

## BÚZACSÍRA-APIGENIN RÁKELLENES HATÁSA

(A „búzacsíra-apigenin” kifejezés nem egy konkrét terméket jelöl, hanem minden 2. generációs búza csíra kivonatot, amely a búza csíra egyetlen azonosított rákellenes hatóanyagára, az apigeninre van standardizálva!)

**Szakirodalmi Info: [www.flavogenin.hu](http://www.flavogenin.hu) Tel:06/30/3918080**

*Előszó: a BÚZACSÍRA-APIGENIN:*

A BÚZACSÍRA-APIGENIN egy, a tumor ellenes szupportív terápiára és rákmegelőzés céljára kifejlesztett flavonoidokat tartalmazó 2. generációs búza csíra kivonat csoport, amely a búzacsíra kivonatok között először vannak nagy dózisu rákellenes természetes flavonoidra, az apigeninre standardizálva. Fő hatóanyaguk a búzacsíra összes természetes hatóanyaga, közöttük az apigenin. A BÚZACSÍRA-APIGENIN apigeninben és apigeninnel dúsított, standardizált teljes értékű 2. generációs búza csíra kivonat, amely az apigeninen kívül más flavonoid szérumokat is tartalmazhat (pl. szőlőmag, szőlőhéj, tőzegáfonya), amelyek erősítik az apigenin egészségvédő rákellenes hatását. A készítmények természetes formában tartalmazzák a legfontosabb vitaminokat, ásványi anyagokat és nyomelemeket. A természetes anyagok, polifenolok legszélesebb skálájának jelenléte nélkülözhetetlen abban, hogy az apigenin teljes mértékben kifejtse jótékony rákellenes hatását.<sup>1</sup> Izolált hatóanyagok, tiszta kivonatok hatása nem azonos a természetes környezetben előforduló flavonoidok hatásával.<sup>2</sup> A BÚZACSÍRA-APIGENIN 2. generációs búza csíra kivonatok természetes összetételüknek és garantáltan magas apigenin tartalmuknak köszönhetően hozzájárulhatnak egészségünk megőrzéséhez és segíthet a betegségek leküzdésében. ***A BÚZACSÍRA-APIGENIN 2. generációs búza csíra kivonatok nem tartalmazhatnak ízfokozás érdekében hozzáadott cukrot (pl. fruktózt) – mivel ennek használatát az Amerikai Rákszövetség legújabb ajánlásában nem javasolja, ugyanis az elősegítheti a ráksejtek burjánzását a növekedési faktorok fokozása révén.***<sup>3</sup> ***Várható, hogy a magyar szakemberek is átveszik az Amerikai Rákszövetség nemzetközileg mérvadó ajánlásait.***

### **FIGYELMEZTETÉS:**

***A BÚZACSÍRA-APIGENIN, 2. GENERÁCIÓS BÚZA CSÍRA KIVONATOK NEM HELYETTESÍTIK, CSAK KIEGÉSZÍTIK A GYÓGYGOMBA KIVONATOK (PL. PATKÓNYELV, CSEPPKŐGOMBA) FOGYASZTÁSÁT!***

***Szakirodalmi Info: [www.flavogenin.hu](http://www.flavogenin.hu) Tel:06/30/3918080***

*Bevezető: a Nobel díjas Szent-Györgyi Albert nyomdokain*

Kevesen tudják, hogy a Nobel díjas magyar tudós, Szent-Györgyi Albert nevéhez fűződik a flavonoidok felfedezése. A tudóst rendkívüli módon foglalkoztatta a búzacsíra rákellenes hatása is. Emiatt idős korában búzát is csíráztatott a beszámolók szerint abból a célból, hogy beteg családtagjain segítsen. A Szegedi Tudományegyetemen, ahol Szent-Györgyi Albert pályafutása elindult és kiteljesedett, fejlesztettük ki az első rákellenes flavonoidokra standardizált búzacsíra készítményt. Ezzel megszületett az első olyan standardizált búzacsíra fejlesztés, amely rákellenes flavonoidokban van dúsítva. Talán ezzel Szent-Györgyi Albert álma is megvalósulhatott, amit oly sokan próbáltak több-kevesebb sikerrel beteljesíteni. Több szempontból is egy igazi *Hungaricum* született. Nem csak nagy tudósunk kutatásaira építettünk, hanem felhasználtuk és továbbfejlesztettük a régi magyar búzacsíra feldolgozási technológiákat is.

### *A búzacsíra flavonoidok (apigenin) kutatás története:*

A 60-as években mutatták ki először, hogy a búzacsírában megtalálható a flavonoidok családjához tartozó apigenin.<sup>4</sup> A 90-es évek végén in vitro kísérletekben sikerült kimutatni, hogy a búzacsíra kivonat flavonoidjai képesek emlő daganat sejtek növekedését gátolni a DNA szintézis gátlása segítségével.<sup>5</sup> Az ezredforduló után in vivo állatkísérletben is kimutatták, hogy a csíra flavonoidok (flavonok, amelyek csoportjába az apigenin tartozik) emlődaganat kialakulását gátló tulajdonsággal rendelkeznek.<sup>6</sup> Ezzel párhuzamosan elkezdődött az első magyar apigeninre standardizált BÚZACSÍRA-APIGENIN 2. generációs búza csíra kivonat fejlesztés Varga Gábor és Dr. Gyimes Ernő vezetésével a Szegedi Egyetemen.

### *Az apigenin rákellenes hatásának kutatástörténete:*

A búzacsíra rákellenes hatás tekintetében legfontosabb flavonoidja az *apigenin*. Ez az anyag megtalálható számos más zöldségben és gyümölcsben is. Hatását azonban jelentősen befolyásolhatja az a természetes hatóanyagokban gazdag környezet, ahol megtalálható. Pl. a búzacsírában lévő apigenin valószínűleg másképp fejt ki hatását a búzacsíra többi anyagával együtt, mint a nélkül, vagy más természetes környezetben.

Az *apigenin* kísérleti körülmények között önmagában is jelentős tumor ellenes hatással rendelkezik. Állatkísérletekben gátolta a bőr<sup>7 8</sup> és bélrák<sup>9</sup> képződését. A bőrrák képződést az apigenin helyi, bőrön alkalmazott használata is gátolta. Az apigenin gátolja a tumor sejtek áttét képző hatását az un. protease akadályozás segítségével.<sup>10</sup> Akadályozza a melanoma sejtek tüdő tumor áttét képző hatását azáltal, hogy a tumor sejtek endotheliummal történő kölcsönhatását gátolja.<sup>11</sup> In vitro és in vivo gátolja az emlődaganatok növekedését a HER/neu protein működésének csökkentésével.<sup>12 13</sup> Méhnyakrák sejtek növekedésének akadályozását is kimutatták, amely hatás az apigenin dózistól is függött.<sup>14</sup> A béltumorok szaporodásának gátlását in vitro modellben igazolták.<sup>15</sup> In vitro a leukemia sejtek pusztulását idézte elő a sejtek differenciálódásának előidézése útján.<sup>16</sup> Apigenin dóziszfüggően a tüdő tumor sejtek szaporodását és a VEGF expresszióját ill. az angiogenezist gátolta.<sup>17</sup> A VEGF és az angiogenezist gátló hatást<sup>18</sup> ill. a MAPK és PI3K gátló hatást mutatott a petefészek tumorsejtek esetében is.<sup>19</sup> In vitro számos sejtvonalban kimutatták a prosztatata tumor ellenes hatását.<sup>20 21 22</sup> In vivo állatkísérletben is igazolták az apigenin androgen-szenzitív prosztatata rák ellenes hatását. Az IGF-I szintjét csökkentette és az IGFB-3 szintjét növelte.<sup>23</sup> Egy másik in vivo kísérletben a prosztatata rák esetében jelentősen növelte a túlélési időt, csökkentette a tumor sejtek szaporodását és növelte azok pusztulási arányát.<sup>24</sup> In vivo kísérletben is kimutatták, hogy az apigenin és quercetin a melanoma tüdő áttét képző hatását gátolja.<sup>25</sup> In vivo gátolja az ultraibolya sugárzás bőrrák képző hatását is.<sup>26</sup> Egy gyomor tumor sejtvonalban a ráksejtek elhalását okozta in viro kísérletben.<sup>27</sup> In vivo gátolta a májdaganatok kialakulását.<sup>28</sup> Az apigenin a flavonoidok között a legerősebb ráksejt gátló hatással rendelkező pajzsmirigy sejtek esetében.<sup>29</sup> A neuroblastoma tumorsejtek elhalását okozta a p53 szint megemelésével.<sup>30</sup> Gátolta a hasnyálmirigy ráksejtek növekedését a DNA szintézis akadályozásával és a cdc2 aktivitás elnyomásával ill. G2/M blokkolással.<sup>31</sup>

Az apigenin nem csak önmagában rendelkezik ráksejt ellenes hatással, hanem megnövelheti a kemo- és sugárterápia rákellenes hatását is. Ezt számos tanulmány igazolta.<sup>32 33 34</sup> Hatását részben különböző protein szintek csökkentésére vezetik vissza.<sup>35</sup>

Látható, hogy az apigenin rákellenes hatását számos in vitro és in vivo, élőlényeken végzett kísérlet támasztja alá.

*Az apigenin rákellenes hatásmechanizmusa:*

Az előző szakaszban megismerhettük, hogy az apigenin a ráksejt vonalak legszélesebb skáláját képes gátolni, pusztítani, amit mind laboratóriumi kísérletekben, mind élőlényeken végzett tanulmányokban igazoltak. Ezen kívül jelentős áttétképződés gátló hatással is rendelkezik, valamint képes a kemo-és sugárterápia rákellenes hatását is növelni.

Hatásmechanizmusa szintén nagyon sokrétű. *Néhány példa hatásmechanizmusára, a teljesség igénye nélkül:*

1. Sejt ciklus gátló hatással rendelkezik ráksejtek esetében.<sup>36 37</sup>
2. Gátolja a tumor sejtek vérellátását, pl. a VEGF, az érképzést elősegítő növekedési faktor működésének és expresszáldásának akadályozásával.<sup>38 39</sup>
3. A ráksejtek elhalását okozza a caspase-9 és caspase-2 aktiválásával.<sup>40</sup>
4. Az epidermális növekedési faktor receptorának (HER2) depletiójával és funkcióinak gátlásával (HER2/HER3-phosphatidylinositide 3-kinase/Akt pálya) képes ráksejtek pusztítására.<sup>41</sup>
5. Az IRS-1 és IGF-I gátlásával és az IGFBP-3 aktiválásával elősegíti a ráksejtek elhalását.<sup>42</sup>
6. A p53 tumor elnyomó protein expressziójának növelésével sejt ciklus gátlást és elhalást okoz a ráksejtekben.<sup>43</sup>
7. Csökkenti a ráksejtek mozgékonytágát és inváziós képességeit.<sup>44</sup>
8. A tumor sejtek áttétképző hatását gátolja többek között a növekedési faktorok gátlásával ill. a tumor sejtek endotheliummal történő kölcsönhatásának csökkentésével.<sup>45</sup>
9. A MAPK és PI3K-Akt pálya módosításával is elősegíti a ráksejtek sejt ciklus gátlását.<sup>46</sup>
10. Endothelium sejtekben a HIF-1 alpha protein degradációjával elősegíti a VEGF expressziójának elnyomását és az angiogenezis gátlását.<sup>47</sup>
11. Az un. matrix-metalloproteinase-k akadályozása útján is gátolja a VEGF és bFGF által elősegített angiogenezist (tumor sejtek vérellátását).<sup>48</sup>
12. Elnyomja a tumor nekrozis faktor (TNF) alpha által okozott aktiválását a nukleáris faktor (NF)-kB-nek.<sup>49</sup>
13. Csökkenti a foszforálódott EGFR tyrosine kinase szintjét ami a tumorsejtek elhalásához vezethet.<sup>50</sup>
14. Csökkenti a PSA szintjét androgén szenzitív emberi prosztatara rák sejteknek.<sup>51</sup>
15. Telomerase gátló hatású.<sup>52</sup>
16. Akadályozza a ráksejtek zsírsav szintézisét, elősegítve azok elhalását.<sup>53</sup>

A hatásmechanizmus leírásából látható, hogy az apigenin méltán nevezhető a búzacóra legfőbb rákellenes hatóanyagának.<sup>54</sup> *Számos demográfiai tanulmányban megállapították, hogy az apigeninben gazdag étrend jelentősen csökkenti több, gyakran előforduló ráktípus (pl. emlő-, vese-, béltumor) előfordulását.*<sup>55 56 57 58 59</sup>

*Új fejlesztésünk természetes anyagokban gazdag és magas természetes apigenin ill. quercetin tartalma garantált. Fontos kiemelni, hogy a flavonoidok ill. az apigenin jótékony hatása csak a természetes anyagok legszélesebb skálájának jelenlétében érvényesülnek teljes mértékben, ezért nincs sok értelme „tisztá” kivonat vagy szárított zöldség ill. gyümölcs formájában, bejuttatni őket a szervezetbe, mivel ebben az esetben hatásuk jelentősen csökkenhet.* Ezért a **BÚZACSÍRA-APIGENIN 2. generációs búza csóra kivonatokat nem helyettesítheti más, flavonoidokat tartalmazó zöldség ill. gyümölcs koncentrátum, kivonat ill. azokat nem helyettesítik az 1. generációs búza csóra kivonatok, amelyek nincsenek semmilyen rákellenes hatóanyagra standardizálva.**

**BÚZACSÍRA-APIGENIN 2. generációs búza csíra kivonatok** kiegészíthetik de nem helyettesítik a kemo-és sugárterápiás kezeléseket és az egészséges, zöldségekben és gyümölcsökben gazdag étrendet, azonban amíg a zöldségek és gyümölcsök apigenin és más polyphenol tartalma erősen ingadozhat addig az újonnan kifejlesztett készítmény legfontosabb hatóanyagai standardizáltak és garantáltak.

Az új falvonoid-búzacsíra komplexum nem tartalmaz ízfokozás érdekében hozzáadott cukrot (pl. fruktózt) – ennek használatát az Amerikai Rákszövetség legújabb ajánlásában nem javasolja, mivel az elősegítheti a ráksejtek burjánzását a növekedési faktorok fokozása révén.<sup>60</sup>

A **BÚZACSÍRA-APIGENIN 2. generációs búza csíra kivonatok** rákellenes hatásán kívül enyhíthetik az allergia és asztma tüneteit<sup>61</sup>, ill. megelőzhetik a szív és érrendszeri betegségeket<sup>62</sup>, valamint gyulladásgátló tulajdonsággal is rendelkezhetnek.<sup>63</sup>

**Szakirodalmi Info: [www.flavogenin.hu](http://www.flavogenin.hu) Tel:06/30/3918080**

- <sup>1</sup> Liu, RH.: Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action; In: *J. Nutr.*, 2004,134:3479-3485.
- <sup>2</sup> Liu, RH.: Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals; In: *Am J Clin Nutr.*, 2003,78(suppl):517-20.
- <sup>3</sup> Kushi, LH., et al: American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity; In: *CA Cancer J Clin*, 2006, 56:354-281.
- <sup>4</sup> King, H.G.C.: Phenolic compounds of commercial wheat germ; In: *Journal of food science*; 1962
- <sup>5</sup> Xu, G., et al.: Inhibition of human breast cancer cell line BCap-37 by flavonoid extract of wheat germ in vitro; In: *Wei Sheng Yan Jiu*, 1999, 28(3):151-2.
- <sup>6</sup> Wu, B., et al.: Antioxidation of flavones of wheat germ on mammary tumor of rats; In: *Wei Sheng Yan Jiu*, 2001; 30(4):215-7.
- <sup>7</sup> Birt, DF., et al.: Inhibition of ultraviolet light induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice apigenin, a plant flavonoid; In: *Anticancer Res*; 1997, 17:85-91.
- <sup>8</sup> Wei, H., et al.: Inhibitory effect of apigenin, a plant flavonoid, on epidermal ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice; In: *Cancer Re*;1990, 50:499-502.
- <sup>9</sup> Van Dross, R., et al.: The chemopreventive bioflavonoid apigenin modulates signal transduction pathways in keratinocyte and colon carcinoma cell lines; In: *J Nutr*, 2003, 133: 3800-3804.
- <sup>10</sup> Lindenmeyer, F., et al.: Apigenin acts ont he tumor cell invasion process and regulates protease productio; In: *Nutr Cancer*; 2001, 39:139-147.
- <sup>11</sup> Piantelli, M., et al.: Flavonoids inhibit melanoma lung metastasis by impairing tumor cells endothelium interactions; In: *J Cell Physiol*, 2006, 207:23-29.
- <sup>12</sup> Way, TD., et al.: Apigenin induces apoptosis through proteasomal degradation of HER2/neu in HER2/neu-overexpressing breast camcer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway; In: *J Biol Chem*, 2004,m279:4479-4489.
- <sup>13</sup> Way, TD., et al.: Degradation of HER2/neu by apigenin induces apoptosis through cytochrome c release and caspase-3 activation in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells; In: *FEBS Lett*, 2005, 579: 145-152.
- <sup>14</sup> Zheng, PW., et al.: Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells; In: *Life Sci*, 2005, 76:1367-1379.
- <sup>15</sup> Wang, W., et al.: Cell-cycle arrest at G2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines; In: *Mol Carcinog*, 2000, 28: 102-110.
- <sup>16</sup> Wang, IK., et al.: Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukemia HL-60 cells; In: *Eur J Cancer*, 1999, 35:1517-1525.
- <sup>17</sup> Liu LZ., et al.: Apigenin inhibits expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in human lung cancer cells: implication of chemoprvention of lung cancer; *Mol Pharmacol*, 2005, 68: 635-643.
- <sup>18</sup> Fang, J., et al.: Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways; In: *FASEB J*, 2005, 19: 342-353.
- <sup>19</sup> Zhu, F., et al.: Effect of emodin and apigenin on invasion of human ovarian carcinoma HO-8910PM cells in vitro; In: *Ai Zheng*, 2003, 22: 358-362.
- <sup>20</sup> Gupta, S., et al.: Selective growth-inhibitory, cell.cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate cacinoma cells; In: *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287: 914-920.
- <sup>21</sup> Gupta, S., et al.:Involvement of nuclear factor kappa B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in guman prostate carcinoma cells; In: *Oncogene*, 2002, 21: 3727-3738.
- <sup>22</sup> Morrissey, C., et al.: Apigenin drives the production of reactive oxygen species and initiates a mitochondrial mediated cell death pathway in prostate epithelial cells; In: *Prostate*, 2005, 63: 131-142.
- <sup>23</sup> Shukla, S., et al.: Up-regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 by apigenin leads to growth inhibition and apoptosis of 22Rv1 xenograft in athymic nude mice; In: *FASEB J*, 2005, 19: 2042-2044.
- <sup>24</sup> Shukla, S., et al.: Blockade of (beta)-catenin signalling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice; In: *Cancer Res.*, 2007, 67(14):6925-35.
- <sup>25</sup> Caltagirone, S., et al.: Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential; In: *Int J Cancer*, 2000, 87: 595-600.
- <sup>26</sup> Birt, DF., et al.: Inhibition of ultraviolet light induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice by apigenin, a plant flavonoid; In: *Anticancer Res*, 1997, 17: 85-91.
- <sup>27</sup> Wu, K., et al.: Inhibitory effects of apigenin on the growth of gastric carcinoma SGC-7901 cells; In: *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 4461-4464.
- <sup>28</sup> Jeyabal, PV., et al.: Apigenin inhibits oxidative stress-induced macromolecular damage in N-nitrosodiethylamine (NDEA)- induced hepatocellular carcinogenesis in Wistar albino rats; In: *Mol Cacinog*, 2005, 44: 11-20.
- <sup>29</sup> Yin, F., et al.: Signal pathways involved in apigenin inhibition of growth and induction of apoptosis of human anaplastic thyroid cancer cells (ARO). In: *Anticancer Res.*, 1999, 19: 4297-4303.
- <sup>30</sup> Torkin, R., et al.: Induction of caspase-dependent, p53-mediated apoptosis by apigenin in human neuroblastoma; In: *Mol Cancer Ther*, 2005, 44:11-20.
- <sup>31</sup> Ujiki, MB., et al.: Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest; In: *Molecular Cancer*, 2006, 5:76.

- <sup>32</sup> Van Rijn, J., et al.: Flavonoids as enhancers of x-ray-induced cell damage in hepatoma cells; In: *Clin. Cancer Res.*, 1997, 3:1775-1779.
- <sup>33</sup> Cltagirone, S., et al.: Flavonoids apigenin and quercetin inhibit growth and metastatic potential; In: *Int. J. Cancer*, 2000, 87: 595-600.
- <sup>34</sup> Watanabe, N., et al.: The chemopreventive flavonoid apigenin confers radiosensitizing effect in human tumor cells grown as monolayers and spheroids; In: *J. Radiat. Res.*, 2007, 48:45-50.
- <sup>35</sup> Shukla, S., et al.: Apigenin-induced cell cycle arrest is mediated by modulation of MAPK, PI3K-Akt, and loss of cyclin D1 associated retinoblastoma dephosphorylation in human prostate cancer cells; In: *Cell Cycle.*, 2007, 6(9):1102-14.
- <sup>36</sup> Pl. Takagaki, N., et al.: Apigenin induces cell cycle arrest and p21/WAF1 expression in a p53-independent pathway; In: *Int J Oncol.*, 2005, 26(1):185-9.
- <sup>37</sup> Reiners, JJ. et al.: Suppression of cell cycle progression by flavonoids: dependence on the aryl hydrocarbon receptor; In: *Carcinogenesis*, 1999, 89:1561-1566.
- <sup>38</sup> Fang, J., et al: Apigenin inhibits tumor angiogenesis through decreasing HIF-1 alpha and VEGF expression; In: *Carcinogenesis*, 2007, 28(4):858-64.
- <sup>39</sup> Fang, J., et al.: Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways; In: *FASEB J.*, 2005, 19(3):342-53.
- <sup>40</sup> Vargo, MA., et al.: Apigenin-induced-apoptosis is mediated by the activation of PKCdelta and caspases in leukemia cells; In: *Biochem Pharmacol.*, 2006, 72(6):681-92.
- <sup>41</sup> Way, TD., et al.: Role of HER2/HER3 co-receptor in breast carcinogenesis; In: *Future Oncol.*, 2005, 1(6):841-9.
- <sup>42</sup> Shukla, S., et al.: Up-regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 by apigenin leads to growth inhibition and apoptosis of 22Rv1 xenograft in athymic nude mice; In: *FASEB J*, 2005, 19: 2042-2044.
- <sup>43</sup> Zheng, PW., et al.: Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells; In: *Life Sci*, 2005, 76:1367-1379.
- <sup>44</sup> Czyz, J., et al.: Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells in vitro; In: *Int J Cancer.*, 2005, 114(1):12-8.
- <sup>45</sup> Piantelli, M., et al.: Flavonoids inhibit melanoma lung metastasis by impairing tumor cells endothelium interactions; In: *J Cell Physiol*, 2006, 207:23-29.
- <sup>46</sup> Watanabe, N., et al.: The chemopreventive flavonoid apigenin confers radiosensitizing effect in human tumor cells grown as monolayers and spheroids; In: *J. Radiat. Res.*, 2007, 48:45-50.
- <sup>47</sup> Osada, M., et al.: Apigenin suppresses the expression of VEGF, an important factor for angiogenesis, in endothelial cells via degradation of HIF-1 alpha protein; In: *FEBS Lett*, 2004, 575:59-63.
- <sup>48</sup> Kim, MH.: Flavonoids inhibit VEGF/bFGF-induced angiogenesis in vitro by inhibiting the matrix-degrading proteases; In: *J Cell Biochem*, 2003, 89:529-538.
- <sup>49</sup> Choi, JS., et al.: Flavones mitigate tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule upregulation in cultured human endothelial cells: role of nuclear factor-kappa B; In: *J Nutr*, 2004, 134:1013-1019.
- <sup>50</sup> Yin, F., et al.: Signal pathways involved in apigenin inhibition of growth and induction of apoptosis of human anaplastic thyroid cancer cells (ARO); In: *Anticancer Res*, 1999, 19:4297-4303.
- <sup>51</sup> Gupta, S., et al.: Involvement of nuclear factor kappa B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma cells; In: *Oncogene*, 2002, 21: 3727-3738.
- <sup>52</sup> Menichincheri, M., et al.: Catecholic flavonoids acting as telomerase inhibitors; In: *J Med Chem*, 2004, 47:6466-6475.
- <sup>53</sup> Brusselmans, K., et al.: Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity; In: *J Biol Chem*, 2005, 280: 5636-5645.
- <sup>54</sup> Patel, D., et al.: Apigenin and cancer chemoprevention: Progress, potential and promise (Review); In: *International Journal of Oncology*, 2007, 30:233-245.
- <sup>55</sup> Peterson, J., et al.: Flavonoid intake and breast cancer risk: a case-control study in Greece; In: *Br J Cancer.*, 2003, 89(7):1255-9.
- <sup>56</sup> Fink, BN., et al.: Dietary flavonoid intake and breast cancer risk among women on Long Island; In: *American Journal of Epidemiology*, 2007, 165(5):514-523.
- <sup>57</sup> Bosetti, C., et al.: Flavonoids and the risk of renal cell carcinoma; In: *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2007, 16:98-101.
- <sup>58</sup> Rossi, M., et al.: Flavonoids and colorectal cancer in Italy; In: *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2006, 15(8).
- <sup>59</sup> Bosetti, C., et al.: Flavonoids and breast cancer risk in Italy; In: *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2005, 14:805-808.
- <sup>60</sup> Kushi, LH., et al: American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity; In: *CA Cancer J Clin*, 2006, 56:354-281.
- <sup>61</sup> Yano, S., et al.: The intake of apigenin may alleviate symptoms and even prevent allergic diseases; In: *Journal of Agricultural and food chemistry*, 2006, 54:5203-5207.
- <sup>62</sup> Arts, ICW., et al.: Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies; In: *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(suppl):317-25.
- <sup>63</sup> Tsukada, K., et al.: Cranberry juice and its impact on peri-stomal skin conditions for urostomy patients; In: *Ostomy Wound Manage*, 1994, 40(9):60-8.