

Research Article

## ZEYTİN KARASUYU FENOLİKLERİNDEN 3,4-DİHİDROKSİFENİL ETANOLÜN FARKLI PROSTAT KANSERİ HÜCRE HATLARINDAKİ SİTOTOKSİK ETKİLERİ

Olçay Boyacıoğlu 

Cite this article as:

Boyacıoğlu, O. (2019). Zeytin karasuyu fenoliklerinden 3,4-dihidroksifenil etanolün farklı prostat kanseri hücre hatlarındaki sitotoksik etkileri. *Food and Health*, 5(2), 95-100. <https://doi.org/10.3153/FH19010>

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi,  
Mühendislik Fakültesi, Gıda  
Mühendisliği Bölümü, Efeler, Aydın,  
Türkiye

ORCID IDs of the authors:

O.B. 0000-0003-0436-3020

Submitted: 08.07.2018

Accepted: 12.09.2018

Published online: 28.11.2018

Correspondence:

Olçay BOYACIOĞLU

E-mail: [obovaci@adu.edu.tr](mailto:obovaci@adu.edu.tr)

© Copyright 2019 by ScientificWebJournals

Available online at  
<http://jfh.scientificwebjournals.com>

### ÖZ

Zeytinyağı üretimi sırasında oluşan yan ürünlerden zeytin karasuyunun zengin fenolik içeriği ve buna bağlı olarak antioksidan, antitrombotik, antiinflamasyon, hipokolesterolemik, antimikrobiyal, antiviral ve antikanserijenik aktiviteleri bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. Zeytin karasuyunun temel bileşenlerinden biri 3,4-dihidroksifenil etanol (3,4-DHPEA)'dır. 3,4-DHPEA'nın birçok kanser tipi üzerinde antikanserijenik etkileri araştırılmasına rağmen prostat kanseri üzerindeki etkilerini irdeleyen çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır. Bu amaçla çalışmamızda, 3,4-DHPEA'nın orijin, genetik yapı ve karakteristik özellikler bakımından farklı 5 insan prostat kanseri hücre hatları üzerindeki benzer ve farklı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. 3,4-DHPEA farklı konsantrasyonlarda prostat kanseri hücre hatları (LNCaP, C4-2, 22Rv1, PC3 ve DU-145) üzerinde 72 saate kadar uygulandı ve hücre canlılıkları Cell Titer-Glo luminesan testi uygulanarak belirlendi. Tüm deneyler 3 paralel yapıldı ve 3 kere tekrarlandı. Sonuçlar varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı ve %5'den düşük olasılıklar ( $P<0.05$ ) anlamlı olarak değerlendirildi. 3,4-DHPEA, kullanılan tüm hücre hatları üzerinde zamana ve doza bağlı sitotoksikite göstermiştir. En hassas hücre hattının 72 saatlik  $IC_{50}=25.64 \mu\text{g/mL}$  değeriyle LNCaP ve en az hassas hücre hattının ise 72 saatlik  $IC_{50}=58.81 \mu\text{g/mL}$  değeriyle PC3 olduğu tespit edildi. LNCaP popülasyonunun 48 saat 75  $\mu\text{g/mL}$  3,4-DHPEA muamelesi sonunda tamamına yakınının öldüğü görülmüştür. Prostat dokusundan gelişen farklı kanser hücre hatlarının 3,4-DHPEA'ya karşı farklı derecelerde hassasiyet göstermeleri hücrelerin farklı orijin, farklı genetik yapı (bazı hücrelerin fosfataz ve tensin homolog (PTEN) gen mutasyonuna sahip olması gibi) ve farklı karakteristik özelliklere (kullanılan hücre hatlarının bazılarının androjene bağımlı bazılarının androjenden bağımsız olması gibi) sahip olması sebebiyle olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, 3,4-DHPEA, Sitotoksikite, Zeytin karasuyu

### ABSTRACT

#### CYTOTOXIC EFFECTS OF 3,4-DIHYDROXYPHENYL ETHANOL, AN OLIVE MILL WASTE WATER PHENOLIC, ON DIFFERENT PROSTATE CANCER CELL LINES

The rich phenolic content of olive mill waste water obtained as by-product during olive oil production and its antioxidant, antithrombotic, anti-inflammatory, hypocholesterolemic, antimicrobial, antiviral, and anticancerogenic activities have been revealed by scientific studies. One of the main components of olive oil is 3,4-dihydroxyphenyl ethanol (3,4-DHPEA). Although the effect of 3,4-DHPEA was studied on many types of cancer, studies on prostate cancer are limited in the literature. For this purpose, similar and different cytotoxic effects of 3,4-DHPEA on 5 human prostate cancer cell lines differing in origin, genetic structure, and characteristic features were investigated. The 3,4-DHPEA was applied on prostate cancer cell lines (LNCaP, C4-2, 22Rv1, PC3, and DU-145) at different concentrations for up to 72 hours and cell viabilities were measured by the Cell Titer-Glo luminescence assay. All experiments were performed in 3 parallel and repeated 3 times. Results were compared with analysis of variance (ANOVA) and the probabilities less than 5% ( $P<0.05$ ) were evaluated as significant. The 3,4-DHPEA showed time- and dose-dependent cytotoxicity on all cell lines used. The most sensitive cell line was LNCaP with 72 hr  $IC_{50}=25.64 \mu\text{g/mL}$  value and the least sensitive cell line was PC3 with 72 hr  $IC_{50}=58.81 \mu\text{g/mL}$  value. Nearly entire LNCaP population was found to be dead after 75  $\mu\text{g/mL}$  of 3,4-DHPEA treatment for 48 h. The fact that different cancer cell lines developed from prostate tissue show different degrees of sensitivity to 3,4-DHPEA could be due to the different origins, different genetic structures (e.g. some cells have phosphatase and tensin homolog (PTEN) gene mutation), and different characteristic features (e.g. some of the cell lines used were androgen-dependent and the others are androgen-independent).

**Keywords:** Prostate cancer, 3,4-DHPEA, Cytotoxicity, Olive mill waste water

## Giriş

Prostat kanseri, erkek üreme sisteminin önemli bir üyesi olan prostatta görülen malign değişikliklerdendir ve ileri yaş erkeklerde en sık rastlanılan kanserlerden birisidir. Prostat kanseri, erkeklerde en fazla tanı konulan neoplazm olup ABD’de kansere bağlı mortalitede ikinci sırada yer almaktadır. Avrupa’da her yıl tahmini 2,6 milyon yeni olguya kanser tanısı konmaktadır. Erkeklerde görülen kanserlerin %11’ini prostat kanseri oluşturmakta ve erkekler arasındaki tüm kanser ölümlerinin %9’unun sebebi olmaktadır (Bono, 2004; Siegel vd., 2016). Kemoterapi ve radyoterapi, prostat kanser tedavisinde uygulanan en yaygın ve etkili yöntemlerdir (Cansino Alcaide ve Martínez-Piñero, 2006; Zhou vd., 2016). Ancak bu tedavilerin yüksek maliyetli oluşu, hastayı ve ülke ekonomisini olumsuz etkilemeleri sebebiyle yeni ulusal kaynaklı sitotoksik etkisi yüksek bileşiklerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Zeytinin, yağa işlenmesi sonucunda elde edilen zeytin karasuyunun 30’dan fazla fenolik bileşik içerdiği bildirilmekle birlikte bu bileşikler genel olarak fenolik asitler (3,4-DHPEA, 3,4-Dihidroksifenil asetik asit, *p*-Dihidroksifenil asetik asit, kafeik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit) fenolik alkoller, flavonoidler, sekoiridoidler ve lignanlar olarak gruplandırılır. Zeytin karasuyunun temel bileşeni 3,4-DHPEA’dır (Artajo vd., 2006).

Zeytin karasuyu ve zeytin yaprağının yapısında bulunan fenolik bileşenlerin antibakteriyel, antiviral, antifungal ve sitotoksik etkileri yapılan *in vitro* çalışmalarla ortaya konulmuştur (Capasso vd., 1995; Soler-Rivas vd., 2000; Sousa vd., 2006). Birçok araştırmacı tarafından antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler 3,4-DHPEA, oleuropein, 4-hidroksibenzoik asit, vanilik asit ve *p*-kumarik asit olarak bildirilmiştir. Nitekim 3,4-DHPEA’nın solunum ve bağırsak enfeksiyonlarına neden olan Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Ibarra ve Sniderman, 2008). Bouaziz ve ark. tarafından Tunus bölgesinde yetişen zeytin türlerinde bulunan saf flavonoidler ve düşük molekül ağırlıklı fenoller serbest radikal süpürme aktiviteleri bakımından kendi aralarında ve bütilhidroksitoluen (BHT) ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, BHT’ye göre en yüksek antioksidan aktiviteyi 3,4-DHPEA’nın daha sonra kafeik asitin ve kersetinin gösterdiği bildirilmiştir (Bouaziz vd., 2005). Bir başka çalışmada 3,4-DHPEA’nın ve oleuropein’in oksidasyona karşı BHT ve E vitamininden çok daha etkili olduğu saptanmıştır (Aruoma vd., 1998). 3,4-DHPEA ve kafeik asitin *ortho* grubunda iki hidroksil grubunun bulunması yüksek antioksidan aktivite göstermelerine, tirosoil, *p*-kumarik asit ve *p*-hidroksifenil asetik asitin ise tek hidroksil

grubu içermeleri nedeni ile düşük antioksidan aktivite göstermelerine neden olduğu şeklinde bir açıklama yapılmıştır (Fki vd., 2005). Yapılan çalışmalarda 3,4-DHPEA’nın hem apoptoz aktivitesini hem de süperoksit üretimini arttırarak anti kanserojenik etkileri olabileceği, yine 3,4-DHPEA’nın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oluşturulan DNA hasarı deneylerinde DNA hasarını düşürerek hücreleri koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (Luo vd., 2013; Rosigmoli vd., 2016; Fabiani vd., 2012).

3,4-DHPEA’nın kolon, meme ve hepatoselüler karsinomalarda sitotoksik etkilerinin saptanmasına rağmen prostat kanserindeki etkileri çok bilinmemektedir. İnsan prostat, meme, kıkırdak hücreleri ve monositler üzerinde yapılan çalışmalarda 3,4-DHPEA’nın DNA oksidasyonunu önleyici etkileri olduğu bildirilmiştir (Facchini vd., 2014; Quiles vd., 2002; Warleta vd., 2011). 2017 yılında 3,4-DHPEA’nın LNCaP ve C4-2 prostat kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etki göstermesine karşın normal prostat epitel hücre hatlarının (RWPE1 ve PWLE2) büyümelerine karşı herhangi bir negatif etki göstermediği rapor edilmiştir (Zubair vd., 2017). PC3, DU-145, LNCaP insan prostat kanseri hücre hatlarının 3,4-DHPEA ile muamele edildiği kısıtlı çalışmalarda, 3,4-DHPEA’nın hem apoptoz aktivitesini hem de süperoksit üretimini arttırarak anti kanserojenik etkileri olabileceği üzerinde durmuşlardır (Luo vd., 2013; Rosignoli vd., 2016). Orenay-Boyacioglu oksidatif strese karşı 3,4-DHPEA’nın prostat hücre hatlarında PTEN statüsüne göre sitotoksik etkilerini araştırdığı çalışmada wild tip PTEN içeren 22Rv1’in 3,4-DHPEA’ya karşı en büyük duyarlılığı gösterdiğini rapor etmiştir (Orenay Boyacioglu, 2018). Kısıtlı çalışmalarla sitotoksik etkisi gösterilen zeytin karasuyu bileşiği 3,4-DHPEA’nın farklı prostat kanseri hücre hatlarında sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanarak, hem literatürdeki kısıtlı çalışmalara katkıda bulunmak hem de zeytin karasuyu fenoliklerinin sağlık alanında yararlı kullanımlarının arttırılması hedeflenmiştir.

## Materyal ve Metot

### *Prostat Hücre Hatlarının Üretilmesi*

Prostat kanseri hücre hatları Prof. Dr. William H. Gmeiner’den (Wake Forest Üni., ABD) tedarik edilmiştir. Beş farklı insan prostat kanseri hücre hattı (LNCaP, C4-2, 22Rv1, PC3 ve DU-145) %10 fetal sıgır serumu (FBS) (Lonza, Allendale, NJ, ABD) içeren RPMI-1640 (Lonza) besiyerinde 37°C’de, %5 CO<sub>2</sub> ve %89 nemli inkübatörde kültüre edilerek, %80-85 yoğunluğa ulaştıklarında pasajlandı. Klonal seleksiyonu en az seviyede tutmak için çalışmalarda 5-20. pasajlar arasındaki hücreler kullanıldı.

### 3,4-DHPEA Muamelesi

3,4-DHPEA'nın (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, ABD) son seyreltmesi test kuyucuklarında %1 etanol içerecek şekilde RPMI-1640 içinde hazırlandı. Toplam  $10^4$  hücre/kuyu 96 kuyucuklu plakaya inoküle edildi. Ertesi gün 0, 10, 25, 50 ve 75  $\mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyonlarda filtre ile sterilize edilmiş 3,4-DHPEA eklendi ve 24, 48 ve 72 saat inkübe edildi.

### Cell Titer-Glo Luminesan Testi

Muameleden sonra hücre canlılığı Cell Titre-Glo® Luminesan testi (Promega, Madison, WI, ABD) kullanılarak üretici firmanın talimatlarına uygun olarak yapıldı. Canlı hücre sayısının dolaylı belirteci olan luminesan, LMAXII 384 mikropilok okuyucu (Molecular Devices, Toronto, ON, Kanada) ile ölçüldü.

### IC50 Değerlerinin Hesaplanması

Test edilen 3,4-DHPEA dozları ile 72 saat sonunda gözlemlenen ölüm oranları kullanılarak her hücre hattı için oluşturulan dağılım (scatter plot) grafikleri üzerinde polinom regresyon eğri denklemleri hesaplanmıştır. Denklem üzerinden hücrelerin %50'sinin proliferasyonunu inhibe eden 3,4-DHPEA IC50 dozu hesaplanmıştır. 24 ve 48 saat muamele sonunda PC3 ve DU-145 hücre hatlarında minimum %50 büyüme inhibisyonu gözlemlenmediğinden ve en yüksek doz olan 75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'nin üzerinde bir değer bildirmekten kaçınıldığı için 24 ve 48 saat muameleler için IC50 değerleri hesaplanmamıştır.

### İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada tüm deneyler 3 paralel yapıldı ve 3 kere tekrarlandı. Sonuçlar varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı ve %5'den düşük olasılıklar ( $P<0.05$ ) anlamlı olarak değerlendirildi.

## Bulgular ve Tartışma

3,4-DHPEA, test edilen tüm prostat kanser hücre hatları üzerinde zamana ve doza bağlı olarak sitotoksik etki göstermiştir (Şekil 1). Test edilen tüm uygulama sürelerinde 3,4-DHPEA'nın en fazla sitotoksik etkisi LNCaP hücre hattında ve en az sitotoksik etkisinin PC3 hücre hattında olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 1). 72 saat 3,4-DHPEA ile muamele sonuçlarına göre hücre hatlarının IC50 değerleri şu şekilde hesaplanmıştır: LNCaP 25.64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , C4-2 30.53  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 22Rv1 44.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , PC3 58.81  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ve DU-145 52.80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . LNCaP popülasyonunun 48 ve 72 saatlik 75  $\mu\text{g}/\text{mL}$  3,4-DHPEA muamelesi sonunda tamamına yakınının öldüğü görülmüştür (Şekil 1B, 1C). Tüm hücre hatlarında 3,4-DHPEA'nın uygulama süresi ve elde edilen ölüm oranları

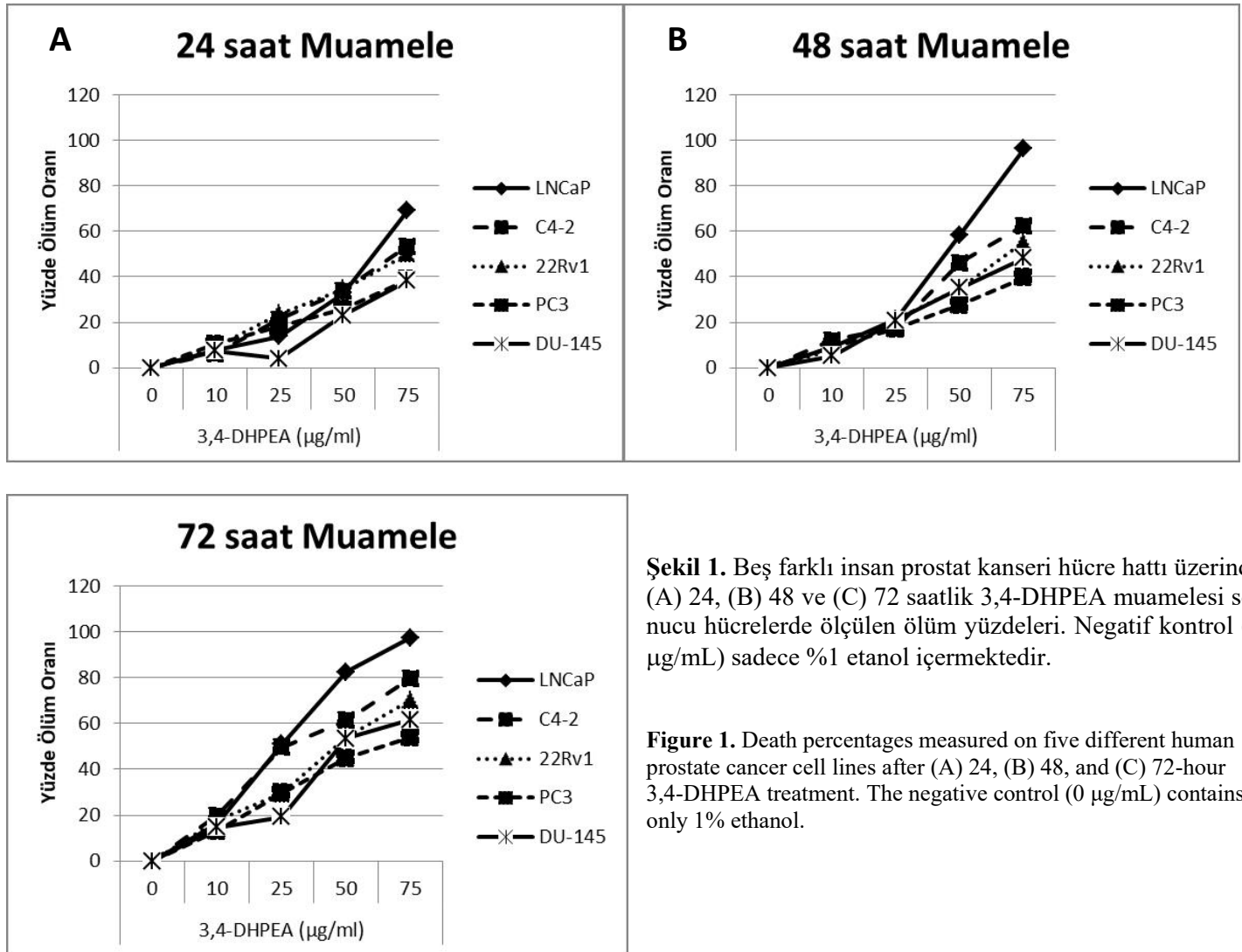
arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

Bu çalışmada, beş farklı insan prostat kanseri hücre hattında zeytin karasuyu ana fenolik bileşiği olan 3,4-DHPEA'nın sitotoksik etkisi araştırıldı. Hücre hatları üzerinde gözlemlenen farklı seviyedeki sitotoksik etkilerin, hücrelerin farklı orijin, farklı genetik yapı (bazı hücrelerin *PTEN* (*fosfataz ve tensin homolog*) gen mutasyonuna sahip olması gibi) ve farklı karakteristik özelliklere (kullanılan hücre hatlarının bazılarının androjene duyarlı bazılarının androjene duyarsız olması gibi) sahip olması sebebiyle olduğu düşünülmüştür. 3,4-DHPEA'nın kolon, meme ve hepatoselüler karsinomalarda anti kanserojenik etkileri saptanmasına rağmen prostat kanserindeki etkileri sınırlı miktarda bilinmektedir. Fabiani vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) ve promiyelositik lösemi hücrelerinde (HL60) hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ile oluşturulan DNA hasarında 3,4-DHPEA'nın etkisini ölçmüşlerdir. 3,4-DHPEA'nın ortamda  $\text{H}_2\text{O}_2$  (40  $\mu\text{M}$ ) ile birlikte uygulandığında 1  $\mu\text{M}$  gibi düşük konsantrasyonlarda DNA hasarını düşürdüğü, 10  $\mu\text{M}$  da ise HL60'da %93 ve PBMC'de %89 koruma sağladığı bulunmuştur. Araştırmacılar deneylerinde diğer pürifiye bileşikler de aynı hücre hatlarında denediklerinde *p*-HPEA'nın oksidatif DNA hasarı önlemede 3,4-DHPEA'ya göre daha etkin olduğunu göstermişlerdir (Fabiani vd., 2008). Sepporta vd. (2013) 3,4-DHPEA'dan derive tioasetat ve disülfid bileşiklerini HL60 ve multi-drug resistant HL60R hücre hatlarında denemişler ve disülfid bileşiklerinin HL60 ve HL60R hücrelerinde pro-apoptotik ve anti-proliferatif etkilerinin en fazla olduğunu göstermişlerdir (Sepporta vd., 2013). Fabiani vd.'nin bir diğer çalışmasında 3,4-DHPEA'nın HL60, HT-29 ve HT-29 kolon 19 hücreleri üzerinde hücre döngüsünün G1 fazında duraklatarak ve apoptoza sevk ederek etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Fabiani vd., 2002). Prostat kanseri hücre hatları ile yapılan çalışmalarda, Zubair vd. 3,4-DHPEA'nın bizim çalışmamıza benzer şekilde LNCaP ve C4-2 prostat kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak normal prostat epitel hücre hatlarının (RWPE1 ve PWLE2) büyümelerine karşı herhangi bir negatif etki göstermediğini rapor etmişlerdir (Zubair vd., 2017). PC3, DU-145, LNCaP insan prostat kanseri hücre hatlarının 3,4-DHPEA ile muamele edildiği kısıtlı çalışmalarda, 3,4-DHPEA'nın anti kanserojenik etkileri olabileceği üzerinde durulmuştur (Luo vd., 2013; Rosignoli vd., 2016). Luo vd., PC3, DU-145 hücre hatları ve kontrol olarak malign olmayan prostat epitel hücrelerini 3,4-DHPEA ile muamele ederek, 2 grubun karşılaştırılması sonucu 3,4-DHPEA'nın hem apoptotik aktivitesini hem de süperoksit üretimini arttırarak anti kanserojenik etkileri olabileceğini bildirmişlerdir (Luo



vd., 2013). Rosignoli vd., PBMC, meme (MDA ve MCF-7), prostat (LNCaP ve PC3) ve kolon (SW480 ve HCT116) hücre hatları üzerinde yaptıkları 3,4-DHPEA muamelesi sonucu 3,4-DHPEA'nın  $H_2O_2$ 'nin indüklediği oksidatif DNA hasarını kaldırdığı, kanserin başlangıç ve ilerlemesi aşamalarında önleyici bir kimyasal ajan olabileceği sonucuna varmışlardır (Rosignoli vd., 2016). Fabiani vd., 3,4-DHPEA'nın meme (MDA ve MCF-7), prostat (LNCaP ve PC3) ve kolon (SW480 ve HCT116) kanser hücre hatları üzerindeki kimyasal önleyici etkinliklerinde  $H_2O_2$ 'nin oynadığı rolü açıklığa kavuşturmak için yaptıkları araştırmada, 3,4-DHPEA'nın  $H_2O_2$ 'yi indükleme kabiliyetinin piruvat tarafından tamamen engellendiği ve hücrelerin  $H_2O_2$  birikimini (katalaz veya piruvatın kültür ortamına ilavesi) desteklemeyen koşullara maruz bırakılmasının anti-proliferatif etkiyi inhibe ettiğini göstermişlerdir (Fabiani vd., 2012). Bizim çalışmamızda da Luo vd., Rosignoli vd. Ve Fabiani

vd.'nin sonuçlarını destekler şekilde, 3,4-DHPEA'nın PC3, DU-145 ve LNCaP hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi saptanmıştır. Ancak çalışmamızda  $H_2O_2$ 'nin indüklediği bir DNA hasarı oluşturulmamıştır ve 3,-DHPEA'nın antiapoptotik etkisi araştırılmamıştır. Örenay-Boyacıoğlu oksidatif strese karşı 3,4-DHPEA'nın prostat hücre hatlarında *PTEN* mutasyonu statüsüne göre sitotoksik etkilerini araştırdığı çalışmada, wild tip *PTEN* içeren 22Rv1'in 3,4-DHPEA'ya karşı en büyük duyarlılığı gösterdiğini ve bizim çalışmamıza benzer şekilde PC3'ün en az duyarlılık gösterdiği rapor etmiştir (Örenay-Boyacıoğlu, 2018). Bizim çalışmamızda en fazla duyarlılık bu çalışmanın tersine LNCaP ve C4-2 hücre hatlarında saptanmıştır. Bu farklılık Örenay-Boyacıoğlu'nun çalışmasında oksidatif stres oluşturan bir ajanın kullanılması ve *PTEN* mutasyonlarının göz önünde bulundurulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



**Şekil 1.** Beş farklı insan prostat kanseri hücre hattı üzerinde (A) 24, (B) 48 ve (C) 72 saatlik 3,4-DHPEA muamelesi sonucu hücrelerde ölçülen ölüm yüzdeleri. Negatif kontrol (0 µg/mL) sadece %1 etanol içermektedir.

**Figure 1.** Death percentages measured on five different human prostate cancer cell lines after (A) 24, (B) 48, and (C) 72-hour 3,4-DHPEA treatment. The negative control (0 µg/mL) contains only 1% ethanol.

## Sonuç

Bu çalışmada 3,4-DHPEA, kullanılan tüm prostat hücre hatları üzerinde zamana ve doza bağlı sitotoksikite göstermiştir. Çalışmamızda 3,4-DHPEA'nın LNCaP ve C4-2 hücreleri üzerinde diğer prostat kanser hücre hatlarına göre daha fazla sitotoksikite gösterdiği dikkat çekmiştir. PC3 hücre hattının 3,4-DHPEA'ya karşı en az hassas olduğu tespit edilmiştir. LNCaP popülasyonunun 48 saat 75 µg/mL 3,4-DHPEA muamelesi sonunda tamamına yakınının öldüğü görülürken PC3 hücrelerinin aynı süre ve doz karşısında sadece %40'ı ölmüştür. Prostat dokusundan gelişen farklı kanser hücre hatlarının 3,4-DHPEA'ya karşı farklı derecelerde hassasiyet göstermeleri hücrelerin farklı karakteristik özelliklere sahip olduklarını düşündürmektedir.

## Etik Standart ile Uyumluluk

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Teşekkür:** Yazar katkılarından dolayı Prof. Dr. William H. Gmeiner'e teşekkür eder.

## Kaynaklar

- Artajo, L.S., Romero, M.P., Morelló, J.R., Motilva, M.J. (2006). Enrichment of refined olive oil with phenolic compounds: Evaluation of their antioxidant activity and their effect on the bitter index. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(16), 6079-6088.
- Aruoma, O.I., Deiana, M., Jenner, A., Halliwell, B., Kaur, H., Banni, S., Corongiu, F.P., Assunta Dessi, M., Aeschbach, R. (1998). Effect of hydroxytyrosol found in extra virgin olive oil on oxidative DNA damage and on low-density lipoprotein oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(12), 5181-5187.
- Bono, A.V. (2004). Overview of current treatment strategies in prostate cancer. *European Urology Supplements*, 3(1), 2-7.
- Bouaziz, M., Grayer, R.J., Simmonds, M.S.J., Damak, M., Sayadi, S. (2005). Identification and antioxidant potential of flavonoids and low molecular weight phenols in olive cultivar Chemlali growing in Tunisia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(2), 236-241.
- Cansino Alcaide, J.R., Martínez-Piñero, L. (2006). Molecular biology in prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 8(3), 148-152.

- Capasso, R., Evidente, A., Schivo, L., Orru, G., Marcialis, M.A., Cristinzio, G. (1995). Antibacterial polyphenols from olive oil mill waste waters. *Journal of Applied Microbiology*, 79(4), 393-398.
- Cardinali, A., Linsalata, V., Lattanzio, V., Ferruzzi, M.G. (2011). Verbascosides from olive mill waste water: assessment of their bioaccessibility and intestinal uptake using an in vitro digestion/Caco-2 model system. *Journal of Food Science*, 76(2), H48-54.
- Fabiani, R., De Bartolomeo, A., Rosignoli, P., Servili, M., Montedoro, G.F., Morozzi, G. (2002). Cancer chemoprevention by hydroxytyrosol isolated from virgin olive oil through G1 cell cycle arrest and apoptosis. *European Journal of Cancer Prevention*, 11, 351-358.
- Fabiani, R., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Fuccelli, R., Servili, M., Montedoro, G.F., Morozzi, G. (2008). Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *Journal of Nutrition*, 138(8), 1411-1416.
- Fabiani, R., Sepporta, M.V., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Crescimanno, M., Morozzi, G. (2012). Anti-proliferative and pro-apoptotic activities of hydroxytyrosol on different tumour cells: The role of extracellular production of hydrogen peroxide. *European Journal of Nutrition*, 51(4), 455-464.
- Fki, I., Allouche, N., Sayadi, S. (2005). The use of polyphenolic extract, purified hydroxytyrosol and 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid from olive mill wastewater for the stabilization of refined oils: A potential alternative to synthetic antioxidants. *Food Chemistry*, 93(2), 197-204.
- Facchini, A., Cetrullo, S., D'Adamo, S., Guidotti, S., Minguzzi, M., Facchini, A., Borzi, R.M., Flamigni, F. (2014). Hydroxytyrosol prevents increase of osteoarthritis markers in human chondrocytes treated with hydrogen peroxide or growth-related oncogene  $\alpha$ . *PLoS ONE*, 9(10), 1-9.
- Ibarra, A., Sniderman, Z. (2008). Olive polyphenol concentrate. US patent application 20080014322 A1 Jan 17th. US patent application.
- Luo, C., Li, Y., Wang, H., Cui, Y., Feng, Z., Li, H., Li, Y., Wang, Y., Wurtz, K., Weber, P., Long, J., Liu, J.

- (2013). Hydroxytyrosol promotes superoxide production and defects in autophagy leading to anti-proliferation and apoptosis on human prostate cancer cells. *Current Cancer Drug Targets*, 13(6), 625-639.
- Orenay Boyacioglu, S. (2018). Role of PTEN in modulating preventive effect of 3,4-DHPEA against oxidative stress. *Erciyes University Journal of Health Sciences*, 27(1), 48-54.
- Quiles, J.L., Farquharson, A.J., Simpson, D.K., Grant, I., Wahle, K.W.J. (2002). Olive oil phenolics: effects on DNA oxidation and redox enzyme mRNA in prostate cells. *The British Journal of Nutrition*, 88(3), 225-234; discussion 223-224.
- Rosignoli, P., Fuccelli, R., Sepporta, M.V., Fabiani, R. (2016). In vitro chemo-preventive activities of hydroxytyrosol: The main phenolic compound present in extra-virgin olive oil. *Food & Function*, 7(1), 301-307.
- Sepporta, M.V., López-García, M.Á., Fabiani, R., Maya, I., Fernández-Bolaños, J.G. (2013). Enhanced chemopreventive activity of hydroxytyrosol on HL60 and HL60R cells by chemical conversion into thio derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(4-5), 790-798.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2016). Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7-30.
- Soler-Rivas, C., Espín, J.C., Wichers, H.J. (2000). Oleuropein and related compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80, 1013-1023.
- Sousa, A., Ferreira, I.C.F.R., Calhella, R., Andrade, P.B., Valentão, P., Seabra, R., Estevinho, L., Bento, A., Pereira, J.A. (2006). Phenolics and antimicrobial activity of traditional stoned table olives "alcaparra". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(24), 8533-8538.
- Warleta, F., Quesada, C.S., Campos, M., Allouche, Y., Beltrán, G., Gaforio, J.J. (2011). Hydroxytyrosol protects against oxidative DNA damage in human breast cells. *Nutrients*, 3(10), 839-857.
- Zhou, C.K., Check, D.P., Lortet-Tieulent, J., Laversanne, M., Jemal, A., Ferlay, J., Bray, F., Cook, M.B., Devesa, S.S. (2016). Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *International Journal of Cancer*, 138(6), 1388-1400.
- Zubair, H., Bhardwaj, A., Ahmad, A., Srivastava, S.K., Khan, M.A., Patel, G.K., Singh, S., Singh, A.P. (2017). Hydroxytyrosol induces apoptosis and cell cycle arrest and suppresses multiple oncogenic signaling pathways in prostate cancer cells. *Nutrition and Cancer*, 69(6), 932-942.