

*Aktuelne teme /
Current topics*

Correspondence to:

Nemanja Rančić

nece84@hotmail.com

Tel: 063-8524443

**MOLEKULARNI MEHANIZMI DELOVANJA
IZABRANIH NOVIH SUPSTANCI SA
POTENCIJALNIM ANTITUMORSKIM
DEJSTVOM**

**MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION
OF SELECTED NEW SUBSTANCES WITH
POTENTIAL ANTITUMOR EFFECT**

Dina Stojanović², Viktorija Dragojević Simić^{1,2},
Nemanja Rančić^{1,2*}

¹ Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy,
Belgrade, Serbia

² Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of
Defence, Belgrade, Serbia

Ključne reči

razvoj lekova, antitumorska terapija,
mehanizmi delovanja, fitohemikalije,
signalni putevi tumorskih ćelija

Key words

drug development, antitumor therapy,
mechanisms of action, phytochemicals,
signaling pathways of tumor cells

Sažetak

Razvoj inovativnih terapijskih strategija u onkologiji postaje imperativ zbog sve učestalije rezistencije tumorskih ćelija na konvencionalne terapije. Fitohemikalije, odnosno hemijska jedinjenja ili supstance poreklom iz biljaka i farmakološki agensi sa antitumorskim potencijalom postaju sve značajniji subjekti istraživanja. Ovaj rad daje pregled ključnih jedinjenja, uključujući resveratrol, genistein, kurkumin, fisetin, biohanin A, tetrandrin i metformin uključujući njihove potencijalne molekularne mehanizme delovanja u inhibiciji tumorskog rasta. Poseban fokus stavljen je na procese inhibicije proliferacije, indukcije apoptoze, modulacije ćelijskog ciklusa, angiogeneze i metastaziranja. U radu su detaljno razmatrani mehanizmi putem kojih ova jedinjenja ostvaruju antitumorske efekte, uključujući interakcije sa ključnim signalnim putevima kao što su PI3K/Akt/mTOR, NF-κB, JAK/STAT i MAPK. Razumevanje ovih mehanizama može doprineti razvoju novih terapijskih strategija koje bi bile efikasnije i sa manje neželjenih efekata u odnosu na standardne terapije.

UVOD

Maligne bolesti predstavljaju jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), svake godine se dijagnostikuje više od 19 miliona novih slučajeva raka, dok je procenjeno da će taj broj do 2040. godine premašiti 29 miliona (1). Karcinom ne samo da značajno skraćuje životni vek pacijenata, već predstavlja i ogroman ekonomski teret za zdravstvene sisteme širom sveta. Troškovi lečenja maligniteta, uključujući hirurgiju, radioterapiju, hemoterapiju i nove biološke terapije, dostižu milijarde dolara godišnje, a ekonomski teret uključuje i indirektno troškove kao što su izgubljena produktivnost i smanjen kvalitet života obolelih (2). Tokom poslednjih decenija, istraživanja u onkologiji usmerena su ka identifikaciji novih terapijskih agenasa koji bi mogli prevazići ograničenja konvencionalnih tretmana, uključujući otpornost na lekove, visoku toksičnost i usku terapijsku širinu. Prirodni proizvodi, naročito fitohemikalije, jedinjenja koja se ne unose u organizam u svrhu ishrane, već zbog potencijalnog protektivnog efekta od štet-

nih dejstava iz spoljašnje sredine ili u sprečavanju pojave nekih oboljenja privukli su pažnju istraživača i zbog svog potencijalno selektivnog delovanja na ćelije raka, dok često pokazuju manje štetnih efekata na zdrava tkiva (3). U tom smislu, jedna od ključnih strategija u savremenoj antitumorskoj terapiji je ciljano delovanje neke ovakve supstance na signalne puteve koji regulišu proliferaciju, apoptozu i metastaziranje ćelija raka (4).

Cilj ovog rada je da pruži pregled najznačajnijih fitohemikalija, kao i već poznatih farmakoloških jedinjenja sa antitumorskim potencijalom, analizirajući njihove molekularne mehanizme delovanja. Razmatranje njihovih efekata na ćelijski ciklus, indukciju apoptoze, inhibiciju angiogeneze i metastaziranja, bi moglo da doprinese boljem razumevanju mogućnosti primene ovakvih i sličnih jedinjenja u savremenoj onkološkoj terapiji.

Biohanin A

Biohanin A (BCA) je prirodan izoflavonoid koji je prisutan u biljkama kao što su crvena detelina, kupus, kikiriki (5) i pokazuje potencijal u lečenju različitih vrsta karcinoma

poput glioblastoma, adenokarcinoma pluća, kolorektalnog (CRC) i karcinoma dojke. U radu autora Ge i saradnika (5), BCA pokazuje sposobnost smanjenja preživljavanja tumorskih ćelija glioblastoma i modifikovanja molekularnih ciljeva kao što su gen AKT1 receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), kaspaza-3 (CASP3) i matriks metaloproteinaza 9 (MMP9). Slični efekti zabeleženi su i kod adenokarcinoma pluća, gde BCA inhibira ekspresiju ZEB1 transkripcionog faktora (Zinc Finger E-Box Binding Homebox1), ključnog regulatora epitelno-mezenhimalne tranzicije (EMT), čime povećava osetljivost tumorskih ćelija na cisplatin. BCA takođe smanjuje invazivnost i migraciju tumorskih ćelija, što se povezuje sa njegovom sposobnošću da indukuje degradaciju ZEB1 proteina putem proteazomske ubikvitinacije (6). Kod CRC karcinoma značajno suprimira progresiju CRC *in vitro* i *in vivo* što je potvrđeno na ćelijskim linijama HCT116 i SW620 gde povećana koncentracija BCA inhibira ekspresiju ZEB1 transkripcionog faktora posebno u jedru CRC ćelija i blokira epitelijalno-mezenhimalnu tranziciju (EMT) (7). Ovi podaci ukazuju na slične ili iste antitumorske mehanizme kod različitih vrsta karcinoma i preporučuje upotrebu BCA kao potencijalnu terapiju, što otvara put za detaljnija kliničko-farmakološka ispitivanja.

Genistein

Genistein (4',5,7-trihidroksiizoflavon) je prirodni izoflavonoid izolovan iz biljaka porodice *Fabaceae* (8) poznat po širokom spektru bioloških aktivnosti, uključujući antioksidativna, antiproliferativna i antitumorska svojstva (9). Njegova antitumorska aktivnost ogleda se u inhibiciji ključnih signalnih puteva uključenih u rast i preživljavanje ćelija raka, poput EGFR, Hedgehog-Gli1 i tirozin kinaze. Takođe, genistein inhibira enzime kao što su DNK polimerazu II i topoizomerazu I i II, kao i proteine ćelijskog ciklusa, kao što su: Wee1, ciklin D1, ciklin B1 i CDK-1. Genistein deluje modulacijom ekspresije gena uključenih u ćelijski ciklus i apoptozu, smanjujući ekspresiju antiapoptotskih proteina (Survivin, XIAP, Bcl-2) i istovremeno povećavajući ekspresiju ključnih supresora tumora (p53, p21, p27 i p16) (3). U radu autora Hao Xu i saradnika (10) genistein je pokazao delotvorni efekat promovišući apoptozu u A549 ćelijskoj liniji karcinoma pluća preko IMPHD1/AKT1 signalnog puta. Genistein deluje i na signalne puteve koji su povezani sa progresijom karcinoma grlića materice, uključujući inhibiciju FAK/paksilin puta (Focal Adhesion Kinase/Paxillin) i regulaciju EMT procesa posredovanog proteinima Twist i Snail, čime ispoljava snažne antiproliferativne i antimetastatske efekte. Ovaj novoidentifikovani mehanizmi delovanja otvaraju mogućnosti za dalja istraživanja i potencijalnu kliničku primenu u terapiji karcinoma grlića materice (4). Tretman HeLa i CaSki ćelija ovog karcinoma genisteinom (5–80 µM) tokom 24–48 sati značajno je smanjio njihov rast, uz regulaciju ključnih signalnih puteva (smanjena fosforilacija Akt i ekstracelularno signalom regulisane kinaze (ERK) uz povećanje fosforilacije p38 i c-Jun N-terminalne kinaze (JNK)). Smanjena fosforilacija ERK i povećana aktivacija p38 i JNK ukazuju na ulogu genisteina u modulaciji signalizacije koja utiče na ćelijsku održivost i proliferaciju (11). JNK signalni put predstavlja značajnu metu u terapiji tumora zbog svoje dvostruke uloge u

ćelijskom preživljavanju i apoptozu. Razvoj selektivnih inhibitora JNK, poput PYC98 i PYC71N, otvara mogućnosti za preciznije lečenje određenih tipova tumora (12). Različiti mehanizmi delovanja genistein preporučuju za dalje određene vrste farmakodinamskog ispitivanja.

Tetrandrin

Tetrandrin (TET) je prirodni alkaloid izolovan iz biljke *Stephania tetrandra*, koji pokazuje antiproliferativna i proapoptotska svojstva u različitim vrstama malignih oboljenja, uključujući karcinom prostate, leukemiju, melanom i karcinom dojke (3). U radu Zhou i saradnika (13) istraživanja su pokazala da tetrandrin može inhibirati proliferaciju ćelija raka debelog creva (SW620 ćelijska linija) već pri niskim koncentracijama, pri čemu značajno smanjuje nivo proliferacionog ćelijskog nuklearnog antigena (PCNA) i zaustavlja ćelijski ciklus u G1 fazi. Pored toga, TET indukuje apoptozu ovih ćelija povećanjem ekspresije proapoptotskog proteina Bad, uz istovremeno smanjenje ekspresije antiapoptotskog proteina Bcl-2. Kod raka pluća TET aktivira STING/TBK1/IRF3 signalni put (signalni put koji učestvuje u detekciji citosolne DNK i interferonske signalizacije). Na ćelijskim linijama H358 i H2030 pokazano je da TET deluje supresivno na proliferaciju tumorskih ćelija istovremeno indukujući apoptozu u *in vitro* uslovima (14). U ćelijama raka pankreasa TET aktivira autofagiju inhibicijom AKT/mTOR signalnog puta i promoviše transkripciju ATG7 (serin/treonin protein kinaza 7). Takođe indukuje proizvodnju reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) što doprinosi aktivaciji autofagije i indukciju apoptoze (15). Takođe i kod karcinoma dojke TET efikasno deluje na inhibiciju tumora i indukciju apoptozu malignih ćelija. U radu autora Wang i saradnika (16) ispitivan je efekat TET-a na ćelijskoj liniji MDA-MB-231. Pokazano je da TET povećava ekspresiju kaspaze-3, Bax i Bid dok smanjuje ekspresiju Bcl-2, Survivin i PARP kod humanih ćelijskih linija karcinoma dojke. Studija je pokazala da je TET obećavajući terapijski agens za lečenje karcinoma dojke, kome predstoje dodatna klinička ispitivanja.

Fisetin

Fisetin (3,3',4',7-tetrahidroksiflavon) je prirodan flavonoid sa antitumorskim potencijalom koji deluje inhibicijom angiogeneze, indukcijom apoptoze i sprečavanjem stvaranja metastaza. U radu Liu i saradnika (17) fisetin je pokazao značajan citotoksični efekat na ćelijske linije raka jajnika (A2780 i OVCAR-3) kroz inhibiciju proliferacije i apoptozu. Pored toga, dokazana je i njegova uloga u pokretanju nekroptoze (poseban oblik programirane ćelijske smrti) posredovane ZBP1/RIP3/MLKL signalnim putem (ključan mehanizam u nekroptozu), potvrđena ekspresijom ovih markera nakon tretmana fisetinom. Ovi nalazi ukazuju na potencijal fisetina kao antitumorskog agensa koji, osim što izaziva apoptozu, može indukovati i nekroptozično odumiranje ćelija raka jajnika, čime se otvaraju nove mogućnosti za terapijske strategije zasnovane na kombinovanim modalitetima ćelijske smrti. Fisetin je pokazao značajnu sposobnost inhibicije proinflamatornih procesa i indukcije apoptotske smrti ćelija karcinoma jetre. U ćelijskim linijama karcinoma jetre HepG2 i Hep3B, fisetin je značajno smanjio ćelijsku održivost i povećao aktivnost kaspaze-3 i laktat

dehidrogenaze (LDH), ukazujući na njegov citotoksični efekat. Dalja istraživanja pokazala su da fisetin indukuje apoptozu putem aktivacije ER stresnog puta, povećavajući ekspresiju ključnih markera (ATF4, CHOP, p-PERK i GRP78). Ovi rezultati naglašavaju potencijal fisetina kao kandidata za inovativne strategije u terapiji inflamatornih oboljenja i karcinoma jetre, otvarajući mogućnosti za njegovu potencijalnu primenu u kliničkoj praksi ⁽¹⁸⁾. Fisetin ispoljava i citotoksično dejstvo na HeLa ćelije kroz inhibiciju proliferacije, indukciju apoptoze i modulaciju signalnih puteva uključenih u karcinogenezu. Rezultati pokazuju da fisetin izaziva promene u morfologiji ćelija, uz smanjenje ćelijske održivosti zavisne od vremena i koncentracije. Indukuje G2/M ćelijski zastoj smanjenjem ekspresije ključnih regulatornih gena ciklusa ćelije (CCNB1, CDK2 i CDK4). Pored toga, fisetin deluje antiinflamatorno smanjujući ekspresiju antiinflamatornih citokina i inhibirajući NF- κ B signalizaciju, dok istovremeno utiče na ključne signalne puteve uključene u preživljavanje ćelija karcinoma, poput MAPK i PI3K/AKT/mTOR, dovodeći do smanjenja njihove aktivnosti ⁽¹⁹⁾.

Kod ćelija karcinoma glave i vrata fisetin inhibira proliferaciju ćelija SCC-9, SCC-25 i A-253 u zavisnosti od doze i vremena izlaganja. Njegovo dejstvo se ostvaruje indukcijom apoptoze kroz aktivaciju kaspaze-3 i oslobađanje citohroma c iz mitohondrija, čime se aktivira unutrašnji apoptotski put. Pored toga, fisetin remeti mitohondrijski membranski potencijal i dovodi do zastoja ćelijskog ciklusa u G2/M i S fazi, što doprinosi smanjenju proliferacije malignih ćelija. Takođe, fisetin značajno inhibira migraciju ćelija, što može imati ključnu ulogu u sprečavanju metastaziranja. Ovi rezultati ukazuju na potencijal fisetina kao dodatne terapijske opcije u lečenju karcinoma glave i vrata, posebno u kombinaciji sa standardnim metodama lečenja ⁽²⁰⁾.

Kurkumin

Kurkumin ispoljava snažno antitumorsko dejstvo putem više mehanizama. U CRC, kurkumin deluje putem ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c signalnog puta (ključan u odgovoru na oksidativni stres, metabolizam tumora i rezistenciji na terapiju), pri čemu aktivacija NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) rezultira povećanom ekspresijom miR-34a/b/c (tumorski supresori), što dovodi do inhibicije invazije, migracije i metastaziranja ćelija karcinoma *in vitro* ⁽²¹⁾. U nemikrocelularnom karcinomu pluća, kurkumin indukuje ferroptozu, oblik regulisane ćelijske smrti koja se karakteriše indukcijom gvožđe-zavisne lipidne peroksidacije, odnosno aktivacijom autofagije, pri čemu se povećava lipidna peroksidacija, smanjuju nivoi glutationa (GSH) i akumulira intracelularno gvožđe, dok inhibicija autofagije smanjuje citotoksične efekte kurkumina, što ukazuje na ključnu ulogu ovog procesa u njegovom antitumorskom dejstvu ⁽²²⁾. Takođe, u karcinomu dojke kurkumin promovira ferroptozu povećanjem ekspresije SLC1A5 transportera, koji omogućava unos glutamina i pospešuje akumulaciju lipidnih peroksida i reaktivnih vrsta kiseonika ⁽²³⁾. Ovi podaci potvrđeni su u različitim ćelijskim modelima, uključujući kolorektalne ćelijske linije (HCT116, RKO, SW48, SW620-Luc2), linije nemikrocelularnog karcinoma pluća (A549, H1299) i ćelije karcinoma dojke (MDA-MB-453,

MCF-7), dok su *in vivo* eksperimenti pokazali da kurkumin značajno redukuje rast tumora i metastatski potencijal karcinoma dojke. Ovi nalazi ukazuju na to da bi kurkumin, zbog svoje sposobnosti da utiče na ključne regulatorne puteve rasta i preživljavanja tumorskih ćelija, mogao predstavljati obećavajući terapijski agens u budućem razvoju novih antitumorskih strategija.

Tangeretin

Tangeretin je flavonoid prisutan u kori citrusa poput mandarina i narandži i pokazuje značajnu antineoplastičnu aktivnost kroz različite mehanizme delovanja. Ovaj flavonoid deluje antiproliferativno, antiinvazivno i antimetastatski, pokazujući sposobnost indukcije apoptoze u različitim vrstama karcinoma ⁽²⁴⁾. U radu autora Gv i saradnika ⁽²⁵⁾ tangeretin je pokazao značajnu antitumorsku aktivnost u modelima oralnog karcinoma. *In vitro* studije na KB ćelijskoj liniji ukazale su na njegovu sposobnost da inhibira proliferaciju ćelija i indukuje apoptozu kroz modulaciju ekspresije ključnih gena uključenih u regulaciju ćelijske smrti. Tretman tangeretinom doveo je do smanjenja ekspresije anti-apoptotičkih gena Bcl-2 i Bcl-xL, dok je istovremeno povećao ekspresiju pro-apoptotičkog gena Bax. Rezultati pokazuju da tangeretin može delovati putem mitohondrijskih apoptotičkih puteva, smanjujući održivost ćelija tumora i sprečavajući njihovu dalju proliferaciju. Antitumorski efekat tangeretin je ispoljio i na ćelijama raka dojke, posebno u inhibiciji tumorskih matičnih ćelija (BCSCs). Studija autora Ko i saradnika ⁽²⁶⁾ je pokazala da tangeretin smanjuje proliferaciju ćelija MDA-MB-231 i MCF-7, inhibira formiranje mamosfera i smanjuje migraciju i kolonijalni rast ćelija karcinoma. Takođe je primećeno da tangeretin smanjuje subpopulaciju ćelija sa BCSC fenotipom (CD44+/CD24-) i inhibira Stat3 signalni put, što rezultira smanjenom ekspresijom Sox2 proteina, ključnog faktora za održavanje matičnih ćelija raka. *In vivo* eksperimenti na mišjem modelu pokazali su da tangeretin značajno smanjuje rast tumora bez toksičnih efekata na telesnu masu. Ovi nalazi ukazuju na potencijal tangeretina kao prirodnog agensa u ciljanju matičnih ćelija raka dojke, čime se smanjuje rizik od recidiva i otpornosti na terapiju. U radu autora Zhang i saradnika ⁽²⁷⁾ tangeretin je pokazao značajan antitumorski efekat na kastraciono-rezistentni rak prostate (CRPC) putem regulacije Cx26/AKT/AR signalnog puta. Studija je pokazala da tangeretin inhibira proliferaciju i migraciju CRPC ćelija (C4-2 i Du145), značajno smanjuje ekspresiju androgenog receptora (AR) i AKT proteina u C4-2 ćelijama, dok u Du145 ćelijama smanjuje ekspresiju Stat3 proteina. Posebno je važno da tangeretin povećava ekspresiju koneksina 26 (Cx26) i poboljšava funkciju gap junction interćelijske komunikacije (GJIC), što može doprineti jačanju efekata hemoterapije ⁽²⁷⁾. Ovi nalazi sugerišu da tangeretin može poslužiti kao potencijalni dodatni terapijski agens za CRPC, posebno u kombinaciji sa standardnim lekovima. Istraživanjem autora Yang i saradnika ⁽²⁸⁾ pokazali su da tangeretin ima snažna antitumorska svojstva u ezofagealnom skvamoznom karcinomu (ESCC) putem inhibicije rasta, migracije i invazivnosti ćelija. *In vitro* eksperimenti su pokazali da tangeretin značajno smanjuje proliferaciju TE-1 i KYSE150 ćelijskih linija, pri čemu

dolazi do smanjenja ekspresije proliferativnog markera PCNA i metastazama povezanog proteina MMP9 (28). Na molekularnom nivou, tangeretin deluje supresijom transkripcionog faktora GLI2, ključnog regulatora Hedgehog signalnog puta, čime direktno smanjuje ekspresiju GPNMB (gena koji igra ulogu u migraciji i invaziji tumorskih ćelija). Eksperimentalno je potvrđeno da tangeretin smanjuje ekspresiju GPNMB na nivou mRNA i proteina, dok re-ekspresija GPNMB poništava njegov anti-migracioni i anti-invazivni efekat (28). Sve ovo pokazuje da je tangeretin perspektivan kandidat za dalja istraživanja u terapiji ESCC, s obzirom na njegovu sposobnost da ciljano inhibira ključne molekularne puteve uključene u progresiju ove vrste karcinoma.

Metformin

Metformin, efikasan lek protiv hiperglikemije, privlači veliku pažnju zbog potencijalnog antitumorskog dejstva. U novijim istraživanjima na ćelijama raka dojke pokazano je da metformin može indukovati ferroptozu (oblik regulisanje ćelijske smrti zavistan od gvožđa) (29). Ovaj efekat metformina odvija se kroz povećanje intracelularnog Fe²⁺ i lipidnih reaktivnih vrsta kiseonika (ROS), što dovodi do oksidativnog stresa i smanjene dostupnosti glutationa (GSH). Njegova sposobnost da smanji ekspresiju proteina SLC7A11, esencijalnog za transport cistina i sintezu GSH, povećava osetljivost ćelija raka na ferroptozu. Mehanizam ovog delovanja uključuje inhibiciju UFMylacije (post-translaciona modifikacija proteina koja pripada porodici ubikvitin-sličnih modifikacija, koja umesto ubikvitina koristi protein UFM1 (Ubiquitin-fold modifier 1)) SLC7A11, što smanjuje njegovu stabilnost i ubrzava degradaciju. Kombinacija metformina sa sulfasalazinom, inhibitorom SLC7A11, sinergistički pojačava antitumorski efekat, dodatno smanjujući nivoe GSH i povećavajući lipidnu peroksidaciju, što rezultira značajnijom inhibicijom rasta tumora *in vivo* kod modela karcinoma dojke (29). U radu autora Finisguerra i saradnika (30) pokazano je da metformin ima imunomodulatorni potencijal u terapiji raka. Studija je pokazala da metformin direktno sprečava apoptozu CD8⁺ T ćelija izazvanu hipoksijom, povećava njihovu proliferaciju i proizvodnju citokina, te smanjuje ekspresiju imunoloških inhibicijskih markera poput PD-1 i LAG3. Ovaj efekat se postiže inhibicijom mitohondrijskog kompleksa I, čime se smanjuje produkcija ROS i oksidativni stres u CD8⁺T ćelijama, bez značajnog uticaja na ukupnu hipoksiju tumora. Ovaj nalaz sugerise da bi metformin mogao igrati ključnu ulogu u prevazilaženju otpornosti tumora na imunoterapiju, otvarajući mogućnosti za njegovu primenu u kombinovanim terapijama kod pacijenata sa hipoksičnim tumorima i izraženom imunosupresijom u tumorskom mikrookruženju. U terapiji raka prostate metformin deluje kroz inhibiciju kompleksa i u lancu transporta elektrona, što dovodi do aktivacije AMPK i inhibicije PI3K/AKT/mTOR signalnog puta, smanjujući oksidativnu fosforilaciju i proliferaciju ćelija raka (31). Takođe, metformin može ometati androgensku signalizaciju, ključnu za progresiju ovog karcinoma. Međutim, dugotrajna primena može izazvati reaktivaciju ćelijskog ciklusa i metaboličke promene, omogućavajući ćelijama da razviju rezistenciju. Delovanje metformina pokazano je i u

terapiji raka pluća, indukcijom ferroptoze i oksidativnog stresa. Dejstvo metformina se ostvaruje putem inhibicije Nrf2/HO-1 signalne putanje, što smanjuje ekspresiju antioksidativnih proteina i povećava osetljivost ćelija raka na oksidativni stres. Dodatno, metformin snižava nivo ključnih proteina ferroptoze (GPX4 i SLC7A11), čime se pospešuje lipidna peroksidacija i dolazi do ćelijske smrti. Ovi efekti su praćeni povećanjem koncentracije ROS i malondialdehida (MDA), kao i smanjenjem antioksidativnih komponenti, uključujući GSH, superoksid dismutazu (T-SOD) i katalazu (CAT) (32).

Dihidroartemizina

Dihidroartemizina (DHA) se istražuje kao potencijalni antineoplastični agens zbog svojih širokih mehanizama delovanja. U radu autora Bai i saradnika (33) ispitivan je efekat DHA u sprečavanju i lečenju kolitis-asociranog CRC. Studije na eksperimentalnim modelima su pokazale da DHA značajno smanjuje inflamatorni odgovor inhibicijom TLR4 (Toll-like receptor 4) signalnog puta u makrofazima, čime se smanjuje ekspresija ključnih inflamatornih citokina (IL-6, TNF- α i IL-1 β). Pored toga, DHA deluje direktno na tumorske ćelije indukujući apoptozu kroz povećanje ekspresije proapoptotskih proteina (Bax, c-PARP) i smanjenje antiapoptotskih proteina (Bcl-2). Takođe, DHA dovodi do zaustavljanja ćelijskog ciklusa u G1 fazi smanjenjem ekspresije ciklina D1 i D3, čime ograničava proliferaciju ćelija raka. Najveći terapijski efekat primećen je kada je DHA primenjivan tokom celog toka bolesti, sprečavajući ne samo početnu inflamaciju već i kasniji rast tumora (33). Značajno je i to što DHA nije pokazao izražene toksične efekte u modelima *in vivo*, što ga čini potencijalnim kandidatom za dalje kliničke studije u lečenju inflamatorno-indukovanih maligniteta. Kod raka pluća DHA je u kombinaciji sa cistijskom pokazao potencijal u prevazilaženju hemorezistencije putem indukcije ferroptoze uz povećanje ekspresije transportera ZIP14, što DHA čini potencijalnom dopunskom terapijom raka pluća (28). Antitumorska aktivnost DHA pokazana je i u radu autora Zheng i saradnika (34) u ćelijama raka jajnika. Studija je pokazala da DHA smanjuje proliferaciju ćelija raka jajnika i indukuje apoptozu slično kao i kod CRC. Takođe, DHA inhibira EMT smanjenjem ekspresije N-kadherina i vimentina, dok povećava ekspresiju E-kadherina, čime se smanjuje sposobnost ćelija raka da migriraju i prodru u okolna tkiva. Analiza ekspresije RECK proteina ((Reversion-inducing Cysteine-rich protein with Kazal motifs) tumorski supresorski protein koji igra ključnu ulogu u inhibiciji matriks metaloproteinaza (MMP), enzima kritičnih za razgradnju ekstracelularnog matriksa (ECM) i promociju invazije i metastaza raka) pokazala je da je on nisko izražen u tkivima i ćelijama raka jajnika, dok je DHA značajno povećala njegovu ekspresiju, što ukazuje na ključnu ulogu RECK-a u antitumorskom dejstvu DHA. Slični efekti dobijeni su i u radu Yan i sar. (35) gde je DHA inkapsuliran u metal-organske okvire (MOF) kao ZIF-DHA nanočestice, pokazao snažnu antitumorsku aktivnost protiv ćelija raka jajnika. Ove nanočestice značajno su smanjile proliferaciju ćelija SKOV3, A2780, OVCAR3 i TOV112D, dok su pri tome imale minimalan uticaj na normalne ćelije jajnika IOSE80. Mehanizam delovanja uključuje indukciju

apoptoze i smanjenje proizvodnje ROS putem inhibicije proteina ROMO1, koji reguliše oksidativni stres u mitohondrijama. *In vivo* ispitivanja na mišijim modelima raka jajnika pokazala su da ZIF-DHA nanočestice značajno redukuju rast tumora bez izraženih nuspojava, pri čemu su se selektivno akumulirale u tumorskom tkivu i smanjile ekspresiju ROMO1, što ukazuje na potencijal ove formulacije za dalja ispitivanja na eksperimentalnim modelima.

Resveratrol

Resveratrol je prirodni polifenol sa snažnim antioksidativnim i antineoplastičnim svojstvima. Resveratrol ima inhibitorni efekat na invazivnost ćelija raka želuca. U istraživanju autora Rojo i saradnika ⁽³⁶⁾ pokazano je da resveratrol deluje na smanjenje invazivnog potencijala AGS i MKN45 ćelijskih linija u zavisnosti od primenjenih koncentracija, pri čemu i niske koncentracije (5–25 μM) dovode do značajnog smanjenja migracije tumorskih ćelija. Mehanizam delovanja uključuje inhibiciju transkripcijske aktivnosti NF-κB. Pored toga, resveratrol značajno smanjuje aktivnost heparanaze (enzim odgovoran za razgradnju vanćelijskog matriksa), čime dodatno ograničava invaziju tumorskih ćelija ⁽³⁶⁾. Istovremeno, on povećava aktivnost superoksid dismutaze (SOD), što može doprineti smanjenju oksidativnog stresa i destabilizaciji tumorskog mikrokruženja. Ovi nalazi ukazuju na potencijal resveratrola kao adjuvantne terapije u tretmanu raka želuca, posebno u sprečavanju njegovog metastaziranja. Kod oralnog skvamoznog karcinoma (HOSCC) njegovo delovanje se ogleda u inhibiciji proliferacije tumorskih ćelija ⁽³⁷⁾. Umesto da pokrene apoptozu, resveratrol indukuje autofagičnu smrt ćelija kroz povećanje ekspresije ključnih autofagijskih markera (p62, Beclin1 i LC3-II). Pored toga, on deluje na lipidni metabolizam inhibicijom sterol-regulatornog element-vezujućeg proteina 1 (SREBP1), što dovodi do smanjenja ekspresije epidermalnog proteina za vezivanje masnih kiselina (E-FABP), koji je uključen u rast i preživljavanje tumorskih ćelija, a takođe, resveratrol blokira aktivaciju SREBP1 koja je posredovana TNF-α signalizacijom, dodatno narušavajući metaboličku ravnotežu ćelija raka ⁽³⁷⁾. Resveratrol je pokazao značajan antitumorski efekat i na karcinom pankreasa kroz dvojni mehanizam: direktno inhibiranje proliferacije tumorskih ćelija i modulaciju tumorskog mikrokruženja. Ključni nalazi su pokazali da resveratrol eliminiše senescentne tumorske fibroblaste (Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs) i smanjuje njihovu sekretornu aktivnost, posebno ekspresiju faktora SASP (senescence-associated secretory phenotype), uključujući proinflamatorne citokine (IL-6, IL-8) i metaloproteinaze (MMP-2, MMP-9) koji podstiču invaziju i metastaze. Ovo je potvrđeno *in vitro* i *in vivo*, gde je tretman resveratrolom značajno smanjio rast tumora kod miševa. Studija naglašava da resveratrol ne samo što direktno deluje na tumorske ćelije već i remeti komunikaciju između CAFs-a i tumorskih ćelija, čime sprečava progresiju bolesti. Ovi rezultati ukazuju na potencijal resveratrola kao adjuvantne terapije u lečenju karcinoma pankreasa, posebno u kombinaciji sa standardnim protokolima ⁽³⁸⁾.

DISKUSIJA

Nove terapijske strategije u onkologiji sve se više oslanjaju na inovativne pristupe koji su usmereni na specifične molekularne mehanizme tumorskih ćelija. U ovom radu analizirane su fitohemikalije i farmakološki agensi sa antitumorskim potencijalom, uključujući resveratrol, genistein, kurkumin, fisetin, biohanin A, metformin i DHA. Ove supstance deluju putem različitih mehanizama kao što su inhibicija proliferacije, indukcija apoptoze, modulacija ćelijskog ciklusa, inhibicija angiogeneze i metastaziranja. Fitohemikalije poput resveratrola i genisteina pokazuju obećavajuće efekte na različite tipove karcinoma. Resveratrol je posebno efikasan u inhibiciji invazivnosti ćelija raka želuca ⁽³⁶⁾ i pankreasa ⁽³⁸⁾ kroz modulaciju NF-κB signalnog puta i indukciju autofagije. Genistein deluje na ćelije raka pluća i grlića materice inhibicijom ključnih signalnih molekula poput EGFR i FAK/paksilin puta ^(4, 10). Kurkumin pokazuje efikasnost u kolorektalnom i nemikrocelularnom karcinomu pluća aktivacijom ferroptoze i inhibicijom signalnih puteva povezanih sa preživljavanjem ćelija ^(22, 26). Fisetin je delotvoran u terapiji raka jajnika i jetre, delujući putem nekroptoze i inhibicije inflamatornih procesa ^(18, 27), dok biohanin A pokazuje značajan potencijal u terapiji glioblastoma, karcinoma pluća i dojke inhibicijom ZEB1 i modifikacijom regulatora ćelijskog ciklusa ^(5, 6). Farmakološki agensi, poput metformina i DHA, otvaraju nove mogućnosti u onkološkoj terapiji. Metformin pokazuje potencijal u lečenju raka dojke ⁽²⁹⁾ i prostate ⁽³¹⁾ indukcijom ferroptoze i ometanjem metaboličkih puteva poput AMPK i PI3K/Akt/mTOR. DHA pokazuje značajan potencijal u tretmanu kolorektalnog ⁽³³⁾ i raka jajnika ⁽³⁴⁾ inhibicijom inflamatornih puteva i podsticanjem apoptoze.

Iako su ove supstance pokazale obećavajuće rezultate u *in vitro* i *in vivo* eksperimentima, samo mali broj njih je ušao u kliničke studije. Ispitivanje sigurnosti i tolerancije genisteina u kombinaciji sa standardnim hemioterapeutcima (FOLFOX i FOLFOX- Bevacizumab) vrši se u fazi I/II pilot studije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom ⁽³⁹⁾, dok metformin u terapiji karcinoma pokazuje različite rezultate u zavisnosti od vrste tumora. U fazi II ispitivanja kod pacijenata sa ovarijalnim karcinomom, metformin je pokazao značajno smanjenje populacije ALDH+CD133+ matičnih ćelija raka i povećanu osetljivost na cisplatin ⁽⁴⁰⁾, dok kombinacija metformina i imunoterapije kod pacijenata sa metastatskim CRC nije dala očekivane rezultate ⁽⁴¹⁾. Kurkumin je testiran u različitim vrstama karcinoma, ali sa kontradiktornim rezultatima, pri čemu većina studija pokazuje poboljšanje kvaliteta života, ali ne i direktni antitumorski efekat ⁽⁴²⁾. Prema podacima baze podataka Clinical Trials, (<https://clinicaltrials.gov/>), Evropske agencije za lekove (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>) i Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (<https://www.alims.gov.rs/>) trenutno nema dostupnih informacija o započetim kliničkim ispitivanjima biohanina A, tetradrina i tangeretina što ostavlja otvoren put za otkrivanje pozitivnih efekata u lečenju karcinoma ovim jedinjenjima. Buduća ispitivanja treba da budu usmerena na kliničku primenu ovih jedinjenja, njihovu kombinaciju sa već postojećim terapijama, kao i na identifikaciji biomarkera za selekciju pacijenata. Farmakogenetičke metode igraju

ključnu ulogu u personalizovanoj terapiji tumora, omogućavajući preciznije pronalaženje potencijalnih meta na osnovu molekularnog profila tumora. Analiza mutacija somatskih i polnih ćelija putem ceo naziv (PCR), sekvenciranja sledeće generacije (NGS) i sveobuhvatnog genetskog profilisanja (CGP) omogućava identifikaciju pacijenata koji će imati najviše koristi od ciljane terapije⁽⁴³⁾. Integracija fitohemikalija i farmakoloških agenasa, sa farmakogenetikom u kliničku praksu može značajno unaprediti efikasnost terapije i kvalitet života pacijenata sa različitim vrstama maligniteta.

ZAKLJUČAK

Sve veći broj istraživanja ukazuje na potencijalni značaj fitohemikalija i farmakoloških agenasa u borbi protiv raka. Njihova sposobnost da ciljano deluju na ćelije tumora, dok istovremeno imaju manji toksični efekat na zdrava tkiva, čini ih obećavajućim kandidatima za nove antineoplastične agense. Resveratrol, genistein, kurkumin, fisetin i biochanin A pokazali su sposobnost modulacije ključnih signalnih puteva uključenih u rast i preživljavanje ćelija raka, dok far-

makološki agensi poput metformina i dihidroartemizina otvaraju mogućnosti za poboljšanje efikasnosti standardnih tretmana. Iako su dosadašnja istraživanja pokazala obećavajuće rezultate, potrebno je još mnogo istraživanja i *in vitro* i na eksperimentalnim modelima kako bi se dalje razjasnio mehanizam dejstva, a tek onda radile rane faze kliničkih ispitivanja u ljudi. Takva istraživanja bi bila usmerena na optimizaciju doziranja, ispitivanje potencijalnih kombinacija sa postojećim terapijama i identifikaciju biomarkera koji bi omogućili preciznije usmeravanje na tumorske ćelije koje bi bile ciljane mete. Integracija ovih jedinjenja u onkološku terapiju u budućnosti pokazuje za sada samo potencijal da povećaju uspešnost lečenja različitih vrsta karcinoma, ali tek nakon detaljnih ispitivanja bezbednosti njihove primene u ljudi.

Abstract

The development of innovative therapeutic strategies in oncology is becoming imperative due to the increasing resistance of tumor cells to conventional therapies. Phytochemicals, i.e., chemical compounds or substances of plant origin and pharmacological agents with antitumor potential, are becoming increasingly essential research subjects. This paper provides an overview of key compounds, including resveratrol, genistein, curcumin, fisetin, biochanin A, tetrandrin and metformin, and their potential molecular mechanisms of action inhibiting tumor growth. Special focus is placed on the processes of inhibition of proliferation, apoptosis induction, cell cycle modulation, angiogenesis and metastasis. The paper discusses how these compounds exert antitumor effects, including interactions with key signaling pathways such as PI3K/Akt/mTOR, NF- κ B, JAK/STAT and MAPK. Understanding these mechanisms may contribute to developing more effective therapeutic strategies with fewer side effects compared to standard therapies.

LITERATURA

- World Health Organization. Cancer. 2025. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- International Agency for Research on Cancer- World Health Organization: Global Cancer Observatory. Cancer Today: Estimated number of new cases in 2023, worldwide. 2025. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Almilaibary A. Phyto-therapeutics as anti-cancer agents in breast cancer: Pathway targeting and mechanistic elucidation. *Saudi J Biol Sci.* 2024;31(3):103935. doi: 10.1016/j.sjbs.2024.103935.
- Chen T, Wang J, Li M, Wu Q, Cui S. Genistein Inhibits Proliferation and Metastasis in Human Cervical Cancer Cells through the Focal Adhesion Kinase Signaling Pathway: A Network Pharmacology-Based In Vitro Study in HeLa Cells. *Molecules.* 2023;28(4):1919. doi: 10.3390/molecules28041919.
- Ge W, Yuan G, Wang D, Dong L. Exploring the therapeutic mechanisms and prognostic targets of Biochanin A in glioblastoma via integrated computational analysis and in vitro experiments. *Sci Rep.* 2024;14(1):3783. doi: 10.1038/s41598-024-53442-0.
- Li J, Kou Y, Zhang X, Xiao X, Ou Y, Cao L, Guo M, Qi C, Wang Z, Liu Y, Shuai Q, Wang H, Yang S. Biochanin A inhibits lung adenocarcinoma progression by targeting ZEB1. *Discov Oncol.* 2022;13(1):138. doi: 10.1007/s12672-022-00601-2.
- Xu J, Yang X, Pan J, Fan H, Mei J, Hua D. Biochanin A Suppresses Tumor Progression and PD-L1 Expression via Inhibiting ZEB1 Expression in Colorectal Cancer. *J Oncol.* 2022;2022:3224373. doi: 10.1155/2022/3224373.
- Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry.* 2002;60(3):205-11. doi: 10.1016/s0031-9422(02)00116-4.
- Yang D, Zhang Q, Kuang H, Liu J, Wu S, Wei L, Yao W. The antitumor activity of tangeretin in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting GLI2-mediated transcription of GPNMB. *PLoS One.* 2024;19(6):e0291531. doi: 10.1371/journal.pone.0291531.
- Xu H, Ma H, Zha L, Li Q, Pan H, Zhang L. Genistein promotes apoptosis of lung cancer cells through the IMPDH2/AKT1 pathway. *Am J Transl Res.* 2022;14(10):7040-7051.
- Kim SH, Kim SH, Kim YB, Jeon YT, Lee SC, Song YS. Genistein inhibits cell growth by modulating various mitogen-activated protein kinases and AKT in cervical cancer cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1171:495-500. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04899.x.
- Wu Q, Wu W, Jacevic V, Franca TCC, Wang X, Kuca K. Selective inhibitors for JNK signalling: a potential targeted therapy in cancer. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020;35(1):574-583. doi: 10.1080/14756366.2020.1720013.
- Zhou Y, Mu L, Liu XL, Li Q, Ding LX, Chen HC, Hu Y, Li FS, Sun WJ, He BC, Wu K. Tetrandrine inhibits proliferation of colon cancer cells by BMP9/ PTEN/ PI3K/AKT signaling. *Genes Dis.* 2019;8(3):373-383. doi: 10.1016/j.gendis.2019.10.017.
- Tan Y, Zhu Q, Yang M, Yang F, Zeng Q, Jiang Z, Li D. Tetrandrine activates STING/TBK1/IRF3 pathway to potentiate anti-PD-1 immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer. *Pharmacol Res.* 2024;207:107314. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107314.
- Wang Y, Xu T, Wang H, Xia G, Huang X. Inhibition of autophagy induced by tetrandrine promotes the accumulation of reactive oxygen species and sensitizes efficacy of tetrandrine in pancreatic cancer. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):241. doi: 10.1186/s12935-024-03410-5.

16. Wang CH, Yang JM, Guo YB, Shen J, Pei XH. Anticancer Activity of Tetrandrine by Inducing Apoptosis in Human Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231 In Vivo. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:6823520. doi: 10.1155/2020/6823520.
17. Liu Y, Cao H, Zhao Y, Shan L, Lan S. Fisetin-induced cell death in human ovarian cancer cell lines via zbp1-mediated necroptosis. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):57. doi: 10.1186/s13048-022-00984-4.
18. Kim TW. Fisetin, an Anti-Inflammatory Agent, Overcomes Radioresistance by Activating the PERK-ATF4-CHOP Axis in Liver Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9076. doi: 10.3390/ijms24109076.
19. Afroze N, Pramodh S, Shafarin J, Bajbouj K, Hamad M, Sundaram MK, Haque S, Hussain A. Fisetin Deters Cell Proliferation, Induces Apoptosis, Alleviates Oxidative Stress and Inflammation in Human Cancer Cells, HeLa. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1707. doi: 10.3390/ijms23031707.
20. Kubina R, Krzykawski K, Dziedzic A, Kabala-Dzik A. Kaempferol and Fisetin-Related Signaling Pathways Induce Apoptosis in Head and Neck Cancer Cells. *Cells*. 2023;12(12):1568. doi: 10.3390/cells12121568.
21. Liu C, Rokavec M, Huang Z, Hermeking H. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis. *Cell Death Differ*. 2023;30(7):1771-1785. doi: 10.1038/s41418-023-01178-1.
22. Tang X, Ding H, Liang M, Chen X, Yan Y, Wan N, Chen Q, Zhang J, Cao J. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy. *Thorac Cancer*. 2021;12(8):1219-1230. doi: 10.1111/1759-7714.13904. Erratum in: *Thorac Cancer*. 2024;15(14):1197. doi: 10.1111/1759-7714.15298.
23. Cao X, Li Y, Wang Y, Yu T, Zhu C, Zhang X, Guan J. Curcumin suppresses tumorigenesis by ferroptosis in breast cancer. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261370. doi: 10.1371/journal.pone.0261370.
24. de Luna FCF, Ferreira WAS, Casseb SMM, de Oliveira EHC. Anticancer Potential of Flavonoids: An Overview with an Emphasis on Tangeretin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1229. doi: 10.3390/ph16091229.
25. Gv V, Ranganathan P Jr, Palati S. Tangeretin's Anti-apoptotic Signaling Mechanisms in Oral Cancer Cells: In Vitro Anti-cancer Activity. *Cureus*. 2023;15(10):e47452. doi: 10.7759/cureus.47452.
26. Ko YC, Choi HS, Liu R, Kim JH, Kim SL, Yun BS, Lee DS. Inhibitory Effects of Tangeretin, A Citrus Peel-Derived Flavonoid, on Breast Cancer Stem Cell Formation through Suppression of Stat3 Signaling. *Molecules*. 2020;25(11):2599. doi: 10.3390/molecules25112599.
27. Zhang N, Wu W, Huang Y, An L, He Z, Chang Z, He Z, Lai Y. Citrus Flavone Tangeretin Inhibits CRPC Cell Proliferation by Regulating Cx26, AKT, and AR Signaling. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:6422500. doi: 10.1155/2022/6422500.
28. Yang Z, Zhou Z, Meng Q, Chen Z, Yun L, Jiang J, He Y, Dian M, Zhang R, Ge H, Yan T, Men B, Li Z, Wu X, He J, Rao S. Dihydroartemisinin Sensitizes Lung Cancer Cells to Cisplatin Treatment by Upregulating ZIP14 Expression and Inducing Ferroptosis. *Cancer Med*. 2024;13(19):e70271. doi: 10.1002/cam4.70271.
29. Yang J, Zhou Y, Xie S, Wang J, Li Z, Chen L, Mao M, Chen C, Huang A, Chen Y, Zhang X, Khan NUH, Wang L, Zhou J. Metformin induces Ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):206. doi: 10.1186/s13046-021-02012-7.
30. Finisguerra V, Dvorakova T, Formenti M, Van Meerbeeck P, Mignon L, Gallez B, Van den Eynde BJ. Metformin improves cancer immunotherapy by directly rescuing tumor-infiltrating CD8 T lymphocytes from hypoxia-induced immunosuppression. *J Immunother Cancer*. 2023;11(5):e005719. doi: 10.1136/jitc-2022-005719.
31. Ye J, Cai S, Feng Y, Li J, Cai Z, Deng Y, Liu R, Zhu X, Lu J, Zhuo Y, Liang Y, Xie J, Zhang Y, He H, Han Z, Jia Z, Zhong W. Metformin escape in prostate cancer by activating the PTGR1 transcriptional program through a novel super-enhancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):303. doi: 10.1038/s41392-023-01516-2.
32. Deng C, Xiong L, Chen Y, Wu K, Wu J. Metformin induces ferroptosis through the Nrf2/HO-1 signaling in lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):360. doi: 10.1186/s12890-023-02655-6.
33. Bai B, Wu F, Ying K, Xu Y, Shan L, Lv Y, Gao X, Xu D, Lu J, Xie B. Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer. *Theranostics*. 2021;11(13):6225-6239. doi: 10.7150/thno.55939.
34. Zheng J, Li X, Yang W, Zhang F. Dihydroartemisinin regulates apoptosis, migration, and invasion of ovarian cancer cells via mediating RECK. *J Pharmacol Sci*. 2021;146(2):71-81. doi: 10.1016/j.jphs.2021.02.001.
35. Yan Y, Yang X, Han N, Liu Y, Liang Q, Li LG, Hu J, Li TF, Xu Z. Metal-organic framework-encapsulated dihydroartemisinin nanoparticles induces apoptotic cell death in ovarian cancer by blocking ROMO1-mediated ROS production. *J Nanobiotechnology*. 2023;21(1):204. doi: 10.1186/s12951-023-01959-3.
36. Rojo D, Madrid A, Martín SS, Párraga M, Silva Pinhal MA, Villena J, Valenzuela-Valderrama M. Resveratrol Decreases the Invasion Potential of Gastric Cancer Cells. *Molecules*. 2022;27(10):3047. doi: 10.3390/molecules27103047.
37. Fukuda M, Ogasawara Y, Hayashi H, Inoue K, Sakashita H. Resveratrol Inhibits Proliferation and Induces Autophagy by Blocking SREBP1 Expression in Oral Cancer Cells. *Molecules*. 2022;27(23):8250. doi: 10.3390/molecules27238250.
38. Jiang H, Wang GT, Wang Z, Ma QY, Ma ZH. Resveratrol inhibits pancreatic cancer proliferation and metastasis by depleting senescent tumor-associated fibroblasts. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(9):3980-3993. doi: 10.4251/wjgo.v16.i9.3980.
39. Pintova S, Dharmupari S, Moshier E, Zubizarreta N, Ang C, Holcombe RF. Genistein combined with FOLFOX or FOLFOX-Bevacizumab for the treatment of metastatic colorectal cancer: phase I/II pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(3):591-598. doi: 10.1007/s00280-019-03886-3.
40. Brown JR, Chan DK, Shank JJ, Griffith KA, Fan H, Szulawski R, Yang K, Reynolds RK, Johnston C, McLean K, Uppal S, Liu JR, Cabrera L, Taylor SE, Orr BC, Modugno F, Mehta P, Bregenzer M, Mehta G, Shen H, Coffman LG, Buckanovich RJ. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer. *JCI Insight*. 2020;5(11):e133247. doi: 10.1172/jci.insight.133247.
41. Akce M, Farran B, Switchenko JM, Rupji M, Kang S, Khalil L, Ruggieri-Joyce A, Olson B, Shaib WL, Wu C, Alese OB, Diab M, Lesinski GB, El-Rayes BF. Phase II trial of nivolumab and metformin in patients with treatment-refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer. *J Immunother Cancer*. 2023;11(10):e007235. doi: 10.1136/jitc-2023-007235.
42. Panknin TM, Howe CL, Hauer M, Bucchireddigari B, Rossi AM, Funk JL. Curcumin Supplementation and Human Disease: A Scoping Review of Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4476. doi: 10.3390/ijms24054476.
43. Cikota-Aleksić B, Rančić N, Ratković N, Dragojević-Simić V. The basic principals of pharmacogenetics testing in cancer treatment. *Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal*. 2020;7(1):895-902. doi: 10.5937/hpimj2001895C.

■ The paper was received / Rad primljen 18.04.2025.
Accepted / Rad prihvaćen: 21.04.2025.