

Działanie chemioterapeutyczne i przeciwnowotworowe luteoliny

Jakub Knurek, Aleksandra Buchaj

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Biologii i Biotechnologii,
Zakład Biochemii

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Luteolina jest powszechnie występującym flawonoidem, który znajduje się w wielu rodzajach roślin, w tym owocach, warzywach i ziołach leczniczych. Wyniki badań wskazują, że związek ten wykazuje selektywną cytotoksyczność w komórkach nowotworowych, nie uszkadzając zdrowych, co jest rezultatem aktywności chemioterapeutycznych i przeciwnowotworowych. Wśród mechanizmów powodujących zniszczenie komórek nowotworowych kluczowym jest proces apoptozy. Luteolina wywołuje apoptotyczną śmierć komórek poprzez działanie szlaków zewnątrzkomórkowego i wewnątrzkomórkowego apoptozy i tłumienie mechanizmów przeżycia komórek. Wzmacnia ona również działanie wielu leków cytotoksycznych, natomiast hamuje enzymy rodziny cytochromu P450 CYP 1, ograniczając mutagenną aktywację czynników rakotwórczych. Dodatkowo związek ten zapobiega rozwojowi nowotworu poprzez dezaktywację szlaków transkrypcyjnych istotnych dla komórek.

Słowa kluczowe: luteolina, flawonoidy, apoptoza, substancje przeciwnowotworowe, karcynogeneza, terapie przeciwnowotworowe

Adres do korespondencji: mgr Jakub Knurek
Zakład Biochemii, Wydział Biologii i Biotechnologii UMCS
ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin
e-mail: knurekjakub@op.pl

Liczba słów: 1613 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 5 **Piśmiennictwo:** 74

Received: 07.10.2017

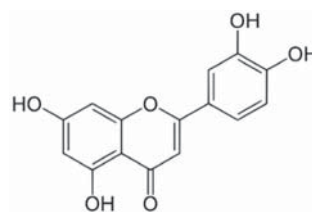
Accepted: 09.11.2017

Published: 29.12.2017

WSTĘP

Luteolina to substancja należąca do grupy flawonoidów znana też pod nazwą 3',4',5,7-tetrahydroksyflawonu. Flawonoidy to polifenole, które odgrywają niezwykle istotną rolę w obronie komórek roślinnych przed owadami, mikroorganizmami oraz promieniowaniem UV. Badania prowadzone na hodowlach komórek, zwierzętach oraz ludziach wykazały niezwykle korzystne właściwości tych związków. Flawonoidy występują powszechnie w warzywach, owocach, ziołach. Są one wtórnymi metabolitami, obecnymi we wszystkich lądowych roślinach naczyniowych. Produktami zawierającymi znaczną ilość luteoliny są seler, brokuły, zielony pieprz, pietruszka, mniszek lekarski, rumianek, oliwa z oliwek, tymianek, mięta pieprzowa, rozmaryn, marchew, oregano, etc. [1]. Flawonoidy pełnią rolę m.in. składników odżywczych, przeciwutleniaczy (szczególnie skutecznych po chelatacji) [2, 3], regulatorów estrogenów [3] oraz środków przeciwbakteryjnych [4].

Luteolina zawiera dwa pierścienie benzenowe (A, B) oraz trzeci pierścień zawierający tlen (C) i jedno wiązanie podwójne. Podstawniki hydroksylowe znajdują się w przy węglach 3', 4', 5' i 7' (Ryc. 1). Hydroksylowe ugrupowania i wiązania podwójne są wyróżniającymi cechami strukturalnymi luteoliny, które są związane z jego biochemicznymi i biologicznymi właściwościami [5]. Podobnie jak w innych flawonoidach, luteolina jest często glikozylowana w roślinach. Niektóre fragmenty luteoliny są przekształcane w glukuronidy podczas przechodzenia przez błony śluzowe jelit [6].



Ryc. 1. Wzór chemiczny luteoliny [7]

Wykazano, że biodostępność flawonów i izoflawonów zależy od ich postaci chemicznej w żywności (ogólnie koniugaty glikozydowe), ich hydrofobowości, podatności na degradację, flory bakteryjnej konsumenta i matrycy żywności [4]. W badaniach zwrócono uwagę na ich zdolność do hamowania cyklu komórkowego [3, 8] i stresu oksydacyjnego [9, 10], a także do indukowania enzymów detoksykacyjnych [11], apoptozy [12, 13] i działania układu immunologicznego [14]. Flawonoidy i izoflawonoidy wykazują wiele właściwości biologicznych, które mogą być wykorzystywane w chemioterapii oraz hamowaniu rozwoju nowotworów.

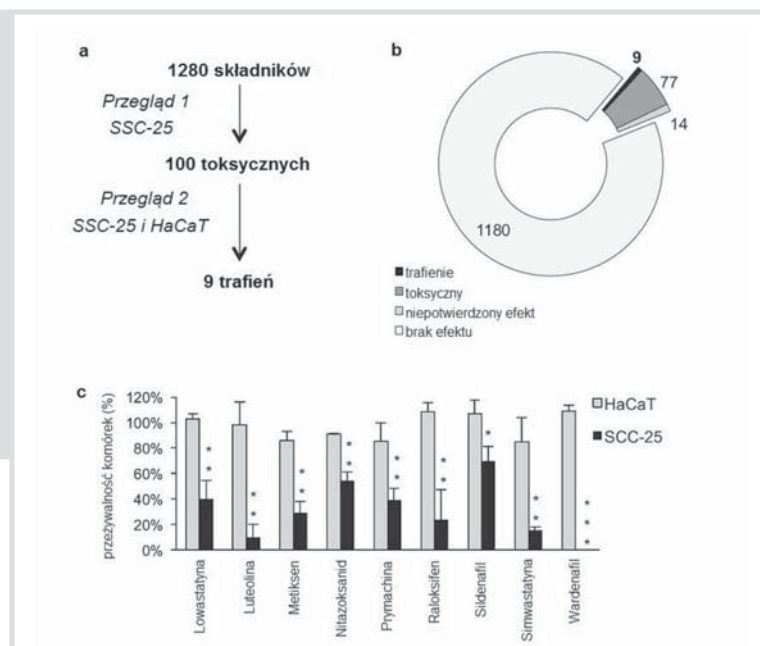
DZIAŁANIE CHEMOTERAPEUTYCZNE

Głównym zadaniem chemioterapeutyków jest niszczenie komórek nowotworu lub mikroorganizmów chorobotwórczych preparatami chemicznymi wprowadzonymi do organizmu chorego. Jednak, by zgłębić i zrozumieć wykorzystywanie tej terapii należy poznać podstawowy cel, jakim często jest nie samo wyleczenie, a uśmieszenie bólu pacjenta [15]. Chemoterapia opiera się na leczeniu systemowym i wpływa na homeostazę całego organizmu. Aby dotrzeć do miejsca działania lek musi przejść przez bariery fizjologiczne oraz komórkowe. Należy pamiętać, że ulega on także interakcjom ze związkami wykazującymi powinowactwo do leku, znajdującymi się w organizmie. W wyniku biotrans-

formacji może dojść do aktywacji lub inhibicji chemoterapeutyku. Obecny stan chemioterapii nie jest zadowalający ze względu na rozwój szczepów opornych na leki, występowanie niepożądanych efektów ubocznych oraz brak skuteczności w stosunku do niektórych patogenów.

Luteolina jest związkiem, który wykazuje działanie wspomagające terapie chemioterapeutyczne. Nawet w niskich stężeniach powoduje zmniejszenie proliferacji niektórych rodzajów nowotworów [16, 17]. Najnowsze badania dotyczące wpływu luteoliny na szlak indukowany uszkodzeniem DNA komórek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC, ang. *oral squamous cell carcinoma*) dowodzą, że związek ten także wykazuje aktywność chemioterapeutyczną (Ryc. 2) – powoduje fosforylację kinazy ATM (ang. *ataxia telangiectasia mutated*) oraz H2AX, co może zostać wykorzystane w chemioterapii po połączeniu z farmaceutycznym inhibitorem kinazy punktu kontrolnego cyklu komórkowego (CHK, ang. *cell cycle checkpoint kinase*) [18]. Warto zauważyć, że luteolina wykazuje niską toksyczność i wysoką skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem tego typu nowotworu za pomocą cisplatyny i tyrfostinu [19]. Co ciekawe luteolina wchodzi w interakcje z oboma tymi substancjami. Tyrfostin w obecności luteoliny blokuje receptor dla czynnika wzrostu naskórka (EGF, ang. *epidermal growth factor*) w skutek czego hamuje fosforylację kinazy MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinase*). Prowadzi to

Ryc. 2. W wyniku analizy 1280 chemioterapeutyków wybrano 9 związków powodujących śmierć komórek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (linii SCC-25) i umożliwiających przeżycie nienowotworowej, unieśmiertnionej linii komórkowej keratynocytów człowieka (HaCaT) (a, b). Wśród czynników cytotoksycznych, spełniających ten warunek, znalazła się luteolina, która wykazuje niską toksyczność i wysoką skuteczność w porównaniu ze standardowymi terapiami (cisplatyna + tyrfostina) (c) ([18] zmodyfikowany)



do fragmentacji DNA, aktywacji kaspazy 3 i apoptozy komórek [20, 21]. Natomiast w przypadku terapii wykorzystującej cisplatinę, luteolina wzmacnia działanie tego leku poprzez mechanizm aktywacji kinazy c-Jun (JNK, ang. *c-Jun N-terminal kinase*), która pośredniczy w działaniu cytokin, białek szoku cieplnego oraz fosforyluje białko p53. Stabilne formy białka p53 ulegają akumulacji w komórce nowotworowej, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i wejścia na drogę apoptozy [22].

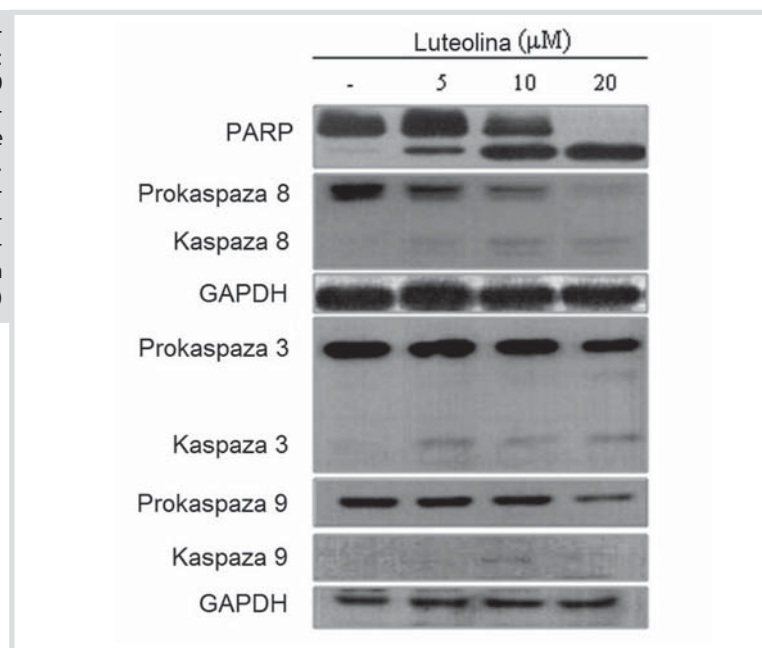
Aktywność cytotoksyczną luteoliny potwierdzają również badania, przypisujące jej udział w programowanej śmierci komórki. Przypuszczalnie luteolina wpływa na zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 dzięki regulowaniu ekspresji genów kodujących TGF- α 1 (ang. *transforming growth factor α 1*), p21, p27 oraz Fas [23]. Jak potwierdzają badania ten niezwykle skomplikowany proces komórkowy jest zależny od obecności strażnika genomu, białka p53 [22, 24]. Luteolina może indukować apoptozę także na drodze warunkowanej aktywacją białka p38 lub białka p65 poprzez fosforylację tych czynników oraz poprzez zahamowanie szlaku sygnałowego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Badania prowadzone na liniach komórek nowotworowych o oporności wielolekowej (MDR, ang. *multidrug resistance*) udowodniły, że nie wpływa ona na zaburzenie funkcji glikoproteiny P i ABCG2 (ang. *ATP-binding cassette sub-family G member 2*) [25]. W badaniu stabilnych linii

komórek nowotworowych jelita grubego odpornych na oksaliplatinę (HCT116-OX i SW 620-OX) luteolina we współpracy z oksaliplatiną, która jest lekiem pierwszego rzutu w przypadku tego typu nowotworu, powoduje aktywację oksydoreduktazy NAD(P)H: chinonowa 1 (NQO1, ang. *NAD(P)H:quinone oxidoreductase*) oraz czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) [26]. Czynniki te są odpowiedzialne za kontrolę genów białek oraz enzymów cytoprotekcyjnych. Jego aktywacja może prowadzić do zwiększenia ekspresji enzymów II fazy, które inaktywują potencjalne kancerogeny, co jest istotną strategią w chemoprewencji. Hamowanie szlaku Nrf2 może być mechanizmem służącym do odtworzenia odpowiedzi terapeutycznej na chemoterapeutyki [27]. W terapiach luteolinę można stosować w formie nanocząsteczek. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że wprowadzenie kapsułkowanego związku do organizmu daje korzyści, szczególnie pod względem przyswajalności tej substancji [28].

DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE

Nowotwory są chorobami, które charakteryzują się wysoką śmiertelnością. W 2015 roku zmarło na całym świecie około 8,8 milionów osób z powodu choroby nowotworowej. Szacuje się, że rocznie pojawia się ponad 14 milionów nowych przypadków zachorowania na [29].

Ryc. 3. Wpływ luteoliny na ekspresję białek związanych z apoptozą: kaspazy 3, kaspazy 8, kaspazy 9 i PARP (ang. *poly ADP-ribose polymerase*). Białka wyekstrahowano ze zluteolinizowanych komórek HeLa. Dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH, ang. *glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase*) była używana jako kontrola wewnętrzna ([31] zmodyfikowany)



W Polsce statystyki są równie zatrważające. W 2010 roku zarejestrowano ponad 13,5 tysiąca przypadków zachowań na nowotwory, co stanowi wzrost o 24% w porównaniu z rokiem 2001 [30].

Luteolina jest związkami, który nie tylko zwiększa skuteczność chemoterapii, ale również działa bezpośrednio, hamując proliferację komórek nowotworowych. Związane jest to m. in. ze wspomnianą wcześniej aktywacją programo-

Rodzaj nowotworu	Przypuszczalny mechanizm działania	Literatura
A431	<ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie działania receptora kinazy tyrozynowej EGF • Obniżenie poziomu ekspresji metaloproteinazy-2 i -9 • Obniżenie ekspresji N-kadheryny przez regulację poziomu E-kadheryny w procesie przełączania kadheryn (ang. <i>cadherin switching</i>) 	40, 41
A549	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym G2/M • Inhibicja ekspresji czynnika transkrypcyjnego Nrf2 • Zahamowanie szlaku MEK/ERK (ang. <i>extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase</i>), co zmniejsza szansę na powstawanie przerzutów • Aktywacja kaspaz 3 i 9 • Zmniejszenie ekspresji białek z rodziny Bcl-2 • Hamowanie działania receptora kinazy tyrozynowej TAM 	42-46
B16F10	<ul style="list-style-type: none"> • Regulowanie ekspresji integryny $\beta 3$ • Odwrócenie procesu przełączania kadheryn 	47
BIU-87	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym G2/M • Zwiększenie ekspresji kaspazy 3 oraz fosforylowanej kinazy c-Jun N-terminalnej 	48
HepG2	<ul style="list-style-type: none"> • Indukcja apoptozy na drodze szlaku zależnego od białka p53 • Obniżenie stężenia reaktywnych form tlenu 	49
HT-29	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie wydzielania IGF-II oraz poziomu jego białka prekursorowego • Hamowanie szlaków sygnalizacyjnych Akt oraz ERK1/2, co skutkuje powstrzymaniem proliferacji komórek i wywołaniem apoptozy 	50
LNCAp	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym G1/S • Obniżenie ekspresji genu antygenu specyficznego gruczolu krokowego PSA poprzez regulację ekspresji receptora androgenowego 	51
MDA-MB-231	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punktach restrykcyjnych G1/S i G2/M • Wprowadzenie na drogę apoptozy przez zmniejszenie ekspresji AKT, PLK1, CDC2, CDK2, cykliny A i białka Bcl-xL oraz zwiększanie ekspresji białek p21 i Bax • Obniżenie ekspresji czynnika transkrypcyjnego STAT3 	52-54
MKN45, SGC7901	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja kaspaz 3 i 9 • Znaczący spadek ekspresji białek antyapoptotycznych z rodziny Bcl-2 • Zwiększenie odpowiedzi na radioterapię • Obniżenie ekspresji czynników cMet, MMP9 i Ki-67 • Obniżenie poziomu ekspresji metaloproteinazy-9 • Hamowanie szlaku sygnalizacyjnego cMet/Akt/ERK, co skutkuje powstrzymaniem proliferacji komórek i wywołaniem apoptozy 	55, 56
NCI-H460	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym fazy G1/S • Wprowadzenie na drogę apoptozy przez zmniejszenie ekspresji deacetylazy Sirt1, inhibującej działanie białka p53 	57
PC-3	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym G2/M poprzez aktywację białka p21 • Hamowanie działania receptora kinazy tyrozynowej EGF 	58
SH-SY5Y	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrzymanie cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym fazy G0/G1 • Spadek potencjału błony mitochondrialnej • Hamowanie aktywności szlaków NF-κB, MAPK i Akt 	59, 60
T98G, U-87 MG	<ul style="list-style-type: none"> • Ograniczenie migracji komórek glejaka, poprzez kontrolę aktywacji szlaku PI3K/AKT (ang. <i>phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B pathway</i>) • Obniżenie ekspresji białka Cdc42, co ułatwia kierowanie ich na drogę degradacji proteosomalnej • Indukcja apoptozy na drodze szlaków zależnych od białka p38 i czynnika TGF-α 	61-63

Ryc. 4. Tabela przedstawiająca przeciwnowotworową aktywność luteoliny wobec wybranych rodzajów nowotworów

wanej śmierci komórki. Na przykładzie linii komórek raka szyjki macicy (HeLa) wykazano wpływ luteoliny na aktywację kaskady kaspaz, proteaz cysteinowych, które degradują białka komórkowe (Ryc. 3). Co więcej zaobserwowano zwiększenie ekspresji czynników końcowych receptora śmierci komplementarnych do receptorów śmierci, takich jak FADD (ang. *Fas associated protein with death domain*), co prowadzi do zajęcia szlaku zewnętrznego apoptozy w komórkach HeLa. Luteolina znacząco wpływa także na wewnętrzny szlak tego procesu. Narusza ona potencjał błony mitochondrialnej (MMP, ang. *mitochondrial membrane potential*), generując dezorganizację tej błony, zmniejszając aktywność antyapoptotyczną białek z rodziny Bcl-2, co skutkuje powstaniem kompleksu apoptosomu [25, 31]

Jednym z kluczowych etapów zezłośliwienia nowotworu jest nabycie przez niego zdolności do tworzenia przerzutów. Umiejętność ta jest nabywana na skutek mutacji wielogenowej związanej ze zmianami metabolizmu komórki łagodnej. Za pomocą luteoliny migracja komórek nowotworowych zostaje ograniczona poprzez trzy mechanizmy:

- hamowanie wytwarzania i wydzielania cytokin (TNF- α i IL-6), które stymulują migrację komórek [32, 33]
- zablokowanie działania NF- κ B [34], co jest kluczowe dla ekspresji metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz białka Twist
- bezpośrednie hamowanie aktywności metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej lub hialuronidazy w celu utrzymania bariery neowaskularyzacji [35]

Każdy z powyższych procesów chroni przed powstawaniem przerzutów. Zatrzymanie funkcjonowania szlaków przekaźnictwa sygnałów krytycznych do migracji i przerzutów do komórek nowotworowych stanowi jedną z metod wydłużania okresu nieagresywnego wzrostu nowotworu. Z terapeutycznego punktu widzenia szczególnie istotne jest zahamowanie progresji miejscowej nowotworu lub powstaniu przerzutów odległych. Badania procesu tworzenia przerzutów są więc obok angiogenezy zasadniczym mechanizmem kontroli proliferacji nowotworu.

Wiadomo, że IL-6 wywołuje ekspresję metaloproteinazy-1. Luteolina znacznie ogranicza ekspresję IL-6, a co za tym idzie wygasza ekspresję MMP-1 (ang. *matrix metalloproteinase-1*) [3, 36]. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej są zaangażowane w kilka eta-

pów przerzutowania, w tym proces neoangiogenezy oraz ucieczkę pojedynczych komórek nowotworowych z pierwotnego guza i tworzenie ognisk nowotworowych w miejscach wtórnych [37]. Białko Twist jest czynnikiem transkrypcyjnym, który jest istotny dla przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego komórek nowotworowych [38].

Literatura na temat przeciwnowotworowych właściwości luteoliny jest pokaźna. Badania nad luteoliną rozpoczęły się na początku XXI wieku i początkowo dotyczyły interakcji z topoizomerazą I [39]. W kolejnych latach nastąpiło nasilenie badań i obecnie posiadamy ogromny zbiór danych, które pozwalają na ocenę przydatności terapeutycznej tego związku (Ryc. 4).

Stwierdzono, że luteolina zasadniczo hamuje enzymy rodziny cytochromu P450 CYP 1, do których zaliczają się m. in. CYP1A1, CYP1A2 i CYP1B1, eliminując w ten sposób mutagenną aktywację czynników rakotwórczych [64]. Związek ten jest również odpowiedzialny za zmniejszanie aktywności syntazy tlenu azotu (iNOS, ang. *inducible nitric oxide synthase*) i cyklooksygenazy (COX-2) [65].

PODSUMOWANIE

Wyniki badań wskazują, że luteolina posiada aktywności chemioterapeutyczne i przeciwnowotworowe. Mechanizmy leżące u podstaw tych aktywności nie zostały w pełni wytłumaczone, ale częściowo przypisuje się je oddziaływaniom molekularnym, wprowadzającym na drogę apoptozy oraz regulacji procesów oksydo-redukcyjnych komórki. Luteolina wykazuje selektywną cytotoksyczność w komórkach nowotworowych, nie uszkadzając zdrowych. Jest oczywiste, że w komórkach prawidłowych i w komórkach nowotworów złośliwych istnieją różne mechanizmy modulowania szlaków sygnalizacji komórkowej. Na przykład luteolina prowadzi do inhibicji JNK w makrofagach, ale aktywuje tą kinazę w komórkach nowotworowych [22, 66].

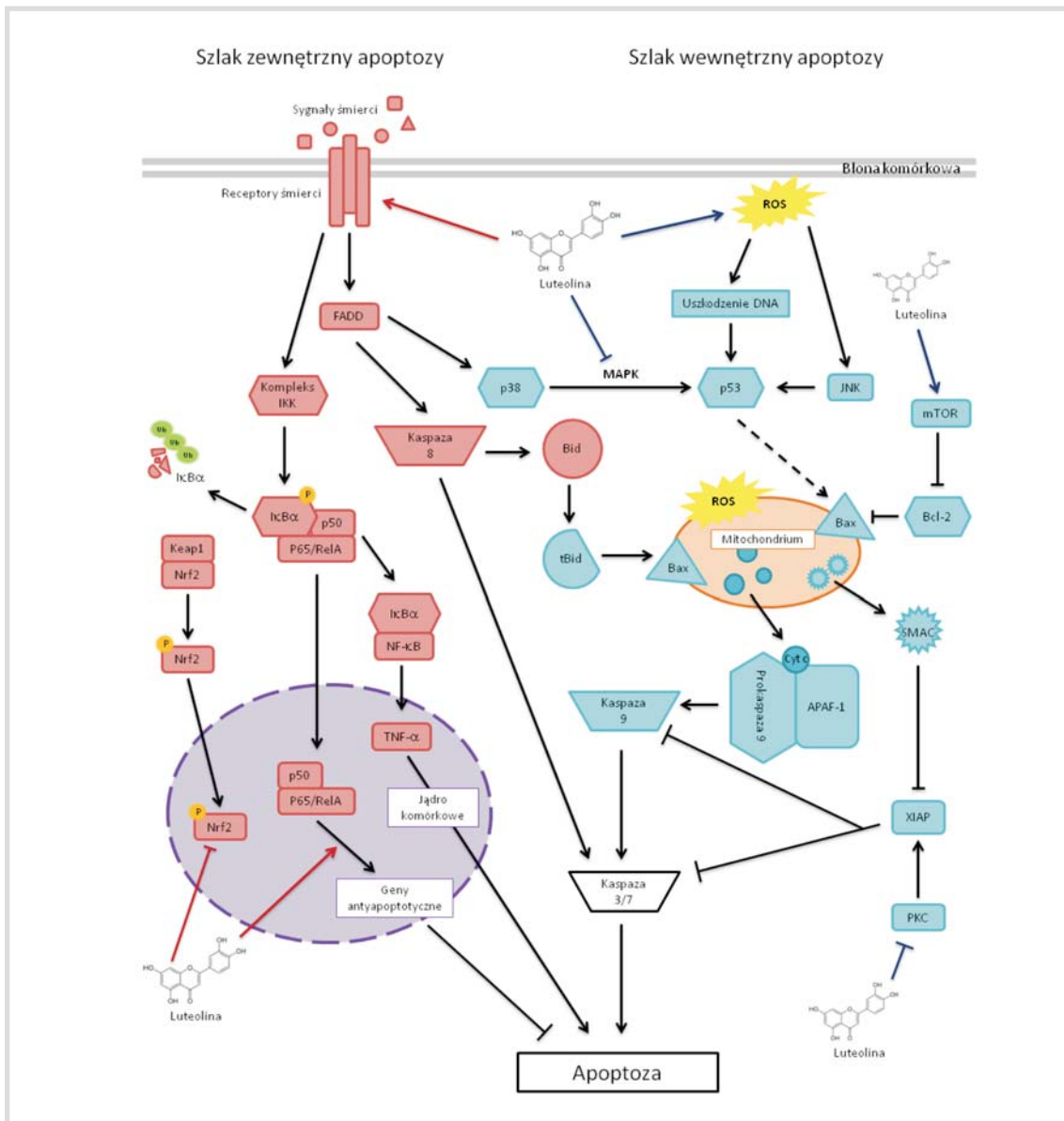
Luteolina może być wykorzystana jako substancja wspomagająca leczenie chemioterapeutyczne. Jej działanie jest wykorzystywane m. in. w przypadku nowotworów trzustki (z 5-fluorouracilem i gemcitabiną) [17], prostaty (z gefitinibem) [58] oraz piersi (z celecoxibem) [67]. Nowotwory są uważane za chorobę przewlekłą. W wielu przypadkach pomimo uzyskania całkowitej remisji następuje progresja. Dzieje się to w wyniku powstania oporności na dany lek. Istnieją badania, potwierdzające zdolność lute-

oliny do przełamania tej oporności [26, 68, 69]. Dzieje się tak z powodu kierowania metabolizmu na alternatywne szlaki programowanej śmierci komórki, ograniczania angiogenezy oraz neowaskularyzacji nowotworu.

Luteolina jest związkiem powszechnie występującym w dużej ilości roślin. Wśród spożywczych źródeł luteoliny należy wymienić: sałatę,

seler, pietruszkę, zielony pieprz, kiwi [70] oraz orzeszki ziemne [6]. Wysokie zawartości tej substancji znajdują się także w roślinach takich jak kocimiętka [71], cykoria [72] czy kłosowiec [73].

Badania przedkliniczne i kliniczne z użyciem luteoliny jako dodatku uzupełniającego w terapii nowotworowej powinny spowodować, że



Ryc. 5. Potencjalny mechanizm zachodzenia apoptozy pod wpływem luteoliny. Luteolina wywołuje apoptotyczną śmierć komórek poprzez działanie obu szlaków apoptozy i tłumienie szlaków przeżycia komórek. Zewnętrzna droga apoptozy jest uzależniona od receptorów śmierci, co prowadzi do sekwencyjnej aktywacji kaspazy inicjującej 8 i kaspaz wykonawczych 3 i 7. Początkiem apoptozy wewnętrznej jest utrata potencjału błony mitochondrialnej spowodowana uszkodzeniem DNA na skutek działania reaktywnych form tlenu. Prowadzi to do uwalniania cytochromu c, który wiąże się z czynnikiem APAF-1 (ang. *apoptotic protease activating factor 1*) i prokaspazą 9, tworząc kompleks apoptosomu, powodując aktywację kaspazy 9 i późniejszych kaspaz wykonawczych. Przecięcie czynnika Bid przez kaspazę 8 jest miejscem interakcji z obu szlaków apoptozy. ([3] zmodyfikowany)

ten fascynujący środek znajdzie się w czołówce nowych podejść terapeutycznych. Podobnie jak inne związki należące do grupy polifenoli, które wykazują działanie chemioterapeutyczne oraz

przeciwnowotworowe [74]. Konieczne są jednak dalsze badania w celu rozwiązania problemów związanych z bezpieczeństwem oraz dawkowaniem luteoliny w leczeniu raka u ludzi.

1. López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2009; 9: 31-59.
2. Roy S., Mallick S., Chakraborty T. i wsp. Synthesis, characterisation and antioxidant activity of luteolin-vanadium(II) complex, *Food Chemistry*, 2015; 173: 1172-1178.
3. Lin Y., Shi R., Wang X. i wsp. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy, *Current Cancer Drug Targets*, 2008; 8: 634-646.
4. Birt D. F., Hendrich S., Wang W., Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids, *Pharmacology & Therapeutics*, 2001; 90: 157-177.
5. Özgen U., Mavi A., Terzi Z. i wsp. Relationship Between Chemical Structure and Antioxidant Activity of Luteolin and Its Glycosides Isolated from *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*, *Planta Medica*, 2011; 13: 1-12.
6. Zhou P., Li L. P., Luo S. Q. i wsp. Intestinal absorption of luteolin from peanut hull extract is more efficient than that from individual pure luteolin, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2008; 56: 296-300.
7. Jeon I. H., Kim H. S., Kang H. J. i wsp. Anti-Inflammatory and Antipruritic Effects of Luteolin from *Perilla* (*P. frutescens* L.) Leaves, *Molecules*, 2014; 19: 6941-6951.
8. Cai X., Ye T., Liu C. i wsp. Luteolin induced G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells, *Toxicology In Vitro*, 2011; 25: 1385-1391.
9. Sun G. B., Sun X., Wang M. i wsp. Oxidative stress suppression by luteolin-induced heme oxygenase-1 expression, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012; 265: 229-240.
10. Nazari Q. A., Kume T., Takada-Takatori Y. i wsp. Protective effect of luteolin on an oxidative-stress model induced by microinjection of sodium nitroprusside in mice, *Journal of Pharmacological Sciences*, 2013; 122: 109-117.
11. Xia F., Wang C., Jin Y. i wsp. Luteolin protects HUVECs from TNF- α -induced oxidative stress and inflammation via its effects on the Nox4/ROS-NF- κ B and MAPK pathways, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2014; 21: 768-783.
12. Cai X., Lu W., Ye T. i wsp. The molecular mechanism of luteolin-induced apoptosis is potentially related to inhibition of angiogenesis in human pancreatic carcinoma cells, *Oncology Reports*, 2012; 28(4): 1353-1361.
13. Wang Y., Kong D., Wang X. i wsp. Molecular mechanisms of luteolin induced growth inhibition and apoptosis of human osteosarcoma cells, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2015; 14: 531-538.
14. Kim J. S., Jobin C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF- κ B signalling and gene expression by blocking I κ B kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells, *Immunology*, 2005; 115: 375-387.
15. Kaur J., Mohanti B. K. Transition from Curative to Palliative Care in Cancer, *Indian Journal of Palliative Care*, 2011; 17: 1-5.
16. Wang H. Y., Quan K., Jiang Y. L. i wsp. Effect of Luteolin and its combination with chemotherapeutic drugs on cytotoxicity of cancer cells, *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2010; 39: 30-36.
17. Johnson J. L., Gonzalez de Mejia E. Interactions between dietary flavonoids apigenin or luteolin and chemotherapeutic drugs to potentiate anti-proliferative effect on human pancreatic cancer cells, in vitro, *Food and Chemical Toxicology*, 2013; 60: 83-91.
18. Tjioe K. C., Tostes Oliveira D., Gavard J. Luteolin Impacts on the DNA Damage Pathway in Oral Squamous Cell Carcinoma, *Nutrition and Cancer*, 2016; 68: 838-847.
19. Takaoka S., Iwase M., Uchida M. i wsp. Effect of combining epidermal growth factor receptor inhibitors and cisplatin on proliferation and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells, *International Journal of Oncology*, 2007; 30: 1469-1476.
20. Khan S. M., Oliver R. H., Yeh J. Epidermal growth factor receptor inhibition by tyrphostin 51 induces apoptosis in luteinized granulosa cells, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90: 469-473.
21. Yang S. F., Yang W. E., Chang H. R. i wsp. Luteolin induces apoptosis in oral squamous cancer cells, *Journal of Dental Research*, 2008; 87: 401-406.
22. Shi R., Huang Q., Zhu X. i wsp. Luteolin sensitizes the anticancer effect of cisplatin via c-Jun NH2-terminal kinase-mediated p53 phosphorylation and stabilization, *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007; 6: 1338-1347.
23. Yee S. B., Choi H. J., Chung S. W. i wsp. Growth inhibition of luteolin on HepG2 cells is induced via p53 and Fas/Fas-ligand besides the TGF- β pathway, *International Journal of Oncology*, 2015; 47: 747-754.
24. Lee H. J., Kang Y. H., Lee J. S. i wsp. Positive expression of NANOG, mutant p53, and CD44 is directly associated with clinicopathological features and poor prognosis of oral squamous cell carcinoma, *BMC Oral Health*, 2015; 15: 153.
25. Rao P. S., Satelli A., Moridani M. i wsp. Luteolin induces apoptosis in multidrug resistant cancer cells without affecting the drug transporter function: involvement of cell line-specific apoptotic mechanisms, *International Journal of Cancer*, 2012; 130: 2703-2714.
26. Chian S., Li Y. Y., Wang X. J. i wsp. Luteolin sensitizes two oxaliplatin-resistant colorectal cancer cell lines to chemotherapeutic drugs via inhibition of the Nrf2 pathway, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014; 15: 2911-2916.
27. Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity, *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology*, 2013; 53: 401-426.
28. Majumdar D., Jung K. H., Zhang H. i wsp. Luteolin nanoparticle in chemoprevention: in vitro and in vivo anticancer activity, *Cancer Prevention Research*, 2014; 7: 65-73.
29. Fact sheet - Cancer, WHO, 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
30. Dyzmann-Sroka A., Malicki J. Cancer incidence and mortality in the Greater Poland Region-Analysis of the year 2010 and future trends, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2014; 19: 296-300.
31. Ham S., Kim K. H., Kwon T. H. i wsp. Luteolin induces intrinsic apoptosis via inhibition of E6/E7 oncogenes and activation of extrinsic and intrinsic signaling pathways in HPV-18-associated cells, *Oncology Reports*, 2014; 31: 2683-2691.
32. Kim J. A., Kim D. K., Kang O. H. i wsp. Inhibitory effect of luteolin on TNF-alpha-induced IL-8 production in human colon epithelial cells, *International Immunopharmacology*, 2005; 5: 209-217.
33. Jang S., Kelley K. W., Johnson R. W. Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1, *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2008; 105: 7534-7539.

34. Ju W., Wang X., Shi H. i wsp. A critical role of luteolin-induced reactive oxygen species in blockage of tumor necrosis factor-activated nuclear factor-kappaB pathway and sensitization of apoptosis in lung cancer cells, *Molecular Pharmacology*, 2007; 71: 1381-1388.
35. Lee J. H., Kim G. H. Evaluation of antioxidant and inhibitory activities for different subclasses flavonoids on enzymes for rheumatoid arthritis, *Journal of Food Sciences*, 2010; 75: 212-217.
36. Weng C. J., Yen G. C. Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive in vitro anti-invasive and in vivo anti-metastatic activities, *Cancer Metastasis Reviews*, 2012; 31: 323-351.
37. Deryugina E. I., Quigley J. P. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature, *Matrix Biology*, 2015; 44-46: 94-112.
38. Yang J., Mani S. A., Weinberg R. A. Exploring a new twist on tumor metastasis, *Cancer Research*, 2006; 66: 4549-4552.
39. Chowdhury A. R., Sharma S., Mandal S. i wsp. Luteolin, an emerging anti-cancer flavonoid, poisons eukaryotic DNA topoisomerase I, *The Biochem Journal*, 2002; 366: 653-661.
40. Huang Y. T., Hwang J. J., Lee P. P. i wsp. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor, *British Journal of Pharmacology*, 1999; 128: 999-1010.
41. Lin Y. S., Tsai P. H., Kandaswami C. C. i wsp. Effects of dietary flavonoids, luteolin, and quercetin on the reversal of epithelial-mesenchymal transition in A431 epidermal cancer cells, *Cancer Science*, 2011; 102: 1829-1839.
42. Tang X., Wang H., Fan L. i wsp. Luteolin inhibits Nrf2 leading to negative regulation of the Nrf2/ARE pathway and sensitization of human lung carcinoma A549 cells to therapeutic drugs, *Free Radical Biology & Medicine*, 2011; 50: 1599-1609.
43. Zhao Y., Yang G., Ren D. i wsp. Luteolin suppresses growth and migration of human lung cancer cells, *Molecular Biology Reports*, 2011; 38: 1115-1119.
44. Cai X., Ye T., Liu C. i wsp. Luteolin induced G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells, *Toxicology In Vitro*, 2011; 25: 1385-1391.
45. Meng G., Chai K., Li X. i wsp. Luteolin exerts pro-apoptotic effect and anti-migration effects on A549 lung adenocarcinoma cells through the activation of MEK/ERK signaling pathway, *Chemico-Biological Interactions*, 2016; 257: 26-34.
46. Lee Y. J., Lim T., Han M. S. i wsp. Anticancer effect of luteolin is mediated by downregulation of TAM receptor tyrosine kinases, but not interleukin-8, in non-small cell lung cancer cells, *Oncology Reports*, 2017; 37: 1219-1226.
47. Ruan J. S., Liu Y. P., Zhang L. i wsp. Luteolin reduces the invasive potential of malignant melanoma cells by targeting $\alpha 3$ integrin and the epithelial-mesenchymal transition, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2012; 33: 1325-1331.
48. Yang G., Wang Z., Wang W. i wsp. Anticancer activity of Luteolin and its synergism effect with BCG on human bladder cancer cell line BIU-87, *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 2014; 39: 371-378.
49. Wang Y. P., Zhou L., Gong X. G. Pro-apoptotic effects of luteolin on hepatoma HepG2 cells, *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2013; 42: 504-510.
50. Lim D. Y., Cho H. J., Kim J. i wsp. Luteolin decreases IGF-II production and downregulates insulin-like growth factor-I receptor signaling in HT-29 human colon cancer cells, *BMC Gastroenterology*, 2012; 12: 9.
51. Tsui K. H., Chung L. C., Feng T. H. i wsp. Upregulation of prostate-derived Ets factor by luteolin causes inhibition of cell proliferation and cell invasion in prostate carcinoma cells, *International Journal of Cancer*, 2012; 130: 2812-2823.
52. Attoub S., Hassan A. H., Vanhooeck B. i wsp. Inhibition of cell survival, invasion, tumor growth and histone deacetylase activity by the dietary flavonoid luteolin in human epithelioid cancer cells, *European Journal of Pharmacology*, 2011; 651: 18-25.
53. Lee E. J., Oh S. Y., Sung M. K. Luteolin exerts anti-tumor activity through the suppression of epidermal growth factor receptor-mediated pathway in MDA-MB-231 ER-negative breast cancer cells, *Food and Chemical Toxicology*, 2012; 50: 4136-4143.
54. Yang M. Y., Wang C. J., Chen N. F. i wsp. Luteolin enhances paclitaxel-induced apoptosis in human breast cancer MDA-MB-231 cells by blocking STAT3, *Chemico-Biological Interactions*, 2014; 213: 60-68.
55. Zhang Q., Wan L., Guo Y., i wsp. Radiosensitization effect of luteolin on human gastric cancer SGC-7901 cells, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2009; 23: 71-78.
56. Lu J., Li G., He K. i wsp. Luteolin exerts a marked anti-tumor effect in cMet-overexpressing patient-derived tumor xenograft models of gastric cancer, *Journal of Translational Medicine*, 2015; 13: 42.
57. Ma L., Peng H., Li K. i wsp. Luteolin exerts an anticancer effect on NCI-H460 human non-small cell lung cancer cells through the induction of Sirt1-mediated apoptosis, *Molecular Medicine Reports*, 2015; 12: 4196-4202.
58. Markaverich B. M., Vijjeswarapu M., Shoulars K. i wsp. Luteolin and gefitinib regulation of EGF signaling pathway and cell cycle pathway genes in PC-3 human prostate cancer cells, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2010; 122: 219-231.
59. Wang F., Gao F., Pan S. i wsp. Luteolin induces apoptosis, G0/G1 cell cycle growth arrest and mitochondrial membrane potential loss in neuroblastoma brain tumor cells, *Drug Research*, 2015; 65: 91-95.
60. Zhu L., Bi W., Lu D. i wsp. Luteolin inhibits SH-SY5Y cell apoptosis through suppression of the nuclear transcription factor- ϵ B, mitogen-activated protein kinase and protein kinase B pathways in lipopolysaccharide-stimulated cocultured BV2 cells, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2014; 7: 1065-1070.
61. Cheng W. Y., Chiao M. T., Liang Y. J. i wsp. Luteolin inhibits migration of human glioblastoma U-87 MG and T98G cells through downregulation of Cdc42 expression and PI3K/AKT activity, *Molecular Biology Reports*, 2013; 40: 5315-5326.
62. Chakrabarti M., Ray S. K. Anti-tumor activities of luteolin and silibinin in glioblastoma cells: overexpression of miR-7-1-3p augmented luteolin and silibinin to inhibit autophagy and induce apoptosis in glioblastoma in vivo, *Apoptosis*, 2016; 21: 312-328.
63. Cho W. Apoptotic effects of the luteolin on the U87MG human glioblastoma cell line through p38 dependent pathway, *Neuro Oncology*, 2017; 19: 55.
64. Androutsopoulos V. P., Papakyriakou A., Vourloumis D. i wsp. Dietary flavonoids in cancer therapy and prevention: substrates and inhibitors of cytochrome P450 CYP1 enzymes, *Pharmacological & Therapeutics*, 2010; 126: 9-20.
65. Pandurangan A. K., Kumar S. A., Dharmalingam P. i wsp. Luteolin, a bioflavonoid inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis: Involvement of iNOS and COX-2, *Pharmacognosy Magazine*, 2014; 10: S306-310.
66. Chen C. Y., Peng W. H., Tsai K. D. i wsp. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF-kappaB and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages, *Life Sciences*, 2007; 81: 1602-1614.
67. Jeon Y. W., Suh Y. J. Synergistic apoptotic effect of celecoxib and luteolin on breast cancer cells, *Oncology Reports*, 2013; 29: 819-825.
68. Hong Z., Cao X., Li N. i wsp. Luteolin is effective in the non-small cell lung cancer model with L858R/T790M EGF receptor mutation and erlotinib resistance, *British Journal of Pharmacology*, 2014; 171: 2842-2853.

69. Pałko-Łabuz A., Środa-Pomianek K., Uryga A. i wsp. Anticancer activity of baicalein and luteolin studied in colorectal adenocarcinoma LoVo cells and in drug-resistant LoVo/Dx cells, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017; 88: 232-241.
 70. Harnly J. M., Doherty R. F., Beecher G. R. i wsp. Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2006; 54: 9966-9977.
 71. Modnicki D., Tokar M., Klimek B. Flavonoids and phenolic acids *Nepeta cataria* L. var. *Citriodora* (Becker) Balb. (Lamiaceae), *Acta Polonica Pharmaceutica*, 2007; 64: 247-252.
 72. El-Shafey N. M., Abd Elgawad H. Luteolin, Bioactive Flavone Compound Extracted from *Cichorium endivia* L. subsp. *divaricatum* alleviates the harmful effect of salinity on maize, *Acta Physiologiae Plantarum*, 2012; 34: 2165-2177.
 73. Zielińska S., Matkowski A. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants of the genus *Agastache* (Lamiaceae), *Phytochemistry Reviews*, 2014; 13: 391-416.
 74. Zhou Y., Zheng J., Li Y. i wsp. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer, *Nutrients*, 2016; 8: E515.
-