. Kanser kök hücrelerinin (CSC), kanserin başlaması, direnç ve metastaz üzerinde önemli rolleri vardır. Kemoterapi ve radyoterapi gibi birçok terapötik yaklaşımlar, CSC sayı ve potansiyelini indükleyebilmektedir (35). Kim ve ark. (36) yaptıkları çalışmada, EVO'nun hem kanser kök hücreleri (CSC) üzerine, hem de kanserde hızlı büyüyen toplu kültürlü kanser hücreleri (BCC) üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda; EVO'nun BCC proliferasyonunu baskıladığı ve G2/M fazında hücre apoptozunu indüklediği bulunmuştur. EVO, hücrenin belirli bir aşamasında CSC'lerin birikmesine neden olmamıştır. Bu da bilinmeyen bir mekanizma ile gövdenin eliminasyonu ile sonuçlanmıştır. EVO; WNT ve NOTCH sinyalizasyonu olarak adlandırılan ve CSC'nin anahtar sinyal yollarını kontrol eden genleri baskılamıştır ve böylece CSC'lerin eliminasyonuna neden olmuştur.

Zhang et al. (37), EVO'nun (10 mg/kg), farelerde kolonik tümör boyutunu ve sayısını azalttığını saptamıştır. EVO'nun, NF- $\kappa$ B yi inhibe ederek çeşitli sitokinlerin (IL -1 $\beta$ , IL -2, IL -6, IL -15, IL -17, IL -22, TNF- $\alpha$ ) seviyelerinin düzenlenmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu şekilde antiinflamatuvar ve antitümör etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak, in vitro EVO, SW480 hücre hattının canlılığını azaltmış, mitokondrial membran potansiyelini inhibe etmiş, G2/M hücre fazını durdurmuştur (37).

TGF- $\beta$ , proliferasyon ve farklılaşmayı regüle ederek, hücrenin gidişatına karar vermede etkili olan bir sitokindir. Kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), TGF- $\beta$  ailesinin alt gruplarından biridir.

BMP'ler, gastrointestinal kanalın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle BMP'nin anormal sinyal iletiminin, kolon kanseri gelişiminin majör nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir (38). Yapılan bir çalışmada (38), EVO'nun, ksenograft modelde, HCT116 hücrelerinde önemli derecede proliferasyonu önlediği ve apoptoza neden olduğu saptanmıştır. BMP9, HCT-116 hücreleri ve HIF-1A geni EVO tarafından yukarı yönlü regüle edilmiştir. BMP-9, EVO'nun antikarsinojen etkisini güçlendirmiştir. HCT116 hücrelerinde EVO, p53 fosforilasyonunu artırmıştır ve bu etki BMP-9 tarafından desteklenmiştir (38).

Yüksek yağlı diyet, mikrobiyaya dengesini bozarak, kolorektal kanseri indüklemeye riskine sahiptir (39). Zhu et al. (39) yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, hem EVO (10 mg/kg) grubunda, hem de 5 aminosalisilik asit (5-ASA) grubunda (200 mg/kg) tümör oluşumu engellenmiş, tümör hücrelerinin proliferasyonu azalmış ve apoptoz indüklenmiştir. Aynı çalışmada, kontrol grubuna kıyasla EVO grubunda; *E. Faecalis* ve *E. Coli* sayısı azalırken; *Bifidobacterium*, *Campylobacter* ve *Lactobacillus* sayısı artmıştır. EVO grubunda, serum endotoksin, D-laktik asit seviyeleri ve inflamatuvar faktörler önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca, IL6/STAT3/P65 sinyal yolağı, EVO grubunda engellenmiştir. Sonuç olarak, EVO'nun bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve bağırsak iltihabını engelleyerek kolon kanseri oluşumunu engelleyebileceği bildirilmiştir (39).

Zuojinwan, iyi bilinen geleneksel Çin tıbbi ilacıdır ve *Coptidis Rhizoma* ve *Euodiae F6:1* oranında karıştırılmasıyla oluşturulmaktadır. Berberin ve evodiamin, Zuojinwan'ın en önemli bileşikleridir (40). Guan et al. (40), berberin ve EVO'nun kombinasyonunun; insan adenokarsinoma hücre hatlarında hücre siklusunun durmasına ve apoptozdan bağımsız olarak P-gp mRNA'nın aşırı ekspresyonunu zayıflatarak antikarsinojen etki göstermesine neden olduğunu göstermiştir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Berberin ve evodiamin, sağlık üzerine önemli etkileri olan potansiyel biyoaktif ajanlardır. Bu bileşikler, apoptozu indüklemeye, hücre siklusunu kontrol etmeye, kanserle ilişkili gen ekspresyonunu modüle etmeye, kanserle ilişkili birçok yolağı etkilemeye ve otofajiyi desteklemeye yoluyla antikarsinojen etki göstermektedir. Son yıllarda kolorektal kanser prevalansının artması; araştırmacıları birçok yeni, etkili ve umut vadeden bileşikler keşfetmeye itmiştir. Berberin ve evodiaminin kolon kanseri üzerindeki olumlu etkileri, laboratuvar ve hayvan çalışmalarıyla sınırlıdır. Bu bileşiklerin kimyasal yapılarının çeşitliliği, daha iyi biyoyoumlulukları, hedefe yönelik etkileri nedeniyle, ilaç endüstrisinde ve tedavide gelecek vadeden ajanlar olarak; kolorektal kanserler üzerine etkilerinin araştırılması için daha fazla sayıda çalışma yapılmalı ve bu çalışmalar, insan çalışmalarıyla desteklenmelidir.

**Yazarlık katkısı • Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: ZK, GA; İlgili literatürün taranması: ZK; Makale taslağının oluşturulması: ZK; İçerik için eleştirel gözden geçirme: GA, ZK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: GA, ZK. • **Study design:** ZK, GA; **Literature review:** ZK; **Draft preparation:** ZK; **Critical review for content:** GA, ZK; **Final approval of the version to be published:** GA, ZK.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Roser M, Ritchie H. Cancer. Our World in Data [Internet]. April 2018. Available from: <https://ourworldindata.org/cancer>
2. Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(2):141-60.
3. Mokhtari RB, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget.* 2017;8(23):38022.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.

5. Li G, Zhang C, Liang W, Zhang Y, Shen Y, Tian X. Berberine regulates the Notch1/PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway and acts synergistically with 17-AAG and SAHA in SW480 colon cancer cells. *Pharmaceutical Biology*. 2021;59(1):21-30.
6. Choudhari AS, Mandave PC, Deshpande M, Ranjekar P, Prakash O. Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Front Pharmacol*. 2020;10:1614.
7. Rampino A, Annese T, Margari A, Tamma R, Ribatti D. Nutraceuticals and their role in tumor angiogenesis. *Experimental Cell Research*. 2021;408(2):112859.
8. Yamada Y, Kokabu Y, Chaki K, Yoshimoto T, Ohgaki M, Yoshida S, et al. Isoquinoline alkaloid biosynthesis is regulated by a unique bHLH-type transcription factor in *Coptis japonica*. *Plant Cell Physiol*. 2011;52(7):1131-41.
9. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, Imran M, Shah ZA, Emran TB, et al. Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review. *Molecules*. 2021;26(23):7368.
10. Tang J, Feng Y, Tsao S, Wang N, Curtain R, Wang Y. Berberine and coptidis rhizoma as novel antineoplastic agents: a review of traditional use and biomedical investigations. *J Ethnopharmacol*. 2009;126(1):5-17.
11. Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009–2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(2):215-31.
12. Zhang C, Sheng J, Li G, Zhao L, Wang Y, Yang W, et al. Effects of berberine and its derivatives on cancer: A systems pharmacology review. *Front Pharmacol*. 2020;1461.
13. Devarajan N, Jayaraman S, Mahendra J, Venkatratnam P, Rajagopal P, Palaniappan H, et al. Berberine-A potent chemosensitizer and chemoprotector to conventional cancer therapies. *Phytother Res*. 2021;35(6):3059-77.
14. Dai W, Mu L, Cui Y, Li Y, Chen P, Xie H, et al. Berberine promotes apoptosis of colorectal cancer via regulation of the long non-coding RNA (lncRNA) cancer susceptibility candidate 2 (CASC2)/AU-binding factor 1 (AUF1)/B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2) axis. *Med Sci Monit*. 2019;25:730.
15. Liu H, Huang C, Wu L, Wen B. Effect of evodiamine and berberine on miR-429 as an oncogene in human colorectal cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:4121.
16. Lü Y, Han B, Yu H, Cui Z, Li Z, Wang J. Berberine regulates the microRNA-21-ITGB4-PDCD4 axis and inhibits colon cancer viability. *Oncology Letters*. 2018;15(4):5971-6.
17. Liu Y, Hua W, Li Y, Xian X, Zhao Z, Liu C, et al. Berberine suppresses colon cancer cell proliferation by inhibiting the SCAP/SREBP-1 signaling pathway-mediated lipogenesis. *Biochem Pharmacol*. 2020;174:113776.
18. Zhao Z, Zeng J, Guo Q, Pu K, Yang Y, Chen N, et al. Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m6A methylation. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:775418.
19. Yue B, Gao R, Lv C, Yu Z, Wang H, Geng X, et al. Berberine improves irinotecan-induced intestinal mucositis without impairing the anti-colorectal cancer efficacy of irinotecan by inhibiting bacterial  $\beta$ -glucuronidase. *Front Pharmacol*. 2021;12.
20. Gong C, Hu X, Xu Y, Yang J, Zong L, Wang C, et al. Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78. *Anticancer Drugs*. 2020;31(2):141-9.
21. Samad MA, Saiman MZ, Abdul Majid N, Karsani SA, Yaacob JS. Berberine inhibits telomerase activity and induces cell cycle arrest and telomere erosion in colorectal cancer cell line, HCT 116. *Molecules*. 2021;26(2):376.
22. Zhao Y, Roy S, Wang C, Goel A. A Combined treatment with berberine and andrographis exhibits enhanced anti-cancer activity through suppression of DNA replication in colorectal cancer. *Pharmaceuticals*. 2022;15(3):262.
23. Shen ZQ, Wang J, Tan WF, Huang TM. Berberine inhibits colorectal tumor growth by suppressing SHH secretion. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;42(7):1190-4.
24. Yu H, Jin H, Gong W, Wang Z, Liang H. Pharmacological actions of multi-target-directed evodiamine. *Molecules*. 2013;18(2):1826-43.
25. Hu X, Li D, Chu C, Li X, Wang X, Jia Y, et al. Antiproliferative effects of alkaloid evodiamine and its derivatives. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3403.
26. Pan X, Hartley JM, Hartley JA, White KN, Wang Z, Bligh SA. Evodiamine, a dual catalytic inhibitor of type I and II topoisomerases, exhibits enhanced inhibition against camptothecin resistant cells. *Phytomedicine*. 2012;19(7):618-24.
27. O'Donnell EF, Koppurapu PR, Koch DC, Jang HS, Phillips JL, Tanguay RL, et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates leflunomide-induced growth inhibition of melanoma cells. *PLoS One*. 2012;7(7):e40926.
28. Yang ZG, Chen AQ, Liu B. Antiproliferation and apoptosis induced by evodiamine in human colorectal carcinoma cells (COLO-205). *Chem Biodivers*. 2009;6(6):924-33.
29. Huang C, Liu H, Gong XL, Wu LY, Wen B. Effect of evodiamine and berberine on the interaction between DNMTs and target microRNAs during malignant transformation of the colon by TGF- $\beta$ 1. *Oncol Rep*. 2017;37(3):1637-45.
30. Chang J, Chen W, Wang J. Effects of evodiamine and berberine hydrochloride on telomerase activity of human colorectal cancer cell line HT29. *Liaoning J Tradit Chin Med*. 2011;38:1326-9.



31. Chien CC, Wu MS, Shen SC, Ko CH, Chen CH, Yang LL, et al. Activation of JNK contributes to evodiamine-induced apoptosis and G2/M arrest in human colorectal carcinoma cells: a structure-activity study of evodiamine. *PLoS one*. 2014;9(6):e99729.
32. LI J, Han S, Fan X, Wang X, Zhang C, Liang H, et al. The effects of evodiamine on autophagy in human colon adenocarcinoma lovo cells. *Chinese Journal of General Surgery*. 2011:41-4.
33. Zhao L, Liao K, LI K, LI J. Modulatory effect of evodiamine on JAK2/STAT3 signal pathway in HCT-116 cells. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 2015:1394-7, 8.
34. Wang D, Ge S, Chen Z, Song Y. Evodiamine exerts anticancer effects via induction of apoptosis and autophagy and suppresses the migration and invasion of human colon cancer cells. *J BUON*. 2019;24(5):1824-9.
35. Zhou P, Li XP, Jiang R, Chen Y, Lv XT, Guo XX, et al. Evodiamine inhibits migration and invasion by Sirt1-mediated post-translational modulations in colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2019;30(6):611.
36. Kim H, Yu Y, Choi S, Lee H, Yu J, Lee JH, et al. Evodiamine eliminates colon cancer stem cells via suppressing Notch and Wnt signaling. *Molecules*. 2019;24(24):4520.
37. Zhang Y, Zhang Y, Zhao Y, Wu W, Meng W, Zhou Y, et al. Protection against ulcerative colitis and colorectal cancer by evodiamine via anti-inflammatory effects. *Mol Med Rep*. 2022;25(5):1-14.
38. Li FS, Huang J, Cui MZ, Zeng JR, Li PP, Li L, et al. BMP9 mediates the anticancer activity of evodiamine through HIF-1 $\alpha$ /p53 in human colon cancer cells. *Oncology Reports*. 2020;43(2):415-26.
39. Zhu LQ, Zhang L, Zhang J, Chang GL, Liu G, Yu DD, et al. Evodiamine inhibits high-fat diet-induced colitis-associated cancer in mice through regulating the gut microbiota. *J Integr Med*. 2021;19(1):56-65.
40. Guan X, Zheng X, Vong CT, Zhao J, Xiao J, Wang Y, et al. Combined effects of berberine and evodiamine on colorectal cancer cells and cardiomyocytes in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2020;875:173031.