



Fundacja leczenia szpiczaka

Klinika Hematologii, UJ CM

Kraków 2010

Resweratrol- od wina do szpiczaka

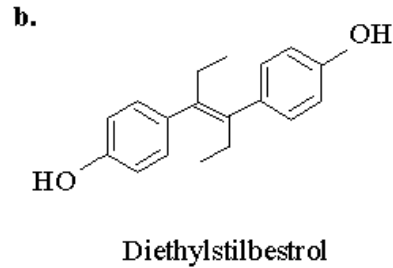
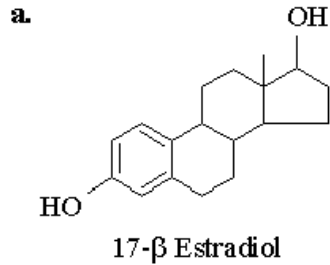


**Zbigniew Janeczko
Justyna Makowska-Wąs**

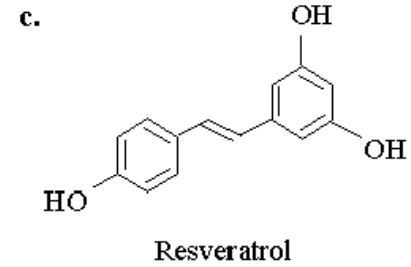
**Katedra Farmakognozji
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum**

FITOESTROGENY

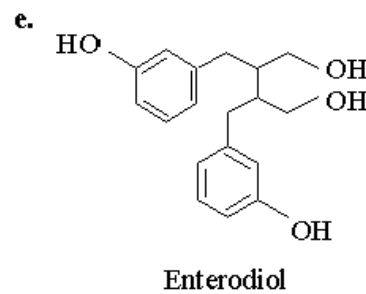
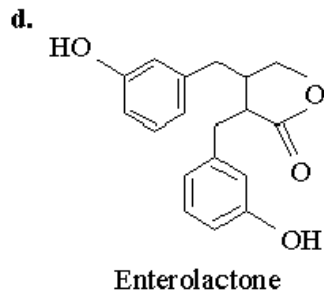
Estrogens



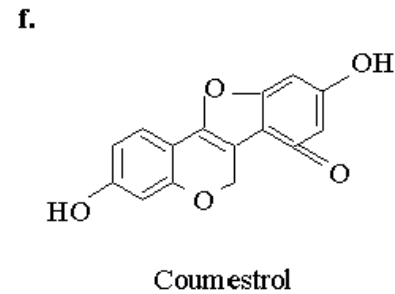
Stilbenes



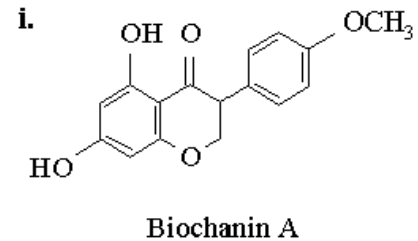
Lignans



Coumestans



Isoflavones



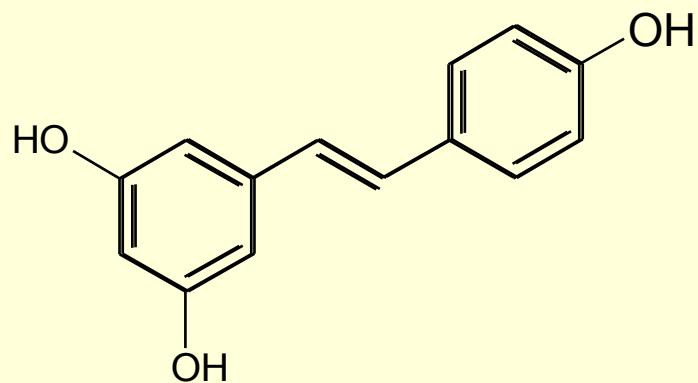
Pigułka długowieczności ???

„...australijski biolog molekularny(...)
David Sinclair o jedną trzecią przedłużył
życie robakom, drożdżom, muszkom
owocowym i myszom. Najbardziej
zdumiewa, że wykorzystał do tego
jedynie pigułkę zawierającą r e s w e r a
t r o l, znaną od dawna substancję
przeciwutleniającą, znajdującą się
głównie w owocach jagodowych,
orzechach i czerwonym winie...”

Wprost, styczeń 2007

Resweratrol

chemizm



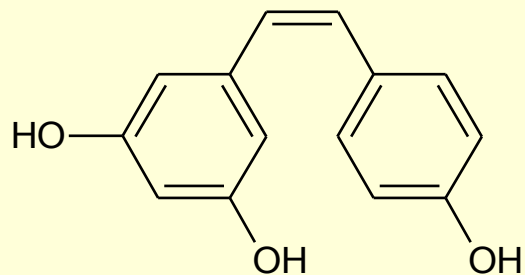
trans-resweratrol

- **trans-3,5,4'-trihydroksystilben**
- m. mol. 228,25 g/mol
- izomeria cis- trans-
- fluorescencja w UV (izomer trans)

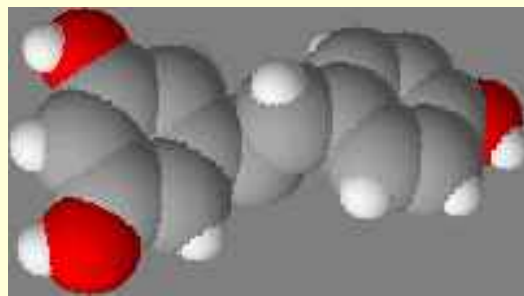
• biosynteza zbliżona do związków flawonoidowych

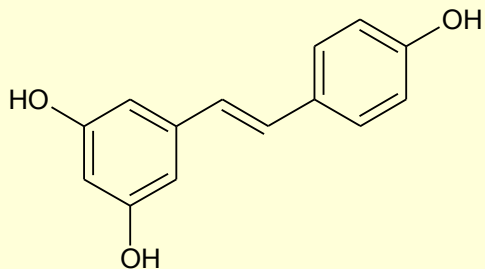
• izolacja w 1940r. z *Veratrum grandiflorum*

(Takaoka M. *J Chem Soc Jap* 1939;60:1090)



cis-resweratrol





Resweratrol

związki pochodne

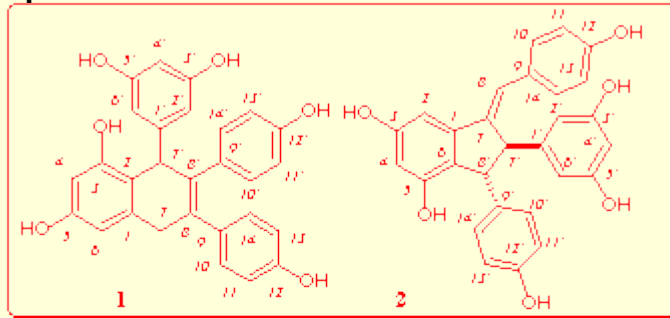
- glikozydy: **piceid** (glukozyd resweratrolu)
- oligomery: **winiferyny α , β , γ , δ , ϵ**
- pochodne metylowane, prenylowane
- estry kwasów nieorganicznych i fenolowych

→ inne stilbeny o wyraźnej aktywności farmakologicznej

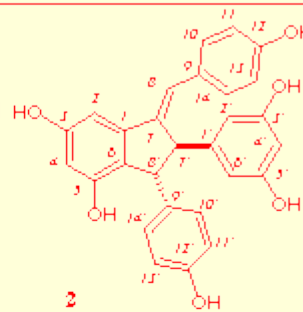
- rapontygenina, rapontycyna
- piceatannol
- pterostilben
- kombretastatyny

OLIGOSTILBENY

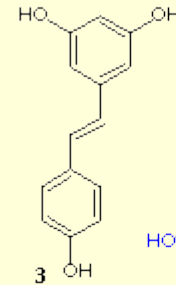
cyphostemmin A
1



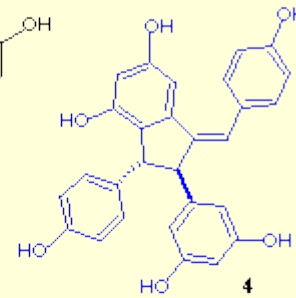
cyphostemmin B **2**



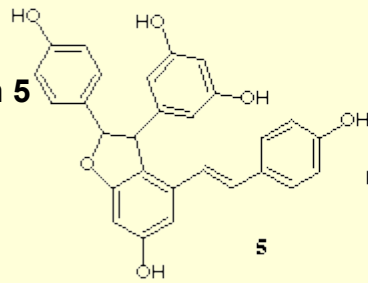
resveratrol **3**



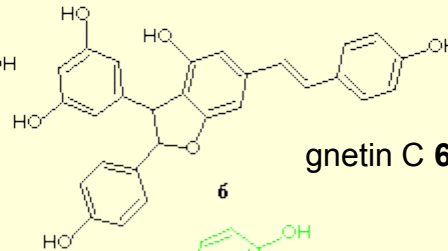
parthenocissin A **4**



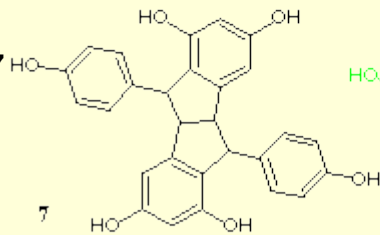
viniferin **5**



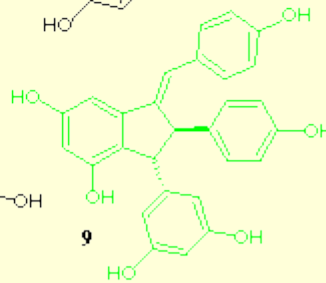
gnetin C **6**



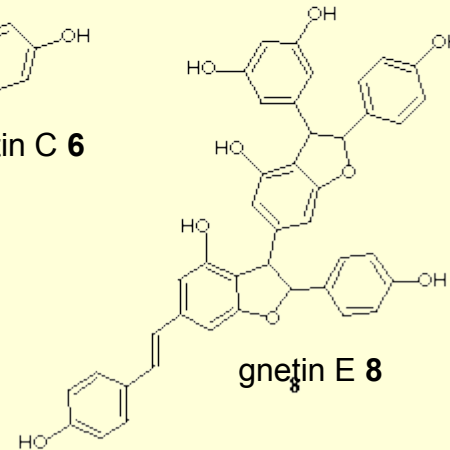
pallidol **7**

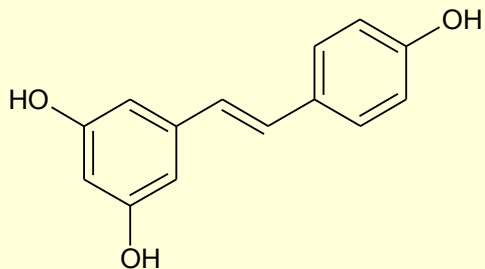


ampelopsin D **9**



gneřin E **8**





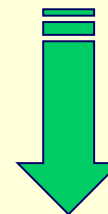
Resweratrol

metody analityczne

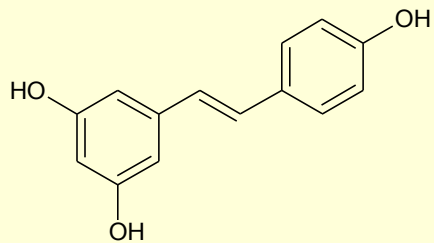
- wielkość cząsteczki – mała masa molowa
- charakter chemiczny – słabo kwaśny
- rozpuszczalność :
dobrze (metanol, etanol, DMSO)
słabo (woda 0.02g/L)
- struktura wielopierścieniowa



łatwość analizy



TLC chromatografia żelowa
CE elektroforeza kapilarna
GC chromatografia gazowa
HPLC wysokosprawna chromatografia
cieczowa



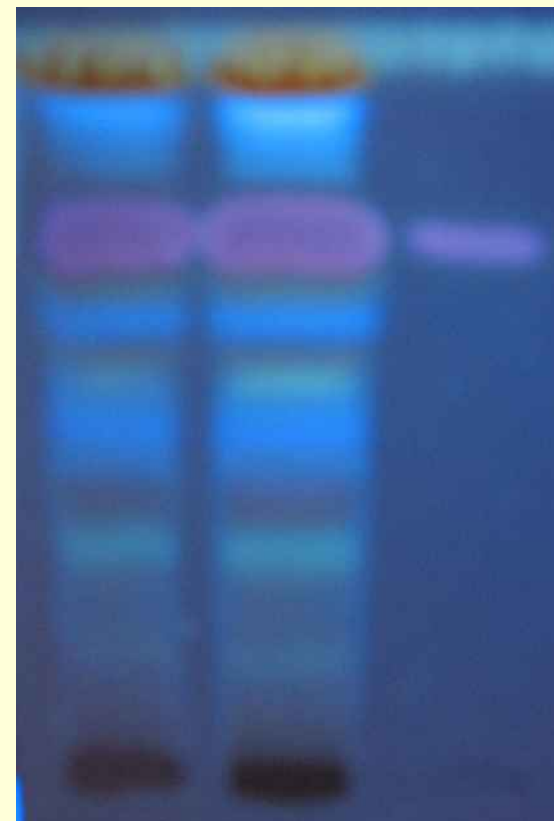
Chromatografia cienkowarstwowa ekstraktu metanolowego z kory świerka



S.D.



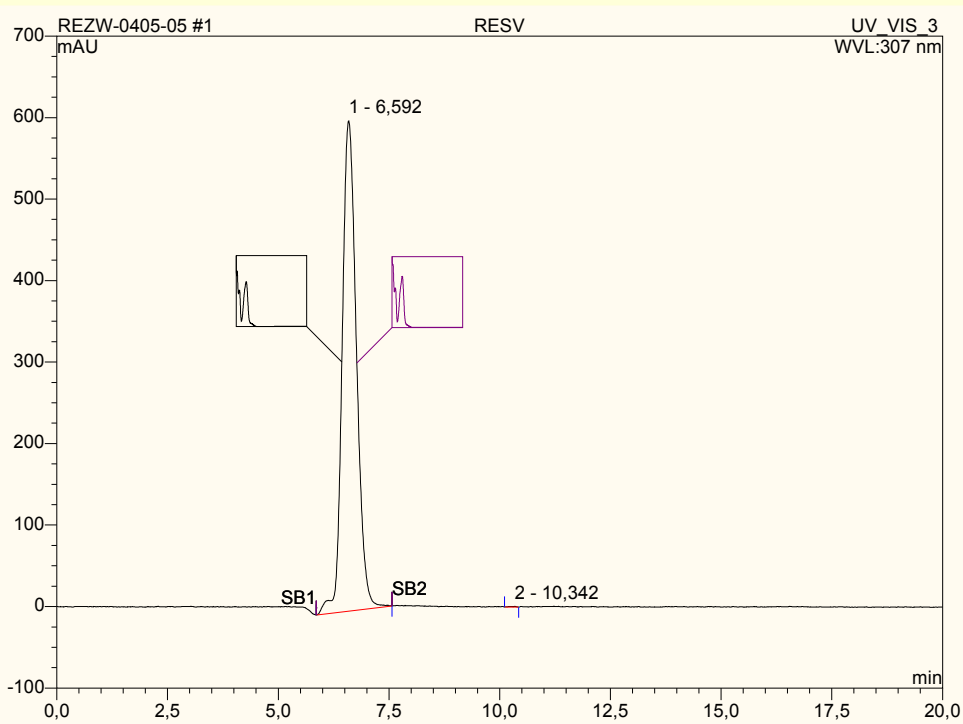
UV 365 nm



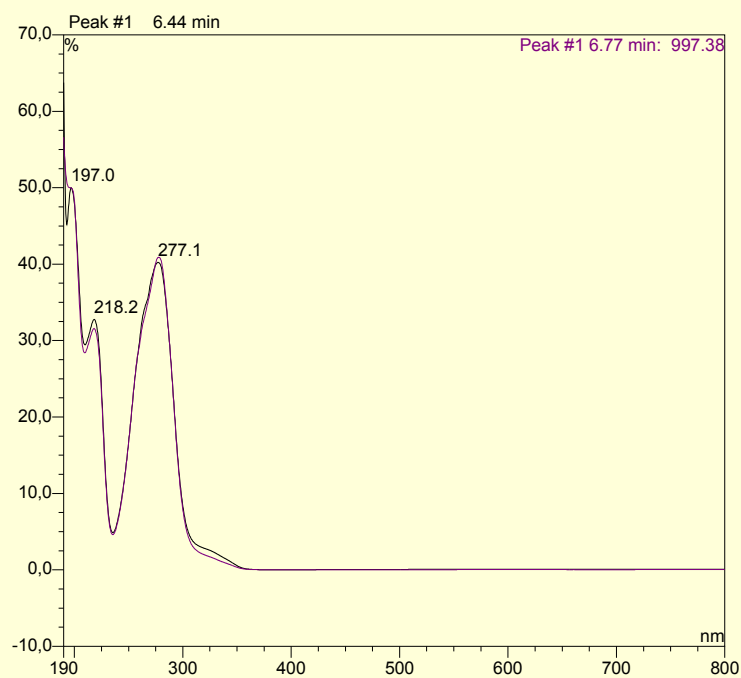
UV 365 nm

Chromatogram po wywołaniu kwasem siarkowym

Analiza HPLC resweratrolu

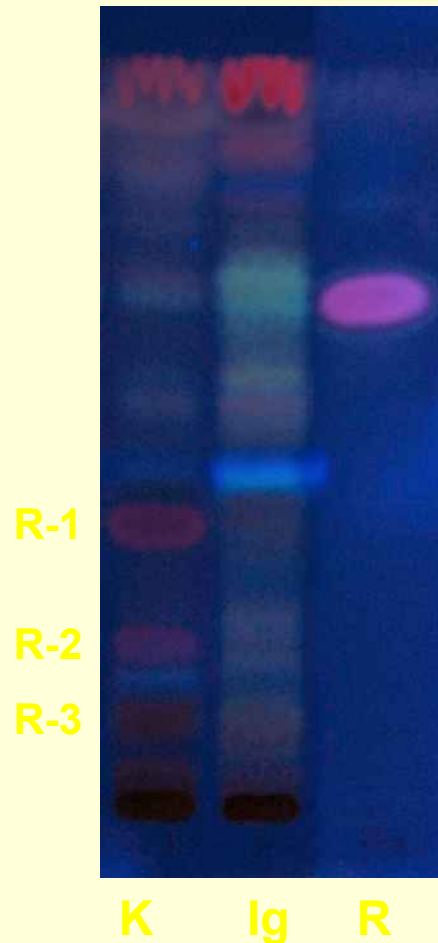
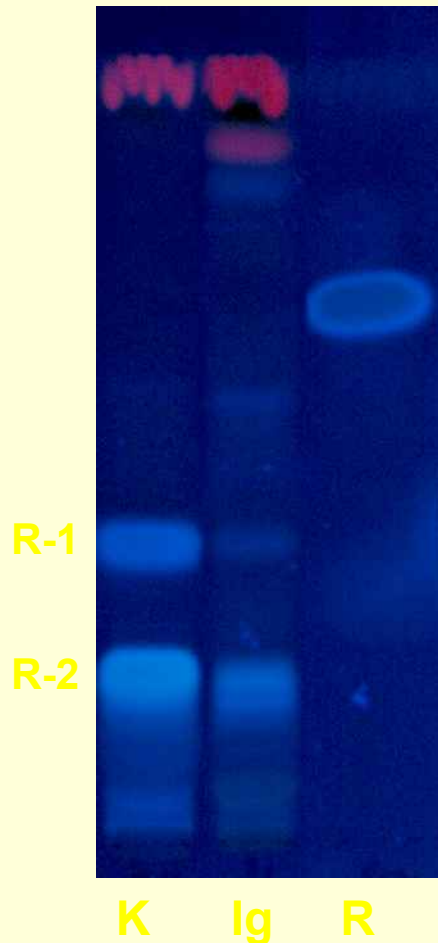


Chromatogram HPLC resw.



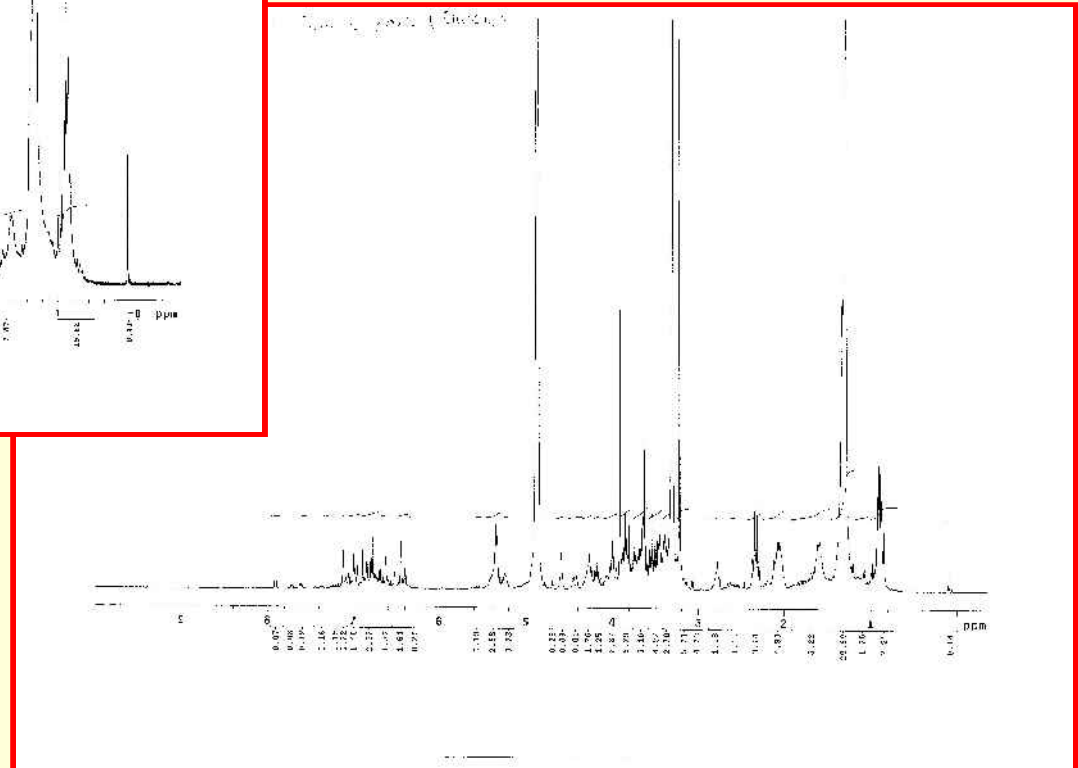
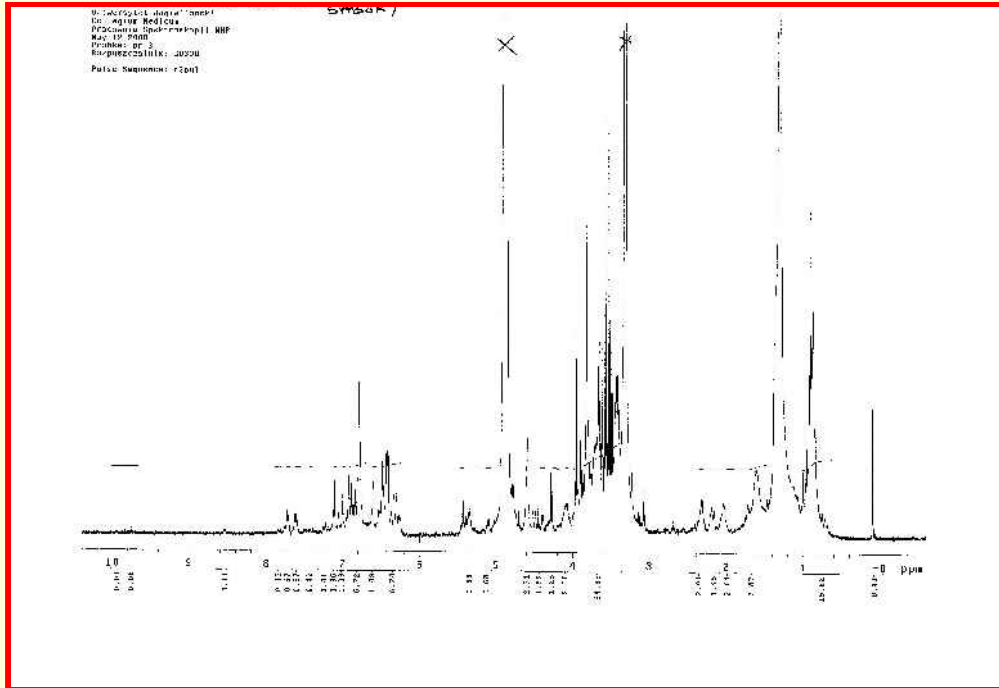
Widmo UV resw.

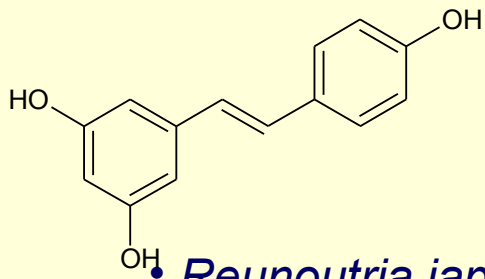
Analiza TLC ekstraktu metanolowego z igieł i kory świerka



- Płytki Silica-G
- Faza ruchoma: chloroform-metanol-woda (23:8:1)
- Detekcja: 25% metanolowy r-r stęż.kw. siarkowego, ogrzanie w temp. 200 °C
- Chromatogram obserwowany w świetle UV 365 nm
- el

Związki R-2 i R-3



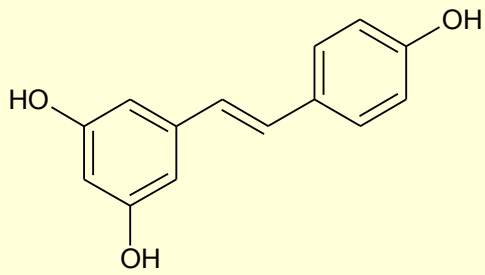


Resweratrol

źródła naturalne

- *Reunoutria japonica (Polygonum cuspidatum)* – Rdestowiec (Rdest) japoński
- *Polygonum multiflorum* - Rdest wielokwiatowy
- *Vitis vinifera* – Winorośl właściwa
- *Arachis hypogea* – Orzech ziemny
- *Picea sp.* – Świerk,
- *Vaccinium sp.* – Borówka czernica, amerykańska, *Oxycoccus sp.* – Żurawina
- *Morus sp.*, *Gnetum sp.*, *Artocarpus sp.*





Resweratrol

źródła w diecie

Vitis vinifera – Winorośl właściwa



winogrona : ~20 mg/kg
 soki : ~0,5 mg/l
 czerwone wino : ~5 mg/l

Arachis hypogea – Orzech ziemny

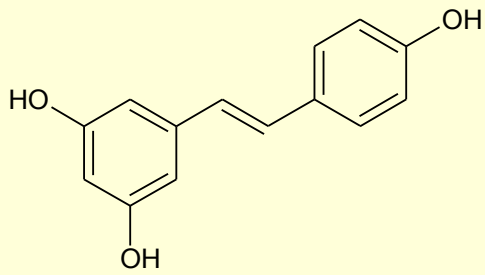


orzechy : 0,2 – 1,79 µg/g
 masło : 0,14 – 0,75 µg/g

Vaccinium sp. – Borówka
Oxycoccus sp. - Żurawina

Morus sp. – Morwa





Resweratrol suplementy

Reunoutria japonica – Rdestowiec japoński



Vitis vinifera – Winorośl właściwa



Międzynarodowa konferencja

Rola i znaczenie ektomikoryz dla optymalnego wzrostu i rozwoju drzew leśnych
-10 lat realizacji programu wdrożenia polskiej technologii mikoryzacji
sadzonek drzew leśnych w Lasach Państwowych

Prof. dr hab. Janusz Sabor (1),
Prof. dr hab. Zbigniew Janeczko (2)

**Prof. dr hab. Janusz Sabor (1),
Prof. dr hab. Zbigniew Janeczko (2)**

(1) Katedra Nasiennictwa, Szkółkarstwa i selekcji Drzew Leśnych UR w Krakowie,
(2) Katedra Farmakognozji Collegium Medium UJ w Krakowie

**Ocena metabolizmu związków fenolowych
u sadzonek mikoryzowanych i niemikoryzowanych
świerka pospolitego pochodzeń istebniańskich**



Jaszowiec – Rudy Raciborskie

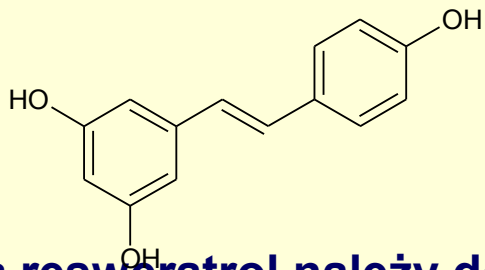
23-25, czerwca 2008 roku



Związki fenolowe: w roślinach odgrywają ważną rolę fizjologiczną, zarówno w procesach metabolicznych jak również przy ocenie odporności roślin na choroby spowodowane mikroorganizmami, grzybami i owadami. Wykorzystywane są także w badaniach genetycznych i fitopatologicznych (Hanower i Wilkinson 1970, Lundertadt J. 1976, Sabor 1998).

Zadania:

- określają stan odporności roślin na działalność in. grzybów, mikroorganizmów i owadów Są bioindykatorami, określającymi wpływ stresów na procesy fizjologiczne w reakcjach obronnych i degradacyjnych. formują mechanizmy ochronne budujące z lignifikowane tkanki oddzielające tkanki zdrowe od chorych (Giertych, Werner 1996)
- uczestniczą w odpowiedzi roślin na działanie związków toksycznych (Giertych, Karolewski 1994).
- odgrywają istotną rolę w taksonomii m.in. świerka (Hanower i Wilkinson (1970)



Resweratrol

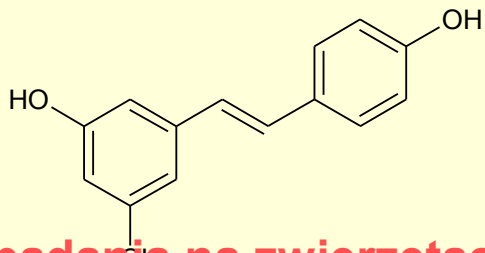
aktywność biologiczna

- resweratrol należy do fitoaleksyn przeciwgrzybiczych
 - związków chroniących przed atakiem patogenów grzybowych bądź produkowanych w razie zakażenia
- enzym syntaza resweratrolu regulowana jest przez elicytory i czynniki obrony roślin
- produkcja indukowana jest także przez stres, zranienie lub promieniowanie UV
- resweratrol i jego pochodne syntezowane są w owocach i liściach *Vitis vinifera* podczas infekcji grzybami:
Botrytis cinerea, *Plasmopara viticola*, *Uncinola necator*



szara pleśń

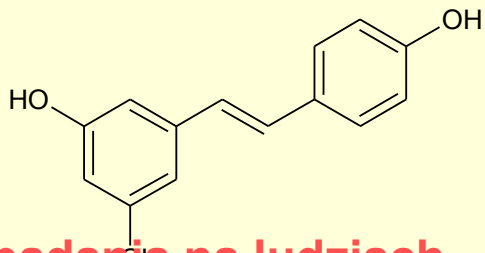




Farmakokinetyka resweratrolu

badania na zwierzętach – szczury

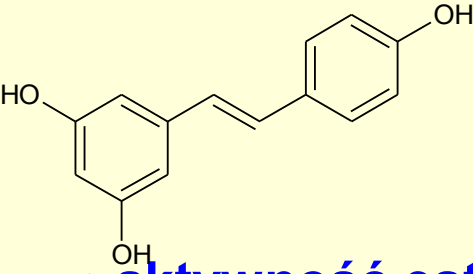
- **szybkie wchłanianie,**
dawka 2 mg/kg, po 15 minutach $C_{\max} = 0.175$ mg/l
- **podczas transportu przez ścianę jelita (izolowany fragment)**
glukuronidacja aglikonu – 96.5 % ilości zaabsorbowanej
- **przez fragment jelita przechodzi ok. 6-20.5 % dostępnej ilości resweratrolu**
- **glukuronidacja i sprzężanie z kwasem siarkowym w wątrobie**
- **metabolity: monoglukuronidy, mono-, di-, trisiarczany trans-resweratrolu, wolny aglikon**
- **krążenie wątrobowo-jelitowe koniugatów, skok stężenia resweratrolu we krwi w 4-8 godziny od podania (i.v. 15 mg/kg, p.o. 50 mg/kg)**
- **glikozydy mogą być rozkładane przez glukozydazy bakteryjne, uwolniony aglikon po wchłonięciu wchodzi do krążenia wątrobowo-jelitowego**
- **wydalanie metabolitów z moczem i kałem**



Farmakokinetyka resweratrolu

badania na ludziach – zdrowi ochotnicy

- po podaniu doustnym znakowanego ^{14}C -resweratrolu w dawce 25 mg, po 1 h $C_{\text{max}} = 491 \text{ ng/ml}$, po 6 h drugi pik ($C=290 \text{ ng/ml}$)
- wchłanianie w jelicie cienkim – dyfuzja bierna lub udział SGLT-1 (glukozyd)
*możliwy udział MRP2 w wyrzucie resweratrolu i piceidu z komórek jelita
- glukuronidacja i sprzężanie z kwasem siarkowym w jelicie i wątrobie
UGT1A1, także UGT1A6, UGT1A9 i CYP1B1(do piceatannolu)
- metabolity: 3-O- i 4'-O-glukuronidy, 3-siarczan trans-resweratrolu
- glikozydy mogą być rozkładane przez enzymy bakteryjne, uwalniając aglikon
- zmetabolizowany resweratrol wydalany przez nerki oraz z kałem

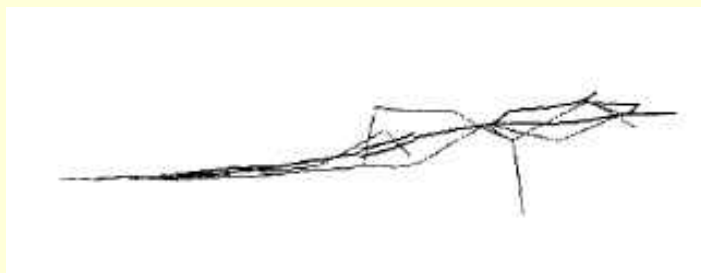


Resweratrol

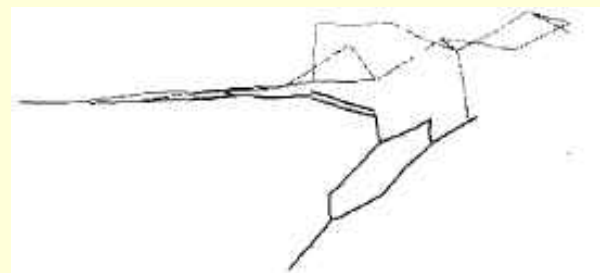
kierunki działania

→ **aktywność estrogenowa – fitoestrogen**

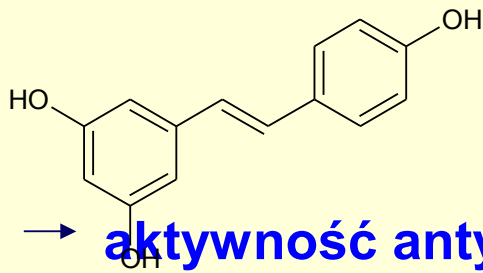
- EC_{50} dla stymulacji estrogenowej na poziomie 3-10-20 μM , w zależności od przeprowadzonego testu
- resweratrol działa jako agonista receptorów $ER\beta$ i antagonistę $ER\alpha$, z bardzo słabym działaniem agonistycznym wobec $ER\alpha$
- wyciągi z czerwonego wina zawierające resweratrol wykazują selektywną aktywność wobec receptorów $ER\beta$
- inne stilbeny o aktywności estrogenowej: rapontycyna, piceatannol



estradiol (szary) i (E)-resweratrol (czarny)



estradiol (szary) i (Z)-resweratrol (czarny)

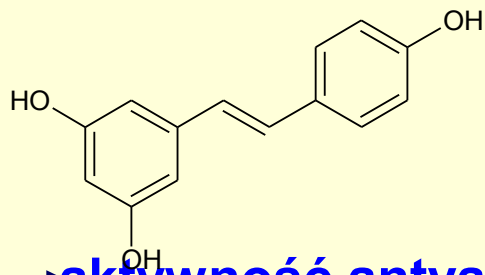


Resweratrol

kierunki działania

→ **aktywność antyoksydacyjna**

- hamowanie peroksydacji lipidów katalizowanej żelazem, ale także promocja redukcji Fe(III), co sugeruje działanie prooksydacyjne
reakcja Fentona: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$
- hamowanie oksydacji LDL katalizowanej jonami miedzi
- neutralizacja wolnych rodników oraz możliwość chelatowania jonów miedzi Cu
- działanie antyoksydacyjne na etapie inicjacji i progresji
– silnie hamuje peroksydację wywołaną promieniowaniem UV
- resweratrol skuteczny w zapobieganiu oksydatywnym uszkodzeniom DNA indukowanym w nerkach KBrO₃
- wyciągi z czerwonego wina działają przeciwutleniająco
całkowita zawartość polifenoli silnie koreluje z aktywnością antyoksydacyjną oraz wazodylatacyjną
- piceatannol jest jednym z najsilniej działających naturalnych stilbenów

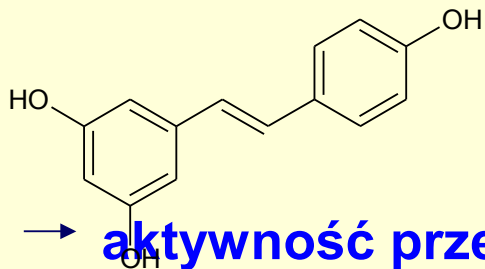


Resweratrol

kierunki działania

→ **aktywność antyagregacyjna**

- unieczynnia wolne rodniki w płytkach krwi
- resweratrol działa jako inhibitor PAF
- hamowanie agregacji płytek wywołanej kolagenem, ADP, trombiną, katepsyną G
- hamowanie adhezji płytek do kolagenu i fibrynogenu
- hamowanie aktywności COX-1, co prowadzi do zahamowania syntezy tromboksanu A₂
- hamowanie tworzenia produktów działania lipooksygenazy i tromboksanu Tx_{B2}



Resweratrol

kierunki działania

→ **aktywność przeciwzapalna**

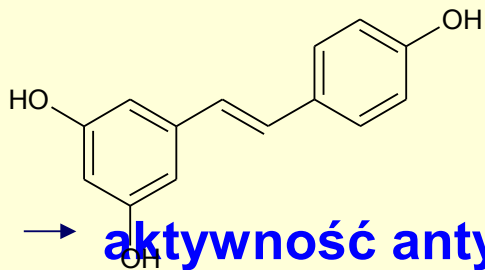
- hamowanie aktywności COX-1 (ED50=15μM)
- hamowanie aktywności peroksydazy (ED50=3.7μM)
- hamowanie czynnika NF-κB
- hamowanie pobudzania indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS),
ale nie wprost aktywności enzymu
- hamowanie produkcji tlenku azotu wywołanej lipopolisacharydem

W teście stanu zapalnego wywołanego karageniną, resweratrol silnie hamował obrzęk łapy szczura w czasie ostrej (3-7h) jak i przewlekłej fazy zapalenia (24-144h). Aktywność była wyższa niż fenylobutazonu, a porównywalna z indometacyną.

Jang M. i wsp. Science 1997;275:2

Kageura T. i wsp. Bioorg Med Chem 2001;9:1

Donnelly L.E. i wsp. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;287:



Resweratrol

kierunki działania

→ aktywność antylipemiczna

- badania na zwierzętach (szczury)
- hamowanie syntezy endogennych triglicerydów (TG)
- hamowanie odkładania TG i cholesterolu w wątrobie u zwierząt karmionych mieszaniną oleju, cholesterolu i kwasu cholowego

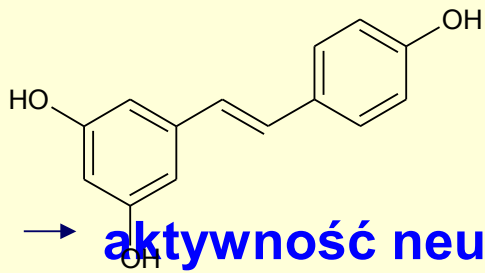
Arichi H. i wsp. Chem Pharm Bull 1982;30:1

Kimura Y. i wsp. Planta Med. 1983 Sep;49

→ aktywność przeciwwirusowa

- skuteczność przeciwwirusowa wobec wirusa opryszczki HSV-1 i HSV-2 hamowanie replikacji wirusa we wczesnej fazie zakażenia, aplikacja kremu (12.5 i 25 %) na skórę myszy – zahamowanie zmian porównywalne do acyklowiru

Docherty J.J. i wsp. Antiviral Res 1999;43:

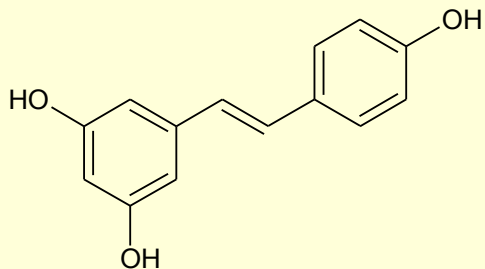


Resweratrol

kierunki działania

aktywność neuroprotekcyjna

- badania wpływu na poziom β -amyloidu w chorobie Alzheimera
resweratrol aktywny wobec trzech głównych peptydów:
Ab25-35, Ab1-40 i najważniejszego Ab1-42
- działanie antyoksydacyjne, modyfikacja sygnalizacji wewnątrzkomórkowej
- stymulacja fosforylacji PKC, dodatkowo odwraca hamowanie fosforylacji kinaz,
jaki wywołują peptydy β -amyloidowe
maksymalny efekt dla stężenia 25 mM resweratrolu
- zmniejszanie poziomu wydzielanego i wewnątrzkomórkowego β -amyloidu,
produkowanego przez różne linie komórkowe, w których ma miejsce
ekspresja białka prekursora β -amyloidu APP695
resweratrol w stężeniu 20-40 μ M
- brak wpływu na syntezę amyloidu,
resweratrol, poprzez proteasom, przyczynia się do wewnątrzkomórkowej
degradacji tego związku



Resweratrol

chemoprewencja

inicjacja

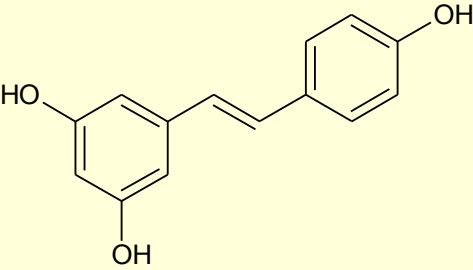
- hamowanie powstawania wolnych rodników
- aktywność antymutagenna
- indukcja enzymów II fazy – reduktazy chinonowej

promocja

- hamowanie COX-1
- hamowanie aktywności hydroperoksydazy

progresja

- indukcja różnicowania się komórek
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej



Resweratrol

chemoprewencja

inicjacja

- hamowanie powstawania wolnych rodników ($ED_{50} = 27 \mu\text{M}$) w komórkach HL-60 pod wpływem TPA (octan 12-O-tetradekanoiloforbolu)
- aktywność antymutagenna ($ED_{50} = 4 \mu\text{M}$)
- indukcja enzymów II fazy – reduktazy chinonowej w kulturach komórek ludzkiego raka wątroby (Hepa 1c1c7) ($EC_{50} = 21 \mu\text{M}$)

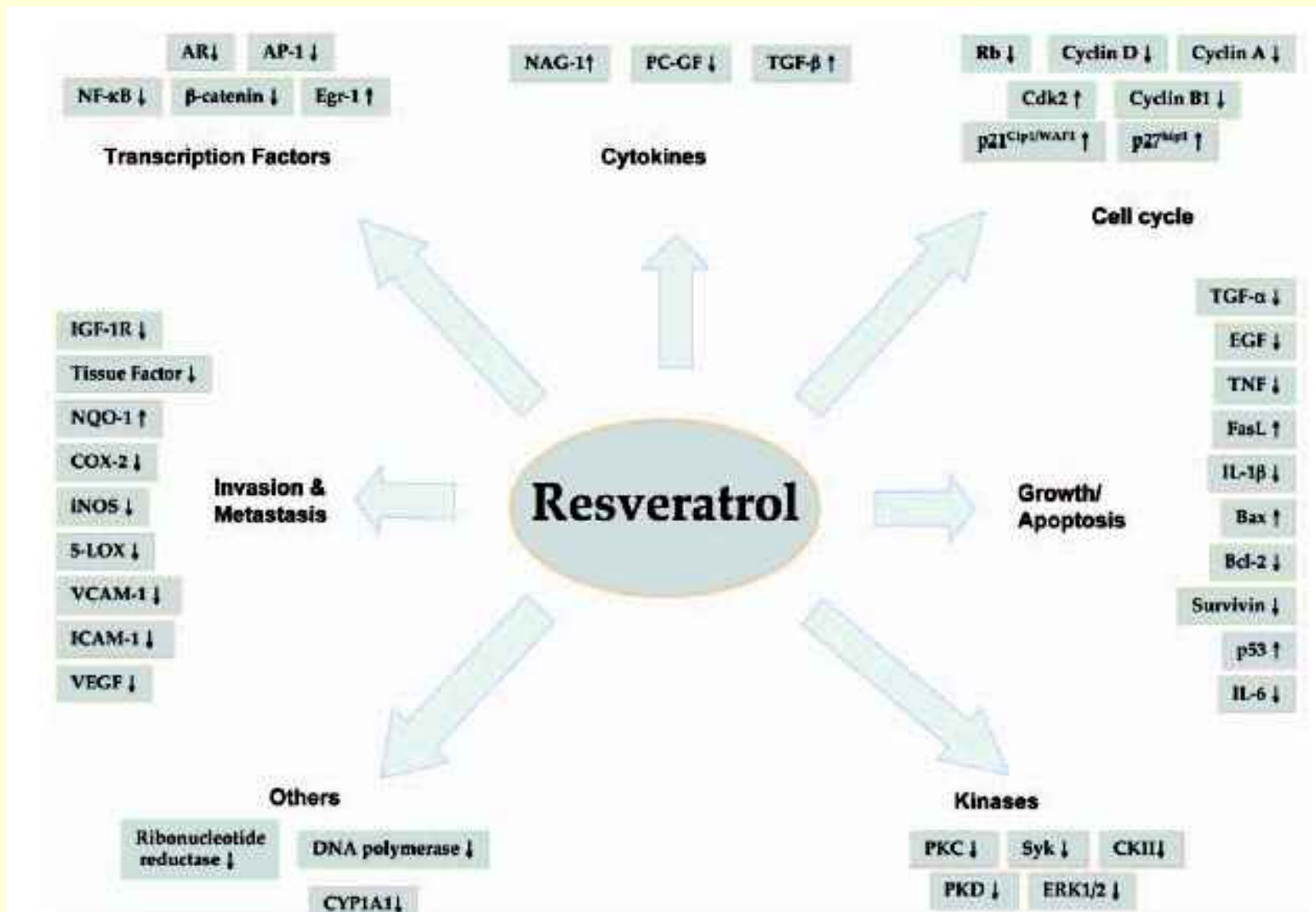
promocja

- hamowanie COX-1 ($ED_{50} = 15 \mu\text{M}$)
- hamowanie aktywności hydroperoksydazy COX-1 ($ED_{50} = 3.7 \mu\text{M}$) i COX-2 ($ED_{50} = 85 \mu\text{M}$)

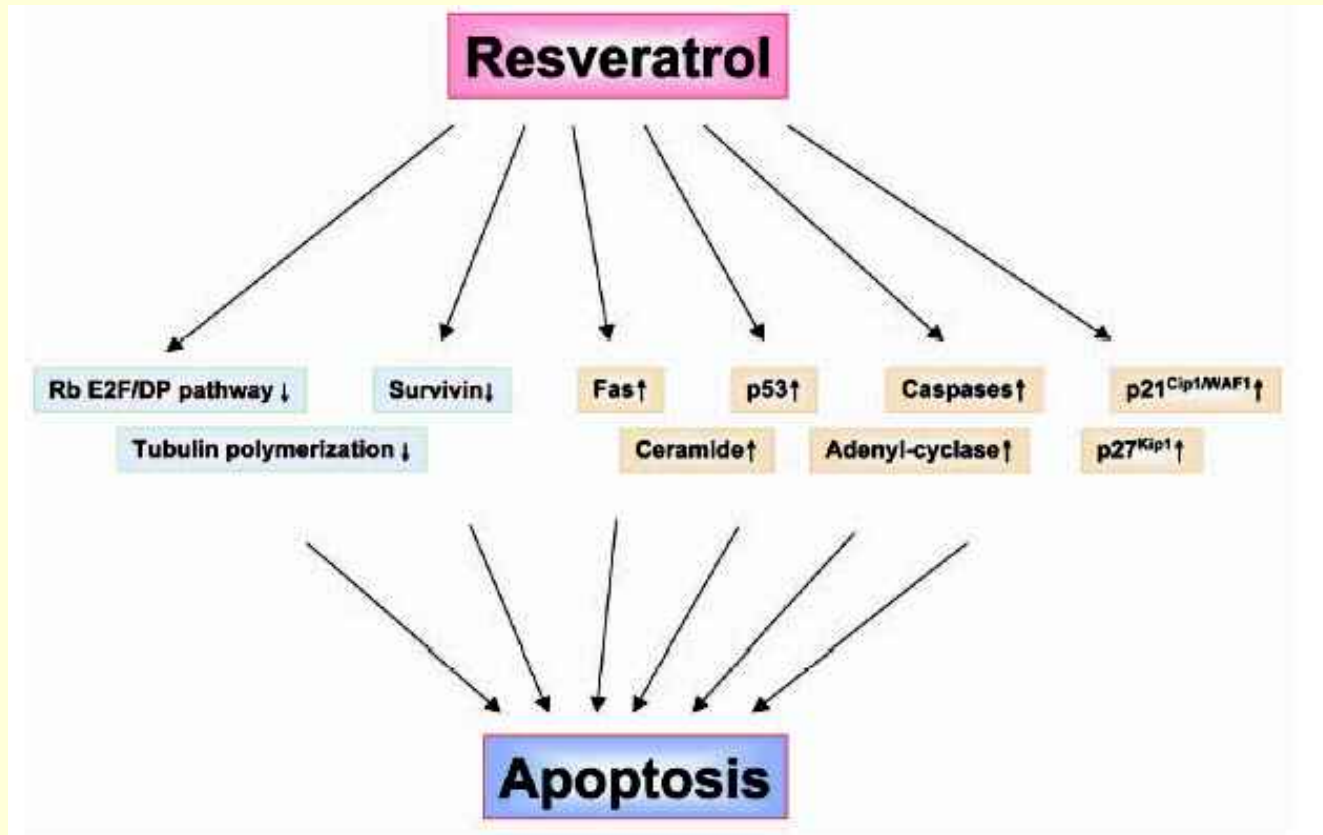
progresja

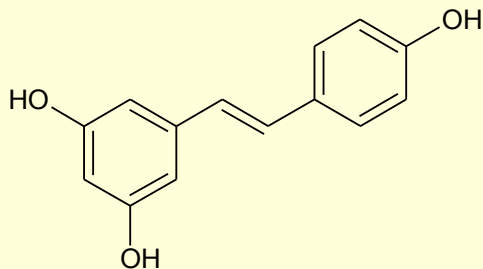
- indukcja różnicowania się komórek białaczki promielocytowej HL-60
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej

Cele molekulare dla resweratrolu



Wpływ resweratrolu na białka sygnalizacyjne biorące udział w procesie apoptozy





Resweratrol

kierunki działania

Mechanizm	system doświadczalny	skuteczne stężenia (µM) EC ₅₀ , IC ₅₀
Zahamowanie wzrostu	różne linie komórkowe	~5-10
Indukcja apoptozy	komórki białaczki	32-100
Indukcja apoptozy zależnej od p-53	komórki nowotworu jelita grubego	100
Agonizm wobec receptorów estrogenowych	komórki sutka	10-25
Aktywność antyestrogenowa	komórki sutka	0.1-1
Inhibicja produkcji rodników tlenowych	makrofagi	~30
Hamowanie enzymów cytochromu P450: CYP1A1, CYP1B1, CYP3A4	kom. wątroby, mikrosomy, rekombinowane enzymy	1-20
Aktywacja p53	mysie komórki epidermalne	20
Aktywacja kinaz c-jun	mysie komórki epidermalne	20
Wzrost poziomu cyklin A, B1 oraz cdk1 i 2	komórki nowotworu jelita grubego	30
Zahamowanie aktywności kinazy proteinowej C	komórki żołądka	50
Zmniejszenie aktywności kinazy proteinowej D	fibroblasty	>100
Inhibicja aktywacji NF-κB	monocyty, makrofagi	30
Inhibicja aktywacji NF-κB i AP-1	komórki epitelium, limfocyty	5

BADANIE AKTYWNOŚCI CYTOTOKSYCZNEJ RESWERATROLU



**Komórki nowotworowe - czerniak mysi (Melanoma B16)
- czerniak ludzki (Melanoma HTB-140)**

**Pożywka DMEM (Dulbecco`s Modified Minimum Eagle`s
Medium 1959)**

**Inkubator z atmosferą CO₂, płytki 24-dołkowe, zakres stężeń
2-15µg/ml**

**Kontrola : - zawiesina komórek bez dodatku substancji,
kontrola samego rozpuszczalnika w zawiesinie komórek, 24-
godzinna inkubacja, wybarwianie błękitem trypanu –
barwienie martwych komórek.**

**Wyniki: Czerniak mysi – po 24-godzinnej inkubacji – 50%
martwych komórek przy stęż 4 µg/ml, 100% śmiertelności przy
stęż. 10µg/ml (kolchicina ED50 - 1.5µg/ml)**

**Czerniak ludzki – po 24-godzinnej inkubacji przy
stężeniu 60µg/ml – 50% martwych komórek**

Polska Grupa Szpiczakowa - Lublin 2008

Preparat : Velcade

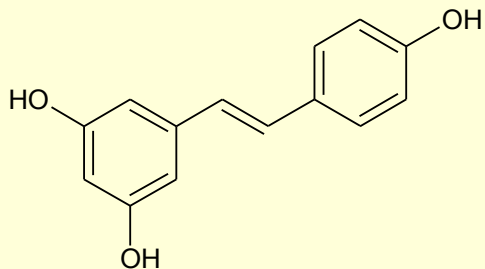
„O przełomach w medycynie należy mówić z dużą ostrożnością i rezerwą. Można bowiem wzbudzić wielkie nadzieje, które, niestety, z czasem przynoszą wielkie rozczarowanie”. (MEDICUS)

**Prof. dr hab. med. Aleksander Skotnicki
Kierownik Kliniki Hematologii
Collegium Medicum UJ
w Krakowie, wiceprezes Polskiej Grupy
Szpiczakowej**

CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA

KLINIKA HEMATOLOGII UJCM W KRAKOWIE

**„Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka ma za zadanie wybudowanie, wyposażenie, zorganizowanie oraz finansowanie ośrodka diagnostyczno – leczniczego, gdzie pacjenci z tym schorzeniem znajdą wielospecjalistyczną pomoc oraz będą optymalnie leczeni, zgodnie z aktualnym stanem światowej wiedzy medycznej i obowiązujących standardów”
„Panacea 2009”**



Resweratrol

a szpiczak

Resweratrol hamuje angiogenezę szpiczka mnogiego (RPMI 8226) poprzez regulację ekspresji i sekrecji VEGF, bFGF, MMP-2 i MMP-9

linia RPMI 8226, stężenia resweratrolu 6.25 – 50.0 $\mu\text{mol/l}$, inkubacja 12 – 72 h

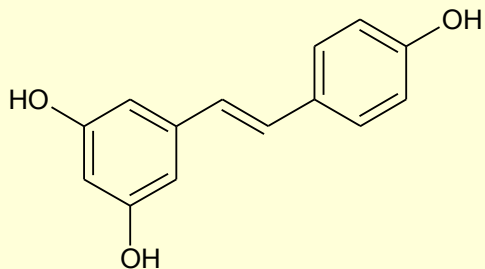
Hu Y. i wsp. Chin Med. J 2007;120:1672

Resveratrol as a novel agent for treatment of multiple myeloma with matrix metalloproteinase inhibitory activity

Ch.Y Sun and cow. Acta Pharmacol. Sinica 2006, 27,1447

Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor- κB -regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells

Bhardwaj A. and cow. Blood 2007, 109, 6



Resweratrol

toksyczność

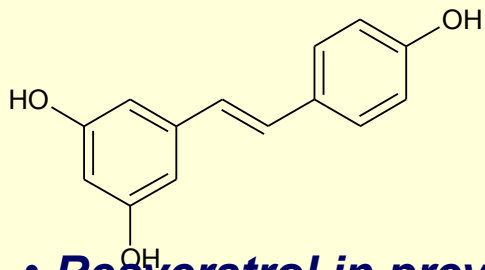
- szczury, resweratrol doustnie, dawka 20 mg/kg/dzień m.c. przez 28 dni

praktycznie brak toksyczności – łagodne zmiany w poziomie enzymów wątrobowych: poziom AST podniesiony, ALT bez zmian

- szczury, resweratrol przez 4 tygodnie w dawce 3000 mg/kg/dzień

nefrotoksyczność u zwierząt :

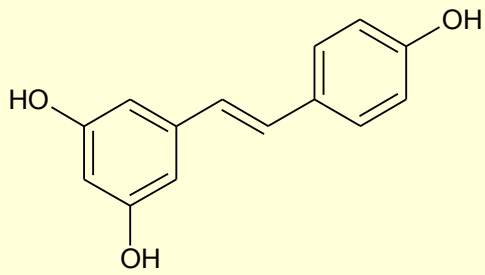
podwyższony poziom mocznika i kreatyniny,
zwiększona masa nerek oraz zwiększona częstość
i nasilenie histopatologicznych zmian w nerkach



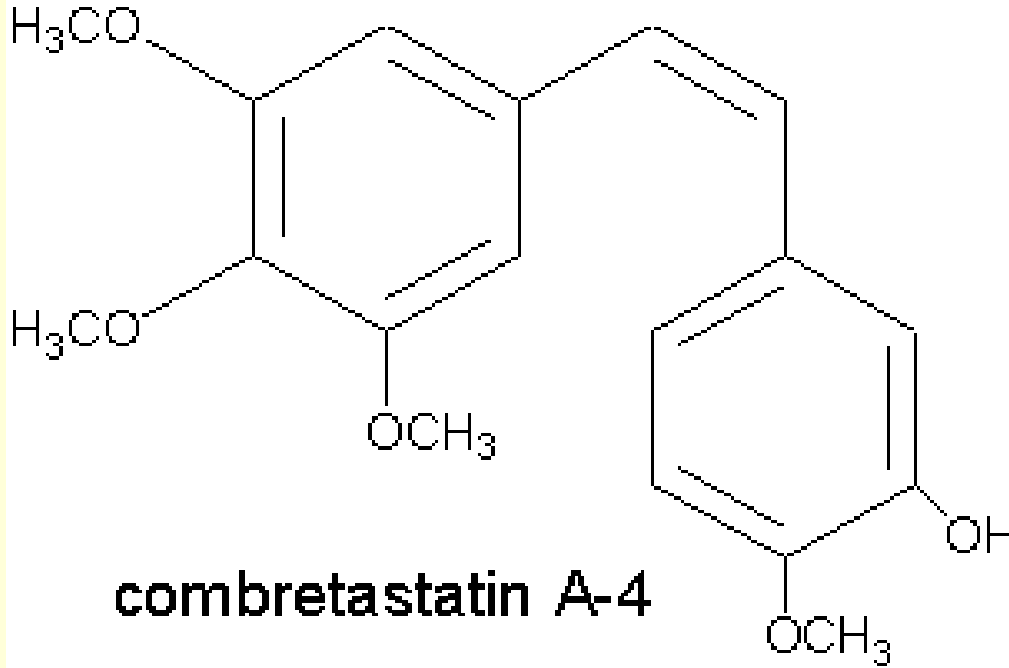
Resveratrol

badania kliniczne

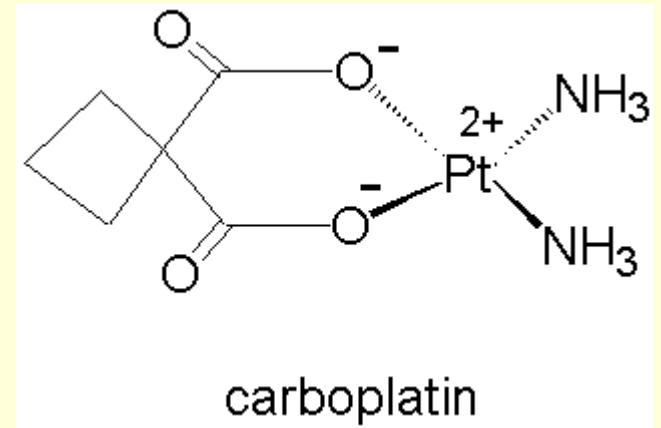
- **Resveratrol in preventing cancer in healthy participants**
Phase I Single-Dose safety and pharmacokinetics clinical study of resveratrol
- **Resveratrol for patients with colon cancer**
VII 2005 – XII 2008
- **Resveratrol in treating patients with colorectal cancer that can be removed by Surgery. Phase I repeat-dose study of resveratrol in colorectal cancer patients: tolerability, target issue levels and pharmacodynamics**
XII 2006 – ...
- **Dietary intervention in stage III/IV follicular lymphoma.**
Impact on markers of cell proliferation, apoptosis, host immune cell infiltrate and oxidative stress
IV 2007 – XII 2009
- **Phase I biomarker study of dietary grape-derived low dose resveratrol for colon cancer prevention**
I 2008 – I 2010



Kombretastatyna A-4



Cisplatyna, Winblastyna,
naświetlania



Combretum caffrum (Combretaceae) – "bush willow"

1970 southern Africa

Prof. Pettit – zw. Rozp. w wodzie po podstawieniu wodoru resztą fosforanową

Fosforan kombrestatyny A-4

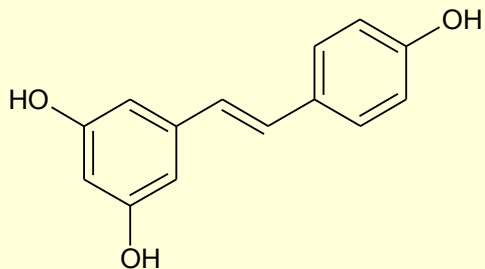
badania kliniczne

inhibicja angiogenezy

- *Safety and effectiveness of combretastatin A-4 phosphate combined with chemotherapy in advanced solid tumors (phase II)*
- *Induction Chemotherapy Using Doxorubicin and Cisplatin Followed by Combretastatin A4 Phosphate and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Regionally Advanced Anaplastic Thyroid Cancer (phase II)*
- *Combretastatin A4 Phosphate in Treating Patients With Advanced Anaplastic Thyroid Cancer (phase II)*
- *Safety Study of Increasing Doses of Combretastatin in Combination With Bevacizumab (Avastin) in Patients With Advanced Solid Tumors (phase I)*
- **A Phase I Pharmacokinetic Study of Single Dose Intravenous CA4P in Patients With Advanced Cancer**
- **Phase I trial to study the effectiveness of combretastatin A4 phosphate in treating patients who have advanced malignant solid tumors**

Study of Combretastatin and Paclitaxel/Carboplatin in the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (phase II/III)

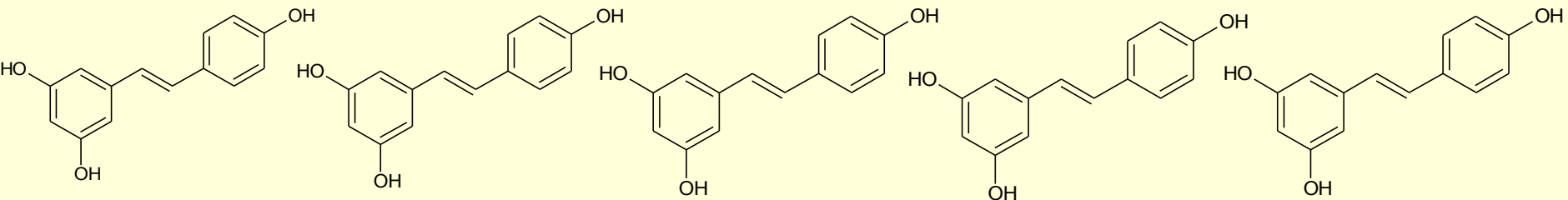
- **A Study to Assess the Effectiveness of the Combination of Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab and Combretastatin (CA4P) in Patients With Chemotherapy Naïve Lung Cancer (phase II)**



Resweratrol

i co dalej?

- Poszukiwanie aktywnych biologicznie pochodnych stilbenu
- szczegółowe badania biodostępności i farmakokinetyki
- badania aktywności farmakologicznej koniugatów resweratrolu
- możliwość działania aktywnych metabolitów – resweratrol jako „prolek”
piceatannol (3,4,3',5'-tetrahydroksystilben), aktywny metabolit
wyższa aktywność indukcji apoptozy w komórkach białaczki niż resweratrol
- chemiczna modyfikacja cząsteczki resweratrolu
syntetyczne analog – DMU 212 (trans-3,4,5,4'-tetrametoksystilben)
hamowanie wzrostu ludzkich komórek jelita HCA-7 i HT-29
IC₅₀ 6-26 μM
- optymalizacja drogi podania, wybór najlepszej postaci leku



DZIĘKUJĘ BARDZO ZA UWAGĘ

