

Čalkoni: polifenolni spojevi s raznolikom biološkom aktivnošću

Šulc, Lea

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:307575>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Preddiplomski studij Nutricionizam

Lea Šulc

7741/N

**ČALKONI: POLIFENOLNI SPOJEVI S RAZNOLIKOM
BIOLOŠKOM AKTIVNOŠĆU**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Organska kemija

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

Zagreb, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za organsku kemiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Čalkoni: polifenolni spojevi s raznolikom biološkom aktivnošću

Lea Šulc, 7741/N

Sažetak: Čalkoni su, kao vrsta polifenolnih spojeva, prirodno prisutni u voću, povrću, začinima i čajevima. Posjeduju određene biološke aktivnosti kao što su antitumorska, antimikrobna, antioksidativna i antidijabetička aktivnost, a također mogu djelovati i protuupalno te hepatoprotektivno. Sama se antitumorska aktivnost čalkona povezuje s njihovom sposobnošću djelovanja na pojedine faze karcinogeneze – inicijaciju, promociju i progresiju, a uz to mogu inhibirati stanični ciklus, metastaziranje i angiogenezu te izazvati apoptozu tumorskih stanica. Navedene se biološke aktivnosti čalkona povezuju s brojnim pozitivnim učincima na zdravlje, te se uvelike preporučuje njihovo korištenje u prevenciji određenih bolesti. Budući da su postojeći lijekovi često nedovoljno učinkoviti, znanstvena zajednica nastoji istražiti nove, pri čemu čalkoni služe kao modeli za dizajn i sintezu strukturno sličnih spojeva s poboljšanim farmakološkim karakteristikama, s ciljem unaprjeđenja farmakoterapije raznih bolesti.

Ključne riječi: *biološka aktivnost, čalkoni, polifenoli, pretilost*

Rad sadrži: 30 stranica, 23 slike, 0 tablica, 85 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

Datum obrane:

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Organic Chemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Chalcones: polyphenolic compounds with a diverse biological activity

Lea Šulc, 7741/N

Abstract: Chalcones are polyphenolic compounds widely distributed in fruits, vegetables, spices and tea. They possess different biological activities such as antitumor, antimicrobial, antioxidative, antidiabetic, anti-inflammatory and hepatoprotective activity. Chalcones show the ability to modulate different phases of carcinogenesis – initiation, promotion and progression. They can cause cell cycle arrest, inhibit metastasis and angiogenesis and also trigger apoptosis in cancer cells. Different biological activities of chalcones are associated with their positive effects on health. Therefore, they are recommended in prevention of certain diseases. With a view to improving treatment of various diseases, chalcones are used as basic models for the design and synthesis of new structurally related compounds that might have better pharmacological properties.

Keywords: *biological activity, chalcones, obesity, polyphenols*

Thesis contains: 30 pages, 23 figures, 0 tables, 85 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD Veronika Kovač, Associate Professor

Defence date:

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. ČALKONI U PRIRODI | 2 |
| 2.2. KEMIJSKA STRUKTURA ČALKONA | 2 |
| 2.3. SINTEZA ČALKONA | 3 |
| 2.4. BIOLOŠKA AKTIVNOST ČALKONA | 4 |
| 2.4.1. ANTITUMORSKO DJELOVANJE | 4 |
| 2.4.1.1. Inicijacija tumora..... | 5 |
| 2.4.1.2. Promocija tumora | 6 |
| 2.4.1.3. Progresija tumora | 7 |
| 2.4.1.4. Inhibicija staničnog ciklusa | 8 |
| 2.4.1.5. Apoptoza | 9 |
| 2.4.1.6. Inhibicija metastaziranja | 10 |
| 2.4.1.7. Inhibicija angiogeneze | 11 |
| 2.4.2. ANTIMIKROBNO DJELOVANJE | 12 |
| 2.4.3. ANTIDIJABETIČKO DJELOVANJE | 14 |
| 2.4.4. ANTIOKSIDATIVNO DJELOVANJE | 16 |
| 2.4.5. OSTALE BIOLOŠKE AKTIVNOSTI | 18 |
| 2.4.5.1. Antidepresivna aktivnost | 18 |
| 2.4.5.2. Hepatoprotektivna aktivnost..... | 18 |
| 2.4.5.3. Liječenje pretilosti | 19 |
| 2.4.5.4. Protuupalna aktivnost | 19 |
| 3. ZAKLJUČAK | 21 |
| 4. POPIS LITERATURE | 22 |

1. UVOD

Čalkoni (grč. *halkos* - bakar) su vrsta polifenolnih spojeva koji su prirodno prisutni u povrću, voću, čajevima, začinima i slično. Pripadaju skupini sekundarnih biljnih metabolita koji biljkama daju žutu i narančastu boju. Osim prirodnih čalkona, danas se velika pažnja posvećuje i strukturno modificiranim čalkonima, koji pokazuju potencijal u prevenciji i liječenju različitih bolesti, budući da su mnogi postojeći lijekovi sve manje učinkoviti te često izazivaju štetne nuspojave. Iz tog razloga znanstvena zajednica ulaže veliki napor u dizajn i sintezu novih spojeva nastojeći unaprijediti farmakološko djelovanje prirodnih čalkona.

Kemijska struktura čalkona izravno je odgovorna za mnoga biološka djelovanja koja takvi spojevi pokazuju, pa je, između ostaloga, izrazito važna prisutnost, broj i položaj određenih funkcijskih skupina na benzenskim prstenovima, a ponajviše prisutnost karakteristične keto-etilenske skupine.

Jedno od bioloških djelovanja čalkona je antitumorsko, koje podrazumijeva djelovanje na različite korake karcionogeneze – inicijaciju, promociju i progresiju. Osim toga, čalkoni su sposobni djelovati i na apoptozu, metastaziranje i angiogenezu. Stoga je njihova primjena od izrazitog značaja za samu prevenciju karcinoma, ali i za njegovo liječenje budući da je na tržištu prisutan sve veći broj različitih kemoterapeutskih sredstava strukture čalkona.

Ovi spojevi djeluju i antimikrobno sprječavajući tako stopu obolijevanja od različitih zaraznih bolesti. Naime, čalkoni pokazuju sposobnost inhibicije rasta različitih bakterija poput *E. coli* i *Staphylococcus aureus*, a osim toga pokazuju i antiprotozalnu, antituberkuloznu i anti-HIV aktivnost. Također, ova je vrsta spojeva sposobna djelovati antioksidativno prekidajući lančane reakcije stvaranja slobodnih radikala, čestica koje uzrokuju oksidacijski stres u organizmu. Stanje oksidacijskog stresa povezuje se s mnogim bolestima poput kardiovaskularnih bolesti, karcinoma, artritisa i Parkinsonove bolesti pa se primjena čalkona u prevenciji i liječenju istih smatra vrlo poželjnom. Nadalje, pokazuju i antidepresivno, hepatoprotektivno i antidijabetičko djelovanje. Antidijabetičko se djelovanje povezuje sa samim poboljšanjem djelovanja inzulina, hormona koji je važan za regulaciju razine glukoze u krvi, a uz to pokazuju i potencijal u liječenju pretilosti, danas sve većeg globalnog problema koji uzrokuje brojne kronične bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II i mnogih vrsta karcinoma, ali i psihološke i socijalne probleme koji postaju sve izraženiji.

Cilj ovoga rada je predstaviti i opisati biološku aktivnost čalkona koji postaju sve veći predmet interesa brojnih istraživanja o utjecaju hrane i njenih bioaktivnih komponenti na različite bolesti kao i onih koji nastoje razviti nove i učinkovitije lijekove za liječenje istih.

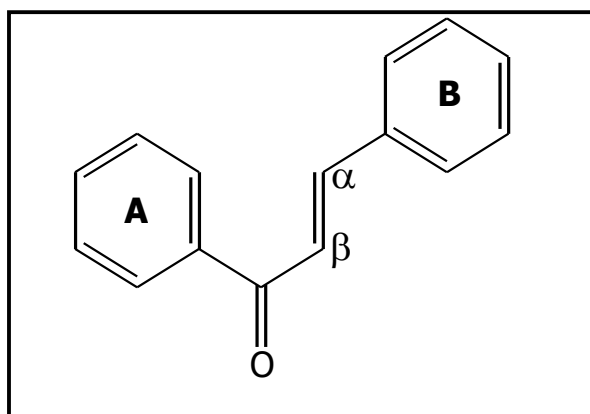
2. TEORIJSKI DIO

2.1. ČALKONI U PRIRODI

Čalkoni pripadaju skupini polifenolnih spojeva, a nalazimo ih uglavnom u kritosjemenjača, posebice dvosupnica, iako mogu biti prisutni i kod nekih jednosupnica kao i u pteridofitima i golosjemenjačama (Iwashina, 2000). Prirodno su prisutni u mnogim vrstama povrća (rajčica, krumpir, klice graha), voća (jabuke, citrusi), čajeva i začina koji su se stoljećima koristili u tradicionalnoj medicini (Orlikova i sur., 2011). Čalkoni su u biljkama prisutni kao sekundarni metaboliti koji predstavljaju važne prekursore za sintezu spojeva poput flavonoida i antrakinona, djeluju kao obrambeni spojevi te pridonose ljekovitim svojstvima bilja. Prisutni su u različitim dijelovima biljke poput korijenja, rizoma, sjemenja ili lišća (Mah, 2020).

2.2. KEMIJSKA STRUKTURA ČALKONA

Čalkone ubrajamo u flavonoide otvorenog lanca koji posjeduju 15 ugljikovih atoma raspoređenih u C₆-C₃-C₆ strukturu. Čalkoni su 1,3-difenil-2-propen-1-oni čija se kemijska struktura sastoji od dva aromatska benzenska prstena (A i B prstena) međusobno povezana karbonilnim α,β-nezasićenim mostom od tri ugljikova atoma (Slika 1) pa se prema tome alternativno nazivaju i benzal acetofenonima ili benziliden acetofenonima. Budući da posjeduju konjugirane veze, čalkoni su žuti ili narančasti pigmenti u biljkama, a mogu biti prisutni u *cis* ili *trans* konfiguraciji te su uglavnom planarnog oblika (Mah, 2020). Ime ovoj vrsti spojeva prvi su dali Kostanecki i Tambor 1899. godine kada su otkrili mono-oksičalkon (Kostanecki i Tambor, 1899.)



Slika 1. Struktura čalkona (Banoth i Thatikonda, 2019)

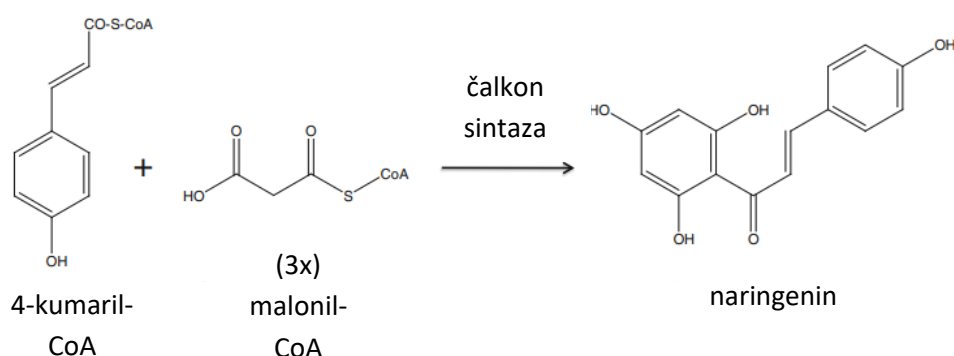
Prirodni, kao i sintetizirani čalkoni, pokazuju izrazitu biološku aktivnost koja se pripisuje prisutnosti keto-etilenske skupine. Naime, keto-etilenska skupina omogućuje konjugaciju između karbonilne ($-C=O$) skupine i susjedne dvostruke $-C=C$ veze. Upravo zbog toga rezonancija smanjuje podložnost dvostrukih $-C=C$ veza elektrofilnoj adiciji, ali zato povećava sposobnost nukleofilnog napada na keto-etilensku skupinu (Mah, 2020). Ipak, spomenuta se reakcija ne odvija ukoliko je dvostruka $-C=C$ veza smještena u blizini elektrofila poput cijanidne ($-CN$), karboksilatne ($-COO$), nitro ($-NO_2$), esterske ($-COOR$) i eterske ($-COR$) skupine. Stoga keto-etilenska skupina omogućava čalkonima da se cikliziraju u biološki aktivne heterocikličke spojeve kao što su pirimidini i pirazoloni.

Sama kemijska struktura čalkona čini ih idealnim prekursorima za sintezu novih spojeva poput flavonoida i izoflavonoida. Osim toga, čalkoni i njihovi derivati koriste se i kao umjetni zaslađivači, katalizatori polimerizacije, organska sredstva za posvjetljivanje te slično.

2.3. SINTEZA ČALKONA

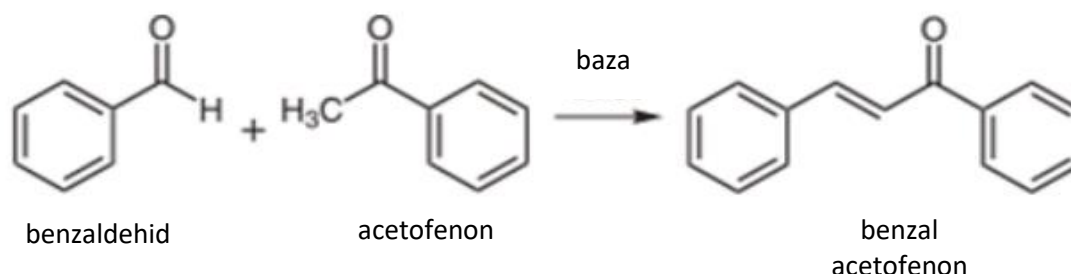
Čalkoni se u prirodi mogu pojaviti kao aglikoni ili *O*-glikozidi, ali se također mogu modificirati hidrosilacijom, kondenzacijom ili metilacijom (Orlikova i sur., 2011). Čalkoni nastaju u biosintetskom putu čalkon sintaze iz jedne molekule 4-kumaril-CoA i tri molekule malonil-CoA (Slika 2). Aminokiselina L-fenilalanin, koja inače nastaje u putu šikiminske kiseline, konvertira se u *p*-kumaril-CoA fenilpropanoidnim putem što rezultira stvaranjem B aromatskog prstena s 3C mostom. Aromatski A prsten čalkona nastaje nakon kondenzacije tri molekule malonil-CoA.

Kada se sintetiziraju, čalkoni mogu imati tri različita puta u biljnom metabolizmu. Jedan od njih je put aureuzidin sintaze za tvorbu aurona, drugi je put sinteze glikozilnih konjugata, žutih pigmenata koji se nakupljaju u biljkama, a treći i najčešći put je put čalkon izomeraze koja ima sposobnost konvertirati čalkon u naringenin.



Slika 2. Reakcija čalkon sintaze (Orlikova i sur., 2011)

Čalkoni se mogu sintetizirati i u laboratoriju Claisen-Schmidtovom kondenzacijom ili aldolnom kondenzacijom. Claisen-Schmidtova kondenzacija (Slika 3) podrazumijeva reakciju ekvimolarnih količina aril-metil-ketona (acetofenona) i aril-aldehida (benzaldehida) uz alkoholne lužine (poput NaOH/etanol) kao katalizatore.



Slika 3. Reakcija Claisen-Schmidtove kondenzacije (Banoth i Thatikonda, 2020)

2.4. BIOLOŠKA AKTIVNOST ČALKONA

Strukturne modifikacije čalkonskog prstena dovele su do velike raznolikosti koja se pokazala korisnom u razvoju novih lijekova zbog čega su, u posljednje vrijeme, čalkoni postali predmet velikog interesa. Čalkoni obučavaju široki spektar bioloških aktivnosti od antimikrobnog, antimalarijskog, antitumorskog, antioksidativnog djelovanja do protuupalnog, antituberkularnog i antidijabetičkog djelovanja kao i djelovanja protiv pretilosti. Također, mogu djelovati hepatoprotektivno te pokazuju izrazitu sposobnost djelovanja na različite faze razvoja tumora (Mah, 2020). Biološka aktivnost čalkona ovisi o broju, prisutnosti i položaju funkcijskih skupina poput metoksilnih i hidroksilnih skupina, atoma halogena ili glikozida (Gutierrez i sur., 2015).

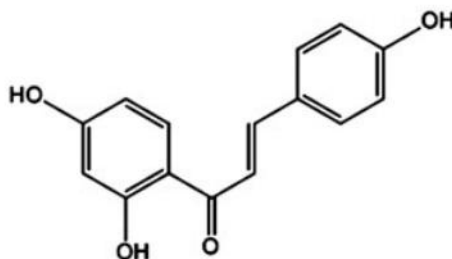
2.4.1. ANTITUMORSKO DJELOVANJE

Tumor, kao drugi vodeći uzrok smrtnosti u svijetu, predstavlja globalni problem stoga se veliki naglasak stavlja na njegovu prevenciju. Prevencija tumora upotrebom prirodnih ili sintetskih tvari ima sposobnost ciljati na točno definirani stadij tumora. Ipak, u današnje se vrijeme javlja nezadovoljstvo zbog pojave štetnih nuspojava uzrokovanih upotrebom sintetskih kemoterapeutskih sredstava. Upravo se zbog toga veći naglasak stavlja na netoksične tvari prirodno prisutne u hrani. Među takve tvari ubrajamo i čalkone koji su sposobni inhibirati različite korake karcinogeneze uključujući inicijaciju, promociju i progresiju tumora, ali i angiogenezu te metastaziranje. Čalkoni djeluju antitumorski uzrokujući zaustavljanje staničnog ciklusa i staničnu smrt, odnosno apoptozu (Orlikova i sur., 2011).

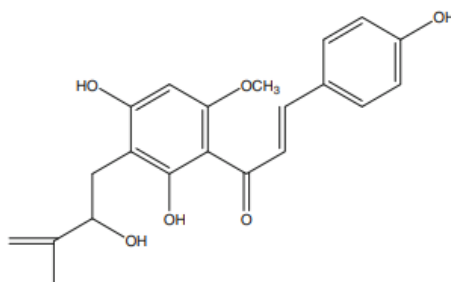
2.4.1.1. Inicijacija tumora

Inicijacija je početni stupanj karcinogeneze koji je usko povezan s prvim dvjema fazama metabolizma karcinogena kao i s proizvodnjom reaktivnih kisikovih (engl. *reactive oxygen species*; ROS) i dušikovih vrsta (engl. *reactive nitrogen species*; RNS). Faza I predstavlja enzimatsku aktivaciju koja omogućava pretvorbu prokarcinogena u karcinogen. Metaboliti koji nastaju često podliježu detoksikacijama koje provode enzimi faze II kako bi deaktivirali nastale štetne radikale. Upravo je zbog toga djelovanje na inicijaciju tumora povezano s inhibicijom enzima faze I (npr. citokroma P450), odnosno aktivacijom enzima faze II (npr. glutationa S-transferaze) (Gerhauser i sur., 2002).

Čalkoni proizvodnjom ROS i RNS spriječavaju oksidativno oštećenje DNA, koje bi inače dovelo do genotoksičnosti. Također, valja naglasiti kako bi prekomjerna količina ROS, uz indukciju oksidativnog stresa, uzrokovala pojačanu inicijaciju tumora (Kovacic i Jacintho, 2001). Uočeno je kako hidroksilirani i prenilirani čalkoni imaju veću sposobnost antioksidativnog djelovanja pa tako, primjerice, prirodni čalkon izolikviritigenin (Slika 4), izoliran iz slatkog korijena (*Glycyrrhiza glabra* L.), s tri hidroksilne skupine djeluje kao induktor enzima faze II (Go i sur., 2005), dok prenilirani čalkon ksantohumol (Slika 5) izoliran iz piva, može inhibirati enzim CYP1A i ima sposobnost čišćenja hidroksilnih i peroksidnih radikala (Gerhauser i sur., 2002).

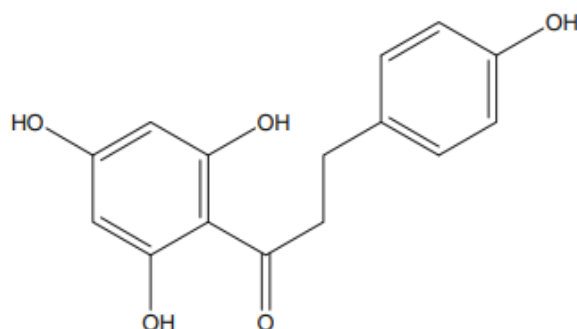


Slika 4. Kemijska struktura izolikviritigenina (Mah, 2020)

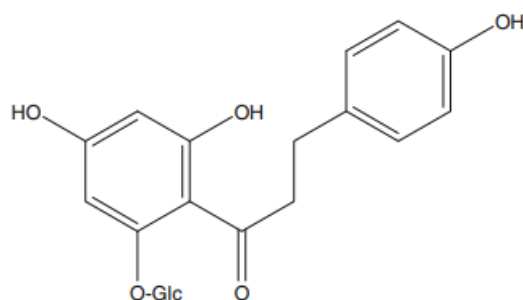


Slika 5. Kemijska struktura ksantohumola (Orlikova i sur., 2011)

Uz ove čalkone, dihidročalkoni također pokazuju antioksidativno djelovanje, a među njima valja izdvojiti floretin (Slika 6) i njegov glukozid florizin (Slika 7), koji su prirodno prisutni u kori jabuke, a sposobni su ukloniti peroksinitrite (Rezk i sur., 2002). S druge strane, hemisintetički neohesperidin dihidročalkon, koji se koristi kao zaslađivač, također ima sposobnost ukloniti ROS te ih razlikovati od neradikalnih ROS (Choi i sur., 2007).



Slika 6. Kemijska struktura floretina (Orlikova i sur., 2011)

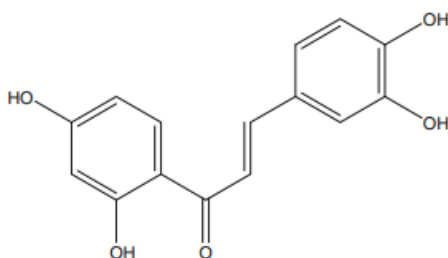


Slika 7. Kemijska struktura glukozida floretina (Orlikova i sur., 2011)

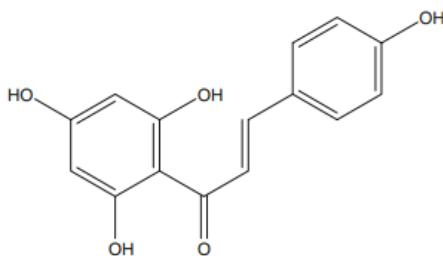
2.4.1.2. Promocija tumora

Promociju smatramo drugom fazom razvoja tumora, a kao takva podrazumijeva stvaranje endogenih promotora kao što su prostaglandini i 17β -estradioli. Ciklooksigenaze 1 i 2 (COX-1, COX-2) su enzimi koji kataliziraju reakciju sinteze prostaglandina i stoga je upravo inhibicija ovih enzima jedan od načina zaustavljanja tumorske promocije (Subbaramaiah i sur., 1997). S druge strane, hormoni poput 17β -estradiola potiču rast stanica interakcijom s estrogenskim receptorima koja uzrokuje povećani rizik od raka dojke i maternice (Reid i sur., 1996). Upravo je zbog toga smanjenje razine estrogena jedan od načina spriječavanje promocije (Gerhauser, 2005).

Uz navedeno, treba spomenuti i kroničnu upalu koja može rezultirati povećanom razinom dušikovog monoksida (NO), a koja je također usko povezana s tumorskom promocijom. Već spomenuti čalkon ksantohumol može inhibirati inducibilnu NO-sintetazu (iNOS), ali i COX-1 i COX-2. Među mehanizmima djelovanja na promociju tumora pronalazimo i djelovanje na aromatazu, enzim koji može usporiti sintezu estrogena i na taj način smanjiti rizik od promocije raka dojke (Wang i sur., 2005), a čalkon koji ju može inhibirati je tetrahidroksičalkon butein, izoliran iz biljke *Dalbergia odorifera* (kineski palisander ili poznatije Bangkok Rosewood) (Slika 8). Također, kombinacija naringenina, čalkona prisutnog u kori rajčice, (Slika 9) i 4-hidroksičalkona rezultirala je učinkovitom inhibicijom enzima aromataze (Le Bail i sur., 2001).



Slika 8. Kemijska struktura buteina (Orlikova i sur., 2011)

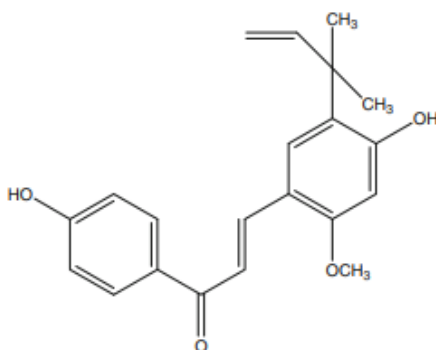


Slika 9. Kemijska struktura naringenina (Orlikova i sur., 2011)

2.4.1.3. Progresija tumora

Progresiju tumora obilježava nekontrolirana proliferacija tumorskih stanica, promjene u procesu diferencijacije stanica i apoptoze. Kao što je već ranije spomenuto, sintetski kemoterapeutici često znaju izazvati štetne nuspojave zbog čega se danas pažnja usmjerava ka spojevima prirodno prisutnima u hrani. Tako je, na primjer, likočalkon A (Slika 10) promatran kao kandidat za prevladavanje toksičnosti izazvane cisplatinom. Ovaj je čalkon izoliran iz slatkog korijena (sladić, *Glycyrrhiza glabra* L.), a sposoban je smanjiti veličinu tumorskih stanica pritom ne uzrokujući nefrotoksičnost, hepatotoksičnost i oksidativni stres.

Takav način suzbijanja proliferacije tumora podrazumijevao je smanjenu sintezu DNA u mišićnim stanicama karcinoma debelog crijeva (Lee i sur., 2008).



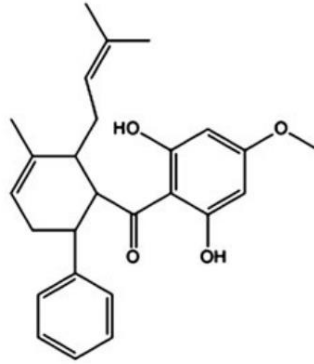
Slika 10. Kemijska struktura likočalkona A (Orlikova i sur., 2011)

U istraživanju koje su proveli Li i sur. (2008) utvrđena je veza između kemijske strukture čalkona i njihove pojačane citotoksičnosti. Čalkoni koji su u svojoj strukturi imali konjugiranu dvostruku vezu pokazivali su veću citotoksičnost od spojeva s jednostrukom vezom. Uz to, primjetili su kako struktura koja sadrži metoksi supstituente na C-2' položaju na A prstenu bez supstituenata na B prstenu pokazuje bolja citotoksična svojstva.

2.4.1.4. Inhibicija staničnog ciklusa

Stanični ciklus predstavlja niz složenih i usklađenih procesa koji organizmu omogućuju diferencijaciju i rast stanica te apoptozu. Proteini koji imaju ključnu ulogu u regulaciji staničnog ciklusa su kinaze ovisne o ciklinima čiji su inhibitori sami ciklini.

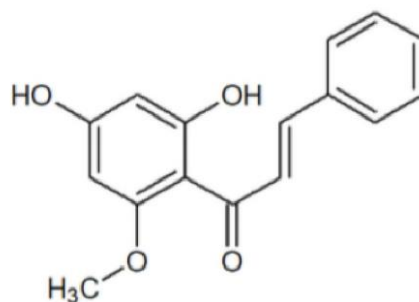
U studiji koju su proveli Yun i sur. (2006) čalkon panduratin A izoliran iz kineskog đumbira (*Boesenbergia rotunda*) (Slika 11) inhibirao je rast stanica ljudskog karcinoma prostate. Valja naglasiti kako panduratin A nije pokazao inhibicijski učinak na stanični ciklus zdravih epitelnih stanica prostate. Ono što je podrazumijevao mehanizam njegovog djelovanja je zaustavljanje G2/M faze staničnog ciklusa modulacijom ekspresije G2/M regulacijskih molekula te supresijom ciklin ovisnih kinaza 2,4 i 6 kao i smanjenjem količine ciklina D1 i E.



Slika 11. Kemijska struktura panduratina A (Mah, 2020)

Slično je djelovanje pokazao i izolikviritigenin koji je djelovao i na S i na G2/M fazu. Naime, došlo je do pojačane ekspresije gena *GADD153* (engl. *growth arrest-and DNA damage-inducible gene*) na mRNA, a uz to je izolikviritigenin dodatno stimulirao transkripcijsku aktivnost promotora *GADD153*.

Kardamonin je također jedan od čalkona koji posjeduje antitumorsku aktivnost (Slika 12), a sadrže ga listovi biljke "Christina tree" (*Syzygium campanulatum* Korth), listovi Java jabuke (*S. samarangense*), ali i začim kardamom (Nawaz i sur., 2020). Tako su, primjerice, istraživanja pokazala da kardamonin zaustavlja stanični ciklus u G0/G1 fazi. Mehanizam njegovog djelovanja podrazumijeva smanjenje razine inhibitora kinaze ovisne o ciklinima p21 i p27 te ciklina A i ciklina B (Shen i sur., 2007).



Slika 12. Kemijska struktura kardamonina (Berning i sur., 2019)

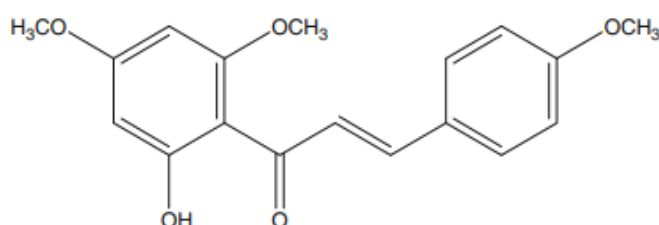
2.4.1.5. Apoptoza

Apoptoza je programirana stanična smrt i kao takva predstavlja važan fiziološki događaj koji uspješno uklanja oštećene stanice iz organizma. Ona obuhvaća dva središnja puta koja uključuju stimulaciju receptora smrti i proteinima Bcl-2 potaknuti mitohondrijski put (Hengartner, 2000). Kaspaze su enzimi koji sudjeluju u procesu apoptoze, a razlikujemo

inicijatorske (kaspaza-2,-8,-9,-10), koje prenose signal stanične smrti, i izvršne (kaspaza-3,-6,-7), koje cijepaju ciljne proteine u stanici i aktiviraju enzime posrednike apoptoze (Sellers i Fisher, 1999).

Valja spomenuti kako je više od 50 % tumorskih stanica otporno na TNF-srodan ligand koji inducira apoptozu (engl. *tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis inducing ligand*; TRAIL) pa se zbog toga kombinira s drugim terapijskim sredstvima kako bi se uspješno izbjegla rezistencija (Szliszka i sur., 2011). Jedan od spojeva prirodnog podrijetla koji je pokazao sposobnost sinergizma s TRAIL-om je čalkon butein. Naime, butein je uzrokovao apoptozu staničnih linija leukemije koje su bile otporne na djelovanje TRAIL-a, a uz to je i povećao aktivnost kaspaze-3 (Kim, 2008). Sama kombinacija buteina i TRAIL-a uspjela je povećati postotak stanične smrti za 36,82 – 81,97 % u odnosu na zasebno djelovanje buteina, odnosno TRAIL-a (Szliszka i sur., 2012).

Mitohondrijski put reguliran je skupinom proteina Bcl-2 čija je uloga povećanje propusnosti vanjske membrane mitohondrija. Ti proteini mogu biti proapoptotski (Bax, Bak, i Bad) ili antiapoptotski (Bcl-2, Bcl-xL, and Bcl-W). Flavokavain A, čalkon iz biljke kava (*Piper methysticum*) (Slika 13) uzrokovao je gubitak potencijala mitohondrijske membrane i oslobađanje citokroma c u humanim stanicama karcinoma mokraćnog mjehura povećavajući omjer Bax/Bcl-xL (Zi i Simoneau, 2005).



Slika 13. Kemijska struktura flavokavaina A (Orlikova i sur., 2011)

Već spomenuti kardamonin također ima sposobnost uzrokovati apoptozu tumorskih stanica aktivacijom unutarnjih i vanjskih putova kaspaza-9/8 što posljedično dovodi do aktivacije kaspaze-3, a kao rezultat toga stvaraju se apoptotične stanice. Uz to, kardamonin povećava razinu proapoptotskih, a smanjuje razinu antiapoptotskih proteina te ima sposobnost uzrokovati apoptozu djelovanjem na TRAIL.

2.4.1.6. Inhibicija metastaziranja

Metastaziranje, kao sposobnost tumora da prodre u zdrave susjedne stanice i proširi se, predstavlja veliki izazov u onkologiji. Istraživanje koje je provedeno s izolikviritigeninom na modelu mišjih stanica bubrežnog karcinoma pokazalo je kako upravo ovaj čalkon može

značajno smanjiti veličinu metastatskih čvorića u plućima. Uz to, nije uzrokovao leukocitopeniju kao mnoga druga kemoterapeutska sredstva. Pretpostavlja se da mehanizam djelovanja izolikviritigenina podrazumijeva izolikviritigeninom potaknutu aktivaciju makrofaga i limfocita, ali i direktnu citotoksičnost (Yamazaki i sur., 2002). Čalkon butein također je pokazao sposobnost inhibicije rasta metastaza, točnije supresirao je rast mikrometastaza stanica raka dojke (Samoszuk i sur., 2005).

Budući da metastaze podrazumijevaju složene procese predvođene kemokinima, samo djelovanje i inhibicija kemokina može spriječiti širenje tumora u susjedne stanice. CXC kemokin receptor 4 (CXCR4) i njegov ligand, CXC kemokin ligand 12 (CXCL12), mogu uzrokovati kemotaktičku regulaciju metastaza raka dojke. Neutralizacija interakcije između CXCR4 i CXCL12 uspješno bi mogla zaustaviti metastaziranje na limfne čvorove i pluća (Muller i sur., 2001). Hachet-Haas i sur. (2008) su između sintetiziranih čalkona odabranih iz medicinsko-kemijske knjižnice spojeva Sveučilišta Strasbourg identificirali nekoliko njih koji su uspjeli reducirati vezanje CXCL12 na CXCR4. Ti su čalkoni bili strukture 3-klor-2'-metoksi-3'-hidroksičalkona koja se idealno uklopila u hidrofobni utor CXCL12 i na taj način onemogućila interakciju s CXCR4.

2.4.1.7. Inhibicija angiogeneze

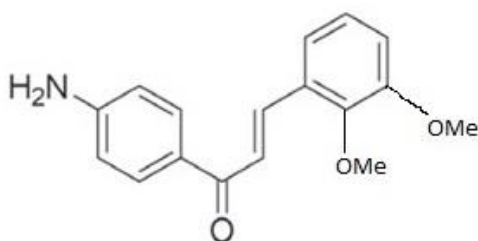
Angiogeneza, kao proces stvaranja novih krvnih žila, predstavlja značajan korak u rastu i metastaziranju tumora koji tako dobivaju kisik i potrebne im hranjive tvari, stoga je djelovanje na ovu fazu tumora od izrazitog značaja. Tako, na primjer, 2',4'-dihidroksi-3',5'-dimetil-6'-metoksičalkon, izoliran iz klinčića (*Syzygium nervosum*) koji se tradicionalno koristi u kineskoj medicini, pokazao antiangiogenezne učinke tako što je reverzibilno inhibirao fosforilaciju receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR), receptorske tirozin kinaze (Zhu i sur., 2005). Još jedan čalkon koji djeluje na VEGFR je kardamonin koji pokazuje uspješnost pri smanjenju VEGF-inducirane proliferacije i fosforilacije signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *extracellular-signal-regulated kinase*, ERK) i Akt puta, signalnog puta protein kinaza kojim se aktivira transkripcijski faktor NF- κ B (engl. *nuclear factor kappa B*) (Tian i sur., 2014). Čalkon ksantohumol također djeluje na angiogenezu tako da smanjuje indukciju stvaranja novih krvnih žila ovisno o primjenjenoj dozi, a uz to supresira i NF- κ B i Akt signalni put u endotelnim stanicama. Ksantohumol djeluje i na druge faze angiogeneze kao što su invazija i migracija te rast i stvaranje cjevaste strukture krvnih žila (Mojzis i sur., 2008).

2.4.2. ANTIMIKROBNO DJELOVANJE

Zarazne bolesti uzrokovane mikroorganizmima u današnje su vrijeme veliki izazov zbog pojave rezistencije na postojeća antimikrobna sredstva. Do rezistencije najčešće dolazi zbog mutacije gena, fenotipske promjene ili selektivnog pritiska. Zbog toga se javljaju problemi u kontroli bolesti. Također, mikrobi ostaju dulje prisutni u organizmu domaćina, a rizik od širenja zaraze postaje veći kao i stopa smrtnosti. Stoga, znanstvena zajednica ulaže velike napore u razvoj novih antimikrobnih sredstava (Jackson i sur., 2018), gdje sve veću primjenu nalaze i čalkoni.

Valja naglasiti važnost same kemijske strukture čalkona pri njihovom antimikrobnom djelovanju. Naime, α , β -nezasićeni most čalkona podliježe adiciji nukleofila, poput tiolne skupine iz esencijalnih proteina, što pridonosi njihovoj bioaktivnosti, koja se onda mijenja ovisno o prisutnosti različitih supstituenata. U studiji utjecaja kemijske strukture na aktivnost čalkona koju su proveli Hasan i sur. (2015) utvrđeno je kako prisutnost hidroksilne i fluorne skupine na B prstenu sintetiziranih čalkona povećava antimikrobnu aktivnost. Uz navedene skupine, valja spomenuti kako i *o*-klorni, *p*-klorni i *p*-hidroksilni supstituenti pridonose antimikrobnoj aktivnosti čalkona, dok prisutnost atoma broma i klora posebno pridonosi antifungalnoj aktivnosti. Uz spomenuto, pojačanoj antimikrobnoj aktivnosti likočalkona A više će pridonijeti prisutnost –OH skupine na A prstenu, nego na B prstenu (Liu i sur., 2008), a ovaj čalkon pokazuje antiviralno djelovanje u borbi protiv infekcije hepatitisom virusa C, kao i čalkon izolikviritigenin (Adinati i sur., 2014).

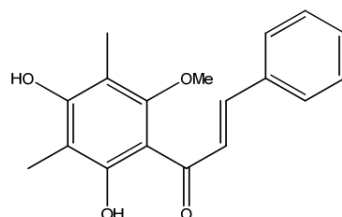
Nadalje, istraživana je antimikrobna aktivnost sintetiziranih derivata metoksi-4-amino čalkona od kojih je najveću aktivnost pokazao (E)-1-(4-aminofenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)prop-2-en-1-on (Slika 14) i to u borbi protiv bakterija *E. coli* i *Staphylococcus aureus* te gljivice *Candida albicans* (Suwito i sur., 2016).



Slika 14. Kemijska struktura metoksi-4-aminočalkona (Suwito i sur., 2016)

2',4'-dihidroksi-3',5'-dimetil-6' metoksičalkon (Slika 15) pokazuje sposobnost sinergizma s antibioticima kao što su berberin, eritromicin i tetraciklin u borbi protiv *Staphylococcus aureus* i *Bacillus cereus* (Belofsky i sur., 2004). Ovaj čalkon, izoliran iz listova biljke mirika, *Myrica*

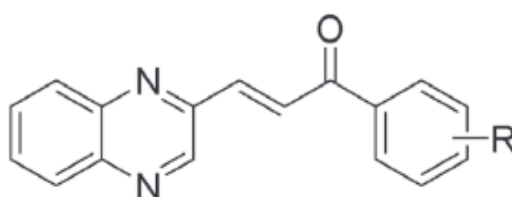
serrata, može inhibirati i rast gljivice *Cladosporium cucumerinum* koja obično napada krastavce (Gafner i sur., 1996).



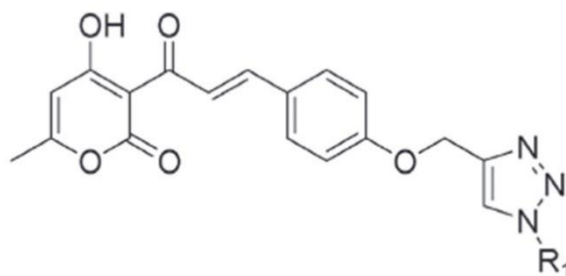
Slika 15. Kemijska struktura 2',4'-dihidroksi-3',5'-dimetil-6' metoksičalkona (Gutierrez i sur., 2015)

Čalkon kardamonin je pak pokazao antiprotozalno djelovanje protiv *Trypanosoma brucei* koja uzrokuje afričku bolest spavanja, ali i antifungalnu aktivnost u borbi protiv *Epidermophyton floccosum* koja uzrokuje bolest kože epidermofitiju (Lopez i sur., 2011). Uz to, kardamonin posjeduje i anti-HIV aktivnost. Ksantohumol je još jedan od čalkona s antiviralnom aktivnošću. Naime, ksantohumol je selektivni inhibitor HIV-1 virusa, a uz to pokazuje i aktivnost protiv citomegalovirusa iz porodice herpesvirusa (Buckwold i sur., 2004).

Čalkoni sintetizirani Claisen-Schmidtovom kondenzacijom, kinoksalinil čalkoni (Slika 16), također su se pokazali kao dobra antimikrobna sredstva kao i hibridi čalkon-1,2,3-triazola dehidrooctene kiseline (Slika 17) koji mogu *in vitro* uvjetima inhibirati rast bakterija *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *E. coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, ali i dva soja gljivica: *Aspergillus niger* i *C. albicans* (Lal i sur., 2018).



Slika 16. Kemijska struktura kinoksalinil čalkona (Desai i sur., 2017)



Slika 17. Kemijska struktura hibrida čalkon-1,2,3-triazola dehidrooctene kiseline (Lal i sur., 2018)

U borbi protiv rezistencije na postojeći lijek klorokin koji se koristi pri liječenju malarije, utvrđena je antiplazmodijalna aktivnost čalkona hostmanina B,C i D, kao i 2',6'-dihidroksi-4'-metoksidihidročalkona i adunktina E protiv praživotinjskog parazita *Plasmodium falciparum*, uzročnika malarije (Portet i sur., 2007).

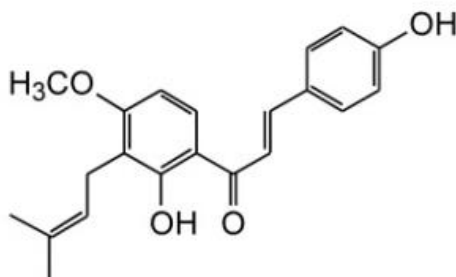
Čalkoni su pronašli svoju primjenu i u borbi protiv tuberkuloze, zarazne bolesti uzrokovane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*. Za liječenje tuberkuloze koriste se lijekovi izoniazid, rifampin, pirazinamid i etambutol. Međutim, pojavom sojeva otpornih na izoniazid i rifampin, liječenje tuberkuloze zahtijeva primjenu lijekova veće toksičnosti. Znanstvenici nastoje sintetizirati takve čalkone pa je, primjerice, otkriveno da su čalkoni koji sadrže sulfonamid odlični antituberkularni agensi (Castano i sur., 2019), kao i oni koji sadrže nitrofenilne dijelove (Babu i sur., 2014).

2.4.3. ANTIDIJABETIČKO DJELOVANJE

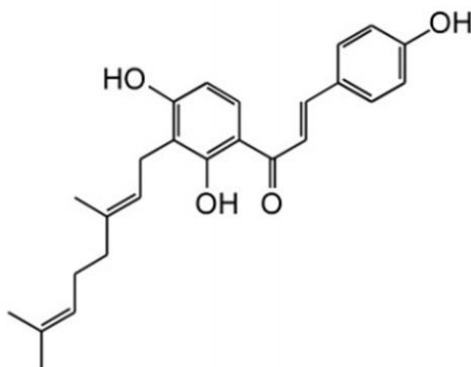
Diabetes mellitus je kronična bolest koju karakterizira hiperglikemija, a uzrokovana je nedovoljnim lučenjem hormona inzulina kao i njegovim oslabljenim djelovanjem. Valja spomenuti kako se kod pojedinaca bez dijagnosticiranog dijabetesa, a koji imaju oštećenu toleranciju glukoze natašte, ne primjenjuje terapija standardnim lijekovima što nakon duljeg vremena uvelike može narušiti kvalitetu života. Stoga se naglasak stavlja na konzumaciju hrane koja sadrži takve komponente koje poboljšavaju djelovanje inzulina i na taj način sprječavaju rizik od razvoja dijabetesa (Tripathi i Srivastava, 2006).

U studiji koju su proveli Enoki i sur. (2007) izolirani su čalkoni 4-hidroksidericin (Slika 18) i ksantoangelol (Slika 19) iz japanske biljke „Ashitaba“, točnije *Angelica keiskei* te je ispitano njihovo antidijabetičko djelovanje. Mehanizam djelovanja izoliranih čalkona podrazumijevao je diferencijaciju preadipocita u adipocite te poboljššan unos glukoze u stanice, ali bez aktivacije γ -liganda za receptor za aktivaciju proliferacije peroksisoma (PPAR- γ). Također se istraživalo sprječavanje napredovanja dijabetesa pri čemu su obje komponente pokazale pozitivne učinke

bez ikakvih štetnih nuspojava zbog čega su autori naveli da dnevna konzumacija *Angelica keiskei* može biti korisna u pojedinaca s oštećenom tolerancijom glukoze koji ne uzimaju lijekove za snižavanje glukoze u krvi.



Slika 18. Kemijska struktura 4-hidroksidericina (Enoki i sur., 2007)

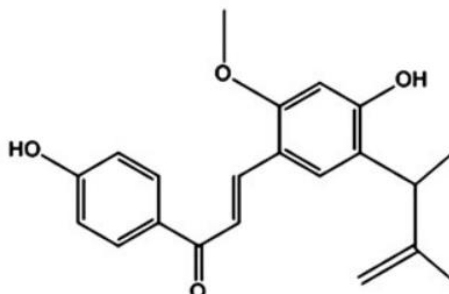


Slika 19. Kemijska struktura ksantoangelola (Enoki i sur., 2007)

Unos glukoze u stanice mišićnog i masnog tkiva odvija se uz pomoć inzulinski reguliranog transportera glukoze GLUT4. Budući da je kod dijabetesa oštećena funkcija inzulina, regulacija GLUT4 mogla bi predstavljati ciljano mjesto djelovanja pri liječenju oštećene tolerancije glukoze i inzulinske rezistencije. Kardamonin je jedan od čalkona s antidijabetičkim djelovanjem te predstavlja potencijal u proizvodnji novih hipoglikemijskih sredstava. Naime, kardamonin je regulirao unos glukoze u L6 miocjevčice inducirajući translokaciju GLUT4 iz citosola u staničnu membranu (Memon i sur., 2014).

Uz navedene čalkone, floretin i florizin također pokazuju potencijal u liječenju dijabetesa (Mah, 2020), kao i čalkon izolikviritigenin koji ima sposobnost inhibirati NLRP3 upalu (engl. *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) što predstavlja važan čimbenik kontrole dijabetesa (Simmler i sur., 2013). Uz to, izolikviritigenin smanjuje inzulinsku rezistenciju i snižava razinu glukoze u krvi (Gaur i sur., 2014). Grupa likočalkona također ima antidijabetičko djelovanje među kojima posebno treba istaknuti likočalkon E (Slika 20), prirodno prisutan u

slatkom korijenu (*Glycyrrhiza glabra* L.) koji povećanjem ekspresije PPAR- γ potiče već spomenutu diferencijaciju preadipocita u adipocite te tako predstavlja moguće rješenje za hiperglikemiju i hiperlipidemiju kod dijabetičara (Park i sur., 2012).



Slika 20. Kemijska struktura likočalkona E (Mah, 2020)

2.4.4. ANTIOKSIDATIVNO DJELOVANJE

Čalkoni kao polifenolni spojevi zastupljeni su u različitim vrstama voća, povrća i cjelovitih žitarica čija se konzumacija povezuje sa smanjenim rizikom od određenih bolesti, poput raka, kardiovaskularnih bolesti, artritisa, Parkinsonove bolesti i drugih stanja uzrokovanih upalom (Duthie i Brown, 1994). Istraživanja pokazuju da su ove bolesti uvjetovane oksidativnim stresom, uzrokovanim slobodnim radikalima, čije štetne posljedice mogu umanjiti polifenoli kao antioksidansi. Oni, naime, suzbijaju stvaranje slobodnih radikala ili deaktiviraju već postojeće radikale donirajući im elektron ili atom vodika. Budući da su slobodni radikali izrazito reaktivni i da su reakcije u kojima sudjeluju lančane, antioksidansi djeluju kao prekidači takvih lančanih reakcija (Pietta, 2000).

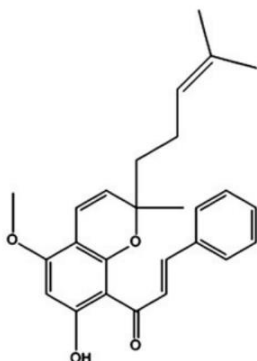
Međutim, doniranjem elektrona ili atoma vodika polifenoli sami postaju slobodni radikali što može uzrokovati njihovu prooksidacijsku aktivnost. No, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se uvidjelo može li do ovoga doći *in vivo* budući da su dosadašnja istraživanja provedena na *in vitro* modelima (Halliwell, 2008). Osim što uklanjaju radikale, polifenoli tvore kelate s prijelaznim metalima (poput Fe^{2+}) smanjujući tako brzinu Fentonove reakcije te samim time sprječavaju oksidaciju uzrokovanu hidroksilnim radikalima (Perron i Brumaghim, 2009). Uz to, polifenoli imaju sposobnost inhibirati ekspresiju enzima ksantin oksidaze i inducirati antioksidativne enzime poput glutation peroksidaze, katalaze i superoksid dismutaze (Du i sur., 2007).

Pojavila su se nova stajališta da polifenoli i njihovi metaboliti u *in vivo* uvjetima ne osiguravaju antioksidativno djelovanje uobičajenim doniranjem elektrona ili atoma vodika već da je mehanizam njihovog djelovanja povezan s modulacijom stanične signalizacije. Iako se

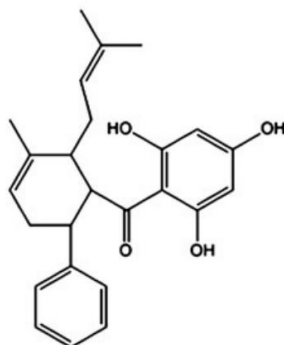
čalkoni mogu apsorbirati u gastrointestinalnom traktu, njihove su koncentracije u plazmi vrlo niske zbog čega ne pokazuju izravne i značajne antioksidativne učinke *in vivo*. Kako bi se razjasnio mehanizam njihovog djelovanja, bilo kao antioksidansa ili modulatora stanične signalizacije, potrebna su daljnja istraživanja (Williams i sur., 2004).

Nadalje, čalkoni floretin i florizin pokazali su potencijal u liječenju srčane toksičnosti uzrokovane arsenovim trioksidom, lijekom koji se koristi za akutnu promijelocitnu leukemiju (APL) (Vineetha i sur. 2014). Valja spomenuti kako floretin pokazuje jače antioksidativno djelovanje koje se pripisuje njegovoj hidroksilnoj skupini, a koja je zamijenjena glukozom u florizinu (Rezk i sur., 2002). Ova dva spoja imaju široku primjenu u proizvodnji prehrambenih proizvoda, dodataka prehrani i farmakološkim pripravcima među kojima se ističe upotreba florizina u čaju koji ima zaštitni učinak na ozljede jetre, a pritom je niske toksičnosti i siguran za upotrebu (Mah, 2020).

Čalkon izolikviritigenin djeluje antioksidativno pri ishemijskoj ozljedi srca tako da smanjuje razinu slobodnih radikala kisika (ROS) aktivirajući AMPK (AMP-ovisna kinaza) i ERK signalne putove (Zhang i sur., 2013). Uz navedene čalkone, antioksidativno djelovanje pokazuju i čalkoni panduratin A, boesenbergin A (Kim i sur., 2013) (Slika 21) i 4-hidroksipanduratin (Slika 22) (Mah, 2020), izolirani iz kineskog đumbira (*Boesenbergia rotunda*).



Slika 21. Kemijska struktura boesenbergina A (Mah, 2020)

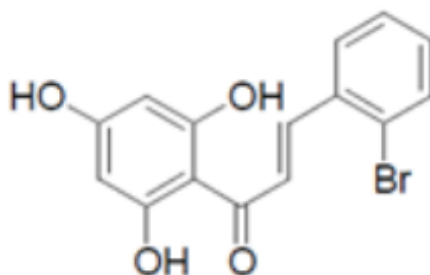


Slika 22. Kemijska struktura 4-hidroksipanduratina (Mah, 2020)

2.4.5. OSTALE BIOLOŠKE AKTIVNOSTI

2.4.5.1. Antidepresivna aktivnost

Antidepresivi, lijekovi koji se koriste za ublažavanje tuge i lošeg raspoloženja, često znaju uzrokovati intenzivne probleme ponašanja koji mogu inicirati razvoj autodestruktivnih osobina, a koje pak sa sobom nose različite štetne posljedice. Zbog ove je činjenice nužan razvoj učinkovitijih antidepresiva, što su uspjeli istražiti Sui i sur. (2011) Budući da im je antidepresivna aktivnost apigenina već bila dobro poznata, nastojali su sintetizirati spojeve s jačim stimulativnim djelovanjem modificirajući apigeninski prsten. Tako su na kraju došli do strukture 2',4',6'-trihidroksičalkona u kojima je hidroksilna skupina na prstenu B zamijenjena različitim supstuentima. Potom su istražili samo stimulativno djelovanje ovih čalkona, a primjer strukture čalkona koji je pokazao najjače antidepresivno djelovanje prikazan je na Slici 23.



Slika 23. Kemijska struktura 3-(2-bromfenil)-1-(2', 4', 6'-trihidroksifenil)prop-2- en-1-ona
(Shivani i Bhavesh, 2020)

2.4.5.2. Hepatoprotektivna aktivnost

Jetra je vitalni organ koji je zadužen za održavanje fizioloških procesa u tijelu poput homeostaze energije i metabolizma, potom skladištenja, lučenja i detoksikacije mnogih endogenih i egzogenih tvari. Zbog ograničene mogućnosti liječenja i nedovoljne učinkovitosti postojećih lijekova za bolesti jetre, potreba za otkrivanjem novih lijekova sve je veća. Ovdje svoju primjenu nalaze razni nutraceutici i drugi spojevi prirodno prisutni u hrani. Tako je, primjerice, kardamonin pokazao hepatoprotektivno djelovanje i u kombinaciji s drugim čalkonima smanjio nakupljanje lipida u HepG2 tumorskoj staničnoj liniji. Hepatoprotektivni mehanizam kardamonina podrazumijevao je aktivaciju LKB1 (kinaza jetre 1) / AMPK signalnog puta, točnije uzrokovao je fosforilaciju LKB1 i AMPK (Zhang i sur., 2014)

2.4.5.3. Liječenje pretilosti

Čalkoni su se pokazali djelotvornima i u djelovanju protiv pretilosti, danas vrlo ozbiljnog i globalno prisutnog problema koji može uzrokovati brojne komplikacije poput kardiovaskularnih bolesti ili dijabetesa tipa II. Čalkon naringenin pokazao je potencijal za liječenje pretilosti budući da se njegovom primjenom poboljšala metabolička funkcija adipocita. Naime, naringenin je inducirao izlučivanje adiponektina iz adipocita. Također, njegovom je primjenom pojačana regulacija gena povezanih s mitohondrijskim metabolizmom energije što za posljedicu ima izravno djelovanje na inzulinsku osjetljivost. Uz navedeno, naringenin je pokazao sposobnost i pojačanja aktivnosti PPAR- γ (Horiba i sur., 2010).

Panduratin A također pokazuje učinkovitost pri djelovanju protiv pretilosti. U istraživanju koje je provedeno na jetrenim i mišićnim stanicama pokazalo se kako ovaj čalkon može aktivirati (točnije fosforilirati) AMP-ovisnu kinazu i tako smanjiti proizvodnju masti, a povećati potrošnju energije. Uz to, panduratin A može deaktivirati (fosforilirati) acetil-CoA karboksilazu, supstrat AMP-ovisne kinaze, koji ima važnu ulogu u samoj proizvodnji masti u organizmu (Mah, 2020).

U jednom drugom istraživanju provedenom na pretilim miševima promatrao se utjecaj likočalkona A. Rezultati su pokazali da ovaj čalkon uzrokuje tzv. smeđenje potkožnog masnog tkiva koje je zaduženo za energetske potrošnje. Točnije, likočalkon A pokazao se sposobnim ublažiti pretilost potičući termogenezu, oksidaciju masti te lipolizu (Lee i sur., 2018).

2.4.5.4. Protuupalna aktivnost

Upalni proces glavni je uzrok autoimunih bolesti kao što su Crohnova bolest ili multipla skleroza, a uz to pogoršava stanja akutne infekcije što u konačnici može rezultirati razvojem sepse ili proliferacijom tumora. Uobičajeni su tretmani kortikosteroidima i imunosupresivima pri stanjima upale što posljedično može dovesti do slabljenja imunološkog odgovora. Djelovanje protuupalnih lijekova koji se koriste za ublažavanje osjeta boli uglavnom se temelji na inhibiciji enzima ciklooksigenaze (Vane i Botting, 1998.), dok se naprednijim pristupom ipak smatra modulacija enzima i faktora rasta kao što je hem-oksigenaza-1 (HO-1) (Rucker i Amslinger, 2015).

Kardamonin se pokazao uspješnim protuupalnim lijekom u borbi protiv akutne ozljede pluća. On je, naime, potencijalni induktor HO-1 koji je pokazao sposobnost inhibicije upale na način da je zaustavio NLRP3 upalu. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja koja će istražiti njegov točan mehanizam djelovanja. Uz to, istraživanja su otkrila da kardamonin zaustavlja proizvodnju NO i inhibira unutarstanične ROS i TNF- α (Ahmad i sur., 2006), a također pokazuje

i imunomodulacijske učinke na proupalne citokine poput IL-6, PGE2 i IL-1 β (Chow i sur., 2012). Dodatno, kardamonin je pokazao sposobnost pri liječenju upalnih bolesti crijeva i povezanih komplikacija. Naime, istraživanje crijevne upale uzrokovane natrijevim dekstran sulfatom (DDS) na modelu miševa otkrilo kako je kardamonin sposoban smanjiti aktivnost mijeloperoksidaze te uz to inaktivirati NF- κ B upalni put (Ren i sur., 2015).

Floretin također pokazuje pozitivne učinke pri liječenju upalnih bolesti crijeva tako što smanjuje razine mRNA transkripata za proupalne citokine (NF- κ B, TNF- α , interleukin-8) (Yung i sur., 2009) i suzbija TNF- α induciranu upalu u epitelnim stanicama debelog crijeva (Lee i sur., 2011). S druge strane, njegov glukozid florizin umanjuje simptome akutnog kolitisa štiteći tako četkastu prevlaku crijeva (Lu i sur., 2018).

Uz navedene čalkone, likočalkoni još su jedni od čalkona s protuupalnim djelovanjem. Na primjer, likočalkon A inhibira već spomenute citokine TNF- α , IL-1 β i IL-6 te supresira ekspresiju iNOS-a i NF- κ B signalni put (Furusawa i sur., 2009). Uz to, ovaj se čalkon pokazao odličnim rješenjem za akne i kožne iritacije budući da je krema s likočalkonom A kao svojim sastojkom pokazala antiiritacijska svojstva (Chularojanamontri i sur. 2016). Također, likočalkon A predstavlja potencijal u borbi protiv alergija dišnih puteva budući da smanjuje napredovanje upale (Kwon i sur., 2008). Još jedan čalkon iz ove skupine je likočalkon E koji pokazuje potencijal za liječenje kroničnog kontaktnog dermatitisa zaustavljajući NF- κ B signalni put (Cho i sur., 2010), a sposoban je i djelovati protuupalno ublažujući oštećenje mitohondrija i smanjujući razine kreatin kinaze, laktat dehidrogenaze, malonilaldehida i TNF- α što sugerira njegovu upotrebu u terapiji ishemije miokarda (Zhou i sur., 2015).

Valja spomenuti i naringenin koji djeluje antialergijski inhibirajući oslobađanje histamina, a uz to pokazao se sposobnim u suzbijanju upale dišnih puteva kod alergijske astme inhibicijom Th2 citokina iz CD4 T-stanica slezene (Hirai i sur., 2007). Osim kod alergija dišnog sustava, naringenin je pokazao učinkovitost i kod kožnih alergija. Naime, kozmetički pripravak karboksimetil naringenina uspješno se može koristiti pri liječenju psorijaze, atopijskog dermatitisa ili kronične urtikarije (Mah, 2020). Uz navedene čalkone, protuupalno su djelovanje pokazali i čalkoni izolikviritigenin, panduratin i 4-hidroksipanduratin.

3. ZAKLJUČAK

Današnje je društvo sve više svjesno važnosti pravilne prehrane i njenog utjecaja na zdravlje. S tim u vezi, provode se mnoga istraživanja o utjecaju pojedinih komponenti hrane na zdravlje, a rezultati istih onda potiču ljude na konzumaciju takve hrane s ciljem prevencije i liječenja kroničnih bolesti koje su povezane s lošim prehrambenim navikama.

Jedni od takvih biološki aktivnih spojeva su i ovdje opisani čalkoni, polifenolni spojevi koji su široko rasprostranjeni u hrani poput voća i povrća, a čija se konzumacija svakodnevno preporučuje te su kao takvi dio pravilne i uravnotežene prehrane. Iako su u ovome radu opisane biološke aktivnosti pojedinih čalkona i njihov utjecaj na zdravlje, ne treba zanemariti niti druge prisutne komponente voća i povrća poput fitokemikalija, vitamina i mineralnih tvari, koje također pozitivno utječu na zdravlje, a često djeluju sinergistički, što pak dodatno opravdava i naglašava važnost raznolike prehrane.

Činjenica da pretilost postaje sve veći problem današnjice postaje zabrinjavajuća te naglašava važnost njene prevencije i liječenja. Iako čalkoni pokazuju sposobnost djelovanja na sami mehanizam potrošnje energije i funkciju adipocita, također su sposobni prevenirati i ublažiti komplikacije koje pretilost uzrokuje kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa II i karcinomi. Zbog navedenog, nužno je poticati ljude da u svoju prehranu uvrste hranu bogatu čalkonima, ali i različitim drugim biološki aktivnim spojevima.

Zbog svih bioloških aktivnosti koje čalkoni posjeduju, veliki se napor ulaže u razvoj učinkovitijih lijekova koji ne uzrokuju određene štetne nuspojave ili uzrokuju tek blaže nuspojave. Valja naglasiti kako razvoj lijekova koji svoje ishodište pronalazi u prirodnim spojevima ne znači nužno i razvoj učinkovitijih lijekova pa je uvijek potrebno uzeti u obzir dugoročne učinke na zdravlje prije nego se pojedini lijek stavi na tržište. Iz tog razloga, potrebna su daljnja *in vivo* istraživanja pripremljenih strukturno modificiranih čalkona koji su pokazali određeno terapijsko djelovanje, kao i ona istraživanja koja će nastojati razviti nove lijekove s ciljem unaprjeđenja farmakoterapije određenih bolesti.

4. POPIS LITERATURE

- Adinati M., Aoki C., Komoto M., Deng L., Shoji I., Wahyuni T. S., Lusida M. I., Soetjipto, Fuchino H., Kawahara N., Hotta H. (2014) Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species. *Microbiology and Immunology* **58**: 180 – 187.
- Ahmad S., Israf D. A., Lajis N. H., Shaari K., Mohamed H., Wahab A. A., Ariffin K. T., Hoo W. Y., Aziz N. A., Kadir A. A., Sulaiman M. R., Somchit M. N. (2006) Cardamonin, inhibits pro-inflammatory mediators in activated RAW 264.7 cells and whole blood. *European Journal of Pharmacology* **538**: 188 – 194.
- Babu L. S., Shaik A. B., Prasad Y. R. (2019) Synthesis, antibacterial, antifungal and antitubercular activities and molecular docking studies of nitrophenyl derivatives. *International Journal of Life Sciences and Pharmaceutical Research* **9**: 54 – 64.
- Banoth R. K. i Thatikonda A. (2020) A review on natural chalcones an update. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **11**: 546 – 555.
- Belofsky G., Percivill D., Lewis K., Tegos G. P., Ekart J. J. (2004) Phenolic Metabolites of *Dalea versicolor* that Enhance Antibiotic Activity against Model Pathogenic Bacteria. *Journal of Natural Products* **67**(3):481 – 484.
- Berning L., Scharf L., Aplak E., Stucki D., von Montfort C., Reichert A. S., Stahl W., Brenneisen P. (2019) *In vitro* selective cytotoxicity of the dietary chalcone cardamonin (CD) on melanoma compared to healthy cells is mediated by apoptosis. *PLoS ONE* **14**: Article No e0222267, p.1 – 26.
- Buckwold V. E., Wilson R. J., Nalca A., Beer B. B., Voss T. G., Turpin J. A., Buckheit R. W. et al. (2004) Antiviral activity of hop constituents against a series of DNA and RNA viruses. *Antiviral researches* **61**: 57 – 62.
- Castano L. F., Cuartas V., Bernal A., Insuasty A., Guzman J., Vidal O., Rubio V., Puerto G., Lukáč P., Vimberg V., Balíková-Novtoná G., Vannucci L., Janata J., Quiroga J., Abonia R., Nogueras M., Cobo J., Insuasty B. (2019) New chalcone-sulfonamide hybrids exhibiting anticancer and antituberculosis activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **176**: 50 – 60.
- Cho Y. C., Lee S. H., Yoon G., Kim H. S., Na J. Y., Choi H. J., Cho C. W., Cheon S. H., Kang B. Y. (2010) Licochalcone E reduces chronic allergic contact dermatitis and inhibits IL-12p40 production through down-regulation of NF-κB. *International Immunopharmacology* **10**: 1119 – 1126.

- Choi J. M., Yoon B. S., Lee S. K., Hwang J. K., Ryang R. (2007) Antioxidant properties of neohesperidin dihydrochalcone: inhibition of hypochlorous acid-induced DNA strand breakage, protein degradation, and cell death. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **30**: 324 – 330.
- Chow Y. L., Lee K. H., Vidyadaran S., Lajis N. H., Akhtar M. N., Israf D. A., Syahida A. (2012) Cardamonin from *Alpinia rafflesiana* inhibits inflammatory responses in IFN-gamma/LPS-stimulated BV2 microglia via NF-kappaB signalling pathway. *International Immunopharmacology* **12**: 657 – 665.
- Chularojanamontri L., Tuchinda P., Kulthanan K., Varothai S., Winayanuwattikun W. (2016) A double-blinded, randomized, vehicle controlled study to assess skin tolerability and efficacy of an anti-inflammatory moisturizer in treatment of acne with 0.1% adapalene gel. *Journal of Dermatological Treatment* **27**: 140 – 145.
- Du Y., Guo H., Lou H. (2007) Grape seed polyphenols protect cardiac cells from apoptosis via induction of endogenous antioxidant enzymes. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **55**: 1695 – 1701.
- Desai V., Desai S., Gaonkar S.N., Palyekar U., Joshi S.D., Dixit S.K. (2017) Novel quinoxaliny chalcone hybrid scaffolds as enoyl ACP reductase inhibitors: Synthesis, molecular docking and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Journal of Agriculture and Food Chemistry* **27**: 2174 – 2180.
- Duthie, G. G., Brown K. M. (1994) Reducing the risk of cardiovascular disease. U: *Functional Foods: Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals*, Goldberg I., Ed.; Chapman & Hall: New York, NY, USA, str. 19 – 38.
- Elmore S. (2007) Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology* **35**: 495 – 516.
- Enoki T., Ohnogi H., Nagamine K., Kudo Y., Sugiyama K., Tanabe M., Kobayashi E., Sagawa H., Kato I. (2007) Antidiabetic Activities of Chalcones Isolated from a Japanese Herb *Angelica keiskei*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **55**: 6013 – 6017.
- Furusawa J., Funakoshi-Tago M., Mashino T., Tago K., Inoue H., Sonoda Y., Kasahara T. (2009) *Glycyrrhiza inflata*-derived chalcones, Licochalcone A, Licochalcone B and Licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF-κB p65 in LPS signaling pathway. *International Immunopharmacology* **9**: 499 – 507.
- Gafner S., Wolfender J. L., Mavi S., Hostettmann K. (1996) Antifungal and antibacterial chalcones from *Myrica serrata*. *Planta Medica* **62**: 67 – 69.

- Gaur R., Yadav K. S., Verma R. K., Yadav N. P., Bhakuni R. S. (2014) *In vivo* anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin. *Phytomedicine* **21**: 415 – 422.
- Gerhauser C. (2005) Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *European Journal of Cancer* **41**: 1941 – 1954.
- Gerhauser C., Alt A., Heiss E., Gamal-Eldeen A., Klimo K., Knauff J., Neumann I., Scherf H. R., Frank N., Bartsch H., Becker H. (2002) Cancer chemopreventive activity of Xanthohumol, a natural product derived from hop. *Molecular Cancer Therapeutics* **1**: 959 – 969.
- Go M. L., Wu X., Liu X. L. (2005) Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Current Medicinal Chemistry* **12**: 481 – 499.
- Gutierrez R. M. P., Muñiz-Ramirez A., Saucedo J. V. (2015) Review: The potential of chalcones as a source of drugs. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **9**: 237 – 257.
- Hachet-Haas M., Balabanian K., Rohmer F., Pons F., Franchet C., Lecat S., Chow K. Y., Dagher R., Gizzi P., Didier B., Lagane B., Kellenberger E., Bonnet D., Baleux F., Haiech J., Parmentier M., Frossard N., Arenzana-Seisdedos F., Hibert M., Galzi J. L. (2008) Small neutralizing molecules to inhibit actions of the chemokine CXCL12. *Biological Chemistry* **283**: 23189 – 23199.
- Halliwell, B. (2008) Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Archives of Biochemistry and Biophysics* **476**: 107 – 112.
- Hasan S. A., Elias A. N., Farhan M. S. (2015) Synthesis, characterisation and antimicrobial evaluation of a series of chalcone derivatives. *Der Pharma Chemica* **7**: 39 – 42.
- Hengartner M. O. (2000) The biochemistry of apoptosis. *Nature* **407**: 770 – 776.
- Hirai S., Kim Y. I., Goto T., Kang M. S., Yoshimura M., Obata A., Yu R., Kawada T. (2007) Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Life Sciences* **81**: 1272 – 1279.
- Horiba T., Nishimura I., Nakai Y., Abe K., Sato R. (2010) Naringenin chalcone improves adipocyte functions by enhancing adiponectin production. *Molecular and Cellular Endocrinology* **323**: 208 – 214.
- Iwashina T. (2000) The structure and distribution of the flavonoids in plants. *Journal of Plant Research* **113**: 287 – 299.
- Jackson N., Czaplewski L., Piddock L. J. V. (2018) Discovery and development of new antibacterial drugs: Learning from experience? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **73**: 1452 – 1459.

- Jung M., Triebel S., Anke T., Richling E., Erkel G. (2009) Influence of apple polyphenols on inflammatory gene expression. *Molecular Nutrition and Food Research* **53**: 1263 – 1280.
- Kim M. S., Pyun H. B., Hwang J. K. (2013) Effects of orally administered Fingerroot (*Boesenbergia pandurata*) extract on Oxazolone-induced atopic dermatitis-like skin lesions in hairless mice. *Food Science and Biotechnology* **22**: 257 – 264.
- Kim N. (2008) Butein sensitizes human leukemia cells to apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) *Archives of Pharmacal Research* **31**: 1179 – 1186.
- Kostanecki S.V., Tambor J. (1899) Ueber die sechs isomeren monoxybenzalacetophenone (monoxychalkone). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **32**: 1921 – 1926.
- Kovacic P., Jacintho J. D. (2001) Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Current Medicinal Chemistry* **8**: 773 – 796.
- Kwon H. S., Park J. H., Kim D. H., Kim Y. H., Yoon Park J. H., Shin H. K., Kim J. K. (2008) Licochalcone A isolated from licorice suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory reactions in RAW264.7 cells and endotoxin shock in mice. *Jornal of Molecular Medicine* **86**: 1287 – 1295.
- Lal K., Yadav P., Kumar A., Kumar A., Paul A. K. (2018) Design, synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and molecular modeling studies of some dehydroacetic acid-chalcone-1,2,3-triazole hybrids. *Bioorganic Chemistry* **77**: 236 – 244.
- Le Bail J. C., Pouget C., Fagnere C., Basly J. P., Chulia A. J., Habrioux G. (2001) Chalcones are potent inhibitors of aromatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities. *Life Sciences* **68**: 751 – 761.
- Lee C. K., Son S. H., Park K. K., Park J. H., Lim S. S., Kim S. H., Chung W. Y. (2008) Licochalcone A inhibits the growth of colon carcinoma and attenuates cisplatin-induced toxicity without a loss of chemotherapeutic efficacy in mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **103**: 48 – 54.
- Lee H. E., Yang G., Han S. H. (2018) Anti-obesity potential of *Glycyrrhiza uralensis* and licochalcone A through induction of adipocyte browning. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **503**: 2117 – 2123.
- Lee J. H., Regmi S. C., Kim J. A., Cho M. H., Yun H., Lee C. S., Lee J. (2011) Apple flavonoid phloretin inhibits *Escherichia coli* O157: H7 biofilm formation and ameliorates colon inflammation in rats. *Infection and Immunity* **79**: 4819 – 4827.

- Li F., Awale S., Tezuka Y., Kadota S. (2008) Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure-activity relationship. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **16**: 5438
- Liu X., Xu Y. J., Go M. L. (2008) Functionalized chalcones with basic functionalities have antimicrobial activity against drug sensitive *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **43**: 1681 – 1687.
- Lopez S. N., Furlan R. L., Zacchino S. A. (2011) Detection of antifungal compounds in *Polygonum ferrugineum* Wedd. extracts by bioassay-guided fractionation. Some evidences of their mode of action. *Journal of Ethnopharmacology* **138**(2):633 – 636.
- Lu Y. Y., Liang J., Chen S. X., Wang B. X. (2018) Phloridzin alleviate colitis in mice by protecting the intestinal brush border T and improving the expression of sodium glycogen transporter 1. *Journal of Functional Foods* **45**: 348 – 354.
- Mah S. M., Chalcones in Diets (2020). U: Handbook of Dietary Phytochemicals, Xiao J., Sarker S., Asakawa Y., ur., Springer, Singapore, str. 1 – 52.
- Memon A. H, Ismail Z., Aisha A. F., Al-Suede F. S., Hamil M. S., Hashim S., Saeed M. A., Laghari M., Abdul Majid A. M. (2014) Isolation, characterization, crystal structure elucidation, and anticancer study of dimethylcardamonin, isolated from *Syzygium campanulatum* Korth. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2014**: 1 – 11.
- Mojzis J., Varinska L., Mojzisova G., Kostova I., Mirossay L. (2008) Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacological Research* **57**: 259 – 265.
- Muller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D., Buchanan M. E., McClanahan T., Murphy E., Yuan W., Wagner S. N., Barrera J. L., Mohar A., Verastegui E., Zlotnik A. (2001) Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* **410**: 50 – 56.
- Nawaz J., Rasul A., Ajmal Shah M., Hussain G., Riaz A., Sarfraz I., Zafar S., Adnan M., Khan A.H., Selamoglu Z. (2020) Cardamonin: A new player to fight cancer via multiple cancer signaling pathways. *Life Sciences* **250**: 117591.
- Orlikova B., Tasdemir D., Golais F., Dicato M., Diederich M. (2011) Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. *Genes and Nutrition* **6**: 125 – 147.
- Park H. G., Bak E. J., Woo G. H., Kim J. M., Quan Z., Kim J. M., Yoon H. K., Cheon S. H., Yoon G., Yoo Y. Y., Na Y., Cha J. H. (2012) Licochalcone E has an antidiabetic effect. *Jornal of Nutrition and Biochemistry* **23**: 759 – 767.
- Perron N. R., Brumaghim J. L. (2009) A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics* **53**: 75 – 100.
- Pietta, P. G. (2000) Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products* **63**: 1035 – 1042.

- Portet B., Fabre N., Rourny V., Gornitzka H., Bourdy G., Chevalley S., Sauvain M., Valentin A., Moulis C. (2007) Activity guided isolation of antiplasmodial dihydrochalcones and flavanones from *Piper hostmannianum* var. *berbicense*. *Phytochemistry* **68**: 1312 – 1320.
- Reid S. E., Murthy M. S., Kaufman M., Scanlon E. F. (1996) Endocrine and paracrine hormones in the promotion, progression and recurrence of breast cancer. *British Journal of Surgery* **83**: 1037 – 1046.
- Ren G., Sun A., Deng C., Zhang J., Wu X., Wei X., Mani S., Dou W., Wang Z. (2015) The anti-inflammatory effect and potential mechanism of cardamonin in DSS-induced colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **309**: G517 – G527
- Rezk B. M., Haenen G. R., van der Vijgh W. J., Bast A. (2002) The antioxidant activity of phloretin: the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **295**: 9 – 13.
- Rucker H., Amslinger S. (2015) Identification of heme oxygenase-1 stimulators by a convenient ELISA-based bilirubin quantification assay. *Free Radical Biology and Medicine* **78**: 135 – 146.
- Samoszuk M., Tan J., Chorn G. (2005) The chalcone butein from *Rhus verniciflua* Stokes inhibits clonogenic growth of human breast cancer cells co-cultured with fibroblasts. *BMC Complement Alternative Medicine* **5**: article No 5, p.1 – 5.
- Sellers W. R., Fisher D. E. (1999) Apoptosis and cancer drug targeting. *Journal of Clinical Investigation* **104**: 1655 – 1661.
- Shen K. H., Chang J. K., Hsu Y. L., Kuo P. L. (2007) Chalcone arrests cell cycle progression and induces apoptosis through induction of mitochondrial pathway and inhibition of nuclear factor kappa B signalling in human bladder cancer cells. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **101**: 254 – 261.
- Shivani T., Bhavesh S. (2020) A review: Chemical and biological activity of chalcones with their metal complex. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* **10**: 6 – 13.
- Simmler C., Hajirahimkhan A., Lankin D. C. et al. (2013) Dynamic residual complexity of the isoliquiritigenin-liquiritigenin interconversion during bioassay. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **61**: 2146 – 2157.
- Subbaramaiah K., Zakim D., Weksler B. B., Dannenberg A. J. (1997) Inhibition of cyclooxygenase: a novel approach to cancer prevention. *The Society for Experimental Biology and Medicine* **216**: 201 – 210.

- Sui X., Quan Y. C., Chang Y., Zhang R. P., Xu F. Y., Guan L. P. (2011) Synthesis and studies on antidepressant activity of 2',4',6'-trihydroxychalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research* **21**: 1290 – 1296.
- Suwito H., Matuzahroh N., Kristanti A. N., Hayati S., Dewi S. R., Amalina I., Puspaningsih N. N. T. (2016) Antimicrobial activities and in silico analysis of methoxy aminochalcone derivatives. *Procedia Chemistry* **18**: 103 – 111.
- Szliszka E., Jaworska D., Ksek M., Czuba Z. P., Krol W. (2012) Targeting death receptor TRAIL-R2 by chalcones for TRAIL-induced apoptosis in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences* **13**: 15343 – 15359.
- Szliszka E., Krol W. (2011) The role of dietary polyphenols in tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis for cancer chemoprevention. *European Journal of Cancer Prevention* **20**: 63 – 69.
- Tang Y., Fang Q., Shi D., Niu P., Chen Y., Deng J. (2014) mTOR inhibition of cardamomin on antiproliferation of A549 cells is involved in a FKBP12 independent fashion. *Life Sciences* **99**: 44 – 51.
- Tian S. S., Jiang F. S., Zhang K., Zhu X. X., Jin B., Lu J. J., Ding Z. S. (2014) Flavonoids from the leaves of *Carya cathayensis* Sarg. inhibit vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *Fitoterapia* **92**: 34 – 40.
- Tripathi B. K., Srivastava A. K. (2006) Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Medical Science Monitor* **12**: 130 – 147.
- Vane J. R., Botting R. M. (1998) Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammatory Research* **47**: S78 – S87
- Vineetha V. P., Girija S., Soumya R. S., Raghu K. G. (2014) Polyphenol-rich apple (*Malus domestica* L.) peel extract attenuates arsenic trioxide induced cardiotoxicity in H9c2 cells via its antioxidant activity. *Food and Function* **5**: 502 – 511.
- Wang Y., Chan F. L., Chen S., Leung L. K. (2005) The plant polyphenol butein inhibits testosterone-induced proliferation in breast cancer cells expressing aromatase. *Life Sciences* **77**: 39 – 51.
- Williams R. J., Spencer J. P., Rice-Evans C. (2004) Flavonoids: Antioxidants or signaling molecules? *Free Radical Biology & Medicine* **36**: 838 – 849.
- Yamazaki S., Morita T., Endo H., Hamamoto T., Baba M., Joichi Y., Kaneko S., Okada Y., Okuyama T., Nishino H., Tokue A. (2002) Isoliquiritigenin suppresses pulmonary metastasis of mouse renal cell carcinoma. *Cancer Letters* **183**: 23 – 30.
- Yun J. M., Kweon M. H., Kwon H., Hwang J. K., Mukhtar H. (2006) Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from *Kaempferia pandurata* in

- androgen independent human prostate cancer cells PC3 and DU145. *Carcinogenesis* **27**: 1454 – 1464.
- Zhang T., Yamamoto N., Ashida H. (2014) Chalcones suppress fatty acid-induced lipid accumulation through a LKB1/AMPK signaling pathway in HepG2 cells. *Food and Function* **5**: 1134 – 1141.
- Zhang X., Zhu P., Zhang X., Ma Y., Li W., Chen J. M., Guo H. M., Bucala R., Zhuang J., Li J. (2013) Natural antioxidant-isoliquiritigenin ameliorates contractile dysfunction of hypoxic cardiomyocytes via AMPK signaling pathway. *Mediators of Inflammation* **2013**: Article No 390890, p. 1 – 10.
- Zhou M., Liu L., Wang W. (2015) Role of licochalcone C in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury of isolated rat heart via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. *Life Sciences* **132**: 27 – 33.
- Zhu X. F., Xie B. F., Zhou J. M., Feng G. K., Liu Z. C., Wei X. Y., Zhang F. X., Liu M. F., Zeng Y. X. (2005) Blockade of vascular endothelial growth factor receptor signal pathway and antitumor activity of ON-III (2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone), a component from Chinese herbal medicine. *Molecular Pharmacology* **67**: 1444 – 1450.
- Zi X., Simoneau A. R. (2005) Flavokawain A, a novel chalcone from kava extract, induces apoptosis in bladder cancer cells by involvement of Bax protein-dependent and mitochondria-dependent apoptotic pathway and tumor growth in mice. *Cancer Research* **65**: 3479 – 3486.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Lea Šulc