

APIGENIN – ANTIMUTAGENNÍ ÚČINKY A PREVENCE RAKOVINY
APIGENIN – ANTIMUTAGENIC EFFECTS AND CANCER PREVENTION**Zdeňka Navrátilová¹, Jiří Patočka²**¹Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, katedra botaniky²Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie**Summary**

Cancer is one of main causes of endangering the human life, which is every year documented by about seven million deaths worldwide. The occurrence of cancer is, however, dramatically different in different regions and populations, particularly between developing and developed countries. Epidemiological findings indicate that the occurrence of cancer is affected by many environmental factors including the food and that diseases can be prevented to a considerable extent. Approaches to the cancer prevention include two overlapping strategies: chemoprevention or prevention of cancer by diet. Chemoprevention is focused on prevention or disruption of the initiating stage of carcinogenesis or discontinuation of the carcinogenesis progression with the help of natural food components or by administering pharmacologically effective substances. The cancer prevention with food may be particularly achieved by essential enhancement of the intake of the fruits and vegetables. A considerable attention was paid to the identification of plant substances in the food, which could be used as suitable chemoprotectants. One of these natural substances searching for their successful use is a flavone apigenin. This substance is comprised in considerable amounts in usual fruits and vegetables, including parsley, onion, orange, tea, chamomile, wheat germs and some types of spices. Apigenin was demonstrated to have considerable anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-cancer effects. Over recent years, a considerable progress was achieved in the study of biological effects of apigenin at cellular and molecular levels. The work presented here deals with chemoprotective effects of apigenin at an organ-specific level and evaluates its restriction and potential for the development of a new medicine for the cancer prevention.

Key words: flavonoids – apigenin – cancer prevention – chemoprevention – food

Souhrn

Rakovina je jednou z hlavních příčin ohrožení života, což dokládá každým rokem přibližně 7 milionů úmrtí na celém světě. Výskyt rakoviny je však dramaticky odlišný v různých regionech a v různých populacích, zvláště mezi rozvojovými a rozvinutými zeměmi. Epidemiologické nálezy ukazují, že výskyt rakoviny je ovlivněn mnoha faktory životního prostředí včetně stravy a že nemoci lze do značné míry předcházet. Přístupy k prevenci rakoviny zahrnují dvě překrývající se strategie: chemoprevence nebo prevence rakoviny dietou. Chemoprevence se zaměřuje na prevenci či narušení zahajovací fáze karcinogeneze nebo zastavení progresu karcinogeneze pomocí přirozeně se vyskytujících složek potravy nebo podávání farmakologicky účinné látky. Prevence rakoviny pomocí stravy může být dosaženo zejména podstatným zvýšením spotřeby ovoce a zeleniny. Značná pozornost byla věnována identifikaci rostlinných

látek ve stravě, které by mohly být využity jako vhodná chemoprotektiva. Jednou z těchto široce se vyskytujících látek, která hledá uplatnění, je flavon apigenin. Tato sloučenina je ve značném množství přítomná v běžném ovoci a zelenině, včetně petržele, cibule, pomerančů, čaje, heřmánku, pšeničných klíčků a některých druhů koření. Bylo prokázáno, že apigenin má významné protizánětlivé, antioxidační a protinádorové účinky. V posledních několika letech došlo k významnému pokroku při studiu biologických účinků apigeninu na buněčné a molekulární úrovni. Tato práce se zabývá chemoprotektivními účinky apigeninu na orgánově specifické úrovni a hodnotí jeho omezení a jeho potenciál pro vývoj nového léčiva pro prevenci rakoviny.

Klíčová slova: flavonoidy – apigenin – prevence rakoviny – chemoprevence – strava

ÚVOD

Nádorová onemocnění představují ve vyspělém světě druhou nejčastější příčinu úmrtí hned po kardiovaskulárních onemocněních. Rakovina je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí řada příčin. Během karcinogeneze dochází k přeměně normální buňky na buňku rakovinou, která se pak nekontrolovatelně dělí, což může vést ke vzniku nádoru (Clere et al., 2011).

Na vzniku nádorových onemocnění se podílí řada faktorů, z nichž některé můžeme sami ovlivnit a snížit tak pravděpodobnost onemocnění. Součástí prevence je zdravý životní styl, včetně složení potravy. Některé látky rostlinného původu mají na organismus příznivý vliv a chrání před vznikem nádorů. Tomuto způsobu ochrany se říká chemoprevence. Chemopreventivní látky působí různými mechanismy a jsou schopné zasáhnout v různých stádiích karcinogeneze. Důležitá je jejich schopnost inhibovat proliferaci nádorových buněk prostřednictvím ovlivnění signální kaskády, indukce apoptózy a inhibice angiogeneze a vzniku metastáz. Mezi účinné chemopreventivní látky patří i flavonoidy (Russo et al., 2005; Johnson, 2007; Clere et al., 2011). Jejich účinky byly potvrzeny v experimentech na zvířatech a v kontrolních studiích, podobné výsledky naznačují i epidemiologické studie (Yang et al., 2001; Liu, 2004; Shukla, Gupta, 2010).

Rakovina a regulace buněčného cyklu

Buněčný cyklus se skládá ze čtyř fází: G1, S, G2 a M. Fáze G1, S a G2 jsou souhrnně označovány jako interfáze a tvoří přestávku mezi jednotlivými mitózami (M). Během interfáze dochází k růstu buňky, syntéze proteinů a replikaci DNA. Během buněčného cyklu probíhá mezi

buňkami složitá signální kaskáda prostřednictvím řady enzymů a proteinů. Hlavní roli hrají cykliny aktivované proteinkinázy, tzv. cyklin-dependentní kinázy (Cdk). Cdk jsou aktivovány proteiny cykliny, jejichž koncentrace v buňce se během buněčného cyklu mění. Aktivita Cdk je dále regulována fosforylací a defosforylací. Regulační systém je schopen buněčný cyklus v kontrolních bodech zastavit, pokud dojde např. k chybné replikaci či poškození DNA. Mezi Cdk-inhibiční proteiny patří p53, který stimuluje transkripci genu p21 kódujícího Cdk-inhibiční protein Cdk-21. Důležité jsou také růstové faktory, např. růstový faktor krevních destiček PDGF (platelet-derived growth factor) či hepatocytární růstový faktor. Zásadní roli má v životě mnohobuněčných organismů také tzv. programovaná buněčná smrt neboli apoptóza, která je realizována intracelulární proteolytickou kaskádou. U dospělých tkání vyvažuje buněčná smrt buněčnou proliferaci, takže je zabráněno jak nadměrnému růstu tkání, tak jejich zmenšování (Alberts et al., 2005).

Mutace v genu pro proliferaci vede k nadměrnému buněčnému dělení. Tento mutovaný gen je pak nazýván onkogen, zatímco normální gen je označován jako protoonkogen. Antiproliferační geny, které jsou normálně v buňkách přítomny, jsou označovány jako tumor-supresorové geny. V důsledku mutací se rakovinné buňky neřídí regulačními signály buněčného dělení a přežívání. Buňka v těle mutuje kvůli sérii náhodných událostí a získává schopnost proliferovat bez normálních zábran, potomstvo této buňky mutace zdědí a vzniká z nich nádor, který může neomezeně růst (Alberts et al., 2005).

Flavonoidy

Flavonoidy jsou fenolické látky, které jsou v přírodě hojně zastoupeny v zelených rostlinách. Živočiškové flavonoidy netvoří, mohou je však přijímat v rostlinné stravě. Název flavonoidů je odvozen z latinského slova flavus = žlutý, a to podle jejich nejčastějšího zbarvení. V rostlinách mají flavonoidy různé funkce, např. ochranu před UV zářením a oxidativním stresem, obranu před herbivory a některými patogeny. Ovlivňují také transport rostlinného hormonu auxinu a podílejí se na alelopatických interakcích mezi organismy. Způsobují také barevnost květů a plodů a slouží tak k lákání opylovačů i šíření semen. V rostlinách jsou přítomny obvykle ve formě glykosidů, a to zejména v epidermálních buňkách a v mezofylu. Syntéza flavonoidů probíhá v cytosolu a poté jsou transportovány do vakuol. Ve formě volných aglykonů jsou přítomny v kutikule, zejména u rostlin rostoucích v aridních oblastech (Bruneton, 1999; Andersen, Markham, 2006; Grotewold, 2006; Buer et al., 2010).

Flavonoidy představují sekundární metabolity rostlin, které vykazují řadu léčebných účinků na lidský organismus, např. antioxidantní, venotonický, analgetický, protivirový, protizánětlivý, anxiolytický a sedativní. Rostliny obsahující velké množství flavonoidů se odedávna používají v lidovém léčitelství, např. heřmánek a řebříček. Některé flavonoidy také chrání před vznikem nádorových onemocnění (Černá, 1996; Hampl, Lapčík, 1996). Jednou z těchto látek je i apigenin, který je v současné době předmětem intenzivního výzkumu (Medina et al., 1997; Clere et al., 2011; Hanrahan et al., 2011).

Apigenin – chemie a biologie

Flavon apigenin (4',5,7-trihydroxy-flavon, CAS Registry Number 520-36-5, $C_{15}H_{10}O_5$) je žlutá krystalická látka o b.t. 347,5 °C, molekulová hmotnost 270,24, málo rozpustná ve vodě (183 mg/litr) s rozdělovacím koeficientem $\log P = 3,2$. Apigenin je aglykonem mnoha přírodních glykosidů přítomných v potravinách rostlinného původu (Lukast, Hóvári, 2000). Apigenin se nachází v rostlinách nejčastěji ve formě apigenin-7-glukosidu (apigenin-7-O- β -d-glukopyranosid) nebo jeho zdvojené mole-

kuly – diapigenin-7-glukosidu (Shukla, Gupta, 2010).

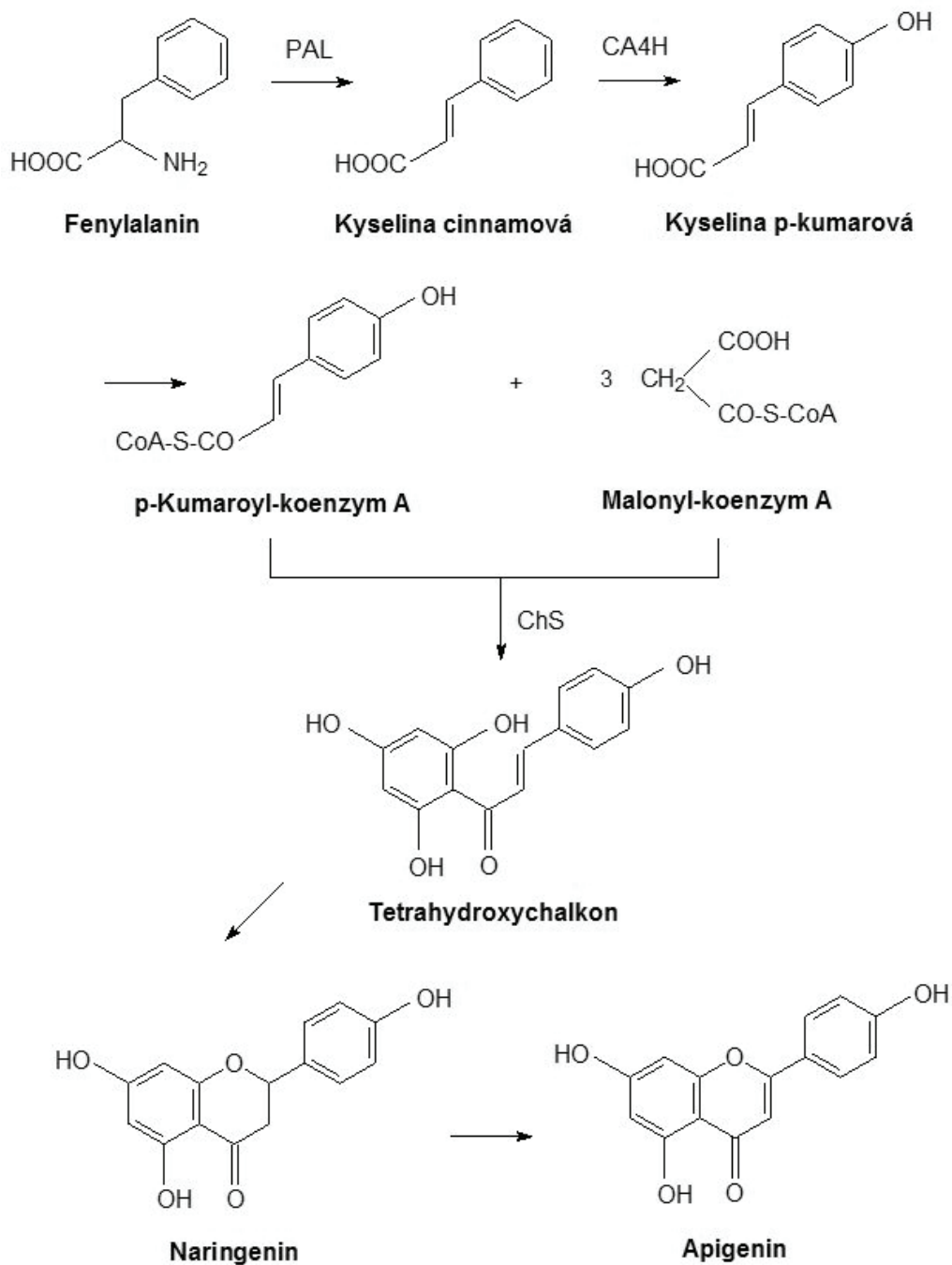
Velké množství apigeninu obsahuje zejména celer, petržel (obr. 1), cibule, tuřín, citrusové plody, čaj, heřmánek, řebříček, jinan dvoula- ločný, lékořice, pšeničné klíčky, máta, bazalka, dobromysl a rozmarýn. Dalším bohatým zdrojem apigeninu je červené víno a pivo (Patel et al., 2007; Shukla, Gupta, 2010; Clere et al., 2011).



Obr. 1 Petržel, rostlina s vysokým obsahem apigeninu (Köhler's Medizinal Pflanzen Vol. 3, 1890)

Biosyntéza apigeninu

Biosyntéza apigeninu podobně jako i dalších flavonoidů vychází z aminokyseliny fenylalaninu, která je metabolizována na kyselinu p-kumarovou a posléze 4-kumaroyl-koenzym A. Ten je účinkem enzymu chalkon-syntázy postupně spojován se třemi molekulami malonyl-koenzymu A za vzniku tetrahydroxychalkonu, z něž se pak syntetizují i další flavonoidy (Winkel-Shirley, 2001), včetně apigeninu, jehož prekurzorem je naringenin (obr. 2).



Obr. 2 Biosyntéza apigeninu z aminokyseliny fenylalaninu. PAL – fenylalanin-amoniumlyáza, CA4H – 4-hydroxyláza kyseliny cinnamové (skořicové), ChS – chalkonsyntáza

Antimutagenní a protinádorový účinek apigeninu

Předmětem zájmu tohoto článku je především antimutagenní a protinádorový účinek apigeninu. Apigenin působí různými mechanismy a proti různým typům nádorových buněk.

Protinádorové účinky apigeninu byly zjištěny proti řadě typů nádorových buněk: rakovina žaludku, kůže, krve, prostaty, prsu, endometria, vaječnicků, štítné žlázy, jater, tlustého střeva, plic a neuroblastomu (Shukla, Gupta, 2010).

Mutagenese u bakterií

U bakterií *Salmonella typhimurium* snižoval apigenin genotoxický účinek nitropyrenů (1-nitropyren a 1,6-dinitropyren) o 48–56 %, podobné výsledky byly získány při experimentu na vaječnickových buňkách křečička čínské. Tento efekt je pravděpodobně zprostředkován inhibicí metabolismu nitropyrenů (Kuo et al., 1992). V jiném experimentu na bakteriích *S. typhimurium* snižoval apigenin mutagenní účinek methyl-nitrosomočoviny, methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidinu, benzo[a]pyrenu a 2-aminoanthracenu (Birt et al., 1986).

Kožní nádory

V experimentu na myších snižovala preventivní aplikace apigeninu před aplikací 7,12-dimethylbenz[a]anthracenu v epidermálních buňkách aktivitu ornithin dekarboxylázy a následný výskyt a počet nádorů (Wei et al., 1990). Aplikace apigeninu chránila buňky i před poškozením UV zářením (Birt et al., 1997). Apigenin v kombinaci s kvercetinem také inhibuje růst maligního melanomu, snižuje jeho invazivitu a schopnost vytváření metastáz (Caltagirone et al., 2000). V experimentu na lidských fibroblastech inhiboval apigenin aktivitu Cdk-2 kinázy a fosforylaci Rb proteinu a indukoval p21/WAF1, čímž docházelo k zastavení buněčného cyklu v G1 fázi a preventivnímu účinku proti vzniku nádorových buněk (Lepley, Pelling, 1997).

Kolorektální karcinom

Nejčastější typ (95 %) kolorektálního karcinomu tvoří adenokarcinom, který vzniká mutací epitelálních buněk. Apigenin je schopný inhibovat růst nádorových buněk, a to zablokováv-

ním buněčného cyklu v G2/M fázi. Mechanismem působení je inhibice p34 (cdc2) kinázy a následné snížení akumulace p34 proteinu a cyklinu B1. Apigenin tak působí preventivně proti vzniku nádorových buněk (Wang et al., 2000). Aplikace apigeninu na nádorové buňky s p53 genem vedla ke zvýšení exprese p21/WAF1 a inhibici růstu a zastavení buněčného cyklu (Takagaki et al., 2005).

Leukémie

Leukémie a další hematologické malignity jsou charakterizovány tvorbou abnormálních bílých krvinek v kostní dřeni. V různých experimentech byl apigenin aplikován na různé buněčné linie leukemických buněk. Po aplikaci dochází k inhibici proliferace a indukci apoptózy. Účinek byl testován např. na HL-60 leukemických buňkách (Wang et al., 1999). V dalších studiích byly odhaleny i další mechanismy působení apigeninu proti nádorovým buňkám (Patel et al., 2007).

Rakovina děložního čípku

Rakovina děložního čípku představuje u žen jedno z nejčastějších nádorových onemocnění. Ve studii tchajwanských onkologů bylo zjištěno, že apigenin omezuje růst nádoru, a to prostřednictvím zastavení buněčného cyklu ve fázi G1 a následné apoptózy. Protein p53 zvyšuje expresi p21/WAF1 proteinu a dochází ke snížení exprese Bcl-2 proteinu, který působí jako anti-apoptotický faktor (Zheng et al., 2005). Apigenin také snižuje motilitu (pohyblivost) a invazivitu HeLa Cx43 nádorových buněk, naproti tomu motilita kuřecích fibroblastů byla ovlivněna velmi málo. Apigenin tedy specificky inhibuje motilitu nádorových buněk (Czyz et al., 2005).

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty patří mezi nádory, které často metastázuji do dalších orgánů, což je zprostředkováno vysokou motilitou a invazivitou nádorových buněk. U těchto buněk dochází ke změnám v cytoskeletu a v extracelulární matrix a k aktivaci enzymu fokální adhezivní kinázy (FAK). Apigenin působí preventivně proti vzniku metastáz, snižuje motilitu nádorových buněk a aktivitu FAK (Franzen et al., 2009). Zvýšená aktivita FAK byla zaznamená-

na v různých typech nádorových buněk a její inhibice se jeví jako nadějná strategie při léčbě nádorových onemocnění. V případě vývoje selektivních inhibitorů FAK by pak bylo možné tyto látky použít v kombinaci s klasickou chemoterapií (Han, McGonigal, 2007; van Nimwegen, van de Water, 2007).

Karcinom prsu

Rakovina prsu představuje velmi časté onemocnění u žen a je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. U tohoto i některých dalších typů rakoviny byla zaznamenána nižší incidence v asijských zemích. To může být způsobeno potravou bohatou na flavonoidy, které působí preventivně proti jejich vzniku (Gray et al., 1979). Ukázalo se, že apigenin má antiproliferační účinek proti buňkám karcinomu prsu. Dochází zde k ovlivnění exprese HER2/neu a následnému zastavení růstu a indukci apoptózy. Apigenin také inhibuje fosfatidylinositol 3-kinázu (PI3K) a snižuje hladinu cyklinů D1 a D3 a zvyšuje hladinu proteinu p27 (Way et al., 2005).

Flavonoidy mohou mít estrogenní i antiestrogenní účinek. Apigenin působí estrogenně i antiestrogenně v závislosti na dávce. Jednou z možných terapií karcinomu prsu je i podávání antiestrogenů, např. tamoxifenu, některé nádorové buňky jsou však vůči této léčbě rezistentní. Ukázalo se, že apigenin a tamoxifen spolu působí synergicky a inhibují růst antiestrogen-senzitivních i antiestrogen-rezistentních nádorových buněk. Apigenin zde působí jako antiestrogen a zároveň inhibuje proteinkinázy p38, PKA, MAPK a AKT. Toto představuje naději pro vývoj nových léčiv k léčbě antiestrogen-rezistentního karcinomu prsu (Long et al., 2008).

Neuroblastom

Neuroblastom je nádor, který se objevuje v dětském věku a je velmi často smrtelný. Experiment s apigeninem byl prováděn s buňkami NUB-7, LAN-5 a SK-N-BE. Po aplikaci apigeninu došlo ke snížení růstu a indukci apoptózy nádorových buněk, naproti tomu zdravé buňky apigenin neovlivňoval. Apigenin zvyšuje hladinu proteinu p53 a zvyšuje aktivitu enzymu kaspázy-3. Ovlivnění p53-Bax-kaspáza-3 apoptotické dráhy se jeví

jako možná strategie při léčbě tohoto závažného onemocnění (Torkin et al., 2005).

Další léčivé účinky apigeninu

Zájem o flavonoidy typu apigeninu v lidské výživě vyvolala jejich potenciální role v prevenci rakoviny. Flavonoidy jsou silné antioxidanty a vychytávače („scavengers“) volných radikálů, které se podílejí na poškození buněk a tvorbě nádorů. Tyto látky jsou velmi významné při snižování rizika infarktu myokardu, vzniku rakoviny a redukci volných radikálů.

Antioxidační a protizánětlivý účinek

Antioxidační účinky apigeninu byly potvrzeny v *in vitro* i *in vivo* studiích. Apigenin působí jako scavenger volných kyslíkových radikálů, inhibuje peroxidaci lipidů a chrání tak organismus před poškozením (Nijveldt et al., 2001; Silvan et al., 2011). Ve studii na lidech byla po konzumaci potravy bohaté na petržel zaznamenána vyšší hladina antioxidačních enzymů, glutathion reduktázy a superoxid dismutázy. Naproti tomu hladina katalázy a glutathion peroxidázy nebyla ovlivněna (Nielsen et al., 1999).

Protizánětlivý účinek apigeninu je zprostředkován inhibicí aktivity cyklooxygenázy-2 (COX-2) a NO-syntázy. Tento účinek byl pozorován na myších makrofázích (Liang et al., 1999). Kromě toho apigenin snižuje hladinu LDL-cholesterolu v krvi a inhibuje agregaci krevních destiček (Shukla, Gupta, 2010).

Anxiolytický účinek

Zajímavý je také anxiolytický účinek apigeninu. Heřmánkový čaj se ve směsi s dalšími léčivými bylinami odedávna používá jako mírný uklidňující prostředek. Tento účinek byl potvrzen i v experimentu na myších, kdy apigenin vykazoval anxiolytický účinek, naproti tomu myorelaxační, antikonvulzivní a výraznější sedativní účinek nebyl zaznamenán (McKay, Blumberg, 2006).

Apigenin působí jako ligand na benzodiazepinových GABA-A receptorech v mozku a zesiluje účinek diazepamu (Viola et al., 1995; Campbell et al., 2004). V dvojité slepé, placebem kontrolované studii pak byl zkoumán účinek heřmánku při léčbě generalizova-

né úzkostné poruchy (GAD). Studie, která probíhala po dobu 8 týdnů, se zúčastnilo 57 pacientů. Heřmáněk byl signifikantně účinnější než placebo (Amsterdam et al., 2009). Anxiolytický účinek byl zjištěn i u dalších rostlin bohatých na apigenin, např. *Turnera aphrodisiaca* (Kumar, Sharma, 2006).

Interakce a omezení

Apigenin působí jako inhibitor cytochromu P450, isoformy CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4, a mění i aktivitu dalších enzymů, proto může dojít k ovlivnění metabolismu a biologické dostupnosti některých léčiv, např. warfarinu, tolbutamidu, glipizidu, celecoxibu, fenytoinu, metronidazolu, diclofenacu a fluvastatinu. Tím může dojít ke zvýšení jejich toxicity či ovlivnění jejich účinnosti (Kirchheiner, Brockmüller, 2005; Cermak, 2008). Apigenin je v čisté formě velmi nestabilní a málo rozpustný ve vodě a v organických rozpouštědlech. Tyto vlastnosti omezují jeho využití v čisté formě. V přírodní formě je apigenin obvykle ve formě glykosidů a acetylovaných derivátů, a tudíž rozpustný ve vodě, díky tomu je příjem apigeninu a dalších flavonoidů v potravě vhodnější než užívání čistých látek (Patel et al., 2007).

Toxicita apigeninu

Apigenin je považován za bezpečnou látku, nicméně k tomuto tématu není dosud dostatek informací. V nejnovější studii na myších se ale objevily informace o jeho hepatotoxicitě (při podávání vyšších dávek). V experimentu byla zvířatům i. p. aplikována dávka apigeninu 25, 50, 100 nebo 200 mg/kg. Při dávce 100 a 200 mg/kg došlo k elevaci jaterních enzymů a poškození jaterní tkáně (Singh et al., 2012). Cytotoxický účinek apigeninu proti jaterním buňkám byl zjištěn již dříve na buněčných kulturách (Tsuji, Walle, 2008).

ZÁVĚR A PERSPEKTIVY

Epidemiologické studie potvrzují, že příjem potravy bohaté na obsah flavonoidů, tedy především ovoce a zeleniny, má pro člověka mnoho prospěšných účinků (Kontou et al., 2011). Klinická a experimentální sledování ukázala, že flavonoidy mají protizánětlivý, protivirový a antioxidační účinek. Chrání buňky před toxickým působením škodlivých látek

z vnějšího prostředí, ale i těch, které se tvoří v těle. Obnovují přirozený stav buněk a brzdí degenerativní procesy tím, že chrání buňku před následky oxidačního stresu. Některé studie ukazují na souvislost mezi nižším rizikem vzniku některých typů nádorů a zvýšenou konzumací flavonoidů a proanthokyanidinů (Henning et al., 2011; Schultz et al., 2011). Výsledky z několika velkých studií ukazují na protektivní účinek flavonoidů na vznik nádorů v horní části trávicího a dýchacího traktu, kolorektálního karcinomu, nádoru prsu, ledvin apod. (Chow, Hakim, 2011). Je lepší nemocem předcházet, než je léčit (Grawitz, 2011).

EU prosazuje vyšší konzumaci ovoce a zeleniny u dětí školního věku a začíná podporovat program „Ovoce do škol“, který má zajistit pravidelnou distribuci ovoce a zeleniny do škol ve všech zemích EU. Kromě okamžitého efektu, kterým bude vyšší konzumace zdraví prospěšného ovoce a zeleniny dětmi, má program dlouhodobější cíle: vytvořit zdravé stravovací návyky, které si děti ponесou i do dalšího života, a snížit výskyt některých civilizačních nemocí (EU Initiative, 2012).

LITERATURA

1. Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2005). Základy buněčné biologie. Úvod do molekulární biologie buňky. Espero Publishing Ústí nad Labem. 740 p.
2. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 29/4: 378–382.
3. Andersen OM, Markham KR (eds.) (2006). Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press, Taylor & Francis Group. 1197 p.
4. Birt DF, Walker B, Tibbels MG, Bresnick E (1986). Anti-mutagenesis and anti-promotion by apigenin, robinetin and indole-3-carbinol. *Carcinogenesis.* 7/6: 959–963.
5. Birt DF, Mitchell D, Gold B, Pour P, Pinch HC (1997). Inhibition of ultraviolet light induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice by apigenin, a plant flavonoid. *Anticancer Res.* 17/1A: 85–91.
6. Bruneton J (1999). Pharmacognosy. Phytochemistry. Medicinal Plants. 2nd ed. Intercept Ltd, Londres, Paris, New York. 1119 p.
7. Buer CS, Imin N, Djordjevic MA (2010). Flavonoids: New Roles for Old Molecules. *J Integr Plant Biol.* 52/1: 98–111.
8. Caltagirone S, Rossi C, Poggi A, Ranelletti FO, Natali PG, Brunetti M, Aiello FB, Piantelli M (2000). Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma

- growth and metastatic potential. *Int J Cancer*. 87/4: 595–600.
9. Campbell EL, Chebib M, Johnston GA (2004). The dietary flavonoids apigenin and (-)-epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABAA receptors. *Biochem Pharmacol*. 68/8: 1631–1638.
 10. Cermak R (2008). Effect of dietary flavonoids on pathways involved in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 4/1: 17–35.
 11. Clere N, Faure S, Martinez MC, Andriantsitohaina R (2011). Anticancer properties of flavonoids: roles in various stages of carcinogenesis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 9/2: 62–77.
 12. Czyz J, Madeja Z, Irmer U, Korohoda W, Hülser DF (2005). Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells *in vitro*. *Int J Cancer*. 114/1: 12–18.
 13. Černá M (1996). Jíte rádi flavonoidy? *Vesmír* 75/6: 304.
 14. EU Initiative (2012). EU allocates School Fruit Scheme funds. [online]. [cit. 10-03-2012]. Dostupné z: <http://www.fruitnet.com/content.aspx?cid=13624&ttid=17>.
 15. Franzen CA, Amargo E, Todorović V, Desai BV, Huda S, Mirzoeva S, Chiu K, Grzybowski BA, Chew TL, Green KJ, Pelling JC (2009). The chemopreventive bioflavonoid apigenin inhibits prostate cancer cell motility through the focal adhesion kinase/Src signaling mechanism. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2/9: 830–841.
 16. Gravitz L (2011). Chemoprevention: First line of defence. *Nature*. 471/7339: S5–S7.
 17. Gray GE, Pike MC, Henderson BE (1979). Breast-cancer incidence and mortality rates in different countries in relation to known risk factors and dietary practices. *Br J Cancer*. 39/1: 1–7.
 18. Grotewold E (ed.) (2006). *The Science of Flavonoids*. Springer NY, USA. 273 p.
 19. Hampl R, Lapčik O (1996). Jíte rádi flavonoidy? *Vesmír* 75/3: 125.
 20. Han EK, McGonigal T (2007). Role of focal adhesion kinase in human cancer: a potential target for drug discovery. *Anticancer Agents Med Chem*. 7/6: 681–684.
 21. Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GAR (2011). Flavonoid modulation of GABAA receptors. *Br J Pharmacol*. 163/2: 234–245.
 22. Henning SM, Wang P, Heber D (2011). Chemopreventive effects of tea in prostate cancer: green tea versus black tea. *Mol Nutr Food Res*. 55/6: 905–920.
 23. Chow HH, Hakim IA (2011). Pharmacokinetic and chemoprevention studies on tea in humans. *Pharmacol Res*. 64/2: 105–112.
 24. Johnson IT (2007). Phytochemicals and cancer. *Proc Nutr Soc*. 66/2: 207–215.
 25. Kirchheiner J, Brockmöller J (2005). Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 77/1: 1–16.
 26. Kontou N, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, Dimopoulos MA, Linos A (2011). The mediterranean diet in cancer prevention: a review. *J Med Food*. 14/10: 1065–1078.
 27. Kumar S, Sharma A (2006). Apigenin: The Anxiolytic Constituent of *Turnera aphrodisiaca*. *Pharm Biol*. 44/2: 84–90.
 28. Kuo ML, Lee KC, Lin JK (1992). Genotoxicities of nitropyrenes and their modulation by apigenin, tannic acid, ellagic acid and indole-3-carbinol in the *Salmonella* and CHO systems. *Mutat Res*. 270/2: 87–95.
 29. Lepley DM, Pelling JC (1997). Induction of p21/WAF1 and G1 cell-cycle arrest by the chemopreventive agent apigenin. *Mol Carcinog*. 19/2: 74–82.
 30. Liang YC, Huang YT, Tsai SH, Lin-Shiau SY, Chen CF, Lin JK (1999). Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*. 20/10: 1945–1952.
 31. Liu RH (2004). Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *J Nutr*. 134/12 Suppl.: 3479S–3485S.
 32. Long X, Fan M, Bigsby RM, Nephew KP (2008). Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor-alpha-dependent and estrogen receptor-alpha-independent mechanisms. *Mol Cancer Ther*. 7/7: 2096–2108.
 33. Lukast A, Hóvári J. (2000). Flavonoid aglycons in foods of plant origin I. Vegetables. *Chem Food Sci*. 29/4: 345–352.
 34. McKay DL, Blumberg JB (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res*. 20/7: 519–530.
 35. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, Paladini AC (1997). Flavonoids: A New Family of Benzodiazepine Receptor Ligands. *Neurochem Res*. 22/4: 419–425.
 36. Nielsen SE, Young JF, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knuthsen P, Sandstrom B, Dragsted LO (1999). Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. *Br J Nutr*. 81/6: 447–455.
 37. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PAM (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 74/4: 418–425.
 38. Patel D, Shukla S, Gupta S (2007). Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review). *Int J Oncol*. 30/1: 233–245.
 39. Russo M, Tedesco I, Iacomino G, Palumbo R, Russo GL (2005). Dietary Phytochemicals in Chemoprevention of Cancer. *Curr Med Chem – Immun Endoc Metab Agents*. 5/1: 61–72.
 40. Shukla S, Gupta S (2010). Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharm Res*. 27/6: 962–978.
 41. Schultz C, Meier M, Schmid HP (2011). Nutrition, dietary supplements and adenocarcinoma of the prostate. *Maturitas*. 70/4: 339–342.
 42. Silvan S, Manoharan S, Baskaran N, Anusuya C, Karthikeyan S, Prabhakar MM (2011). Chemopreventive potential of apigenin in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene induced experimental oral carcinogenesis. *Eur J Pharmacol*. 670/2–3: 571–577.
 43. Singh P, Mishra SK, Noel S, Sharma S, Rath SK (2012). Acute exposure of apigenin induces hepatotoxicity in Swiss mice. *PLoS One*. 7/2: e31964.

44. Takagaki N, Sowa Y, Oki T, Nakanishi R, Yogosawa S, Sakai T (2005). Apigenin induces cell cycle arrest and p21/WAF1 expression in a p53-independent pathway. *Int J Oncol.* 26/1: 185–189.
45. Torkin R, Lavoie JF, Kaplan DR, Yeger H (2005). Induction of caspase-dependent, p53-mediated apoptosis by apigenin in human neuroblastoma. *Mol Cancer Ther.* 4/1: 1–11.
46. Tsuji PA, Walle T (2008). Cytotoxic effects of the dietary flavones chrysin and apigenin in a normal trout liver cell line. *Chem Biol Interact.* 171/1: 37–44.
47. van Nimwegen MJ, van de Water B (2007). Focal adhesion kinase: A potential target in cancer therapy. *Biochem Pharmacol.* 73/5: 597–609.
48. Viola H, Wasowski C, Stein L, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC (1995). Apigenin, a Component of *Matricaria recutita* Flowers, is a Central Benzodiazepine Receptors-Ligand with Anxiolytic Effects. *Planta Med.* 61/3: 213–216.
49. Wang IK, Lin-Shiau SY, Lin J (1999). Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells. *Eur J Cancer.* 35/10: 1517–1525.
50. Wang W, Heideman L, Chung CS, Pelling JC, Koehler KJ, Birt DF (2000). Cell-cycle arrest at G2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines. *Mol Carcinog.* 28/2: 102–110.
51. Way TD, Kao MC, Lin JK (2005). Degradation of HER2/neu by apigenin induces apoptosis through cytochrome c release and caspase-3 activation in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells. *FEBS Lett.* 579/1: 145–152.
52. Wei H, Tye L, Bresnick E, Birt DF (1990). Inhibitory effect of apigenin, a plant flavonoid, on epidermal ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice. *Cancer Res.* 50/3: 499–502.
53. Winkel-Shirley B. (2001). Flavonoid Biosynthesis. A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology. *Plant Physiol.* 126/2: 485–493.
54. Yang CS, Landau, JM, Huang MT, Newmark HL (2001). Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr.* 21: 381–406.
55. Zheng PW, Chiang LC, Lin CC (2005). Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells. *Life Sci.* 76/12: 1367–1379.

Zdeňka Navrátilová, Jiří Patočka
navratil@natur.cuni.cz