


# Polifenolden zengin bitki ürünlerinin nükleer faktör-kappa B yolağı üzerine etkileri

## Effects of polyphenol-rich plant products on the nuclear factor-kappa B pathway

Mustafa Sel<sup>1</sup>, Oytun Erbaş<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Polifenoller bitkilerin kök, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövde gibi tüm kısımlarında ve yeşil çay, kahve, kakao, böğürtlen, ahududu, çilek, nar, üzüm gibi bitkisel ürünlerde yüksek miktarlarda bulunurlar. Polifenollerin antioksidan, antikanser, anti-inflamatuar, antikoagulan ve antimikrobiyal etkileri olduğunu belirten araştırmalar bulunmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar bu bileşiklerin anti-kanser etkisinde rol alan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına yönelmiştir. Ancak, hem etki mekanizmalarının kanser hücre tipine göre farklılık göstermesi hem de biyoyararlanımlarının sınırlı olması, biyoyararlanımı artıracak ve kanser hücre tipine spesifik yaklaşımların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu derlemede özellikle polifenolden zengin bitki ürünlerinin, normalde inhibitör özellikteki İKB proteini ile bağlı halde bulunan ve böylece inaktif halde tutulan nükleer faktör-kappa B proteinine olan etki mekanizmaları tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Anti-inflamatuar etki; anti-kanser etki; nükleer faktör kappa B; polifenol.

### ABSTRACT

Polyphenols are found in high quantities in all parts of plants such as roots, seeds, flowers, leaves, branches, and stems and also in herbal products such as green tea, coffee, cocoa, blackberries, raspberries, strawberries, pomegranates, and grapes. The antioxidant, anticarcinogen, anti-inflammatory, anticoagulant, and antimicrobial effects of polyphenols are reported in studies. In recent years, researchers have leaned towards illuminating the molecular mechanisms that play a role in the anticarcinogenic effects of these compounds. However, the fact that action mechanisms differ according to the cancer cell type, and that bioavailability is limited, necessitates the development of cancer-specific approaches that will increase bioavailability. In this review, the mechanisms of action of polyphenol-rich plant products, on the nuclear factor-kappa B protein, which is bound to the inhibitory İKB protein and maintained inactive, is discussed.

**Keywords:** Anti-cancer effect; anti-inflammatory effect; nuclear factor kappa B; polyphenol.

Bitkisel kaynaklı besinler ile bunların aktif bileşenlerine ilgi son yıllarda çok artmış olup özellikle kansere karşı korumadaki etkileri üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır.<sup>[1]</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı son Dünya Kanser Raporu'nda, 1970'li yıllardan bu yana yürütülen epidemiyolojik çalışmalar incelenmekte ve kanserden korunmada beslenme ile diyetin önemi

vurgulanmaktadır.<sup>[2]</sup> Bu doğrultuda, akciğer, mide, ağız, yutak, özofagus, kolon ve rektum kanserlerine yakalanma riski ile meyve ve sebze tüketimi arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir.<sup>[3,4]</sup> Diyetle alınan bileşiklerin bir kısmı koruyucu etkilerini kanser gelişiminde önemli rolü olan hücre içi sinyal ileti yollarını düzenleyerek bir kısmı da kanser oluşum sürecini uzatarak gösterirler.<sup>[5,6]</sup>

**Geliş tarihi:** 25 Ekim 2018 **Kabul tarihi:** 13 Kasım 2018

**İletişim adresi:** Oytun Erbaş, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34394 Şişli, İstanbul, Türkiye.  
Tel: 0212 - 213 64 87 e-posta: oytunerbas2012@gmail.com

### Atıf:

Sel M, Erbaş o. Polifenolden zengin bitki ürünlerinin NF-kappa B yolağı üzerine etkileri. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(4):208-212.

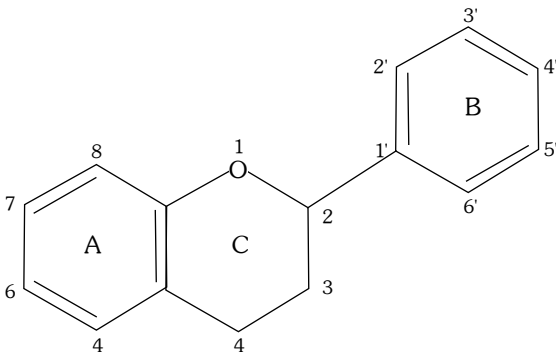
## POLİFENOLLER VE FLAVONOİTLER

Polifenollerin tamamlayıcı tıp uygulamalarında yaygın kullanımı vardır.<sup>[7]</sup> Bitkisel kimyasalların önemli bir grubunu oluşturan bu bileşikler, bitkilerin köklerinde, sebzelerde, meyvelerde ve çay, kahve, kakao, şarap gibi bitkisel ürünlerde yüksek miktarlarda bulunurlar.<sup>[8]</sup> Polifenoller diyetteki başlıca antioksidanlardır. Yapılarındaki aromatik halkalar ve diğer bileşenlerine göre sınıflandırılırlar.

Flavonoitler, polifenollerin en büyük grubu olup flavonoller, izoflavonlar, antosiyaninler, flavanoller, flavonlar ve flavanonlar olmak üzere alt sınıflara ayrılırlar.<sup>[9]</sup> Bu bileşiklerin yapılarında iki benzen halkası ile bunları birbirine bağlayan üç karbonlu bir zincir vardır (Şekil 1). Yapıda yer alan iki fenolik benzen halkası (A ve B) bir heterosiklik piren halkası (C) ile bağlanmıştır.<sup>[10]</sup> Nispeten polarize olan molekülün üç halkası da düzlemseldir. Flavonoitlerin -OH grupları kolaylıkla glikozitleşme özelliğindedir.

Doğada 5.000'in üzerinde flavonoit yapısında bileşik bulunmaktadır. Bunlar bitkilerdeki kırmızı, mavi ve sarı pigmentleri oluştururlar. Başlıca flavonoit kaynakları elma, portakal, limon gibi meyveler ile soğan, patates ve karnabahar gibi sebzelerdir.<sup>[8]</sup> Ayrıca, kahve ve çay gibi bitkisel kaynaklı içeceklerde de bulunurlar. Polifenollerin ve flavonoitlerin diğer antioksidan molekül ve enzimlerle birlikte, antioksidan savunma sistemine katkı yaparak pek çok hastalığa karşı korunma sağlayabilecekleri düşünülmektedir.<sup>[11]</sup>

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ile antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur.<sup>[12,13]</sup> Oksidatif stresin ateroskleroz,



Şekil 1. Flavonoitlerin temel halka yapısı.

kanser, yaşlanma, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamasyon, Parkinson ve Alzheimer gibi pek çok bozukluk ve hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>[12-14]</sup> Flavonoitlerin antioksidan kapasitesinin molekül yapısına bağlı olduğu ve serbest radikal süpürücü aktivitelerinin hidroksil gruplarının konumundan kaynaklandığı bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Bu moleküllerin antiviral, antialerjik, antikoagulan, anti-inflamatuar etkileri üzerinden terapötik potansiyelleri de vardır.<sup>[15]</sup>

Flavonoitler güçlü antikanser ajanlardır. Bu özellikleri antimutajenik ve antiproliferatif etkilerinden ve anjiyogenez ile hücre sinyal iletimi ve hücre döngüsünün kontrolündeki rollerinden kaynaklanmaktadır.<sup>[17]</sup> Flavonoitlerin antioksidan ve antiproliferatif işlevlerine ek olarak apoptozu tetikleme, hücre farklılaşmasını ve hücre döngüsünü düzenleme gibi özellikleri vardır.<sup>[18]</sup> Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, flavonoit içerikli diyetle beslenmenin kansere yakalanma riskini düşürdüğünü vurgulamaktadır.<sup>[3,5]</sup>

## NÜKLEER FAKTÖR-KAPPA B (NF-κB) YOLAĞI VE KLİNİK YANSIMALARI

Nükleer faktör-kappa B protein kompleksi beş farklı alt proteinden (NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p52/p100), RelA (p65), RelB ve c-Rel) oluşmaktadır. Bu proteinler sayesinde DNA'ya bağlanabilmekte ve hücre içi inhibitörü olan IκB ile etkileşimini sağlayabilmektedir. Nükleer faktör-κB'nin aktivasyonu hücre içi büyüme faktörleri, oksidatif stres, mitojenler, pro-inflamatuar sitokinler, virüsler, gram negatif bakteri ürünleri, çevresel stres koşulları gibi pek çok farklı etken ile gerçekleşmektedir.<sup>[25]</sup> Transkripsiyon faktörü olan NF-κB proteini kolorektal kanserin başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayan anahtar bir moleküldür.<sup>[27]</sup>

Fizyolojik koşullarda NF-κB proteini inflammatuar işlevlere katılır ve hücre döngüsü ile sağkalımını düzenler. Normalde sitoplazmada inaktif durumda tutulur. Sinyalin alınması ile inhibitör proteini fosforile edilerek parçalanır ve serbest kalarak aktifleşen NF-κB molekülü sitoplazmadan çekirdeğe taşınır. Çekirdeğe taşınan NF-κB proteini hedefi olan genlerin transkripsiyonunu uyarır. Nükleer faktör-κB aktivasyonu interlökin (IL)-2'nin aktive edilmesini sağlayarak, Janus kinaz 3 (JAK3) proteininin otofosforilasyon ile uyarılmasını sağlar.

Aktiflenmiş JAK3 ise STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) olarak bilinen proteini aktive eder. JAK3/STAT3'ün belirgin bir şekilde fazla miktarda ifade edildiği kolon kanserlerinde *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir. JAK3/STAT3 sentezi ve aktivitesindeki bu değişikliklerin kolon kanseri hücrelerinin apoptoz ile ölmesini engellediği ve hastalığın kötü seyrine neden olduğu da yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Kolon kanserine ait dokularda COX-2 ifadenin artma gözlenmiştir ki bu artışın da NF-κB miktarındaki artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çok sayıda inhibitör özellikli küçük molekül, inhibitör peptidler, antisense RNA'lar, doğal bileşikler ve gen tedavisi yaklaşımları NF-κB sinyal iletim yolağının çoğu basamağına etki ederek baskılayabilmektedir. Nükleer faktör-κB'yi hedef alan tedavi yaklaşımları sistematik yan etkilerden kaçınarak kolon kanserinin tedavisi için daha etkili bir seçenek sunabilir.<sup>[26,27]</sup> İnsan umbilikal ven endotel hücresi üzerinde yapılan bir çalışmada yeşil çay polifenollerinin oksitlenmiş LDL aracılı TNF alfa ekspresyonunu NF-κB yolağı üzerinden azalttığı ve bu yolla aterosklerozdan koruyucu etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Nükleer faktör-κB ve AP1 gibi diğer transkripsiyon faktörleri aracılı hücrel yanıt, kanser kaşeksisinde önemli rol oynar.<sup>[21]</sup> İnsan sitomegalovirüsü (HCMV) proteinleri, NF-κB ile etkileşime girer.<sup>[22]</sup> Nükleer faktör-κB, HIV transkripsiyonunu tetiklemektedir, bu nedenle inhibe edilmesi yoluyla anti-HIV tedavisi üzerine çalışmalar vardır.<sup>[23]</sup> Nükleer faktör-κB, astımlı insanların havayolu epitelinde aktive olarak bulunur.<sup>[24]</sup> Nükleer faktör-κB hematopoietik veya solid çoğu tümör hücresi gelişiminde aktif rol oynamaktadır.<sup>[28]</sup> Öte yandan NF-κB normal hücrelerde nadiren aktiftir. Proliferatif fazdayken normal T hücreleri, B hücreleri, timositler, monositler ve astrositlerde aktif NF-κB bulunur. Tümörlerde NF-κB'nin baskılanmasının proliferasyonu inhibe ettiği, hücre siklusunu durdurduğu ve apoptozise neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Ayrıca NF-κB inhibisyonunun tümör hücrelerini kemoterapiye duyarlı hale getirdiği belirtilmektedir.<sup>[30,31]</sup> Öte yandan NF-κB immün sistemin normal çalışması için gereklidir.<sup>[32]</sup> Sonuç olarak, onkogenler, viral proteinler, karsinojenler, tümör promotörleri ve inflammatuar uyaranlar NF-κB'yi aktive etmekte, aktive NF-κB de hematopoez, transformasyon,

apoptozis, proliferasyon, immünite, invazyon, anjiyogenez ve metastaz ile ilgili genleri denetim altında tutmaktadır.

## POLİFENOLLERİN ANTİKANSER VE ANTI-İNFLAMATUAR ETKİLERİ

Kırmızı üzüm yapısındaki flavonoller ve özellikle üzüm çekirdeğindeki proantosiyanidinler, proinflammatuar sitokin oluşumunu inhibe ederek, lipid peroksidasyonunu önleyerek ve reaktif oksijen türlerinin seviyesini düşürerek inflamasyon oluşumunu önlemektedir. Üzüm, nonsteroid antiinflammatuar ilaçlara (indometazin) göre daha güçlü antiinflammatuar etki göstermektedir. Üzüm yapısındaki proantosiyanidin bileşenler, inflammatuar hücrelerden nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 sentezini baskılayarak inflamasyonu önlemektedir. Kırmızı üzüm flavonolleri, proinflammatuar sitokinlerin üretiminde etken rol oynayan transkripsiyon faktörü NF-κB aktivitesini baskılayarak ve inflamasyona neden olan IL-6 ve makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) salgılanmasını engelleyerek antiinflammatuar etki göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, kırmızı üzümün doğal olarak veya fonksiyonel gıdalara eklenerek tüketilmesi ile organizmada inflamasyon oluşumunun önlenebileceği belirtilmektedir.<sup>[33,34]</sup>

Meyve yapısındaki resveratrol, ellagik asit ve kuersetin bileşenleri, MOLT-4 lösemi kanser hücreleri üzerinde fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt (PI3K/Akt) ve NF-κB transkripsiyonunun dahil olduğu temel hücre içi sinyal yollarını bloke ederek kanser hücrelerinin gelişimini engellemektedir. Meyvede bulunan kuersetin, kamferol ve mirisetin flavonolleri, pankreas kanserine karşı vücutta kemopreventif ajan olarak görev yapmaktadır. Üzüm, antosiyanin bileşenlerine bağlı olarak prostat kanserinde, kaspaz-3 proteaz enziminin aktivasyonunu artırarak ve p21 proteinini uyarak apoptotik ve antiproliferatif etki ile kansere karşı koruyucu ve tedavi edici özelliğe sahiptir. Meyve yapısındaki antioksidan bileşenler, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflammatuar ilaçlar gibi, araşidonik asitin prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalizleyen siklooksijenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) bloke etmektedir. Böylece bu enzimlerin bağırsıklık sistemini baskılamasını ve tümör gelişimini uyarmasını engelleyerek kolon kanseri oluşumunu önlemektedir.<sup>[35]</sup> Böğürtlen, ahududu, yaban mersini ve çilekten elde edilen

ekstraktların yanında antosiyaninler, kemferol, kuersetin, kumarik asit ve elajik asit esterleri gibi çileklerden izole edilmiş polifenoller, tümör büyümesine ve kansere karşı önleyici özelliklere sahiptir. Fenolik bileşikler reaktif oksijen türleri de dahil olmak üzere iç veya dış kaynaklı genotoksik molekülleri (genlere toksik etki göstererek mutasyonlara ve kanserlere neden olan kimyasal maddeler) durdurarak kanser başlamasını engelleyebilir.<sup>[20]</sup> Flavanon, kuersetin, kateşin, izoflavon, lignan, elajik asit, resveratrol, kırmızı şarap polifenolleri veya kurkumin gibi birçok polifenol, bazı kanser modellerinde farklı mekanizmalarla koruyucu etkiler göstermiştir. Hücre çoğalmasının durdurulması ve hücre farklılaşmasının teşvik edilmesi, kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan bir tedavi stratejisidir. Fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanı sıra hücre çoğalmasını engelleyici etkisi de vardır. Hücre çoğalmasında teşvik edici görevi olan NF-κB ile ilgili yolağı durdurucu etkileri olan fenolik bileşikler vardır. Resveratrol, kurkumin ve epigallocateşin-3-gallat, apigen, kuersetin, kemferol gibi birçok fenolik bileşik, hücre çoğalmasını teşvik eden sinyalleri durdurur.<sup>[19]</sup> Bazı çalışmalar, fenolik bileşiklerin tümörlerdeki damarlanmayı engelleyici etkisini göstermiştir. Tümör damarlanması, tümörün büyümesini ve metastaz için gerekli olan önemli bir aşamadır. Damar oluşumunun engellenmesi de kanser tedavisinde bir strateji olarak kullanılır. Örneğin yeşil çaydaki polifenoller, tümör damarlanmasını ve böylelikle tümör büyümesini engelleyici etkiye sahiptir. Kateşinler de tümöre spesifik damarlanmayı, tümörde damarlanmayı teşvik eden ve engelleyen faktörleri düzenleyerek engeller. Kurkumin ve resveratrol, kültüre edilmiş hücrelerde damarlanma için önemli bir faktör olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'yi engeller. Kuersetin, proantosiyanidin ve epigallocateşinin de tümörlerde damarlanmayı engelleyici etkileri vardır. İnvazyon ve metastaz oluşumu, tümör hücrelerinin diğer dokulara göç etme ve onları istila etme yeteneğini kazanmasını gerektirir. Bunun için de hücre tutunmasındaki (adezyon) bazı değişiklikler ve kanser hücrelerinin dokular arasındaki hareketinin kolaylaşmasını sağlayan bazı enzimlerin üretimi gerekir. Besin yoluyla alınan polifenoller, kanser hücreleri adezyonu ve hareket mekanizmalarını çeşitli yollarla etkiler. Kurkumin, apigenin, kuersetin ve kateşin gibi polifenollerin çoğalma önleyici, metastaz önleyici veya invazyon önleyici özellikleri bulunmuştur. Resveratrol, göğüs kanseri dahil olmak üzere

çeşitli kanser türlerinde hücre göçü, invazyon ve metastazı engeller. Yaygın bir fenolik asit olan kafeik asit, prostat kanseri hücrelerinin *in vitro* invazyonunu etkili bir şekilde önler. Kuersetin, hem hücre göçünü hem de kanser hücrelerinin istila yeteneğini önleme potansiyeli bakımından geniş çapta araştırılmıştır. Mekanik olarak kuersetin, hücreler arası yapıyı bozan enzimlerin etkilerini önleyerek hücre göçünü ve invazyonunu engeller. Fareler üzerinde elde edilen sonuçlara göre fermentasyon yoluyla polifenol bakımından zenginleştirilen yaban mersini, kanser kök hücresi oluşumunu engeller ve akciğer metastazını azaltır, kansere karşı koruyucu etki gösterir. Resveratrol, epigallocatekin galat (EGCG), kurkumin ve kuersetin gibi polifenollerin, farklı kanser türlerinde (örneğin, kolon, akciğer, prostat, meme, melanoma veya lösemi) kanser hücrelerinde programlı hücre ölümünü tetikler. Fenolik bileşiklerin birçok kanserin başlangıcı ve ilerlemesini engelleyebileceği veya yavaşlatabilecek özellikleri bulunur. Bazı polifenoller, baskılayıcı maddeler olarak da etki gösterebilir ve hücre çoğalmasını önleyerek kanserleşmiş hücrelerden tümörlerin oluşumunu ve büyümesini durdurabilir.

Sonuç olarak, bitkisel kaynaklı besinler içerisinde meyve ve sebzeler fenolik maddeler bakımından zengin doğal bir kaynaktır. Günümüzde, yapay maddelerden kaçışın artmasının doğal fenolik maddelerin önemini daha da artıracakı açıktır. Gıda, deri ve farmakoloji alanlarındaki kullanım olanakları yanında, insan sağlığı üzerine de önemli etkileri bulunan fenolik maddelerin etki mekanizmalarının anlaşılması ve teknolojik olarak kullanılabilme yollarının araştırılmasının önemli olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda, fenolik maddelerce zengin olan meyve ve sebze endüstrisi atıklarının da değerlendirilmesinde bu kaynakların kullanılmasını sağlayabilecek yeni tekniklerin üzerinde çalışılması ve endüstriyel kullanım olanaklarının araştırılmasının önemli olduğu düşünülebilir.

#### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005;100:72-9.
- World Cancer Report 2014, In: Stewart BW, Wild CP, editors. Lyon, 2014. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991;2:427-42.
- Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, McAdams MJ, Schoenberg JB, Mason TJ, et al. Importance of alpha-carotene, beta-carotene, and other phytochemicals in the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:612-5.
- Amin AR, Kucuk O, Khuri FR, Shin DM. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol* 2009;27:2712-25.
- Hussain SA, Sulaiman AA, Balch C, Chauhan H, Alhadidi QM, Tiwari AK. Natural Polyphenols in Cancer Chemoresistance. *Nutr Cancer* 2016;68:879-91.
- Farzaei MH, Bahramsoltani R, Rahimi R. Phytochemicals as Adjunctive with Conventional Anticancer Therapies. *Curr Pharm Des* 2016;22:4201-18.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.
- Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr* 2003;133:3248-54.
- Croft KD. The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:435-42.
- Rodrigo R, Libuy M, Feliu F, Hasson D. Polyphenols in disease: from diet to supplements. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15:304-17.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4405-9.
- Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klin Gel* 1998;11:342-6.
- Aktan AÖ, Yalçın AS. Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites, and the surgeon. *Turkish J Med Sci* 1998;28:1-5.
- Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2103-19.
- Wahyudi S, Sargowo D. Green tea polyphenols inhibit oxidized LDL-induced NF-KB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Med Indones* 2007;39:66-70.
- Chahar MK, Sharma N, Dobhal MP, Joshi YC. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn Rev* 2011;5:1-12.
- Choi BH, Kim W, Wang QC, Kim DC, Tan SN, Yong JW, et al. Kinetin riboside preferentially induces apoptosis by modulating Bcl-2 family proteins and caspase-3 in cancer cells. *Cancer Lett* 2008;261:37-45.
- Min KJ, Kwon TK. Anticancer effects and molecular mechanisms of epigallocatechin-3-gallate. *Integr Med Res* 2014;3:16-24.
- da Silva J, Herrmann SM, Heuser V, Peres W, Possa Marroni N, González-Gallego J, et al. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. *Food Chem Toxicol* 2002;40:941-7.
- Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Rosa F, Doglietto GB. Skeletal muscle in cancer cachexia: the ideal target of drug therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:285-98.
- Marshall EE, Geballe AP. Multifaceted evasion of the interferon response by cytomegalovirus. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:609-19.
- Mingyan Y, Xinyong L, De Clercq E. NF-kappaB: the inducible factors of HIV-1 transcription and their inhibitors. *Mini Rev Med Chem* 2009;9:60-9.
- Sheller JR, Polosukhin VV, Mitchell D, Cheng DS, Peebles RS, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B induction in airway epithelium increases lung inflammation in allergen-challenged mice. *Exp Lung Res* 2009;35:883-95.
- Chaturvedi MM, Sung B, Yadav VR, Kannappan R, Aggarwal BB. NF-κB addiction and its role in cancer: 'one size does not fit all'. *Oncogene* 2011;30:1615-30.
- Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF-κB signaling. *Annu Rev Biophys* 2013;42:443-68.
- Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. NF-κB in development and progression of human cancer. *Virchows Arch* 2005;446:475-82.
- Garg A, Aggarwal BB. Nuclear transcription factor-kappaB as a target for cancer drug development. *Leukemia* 2002;16:1053-68.
- Bharti AC, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem Pharmacol* 2002;64:883-8.
- Jones DR, Broad RM, Comeau LD, Parsons SJ, Mayo MW. Inhibition of nuclear factor kappaB chemosensitizes non-small cell lung cancer through cytochrome c release and caspase activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:310-7.
- Rundall BK, Denlinger CE, Jones DR. Combined histone deacetylase and NF-kappaB inhibition sensitizes non-small cell lung cancer to cell death. *Surgery* 2004;136:416-25.
- Beg AA, Sha WC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-kappa B. *Nature* 1995;376:167-70.
- Georgiev V, Ananga A, Tsolova V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients* 2014;6:391-415.
- Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci* 2010;11:622-46.
- Zhou K, Raffoul JJ. Potential anticancer properties of grape antioxidants. *J Oncol* 2012;2012:803294.