**Ziziphus jujuba Meyvesinin Antineoplastik Etkisinin Sitolojik ve Nutrisyonel Genomik Yaklaşımlarla Değerlendirilmesi**

**ÖZET**

*Antioksidan, antienflamatuar, hepatoprotektif, gastrointestinal koruyucu ve yatıştırıcı özellikleri içine alacak şekilde sağlık üzerine birçok olumlu etkisinin olduğu bilinen Z. jujuba’nın antitümör, antiproliferatif ve antioksidan özelliklerinden ileri gelen antikanser etkisi ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmıştır ve artmaya da devam edeceği öngörülmektedir. Bu çalışmalar Z. jujuba’nın in vitro olarak meme, serviks, over, melanom, lösemi, lenfoma, hepatoselüler karsinom, kolorektal, böbrek ve akciğer gibi farklı kanser hücre serileri üzerinde; in vivo olarak da hepatoselüler karsinom, meme, mide ve kolon kanserleri üzerinde antiproliferatif ve apoptotik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Genel olarak yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde bu antikanser etkinin daha çok Z. jujuba ekstresinin içeriğindeki betulik asit, ursolik asit ve oleanolik asit gibi triterpenik asitler ile polisakkaritlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Z. jujuba ekstresinin çeşitli kanser hücrelerinde proliferasyonu önleyici etki gösterdiği ortaya konmuştur. Z. jujuba ekstresinin hücre döngüsünün düzenlemesinde rol oynayan genlerin ekspresyonu üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bunlar arasında Siklin D1’in baskılanması ile TP53, CDKN1A ve CDKN1B genlerinin ( tümör supresörler) ekspresyonunu artırılması bulunmakta; ayrıca BAX ve BCL2 gibi apoptozisi düzenleyen genlerin ekspresyonunu ve hücresel düzeylerini değiştirmektedir. Bu durum tümör hücrelerinde hücre döngüsünün kontrol altına alınması ve hasarlı hücrelerde apoptozisin uyarılmasıyla tümörün ilerlemesinin engellenmesini sağlamaktadır. Betulinik asit temel olarak apoptozisin mitokondriyal intrinsik yolağını kaspaz bağımlı ve kaspaz bağımsız mekanizmalarla hedef alarak indüklemekte, immünite ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB’yi aktive ederek ve DNA topoizomeraz enziminin inhibasyonuyla hücre proliferasyonunu engelleyerek kanser hücrelerinde sitotoksik etki göstermektedir. Ursolik asitin AMPK ve mTOR etkileşimi üzerine etkisinin gösterilmesiyle; hücre proliferasyonunda, metastazda, apoptoziste ve anjiyogenezde rolü olan birçok molekülü hedef alabilmesinin mümkün olduğu görülmektedir. AMPK ile mTOR etkileşimi dikkate alınarak, ursolik asitin özellikle otofajik hücre ölümü üzerindeki etkisinin araştırılması anlamlı olacaktır. Oleanolik asitin MAPK / ERK sinyal yolağının inhibisyonuyla apoptozu indükleyerek ve STAT3 sinyal yolağının baskılanmasıyla metastazı önleyerek antitümör etki gösterdiği bulunmuştur. İçeriğindeki polisakkaritler ise onkojenezi tümörlere karşı immün yanıtın gelişmini sağlayarak ve tümör hücrelerinde apoptozisi uyararak önlemektedir. Bu kitap bölümünün amacı Z. jujuba ekstresinin ve içeriğindeki bazı biyoaktif bileşenlerin antineoplastik etkisini ve bu etkinin altında yatan mekanizmaları açıklığa kavuşturmaktır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Ziziphus jujuba, triterpenik asitler, kanser.*

**Evaluation of Antineoplastic Effect of Ziziphus jujuba Fruit with Cytological and Nutritional Genomic Approaches**

**ABSTRACT**

*Z. jujuba, which is known to have many positive effects on health including antioxidant, anti-inflammatory, hepatoprotective, gastrointestinal protective and sedative properties, has increased in recent years and it is predicted that it will continue to increase. These studies were carried out on different cancer cell lines of Z. jujuba such as breast, cervix, ovary, melanoma, leukemia, lymphoma, hepatocellular carcinoma, colorectal, kidney and lung in vitro; It has also shown in vivo antiproliferative and apoptotic effects on hepatocellular carcinoma, breast, stomach and colon cancers. When the studies conducted in general are reviewed, it is thought that this anticancer effect may be mostly caused by triterpenic acids such as betulic acid, ursolic acid and oleanolic acid and polysaccharides contained in Z. It has been demonstrated that Z. jujuba extract has an anti-proliferation effect in various cancer cells. Z. jujuba extract has an effect on the expression of genes involved in cell cycle regulation. These include suppression of Cyclin D1 and increasing the expression of TP53, CDKN1A and CDKN1B genes (tumor suppressors); it also alters the expression and cellular levels of genes that regulate apoptosis, such as BAX and BCL2. This situation prevents tumor progression by controlling the cell cycle in tumor cells and inducing apoptosis in damaged cells. Betulinic acid basically induces the mitochondrial intrinsic pathway of apoptosis by targeting caspase-dependent and caspase-independent mechanisms, activating NF-kB, a transcription factor that provides the transcription of immunity-related genes, and inhibiting cell proliferation by inhibiting DNA topoisomerase enzyme. Showing the effect of ursolic acid on AMPK and mTOR interaction; It seems possible that it can target many molecules that play a role in cell proliferation, metastasis, apoptosis and angiogenesis. Considering the interaction between AMPK and mTOR, it would be meaningful to investigate the effect of ursolic acid on autophagic cell death. Oleanolic acid has been found to have an antitumor effect by inducing apoptosis by inhibition of the MAPK / ERK signaling pathway and preventing metastasis by suppressing the STAT3 signaling pathway. The polysaccharides in its content prevent oncogenesis by providing the development of an immune response against tumors and by stimulating apoptosis in tumor cells. The purpose of this book section is to elucidate the antineoplastic effect of Z. jujuba extract and some of its bioactive compounds and the mechanisms underlying this effect.*

***Keywords****: Ziziphus jujuba, triterpenic acids, cancer.*