

Silymarín v liečbe onkologického pacienta

M. Huorka

Súhrn

Od dôb starovekej medicíny sa tiahne snaha riešiť „fytoterapiou“ aj onkologické ochorenia. Mnohé epidemiologické štúdie ukazujú na štatisticky významnú asociáciu medzi množstvom prijatých potravín rastlinného pôvodu a výskytom nádorových ochorení. Pri pátraní po príčine ich priaznivého účinku boli z rastlín izolované určité prírodné látky, ktoré boli testované v rôznych fázach karcinogenézy. V pokusoch *in vitro* mnohé z nich nejakým spôsobom skutočne ovplyvňovali, dokonca zastavovali vývoj nádoru, čo bol dôvod na skúmanie molekulárnych mechanizmov týchto interakcií. Vzhľadom na ich chemopreventívny účinok sa mnohé z týchto pôsobkov v súčasnosti využívajú v primárnej a sekundárnej prevencii nádorov.

Kľúčové slová

karcinogenéza – flavonoidy – oxidačný stres – silymarín – chemoterapia

Summary

Silymarin in treatment of oncological patient. Since the dawn of ancient medicine, there has been an effort to treat cancer by phytotherapy. There are a lot of epidemiological studies which pointed out the statistically important association between plant food consumption and cancer incidence. During the search for the reason of their favorable effects, some natural compounds have been isolated and tested in different phases of carcinogenesis. In *in vitro* assays, these compounds were able to influence – and in some cases also to stop some crucial mechanism of cancer. This is why molecular mechanism of these interactions were tested. Because of their known chemoprotective effects, a lot of them are currently used in primary as well as in secondary prevention of carcinogenesis.

Keywords

carcinogenesis – flavonoids – oxidative stress – silymarin – chemotherapy

ÚVOD

Hepatoprotektívna účinnosť silymarínu je už dobre známa a doložená. Označenie silymarín je používané pre extrakt zo semien pestreca mariánskeho (*Silybum marianum*), ktorý obvykle obsahuje 70 – 80 % flavonolignanov (niekedy označovaných ako silymarínový komplex). K najlepšie popísaným patrí silibinin, isosilibinin, silchristin, v extrakte sú väčšinou majoritne zastúpené silibinin a isosilibinin [1]. Novšie deriváty silymarínu ako dehydrosilibín (DY), silandrin, silymonín, silyhermín majú silnejšiu antioxidantnú a cytoprotektívnu aktivitu. Účinok silymarínu je sprostredkovaný cez bunkové membrány, mitochondrie, jadro, extracelulárnu matrix, lymfocyty a makrofágy [2]. Liečivé účinky silymarínu sú empiricky známe viac ako 4 000 rokov, ich farmakokinetické a farmakodynamické účinky sa objasňujú až po-

sledných 20 rokov a priaznivý terapeutický efekt je stále viac podoprený validnými klinickými štúdiami. V súčinnosti s experimentálnymi štúdiami sa odhaľujú jeho antioxidantné, protizápalové, imunomodulačné a antifibrotické účinky, ostatné desaťročie sa sústreďuje na jeho komplexný metabolický účinok a antikancerózne schopnosti. Silymarínové (SY) flavonolignany však majú aj ďalšie perspektívne biologické účinky, ako napríklad vplyv na proces karcinogenézy. To je jeden z dôvodov, prečo pretrváva vysoký experimentálny a komerčný záujem o tento okruh prírodných látok v kategórii liekov, ako aj v kategórii doplnkov stravy [3,4].

PROCES KARCINOGENÉZY

Karcinogenéza je všeobecne považovaná za komplex viacstupňového procesu s molekulárnou a bunkovou alte-

ráciou. Tento proces má tri základné štádiá:

1. iniciálne štádium – expozícia a interakcia buniek, najmä DNA s karcinogénom;
2. promočné štádium – relatívne dlhé obdobie už s výskytom abnormálnych preneoplastických buniek;
3. progresia – finálna fáza tumorogenézy s konverziou premaligných buniek na neoplastické, ktoré sa vyznačujú invazivitou, metastatickým potenciálom a angiogenezou [5].

OXIDAČNÝ STRES V PROCESSE KARCINOGENÉZY

Jedným z významných procesov podieľajúcich sa na procese karcinogenézy je aj oxidačný stres. Tento proces predstavuje prevahu reaktívnych foriem kyslíku a dusíku nad oxidačnou kapacitou. Voľné radikály môžu modifikovať pro-

mótorovú časť DNA, ktorá reguluje aktivitu génu v zmysle nabudenia, alebo potlačenia transkripcie. Voľné radikály spôsobujú lipoperoxidáciu, pri ktorej vznikajú kancerogénne aldehydy, vysoká koncentrácia radikálov oxidu dusnatého zrýchľuje tumorogénu. V nádorových tkanivách sú hladiny voľných radikálov zvýšené a hladiny antioxidantov znížené. Dominuje nízka aktivita superoxidodismutázy a katalázy. Vyššia incidencia nádorov je pri prítomnosti oxidačného stresu a obezity, stárnutia, chronických infekcií a fajčenia [6,7].

VZŤAH OXIDAČNÉHO STRESU A KONKRÉTNÝCH NÁDOROV

Pri karcinóme žalúdka sa zisťuje znížená glutationperoxidáza a glutation-reduktáza, vysoká hladina oxidu dusnatého uľahčuje vznik metastáz. Vznik kolorektálneho karcinómu môže byť podmienený prolongovaným pôsobením voľných radikálov na črevnú stenu v prípade zápchy. Vysoký obsah hydroxylových radikálov na podklade uvoľneného železa pri chronickom krvácaní môže dotvárať proces malígnej transformácie sliznice čreva [8]. Deti matiek, ktoré v tehotenstve trpeli nedostatkom vitamínu C, mali častejšie mozgový nádor [9].

Vplyv oxidačného stresu v procese malígnej transformácie sa tiež uplatňuje aj pri karcinóme pľúc (u 95 % pacientov), karcinóme prsníka (zvýšená lipoperoxidáza), karcinóme krčka maternice (priaznivý efekt antioxidantov) [10].

Možnosti ovplyvnenia mutačnej cesty vplyvom oxidačného stresu spočíva v aplikácii antioxidantov. Ich rola sa často preceňovala, v súčasnosti sa jedná o terapiu komplexnú (zmes antioxidantov), pretože nie každý antioxidant zneškodňuje ľubovoľný voľný radikál. Silymarín je jednou z alternatív, ktoré proces oxidačného stresu môžu modifikovať. Podanie silymarínu zvyšuje aktivitu antioxidantných enzýmov, najmä superoxidodismutázy, katalázy, glutationperoxidázy, glutation-s-transferázy a redukuje hladinu malondialdehydu, markera lipidovej peroxidácie v erytrocytoch vystavených pôsobeniu H_2O_2 . Antioxi-

dačná aktivita silymarínu sa uplatňuje aj pri chemoterapiou navodenej toxicite.

ANGIOGENÉZA

Jedná sa o proces, ktorý sa okrem reparačných procesov uplatňuje aj pri patologických stavoch, akými môže byť rast a metastazovanie nádorov. Nádor pri zväčšení nad kritickú veľkosť začína trpieť nedostatkom živín. Do okolia vysielajú stresové signály, ktoré „donútia“ organizmus zapojiť vlastný krvný obeh na nádorové tkanivo, a tak zaistiť jeho zásobovanie. Nádor rastie a uvoľňuje do „systémového“ obehu svoje bunky, čím metastazuje. Silybín a isosilybín sú schopné znižovať hladinu tzv. VEGF faktora (vascular endothelial growth factor), ktorý predstavuje jednu z regulačných bielkovín stimulujúcich tvorbu nových ciev. Silymarín inhibuje rast a prežívanie ľudských endoteliálnych buniek v umbilikálnych vénach, spomaľuje angiogénu pri karcinóme prostaty, hepatocelulárnom a ovariálnom karcinóme [11,12].

ANTIPROLIFERATÍVNE ÚČINKY SILYMARÍNU

Silymarín je schopný inhibovať proliferáciu rôznych typov buniek a posúvať rovnováhu mitogénnej signalizácie v prospech určitých fáz bunkového

cyklu. Spôsobuje stav, ktorý nazývame „cell cycle arrest“ (CCA). Ide o blok kľúčových krokov bunkového cyklu, ktorý bráni bunke vstupovať do jeho vyšších fáz, čím sa znemožňuje proces mitózy. Blok nastáva väčšinou vo fáze G0, bunka nie je schopná vstúpiť do fázy G1. Zásadnú regulačnú úlohu v mitogénnej prezentácii bunky hrá CDK (cyclin-dependent kinase), ktorej aktivitu vie silymarín ovplyvniť [13].

AKTIVÁCIA PROKARCINOGENOV

Prokarcinogény v organizme podliehajú metabolickej aktivite a menia sa na karcinogénne účinné molekuly. Aktivačný proces je väčšinou reprezentovaný enzymatickou aktiváciou pomocou endogénnych oxidatívnych systémov, predovšetkým CYP 450. Cytochróm P 450 je jedným z katalyticky najrôznorodších systémov v živých organizmoch. Je opísaných 12 rôznych druhov reakcií, na ktorých sa podieľajú jednotlivé izoformy CYP 450, a tisíce látok, ktoré sú substrátom pre tento systém. Klinický význam je značný, až 98 % všetkých xenobiotických látok sa metabolizuje cez tento systém, ktorý tvorí predovšetkým 6 základných izoform: CYP 1A2, CYP P2D6, CYP P2C9, CYP 2C19, CYP 2E1 a CYP P3A4. Substrátom ich katalyzačných reakcií bývajú aj jedno-

Tab. 1. Antikancerózna aktivita flavonoidov v rôznych bunkových líniiach *in vitro* [5].

Typ ľudského nádoru	Bunková línia	Flavonoid
dutina ústna	HSC-2, HSG, SCC-25	flavanóny, izoflavóny, EGC, chalkóny, EGCG, kurkumín, genisteín, ECG, quercetín
prsník	MCF-7	flavanóny, daidzeín, genisteín, quercetín, luteolín
štítna žľaza	ARO, NPA, WRO	genisteín, apigenín, kaempferol, christín, luteolín, biochanín-A
pľúca	SK-LU1, SW900, H441, H661, haGo-K-1, A549	flavóny, quercetín
prostata	LNCaP, PC3, DU145	katechín, epikatechín, quercetín, kaempferol, luteolín, genisteín, apigenín, myricetín, silymarín
hrubé črevo	Caco-2, HT-29, IEC-6, HCT-15	flavóny, quercetín, genisteín, anthocyanín
leukémia	HL-60, K562, 4A5, B16, bunky melanómu myši	Jurkat apigenín, quercetín, myricetín, chalkóny

Tab. 2. Sumár výsledkov „in vivo“ chemopreventívnych štúdií so silymarínom/ /silibinínom u rôznych typov rakoviny [16].

Rakovina/orgán, miesto	Výsledky so silymarínom	Výsledky so silibinínom
koža	pozitívny	pozitívny
prostata	pozitívny	pozitívny
prsník	skôr pozitívny	nie je vymedzený
kolorektum	pozitívny	nie je vymedzený
pľúca	nie je vymedzený	pozitívny
močový mechúr	pozitívny	nie je vymedzený
ovária	nie je vymedzený	pozitívny
hepatocelulárny ca	pozitívny	nie je vymedzený
pankreas	nie je vymedzený	nie je vymedzený

Tab. 3. Štúdie so silymarínom/ /silibinínom s preventívnym účinkom voči fotokarcinogéneze.

Štúdie	Efekt
Katiyar et al 1997	pozitívny
Dhanalakshmi et al 2004	pozitívny
Mallikarjuna et al 2004	pozitívny
Mallikarjuna et al 2005	pozitívny

značne potvrdené prokarcinogény ako heterocyklické amíny, aflatoxin B1, arylamíny a iné, ktorých produkty uvoľnené po transformácii z molekuly izoformy môžu byť významným faktorom vzniku nádorového ochorenia. Osoby známe ako rýchli metabolizátori tak môžu mať vyššie riziko vzniku karcinómu a toto riziko hrozí aj ľuďom, ktorí vo vyššej miere požívajú látky indukujúce tieto izoméry. Silymarín je schopný modulovať indukciu niektorých izomérov (najmä CYP2E1) a tlmíť ich aktivitu [14,15].

Všeobecne je možné zhrnúť antikancerogénne vlastnosti SY nasledovne: moduluje bunkový cyklus, oxidačný stres, mitogenézu, regulátory bunkového cyklu, indukuje apoptózu rakovinových buniek, potláča angiogenézu a vykazuje antimetastatickú aktivitu. V preklinických a klinických štúdiách u onkologických pacientov ukazoval SY najlepšie výsledky pri rakovine prostaty, močového mechúra, pľúc, hepatocelulárneho karcinómu, krčka maternice a kolorektálneho karcinómu. Okrem toho sa pomerne významne uplatňuje pri modulácii chemoterapeutickej liečby

v zmysle znižovanie jej toxicity (cisplatina, ak je použitá kombinácia viacerých chemoterapeutík, napr. 6 MP+ doxorubicín) a zvyšovania jej účinnosti (doxorubicín, karboplatina). Fortifikácia účinnosti chemoterapeutík sa tiež dosahuje inhibíciou ich „výdaja“ z rakovinových buniek (daunomycín, doxorubicín). Až 7 % pacientov s chemoterapiou užíva preparáty so silymarínom [16].

ANTIKANCEROGÉNNÁ AKTIVITA SILYMARÍNU V ŠTÚDIÁCH

In vitro štúdie

Flavonoidy *in vitro* u cicavcov modifikujú aktivitu enzymatických systémov (napr. kinázu, fosfolipázu, ATPázu, lipooxygenázu, cyklooxygenázu a fosfodiesterázu). V niektorých prípadoch sa pozorovala korelácia medzi flavonoidnou štruktúrou a enzymatickou aktivitou, ktorá prevažne závisí na interakcii flavonoidov s väzobnými nukleotidovými miestami regulačných enzýmov.

Antikancerogénna aktivita flavonoidov bola dokázaná u rôznych bunkových línií. Najvýraznejšie výsledky sa dosiahli pri bunkových líniách ľudskej akútnej myeloidnej leukémii, karcinóme prsníka, prostaty, kolorekta, ovária, žľazníka, pľúc a hepatocelulárnom karcinóme (tab. 1). Aktívne zložky silymarínu, isosilybín A a B vykazovali silnú rastovú inhibičnú aktivitu buniek vo fáze G1, ako aj urýchlenie apoptotickej fázy buniek. Okrem toho sa ukazoval priaznivý synergický efekt s niektorými

chemoterapeutikami (doxorubicín, cisplatina, karboplatina) pri karcinóme prostaty, prsníka a ovária [17].

In vivo štúdie

Obdobné výsledky ako *in vitro* sa dosiahli aj v štúdiách *in vivo*. Sledovanie a výskum rôznych bunkových modelov potvrdzuje účinok určitých flavonoidov, ktorý je schopný inhibovať iniciáciu, ako aj progresiu tumorov. Siess et al pri kŕmení potkanov derivátmi flavonoidov potvrdili potlačenie iniciačnej a promočnej fázy pri hepatocelulárnom karcinóme navodenom aflatoxinom B1. Administrácia silymarínu u pokusných zvierat sa ukázala priaznivá aj pri iných typoch rakoviny: karcinóme prostaty, močového mechúra, pľúc, kolorektálnom karcinóme a iných (tab. 2). Účinky boli dosiahnuté cez moduláciu a ovplyvnenie angiogenézy, rastových faktorov, oxidačného stresu s konečným účinkom na bunkové procesy, najmä na apoptózu a „cell arrest“ [16].

SILYMARÍN/SILIBINÍN PRI JEDNOTLIVÝCH TYPOCH KARCINÓMOV

Karcinóm prsníka

Estrogény významne vplývajú na rozvoj karcinómu prsníka. Estradiol je najpotentnejší vnútorný estrogén, ktorý je biotransformovaný aj pomocou cytochróm P 450 enzymatického komplexu, ktorý sa nazýva aromatáza. Priaznivý účinok silymarínu/silibinínu sa predpokladá na základe jeho inhibičného pôsobenia na tento komplex. Tento efekt flavonoidov bol pozorovaný na karcinómových bunkových líniách MCF-7 a MDA-MB-468. Rôzne metabolity flavonoidov sa testujú aj na iných bunkových líniách karcinómu prsníka [18].

Mnohé epidemiologické štúdie ukazujú, že u populácie s vysokým príjmom flavonoidov je nižší výskyt nielen karcinómu prsníka, ale aj karcinómu prostaty a kolorekta [19]. Pri sledovaní účinkov chemoterapie (bunkové línie MFC-7, MDA-MB468) niektoré štúdie svedčia o synergickom antikancerogénnom efekte silymarínu a chemoterapeutikami

peutík (doxorubicin, cisplatina, karbo-
platina) [18].

Karcinóm prostaty

Karcinóm prostaty je druhou najčastejšou príčinou smrti u mužov pri úmrtiach spojených s nádorovým ochorením (American Cancer Society). Zlyhávanie komerčnej liečby, zvlášť u populácie hormonálne refraktérnej, je dôvodom hľadania rôznych chemoterapeutických látok, najmä prírodného pôvodu. Silymarín/silibinin prejavujú potenciálnu antikarcinogénnu aktivitu u oboch typov – hormón dependentných a independentných prostatických karcinómových bunkových líniiach. Jedným z vysvetlení o priaznivom efekte na oba typy sa javí skutočnosť, že karcinóm prostaty sa radí medzi vekovo podmienené malignity, pri ktorých oxidačný stres predstavuje významnú rolu v promocii a progresii zhubného ochorenia. Silymarín/silibinin sú schopné svojim antioxidantným účinkom modifikovať nepriaznivé vplyvy oxidačného stresu [20]. Silibinin je tiež schopný inhibovať TGF expresiu, sekréciu a aktiváciu EGFR-Erk 1/2, čím sa doieli tlmivý účinok na rast líniei rakovinových buniek (LNCaP, D4-145). Pri chemoterapii je silibinin schopný efektívne „pripraviť“ karcinómové prostatické bunky (DU145) na účinok cis-karboplatiny [21].

Rakovina kože

Antitumorózna aktivita silymarínu pri karcinóme kože sa na pokusných zvieratách dokázala na dvojstupňovom karcinogénnom modeli – jednak pomocou pôsobenia 7,12 dimetylbenzantracénu, a tiež iného karcinogénu. Silymarín okrem inhibície rastu nádoru dokázal navodiť aj proces jeho regresie. Cesty účinnosti viedli cez moduláciu mitogénnej aktivity a indukciu apoptózy. Toto pozorovanie má významný dôsledok pre riešenie ešte benígnych štádií, definovaných ako aktinická keratóza, rakoviny kože [22].

Ultrafialové žiarenie je považované za jeden z hlavných etiologických faktorov nemelanómovej rakoviny kože.

Tab. 4. Silymarín v klinických štúdiách na ľuďoch.

Hoch et al 2006	kolorektálny ca, silymarín sa podával v dávkach 360, 720 a 1 440 mg/deň počas 7 dní – silibinin dosiahol vysoké hladiny v kolonickej sliznici
Flaig et al 2006	ca prostaty – oddialenie progresie a pokles PSA (prostate specific antigen)
Ladas et al 2010	ALL – akútna lymfoblastová leukémia, podávanie silymarínu znižovalo hepatotoxicitu
Schroder et al 2005	znižovanie PSA pri ca prostaty
Greenlee et al 2007	pri mts do mozgu silymarín znižoval rozsah rádionekrózy, dlhšie prežívanie pacientov
Invernizzi et al 1993	promyelocytová leukémia, podávanie silymarínu redukovalo hepatotoxicitu

Tab. 5. Možnosti poškodenia pečene pri chemoterapii.

akútna hepatitída	doxorubicín
akútna nekróza pečene	cyklofosfamid
cholestáza	6-merkaptopurín
steatóza pečene	Cis-platina
stenózy žilových ciest (falošná PSC-primárna sklerotizujúca cholangitída)	floxuridín
venookluzívna choroba pečene	busulfán
aktivácia vírusových hepatitíd	chemoterapia všeobecne

V *in vivo* štúdiách silymarín vykazoval protektívny účinok voči UV žiareniu, spomaľoval zápalové zmeny, moduloval apoptózu a indukoval aktivitu cyklooxygenázy a ornitindekarboxylázy (tab. 3) [16].

Karcinóm pľúc

Chemopreventívne účinky silymarínu pri rakovine pľúc sa dosiahli v *in vitro*, tak aj v *in vivo* štúdiách. Silibinin mal supresívny efekt na rast malobunečného, tiež uretánom navodeného karcinómu pľúc. Okrem iných antikanцерogénnych vlastností dominovala inhibícia angiogenézy. Nezanedbateľnou je aj jeho schopnosť zvyšovať terapeutický potenciál tradičného chemoterapeutika doxorubicínu [23].

Rakovina hrubého čreva

Existujú dve validne *in vivo* štúdie, ktoré dokazujú antikancerogénnu aktivitu silymarínu/silibininu pri rakovine hrubého čreva. V prvej podávaný silymarín u potkanov, ktoré boli vystavené kan-

cerogénnemu účinku azoxymetánu, významne znižoval počet aberantných krýpt, ktoré predstavujú predstupeň kolonických adenómov. V druhej, podobnej štúdií, v ktorej sa podával silymarín počas 4 týždňov potkanom tiež vystavených pôsobeniu azoxymetánu, sa pozorovala znížená frekvencia formácie aberantných krýpt. Priaznivé pôsobenie silymarínu sa pripisuje redukcii PCNA (proliferating cell nuclear antigen) a zvýšeniu počtu apoptotických buniek. Účinné pôsobenie silymarínu dotvára aj zníženie hladiny prostaglandinu E2, beta glukuronidázy a polyaminového obsahu v kolonickej sliznici [24,25]. Použitie silymarínu v klinických štúdiách na ľuďoch je sumarizované v tab. 4.

SILYMARÍN A CHEMOTERAPIA

Miera úspešnosti chemoterapie závisí od množstva a dĺžky podávaného lieku, interakcii s inými preparátmi a redukcii nežiadúcich účinkov. V rámci interakcie liekov sú možné viaceré mechanizmy potencovania efektu chemoterapeutík.

Silymarín je schopný inhibovať „výdaj“ (output) chemoterapeutík (doxorubicín, daunomycín) z rakovinových buniek, čím predlžuje ich účinok [26]. Zvyšuje antiproliferatívnu aktivitu doxorubicínu a paclitaxelu voči „multidrug resistant“ karcinogénnym bunkám hrubého čreva.

Nemenej významnú rolu zohráva silymarín pri eliminácii cytotoxického vplyvu chemoterapie na zdravé bunky. Jedným z cieľových orgánov poškodenia pri chemoterapii je pečeň (tab. 5) [27].

Význam silymarínu pri chemoterapii podčiarkuje zaujímavý epidemiologický fakt s údajom o 7% užívaní jeho preparátov u pacientov užívajúcich lieky s chemoterapeutickým účinkom.

ZÁVER

Silymarín a jeho aktívna zložka silibinin prejavujú antikarcinogénne vlastnosti cestou mnohorakých molekulárnych mechanizmov, ktoré sú schopné blokády všetkých troch základných pochodov karcinogenézy. Jeho priaznivý efekt sa ukazuje aj v súčinnosti s chemoterapiou, kde je schopný fortifikovať jej pôsobenie a redukovat' cytotoxicitu. Poskytuje možnosť modifikácie manažmentu chemoterapie v zmysle dodržania časových intervalov jednotlivých cyklov bez znižovania dávok liekov, či prerušenia liečby. Silymarín je vhodná adjuvantná liečba pri onkologických ochoreniach s pozitívnym „triple efektom“ – antitumorózne pôsobenie, protekcia zdravých tkanív a zvýšenie účinnosti chemoterapeutík.

Literatúra

- Borecký P, Bielik J, Mrázová L. Postavenie silymarínu v súčasných liečebných stratégiách z klinického a farmakoekonomického pohľadu. *Farmakoekonomika a lieková politika* 2010; 6(3): 1–12.
- Volný T. Staronový pohľad na silymarín. *Časopis Českých Lékařů* 2009; 81(10): 24–25.
- Ulbricht CE, Wendy C. Phytochemicals in the oncology setting. *Curr Treat Options Oncol* 2010; 11(3–4): 95–106.
- Zloch Z, Sedláček P. Úloha fytochemických látok v prevenci a léčení nádorových nemocí. *Interní Med* 2012; 14(5): 224–226.
- Chahar MK, Sharma N, Dobhal MP et al. Flavonoids: a versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn Rev* 2011; 5(9): 1–12.
- Derdak Z, Beldi G, Robson SC et al. The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. *Cancer Res* 2008; 66(8): 2813–2819.
- Samudio I, Hermancey R, Fiegl M et al. Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction. *J Clin Invest* 2010; 121(1): 142–156.
- Holeček V. Oxidační stres u nádorových onemocnění. *Klin Biochem Metabol* 2010; 18(39): 225–230.
- Amberger-Murphy V. Hypoxia helps glioma to fight therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9(3): 381–390.
- Sinha R, Singh R, Mehrotra S et al. Implications of free radicals and antioxidants levels in carcinoma of the breast: a never-ending battle for survival. *Indian J Cancer* 2009; 46(2): 146–150.
- Gallo D, Giacomelli S, Ferlini S et al. Antitumor activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(16): 2403–2410.
- Singh RP, Deep G, Chittezhath M et al. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(12): 846–855.
- Agarwal R, Agarwal C, Ichikawa H et al. Anticancer potential of silymarin: from bench to bedside. *Anticancer Res* 2006; 26(6B): 4457–4498.
- Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro* 2006; 20(2): 187–210.
- Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z et al. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P 450 activities. *Phytother Res* 2002; 16(7): 632–638.
- Kaur M, Aqarwal R. Silymarin and epithelial cancer chemoprevention: how close we are to bedside? *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224(3): 350–359.
- Ramasamy K, Aqarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett* 2008; 269(2): 352–362.
- Tyagi AK, Aqarwal C, Chan DC et al. Synergistic anti-cancer effects of silybinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells. *Oncol Rep* 2004; 11(2): 493–499.
- Malewicz B, Wang Z, Jiang C et al. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements. *Carcinogenesis* 2006; 27(9): 1739–1747.
- Ripple MO, Henry WF, Schwarze SR et al. Effect of antioxidants on androgen-induced AP-1 and NF-kappaB DNA-binding activity in prostate carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1227–1232.
- Aqarwal C, Tyagi A, Kaur M et al. Silibinin inhibits constitutive activation of Stat 3 and causes caspase activation and apoptotic death of human prostate carcinoma DU 145 cells. *Carcinogenesis* 2007; 28(7): 1463–1470.
- Singh RP, Tyagi AK, Zhao J et al. Silymarin inhibits growth and causes regression of established skin tumors in SENCAR mice via modulation of mitogen-activated protein kinases and induction of apoptosis. *Carcinogenesis* 2002; 23(3): 499–510.
- Sharma G, Singh RP, Chan DC et al. Silibinin induces growth inhibition and apoptosis cell death in human lung carcinoma cells. *Anticancer Res* 2003; 23(3B): 2649–2655.
- Volate SR, Davenport DM, Muga SJ et al. Modulation of aberrant crypt foci and apoptosis by dietary herbal supplements (quercetin, curcumin, silymarin, ginseng and rutin). *Carcinogenesis* 2005; 26(8): 1450–1456.
- Kohno H, Tanaka T, Kawabata K et al. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int J Cancer* 2002; 101(5): 461–468.
- King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6(2): 162–176.
- Jarčuška P, Zakuciová M, Veselý E. Poškodenie pečene alkoholom a liekmi. *Via Pract* 2006; 10(3): 461–466.

doc. MUDr. Martin Huorka, CSc.

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava
huorka@mail.t-com.sk