Godina 13 br. 13 (2026)

ISSN: 2490-2284

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

TRINAESTI SIMPOZIJ

"Farmaceuti i onkologija: podrška od dijagnoze do terapije"

Komora magistara farmacije Tuzlanskog kantona

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli

Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli

Udruženje za nutricionizam i dijetetiku BiH

Prehrambeno tehnološki fakultet Osijek

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA

TRINAESTI SIMPOZIJ

"Farmaceuti i onkologija: podrška od dijagnoze do terapije"

Tuzla, 31.10.2026.

ZBORNIK RADOVA
SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
TRINAESTI SIMPOZIJ
"FARMACEUTI I ONKOLOGIJA: PODRŠKA OD DIJAGNOZE DO TERAPIJE"
God. 13, br. 13 (2026)
ISSN: 2490-2284 (Štamp. izd.)
ISSN 2303-7229 (CD-ROM)
ISSN 2566-4271 (Online)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK: Dr.sci. Nahida Srabović, van. prof. (Tuzla, BiH)

POMOĆNIK UREDNIKA: dipl.iuris Dragan Nikić (Tuzla, BiH)

NAUČNI SAVJET:
1. Dr.sci. Adaleta Softić, red. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Aida Smajlović, red. prof. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Amra Bratovčić, red. prof. (Tuzla, BiH)
4. Dr.sci. Bojana Vidović, red. prof. (Beograd, Srbija)
5. Dr.sci. Broza Šarić-Kundalić, red. prof (Tuzla, BiH)
6. Dr.sci. Daniela Čačić Kenjerić, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
7. Dr.sci. Drago Šubarić, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
8. Dr.sci. Kemal Durić, red. prof. (Sarajevo, BiH)
9. Dr.sci. Maja Molnar, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
10. Dr.sci. Mensura Aščerić, prof. emeritus (Tuzla, BiH)
11. Dr.sci. Midhat Jašić, prof. emeritus (Tuzla, BiH)
12. Dr.sci. Milka Popović, red. prof. (Novi Sad, Srbija)
13. Dr.sci. Nafija Serdarević, red. prof, (Sarajevo, BiH)
14. Dr.sci. Sead Ćatić, red. prof. (Tuzla, BiH)
15. Dr.sci. Stela Jokić, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
16. Dr.sci. Zorica Vujić, red. prof. (Beograd, Srbija)

UREĐIVAČKI ODBOR:
1. Dr.sci. Aida Smajlagić, viši asistent (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Amra Džambić, docent (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Anđelka Lukić Račić, docent (Banja Luka, BiH)
4. Dr.sci. Ante Lončarić, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
5. Dr.vet.med. Azra Sinanović (Sarajevo, BiH)
6. Dr.sci. Dalila Haličević,viši asistent (Tuzla, BiH)
7. Dr.sci. Darija Knežević, docent (Banja Luka, BiH)
8. Dr.sci. Dubravka Vitali Čepo, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)
9. Dr.sci. Đorđe Đukanović, docent (Banja Luka, BiH)
10. Dr.sci. Edina Useinović, viši asistent (Tuzla, BiH)
11. Dr.sci. Emin Grbić, docent (Tuzla, BiH)
12. Dr.sci. Ermina Cilović Kozarević, docent (Tuzla, BiH)
13. Dr.sci. Haris Nikšić, van. prof. (Sarajevo, BiH)
14. Dr.sci. Indira Šestan, van. prof. (Tuzla, BiH)
15. Dr.sci. Ines Banjari, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
16. Dr.sci. Ivana Flanjak, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
17. Dr.sci. Lana Lekić, van. prof. (Sarajevo, BiH)
18. Dr.sci. Maida Šljivić-Husejnović, docent (Tuzla, BiH)
19. Dr.sci. Marizela Šabanović (Tuzla, BiH)
20. Dr.sci. Merima Ibišević, van. prof. (Tuzla, BiH)
21. Dr.sci. Nahida Srabović, van. prof. (Tuzla, BiH)
22. Dr.sci. Nataša Bubić Pajić, docent (Banja Luka, BiH)
23. Dr.sci. Saša Pilipović, van. prof. (Sarajevo, BiH)
24. Dr.sci. Žarko Gagić, vanr. prof. (Banja Luka, BiH)

ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI ODBOR:
1. Mr.ph. Aneda Cipurković (Tuzla, BiH)
2. Mr.ph. Alma Mujkić (Tuzla, BiH)
3. Mr.ph. Amra Bašić (Tuzla, BiH)
4. Dip.iurus. Dragan Nikić (Tuzla, BiH)
5. Mr.ph. Melika Kavazović (Tuzla, BiH)
6. Mr.ph. Melisa Imširović (Tuzla, BiH)
7. Mr.ph. Nadina Gazibegović (Tuzla, BiH)
8. Mr.ph. Nermin Bektić (Tuzla, BiH)
9. Mr.ph. Sabina Šabović (Tuzla, BiH)
10. Mr.ph. Sadina Brašnjić (Tuzla, BiH)
11. Mr.ph. Violeta Hernla (Tuzla, BiH)

IZDAVAČ: KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN: Bajrić Adela (Tuzla, Bosna i Hercegovina)

SADRŽAJ / CONTENTS

RIJEČ UREDNIKA 9

SAŽECI / ABSTRACTS

Dijana Koprić
MAGISTAR FARMACIJE – KARIKA U LANCU ONKOLOŠKE SKRBI: OD RANE DIJAGNOZE DO DUGOROČNOG PRAĆENJA 12

Ema Pavičić, Stela Jokić
ULOGA FARMACEUTA U PRAĆENJU TERAPIJE I NUSPOJAVA KOD PACIJENATA S KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM 16

Samra Mujkanović
FARMACEUTSKI DOPRINOS ZBRINJAVANJU ONKOLOŠKIH PACIJENATA 20

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI/ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

Monika Rustemović Čorbić, Esmeralda Dautović, Nahida Srabović
ULOGA PIRUVAT KINAZE U HEPATOCELULARNOM KARCINOMU JETRE I POVEZANOST SA TERAPIJOM STATINIMA 24

Semir Čeliković, Maida Šljivić Husejnović, Nahida Srabović
IN SILICO PREDIKCIJA ADMET SVOJSTVA I
AKT INHIBITORNE AKTIVNOSTI CAPIVASERTIBA 37

PREGLEDNI RADOVI/REVIEW PAPERS

Mevludin Hasanović
PSIHOLOŠKA POMOĆ FARMACEUTIMA U RADU
SA ONKOLOŠKIM PACIJENTIMA 46

Ajla Medić, Alma Močić, Enida Karić, Maida Šljivić Husejnović
ANALIZA VARIJABILNOSTI U DETEKCIJI INTERAKCIJA
ANTINEOPLASTIČNE TERAPIJE SA DODACIMA ISHRANI I
BEZRECEPTNIM LIJEKOVIMA 59

Samir Ćurić, Laura Divković, Ajla Džafić
ANTIKANCEROGENI POTENCIJAL SEKUNDARNIH
BILJNIH METABOLITA- MOLEKULARNI MEHANIZMI
DJELOVANJA I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI.....67

Selma Muhić, Nahida Srabović, Merima Ibišević
ANTIOKSIDANSI U ONKOLOGIJI: TERAPIJSKI
POTENCIJAL I RIZICI SUPLEMENTACIJE 76

Dženeta Akeljić, Merima Ibišević, Maida Šljivić Husejnović,
Enida Karić, Alma Hasanagić
PEDIJATRIJSKE FORMULACIJE I SAVREMENI
SISTEMI ISPORUKE LIJEKOVA.....86

Selma Muhić, Armina Bilalić Bukvić, Enida Karić,
Merima Ibišević, Maida Šljivić Husejnović
USPOREDNI PRIKAZ HEMIJSKOG SASTAVA,
BIOLOŠKIH DJELOVANJA I ZDRAVSTVENIH
BENEFITA MATIČNE MLIJEČI I PERGE 97

Selma Čolpa Tinjak, Nahida Srabović
FARMAKOGENOMIKA U PERSONALIZIRANOJ
ONKOLOŠKOJ TERAPIJI: SAVREMENI PRISTUPI I IZAZOVI 115

Amina Hasikić
SMJERNICE ZA PRIMJENU POJEDINIH ANTIKANCERSKIH
LIJEKOVA KOD PACIJENATA SA GENSKIM POLIMORFIZMIMA
ODGOVARAJUĆIH METABOLIČKIH ENZIMA.....122

Armina Bilalić Bukvić, Nahida Srabović, Maida Šljivić Husejnović, Enida Karić
MOLEKULARNI I BIOHEMIJSKI MEHANIZMI
ANTITUMORSKOG DJELOVANJA KAEMPFEROLA I
NJEGOV TERAPEUTSKI POTENCIJAL.....133

Enisa Redžić, Nahida Srabović, Merima Ibišević
KOŽA KAO METABOLIČKI ORGAN U ONKOLOGIJI.....149

Merjem Pustahija, Esmeralda Dautović
BIOMARKERI OKSIDATIVNOG STRESA U
ONKOLOGIJI I TERAPIJSKI POTENCIJAL APITOKSINA 162

Šejla Haseljić, Merima Ibišević
NANOČESTICE KAO SISTEMI ZA CILJANU ISPORUKU
LIJEKOVA U ONKOLOŠKOJ TERAPIJI.....168

Amila Beširović, Šejla Haseljić, Maida Šljivić Husejnović
POTENCIJALNA PRIMJENA TETRODOTOKSINA (TTX)
U U LIJEČENJU BOLI UZROKOVANE KARCINOMOM.....179

Monika Rustemović Čorbić, Dejana Požegić, Kenan Osmančević
PRIMJENA LIZOZIMA U PACIJENATA SA ORALNIM
MUKOZITISOM UZROKOVANIM RADIOTERPIJOM I
HEMOTERAPIJOM – REZULTATI OPSERAVACIJSKIH STUDIJA 188

Meldina Hrnjadović, Amra Džambić, Demir Bjelošević
SINTEZA I PRIMJENA BIOLOŠKI
ZNAČAJNIH RADIOFARMACEUTIKA 197

Dejana Požegić, Monika Rustemović Čorbić, Merima Ibišević, Esmeralda Dautović
IMUNOLIPOSOMI-CILJANA ONKOLOŠKA TERAPIJA 208

STRUČNI RADOVI/PROFESSIONAL PAPERS

Almedina Dobrnjić, Amila Beširović, Belma Čanić, Elma Haračić,
Sadžida Ćasurović, Šejla Haseljić, Maida Šljivić Husejnović
DUHANSKI DIM KAO IZVOR KARCINOGENA:
UTICAJ NA ZDRAVLJE I RAZVOJ MALIGNIH BOLESTI.....220

RIJEČ UREDNIKA

Poštovane kolegice i kolege, cijenjeni učesnici i prijatelji farmaceutske struke,

Pred nama je Zbornik radova sa XIII simpozija magistara farmacije Tuzlanskog kantona, održanog na temu „Farmaceuti i onkologija: Podrška od dijagnoze do terapije".

Onkologija je područje medicine u kojem se značaj multidisciplinarnog pristupa posebno jasno prepoznaje. Savremeno liječenje malignih bolesti danas podrazumijeva primjenu složenih terapijskih protokola, novih generacija lijekova i personaliziranih terapijskih pristupa, ali i kontinuiranu podršku pacijentu kroz različite faze bolesti. U tom procesu farmaceut ima sve značajniju ulogu, od osiguranja kvaliteta, sigurnosti i racionalne primjene lijekova, preko prepoznavanja mogućih interakcija i neželjenih reakcija, do savjetovanja pacijenta i pružanja podrške u svakodnevnom suočavanju s terapijom.

Upravo je značaj i širina uloge farmaceuta u onkološkoj skrbi bila u fokusu ovogodišnjeg simpozija, kroz sagledavanje njegovog doprinosa pacijentu u svim fazama liječenja. Sintagma „od dijagnoze do terapije" podsjeća nas da farmaceutska skrb ne počinje i ne završava izdavanjem lijeka. Ona podrazumijeva znanje, odgovornost, dostupnost pacijentu i saradnju sa svim članovima zdravstvenog tima. Posebno u onkologiji, gdje terapija može biti dugotrajna, kompleksna i praćena brojnim izazovima, stručnost farmaceuta predstavlja važnu kariku u očuvanju sigurnosti i kvaliteta liječenja. Trinaesti simpozij bio je prilika da se kroz predavanja, razmjenu iskustava i stručnu diskusiju otvore pitanja koja su od neposrednog značaja za farmaceutsku praksu. Istovremeno, bio je prostor za povezivanje akademske zajednice, zdravstvenih ustanova i farmaceutske prakse, s ciljem da se znanje i savremena dostignuća što uspješnije prenesu u svakodnevni rad sa pacijentima. Ovaj Zbornik nastao je sa željom da sačuva najvažnije stručne i naučne sadržaje predstavljene na Simpoziju i učini ih dostupnim i nakon njegovog završetka. Vjerujemo da će radovi sadržani u njemu biti koristan izvor znanja studentima i magistrima farmacije, farmaceutima u praksi, zdravstvenim radnicima drugih profesija, ali i svima koji se bave istraživanjem i razvojem farmaceutske i zdravstvene zaštite.

Organizacija svakog simpozija rezultat je zajedničkog rada i podrške brojnih pojedinaca i institucija. Zbog toga koristim priliku da zahvalim autorima i predavačima na njihovom doprinosu, učesnicima na iskazanom interesovanju i aktivnom učešću, kao i svima koji su svojim radom i podrškom

doprinijeli realizaciji ovogodišnjeg Simpozija. Vjerujem da će i ovaj Zbornik potvrditi značaj kontinuiranog stručnog usavršavanja i otvorenog dijaloga unutar naše profesije te dodatno afirmisati ulogu farmaceuta kao važnog i ravnopravnog člana multidisciplinarnog zdravstvenog tima.

Uz zahvalnost svima koji su doprinijeli nastanku ovog Zbornika, želim da njegovi sadržaji budu poticaj za nova znanja, stručnu saradnju i unapređenje farmaceutske prakse, a prije svega za još kvalitetniju i sigurniju brigu o pacijentu.

Dr.sc. Nahida Srabović, vanredni profesor
DEKAN
Farmaceutskog fakulteta

SAŽECI / ABSTRACTS

MAGISTAR FARMACIJE – KARIKA U LANCU ONKOLOŠKE SKRBI: OD RANE DIJAGNOZE DO DUGOROČNOG PRAĆENJA

Dijana Koprić

Klinika za onkologiju i radioterapiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Plenarno predavanje

SAŽETAK

Onkologija je danas jedna od najdinamičnijih grana medicine, obilježena stalnim porastom incidencije i prevalence malignih bolesti. Porast prevalence proizlazi ne samo iz rasta incidence nego i iz produženog preživljenja zahvaljujući razvoju novih terapijskih opcija. Farmakoterapija postaje sve kompleksnija, jer uz klasičnu hemoterapiju standard liječenja čine ciljana terapija i imunoterapija koje omogućavaju personalizirani pristup pacijentu. Ova kompleksnost nosi rizik interakcija, toksičnosti i grešaka, pa farmaceut dobija centralnu kliničku ulogu u skladu s međunarodnim standardima (ISOPP i QUAPOS), te globalnim smjernicama (FIP 2022).

Farmaceut je uključen u onkološku skrb od najranijih faza. Njegova uloga u prevenciji i ranoj dijagnozi ogleda se kroz edukaciju zajednice o faktorima rizika i promociju zdravog načina života, što je naglašeno u FIP priručniku i evropskim javnozdravstvenim politikama. Onkološki pacijenti često imaju komorbiditete i uzimaju brojne lijekove, pa farmaceut procjenjuje tjelesnu površinu, funkciju bubrega i jetre, te potencijalne interakcije prije početka terapije.

U fazi liječenja farmaceut postaje čuvar sigurnosti. On provjerava protokole, stabilnost i kompatibilnost lijekova, sprječava greške u doziranju i osigurava pravilnu primjenu suportivne terapije. Posebno je važna njegova uloga kod oralnih antitumorskih lijekova, gdje pridržavanje terapiji direktno utiče na ishod. Edukacija pacijenata obuhvata način primjene, upozorenja na interakcije i savjete o nuspojavama. Primjeri interakcija uključuju smanjenu resorpciju tirozin kinaznih inhibitora uz inhibitore protonske pumpe, smanjenu učinkovitost tamoxifena uz određene SSRI antidepressive, te opasne aritmije kod kombinacije ribocikliba s antiaritmicima.

Razumijevanje mehanizama djelovanja lijekova je ključno za razumijevanje profila toksičnosti. Citostatici uzrokuju alopeciju, neutropeniju i mučninu. Ciljana terapija može dovesti do hipertenzije ili hand-foot sindroma. Imunoterapija izaziva imunološki posredovane nuspojave poput pneumonitisa ili endokrinopatija. Farmaceut prepoznaje simptome, savjetuje terapiju i upućuje pacijenta ljekaru. Posebnu pažnju zahtijevaju biosimilari, koji nisu identični generici. Farmaceut mora poznavati regulatorni okvir Evropske agencije za lijekove, farmakovigilanciju i važnost praćenja serija, čime doprinosi sigurnosti i ekonomskoj održivosti sistema.

Farmaceut učestvuje i u kliničkim ispitivanjima, gdje čuva ispitivane lijekove, vodi dokumentaciju i osigurava regulatornu usklađenost prema evropskoj regulativi. Savremena onkologija podrazumijeva multidisciplinarni tim, gdje farmaceut doprinosi provjerom doziranja, procjenom interakcija, ranom detekcijom toksičnosti i edukacijom pacijenata. Njegova uloga je sve više klinička i analitička, a sve manje tehnička. ISOPP i QUAPOS standardi ga definiraju kao integralnog člana tima, dok FIP naglašava njegovu transformaciju u edukatora, istraživača i zagovarača sigurnosti.

Ključne riječi: *onkologija, farmacija, magistar farmacije*

Autor za korenspondenciju: Koprić Dijana
E-mail: dijanakopric@gmail.com

MASTER OF PHARMACY – A LINK IN THE CHAIN OF ONCOLOGY CARE: FROM EARLY DIAGNOSIS TO LONG-TERM FOLLOW-UP

Dijana Koprić

Clinic for Oncolocy and Radiotherapy , University Clinical Center Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Plenary lecture

ABSTRACT

Oncology is today one of the most dynamic branches of medicine, marked by a constant increase in the incidence and prevalence of malignant diseases. The increase in prevalence arises not only from the growth in incidence but also from prolonged survival thanks to the development of new therapeutic options. Pharmacotherapy is becoming increasingly complex, since in addition to classical chemotherapy, the standard of treatment includes targeted therapy and immunotherapy, which enable a personalized approach to the patient. This complexity carries risks of interactions, toxicity, and errors, so the pharmacist assumes a central clinical role in accordance with international standards (ISOPP and QUAPOS) and global guidelines (FIP 2022).

The pharmacist is involved in oncology care from the earliest phases. The role in prevention and early diagnosis is reflected through community education about risk factors and the promotion of healthy lifestyles, as emphasized in the FIP manual and European public health policies. Oncology patients often have comorbidities and take numerous medications, so the pharmacist assesses body surface area, kidney and liver function, and potential interactions before therapy begins.

During treatment, the pharmacist becomes the guardian of safety. The pharmacist checks protocols, drug stability and compatibility, prevents dosing errors, and ensures proper administration of supportive therapy. The pharmacist's role is especially important with oral antitumor drugs, where adherence directly affects treatment outcomes. Patient education includes instructions on administration, warnings about interactions, and advice on side effects. Examples of interactions include reduced absorption of tyrosine kinase inhibitors with proton pump inhibitors, reduced effectiveness of tamoxifen with certain SSRI antidepressants, and dangerous arrhythmias with the combination of ribociclib and antiarrhythmics.

Understanding the mechanisms of drug action is crucial for understanding toxicity profiles. Cytostatics cause alopecia, neutropenia, and nausea. Targeted therapy may lead to hypertension or hand-foot syndrome. Immunotherapy causes immune-mediated adverse effects such as pneumonitis or endocrinopathies. The pharmacist recognizes symptoms, advises therapy, and refers the patient to the physician. Special attention is required for biosimilars, which are not identical generics. The pharmacist must know the regulatory framework of the European Medicines Agency, pharmacovigilance, and the

importance of batch tracking, thereby contributing to patient safety and the economic sustainability of the system.

The pharmacist also participates in clinical trials, storing investigational drugs, maintaining documentation, and ensuring regulatory compliance according to European regulation. Modern oncology implies a multidisciplinary team, where the pharmacist contributes by checking dosing, assessing interactions, early detection of toxicity, and educating patients. The role is increasingly clinical and analytical, and less technical. ISOPP and QUAPOS standards define the pharmacist as an integral team member, while FIP emphasizes the transformation into an educator, researcher, and advocate of patient safety.

Keywords: *oncology, pharmacy, Master of Pharmacy*

Corresponding author: Koprić Dijana
E-mail: dijanakopric@gmail.com

ULOGA FARMACEUTA U PRAĆENJU TERAPIJE I NUSPOJAVA KOD PACIJENATA S KRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM

Ema Pavičić*, Stela Jokić

Prehrambeno-tehnološki fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

SAŽETAK

Uvod: Kronična limfocitna leukemija (KLL) najčešći je tip leukemije u zapadnim zemljama, koja se najčešće dijagnosticira kod starije populacije. KLL predstavlja klonalnu malignu proliferaciju i akumulaciju zrelih CD5+ B limfocita u perifernoj krvi i limfoidnim tkivima, uz prisutnost različitih genetskih promjena koje tijekom progresije bolesti doprinose tumorskoj heterogenosti te utječu na klinički tijek i rizik od relapsa. Heterogenost bolesti, česta politerapija te dugotrajnost liječenja ističu važnost uključivanja farmaceuta u multidisciplinarnu skrb o bolesniku.

Cilj: Prikazati ulogu magistra farmacije u farmakoterapijskom praćenju bolesnika s KLL-om, s naglaskom na praćenje adherencije, prepoznavanje nuspojava te procjenu potencijalnih interakcija lijekova.

Materijali i metode: Proveden je pregled relevantne znanstvene i stručne literature te aktualnih smjernica za liječenje KLL-a, s posebnim osvrtom na farmakoterapiju, nuspojave i interakcije lijekova.

Rasprava: Farmaceut treba educirati bolesnike o važnosti redovitih kontrola te prepoznati simptome koji upućuju na progresiju, poput učestalih infekcija, noćnog znojenja, neobjašnjivog gubitka tjelesne mase, umora i povećanja limfnih čvorova. U okviru farmakoterapijskog praćenja farmaceut procjenjuje adherenciju i podnošljivost terapije te prati nuspojave. Važna je savjetodavna uloga u ublažavanju blagih nuspojava i upućivanje liječniku u slučaju izraženijih reakcija. Terapiju monoklonskim protutijelima (rituksimab, obinutuzumab), inhibitorima kinaza (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib) ili venetoklaksa, inhibitora proteina BCL-2 (engl. *B-cell lymphoma 2*), može pratiti dijareja, zatvor i/ili mučnina. Kod blagih gastrointestinalnih tegoba farmaceut može savjetovati nefarmakološke mjere te, prema potrebi, antidijaroike, laksative ili pripravke na bazi đumbira za ublažavanje mučnine. Kod ibrutiniba osobitu pozornost treba usmjeriti na krvarenja, fibrilaciju atrija i hipertenziju, dok su kod venetoklaksa klinički značajni sindrom lize tumora i neutropenija. Prilikom izdavanja terapije potrebno je provjeriti moguće farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije lijekova. Primjerice, inhibitori CYP3A4 mogu povećati izloženost ibrutinibu i venetoklaksu, dok istodobna primjena ibrutiniba s antikoagulansima ili antiagregacijskim lijekovima može dodatno povećati rizik od krvarenja.

Zaključak: Uključivanje magistra farmacije u farmakoterapijsko praćenje bolesnika s KLL-om može pridonijeti optimizaciji terapije i poboljšanju sigurnosti bolesnika.

Ključne riječi: *kronična limfocitna leukemija, praćenje terapije, nuspojave lijekova*

Autor za korenspondenciju: mr.ph. Ema Pavičić
E-mail: ema.pavicic@ptfos.hr

ROLE OF PHARMACISTS IN MONITORING THERAPY AND ADVERSE DRUG EFFECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Ema Pavičić*, Stela Jokić

Faculty of Food Technology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Croatia

ABSTRACT

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in Western countries and predominantly affects older adults. It is characterized by the clonal proliferation and accumulation of mature CD5+ B lymphocytes in the peripheral blood and lymphoid tissues, with genetic alterations that contribute to tumor heterogeneity, disease progression, and influence the clinical course and risk of relapse. The clinical heterogeneity of the disease, polypharmacy, and long-term treatment underscore the importance of pharmacists in multidisciplinary patient care.

Objective: To highlight the role of pharmacists in the pharmacotherapeutic management of patients with CLL, with a focus on adherence monitoring, identifying adverse effects, and assessing potential drug interactions.

Materials and methods: A review of relevant scientific literature and current guidelines for the treatment of CLL was performed with particular emphasis on pharmacotherapy, adverse effects and drug interactions.

Discussion: Pharmacists should educate patients on the importance of regular follow-up and recognize the signs of disease progression, such as recurrent infections, night sweats, unexplained weight loss, fatigue, and lymphadenopathy. They assess treatment adherence, monitor therapy-related adverse effects, help manage mild adverse effects and refer patients to a physician for severe reactions. Treatment with monoclonal antibodies (rituximab, obinutuzumab), kinase inhibitors (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib), or venetoclax, a BCL-2 protein inhibitor (B-cell lymphoma 2), may be associated with diarrhea, constipation, and/or nausea. For mild gastrointestinal symptoms, the pharmacist may recommend non-pharmacological measures and, when needed, antidiarrheals, laxatives, or ginger-based preparations to alleviate nausea. Clinically significant adverse effects of ibrutinib include bleeding, atrial fibrillation, and hypertension, while venetoclax is associated with tumor lysis syndrome and neutropenia. Pharmacists should also review concomitant medications for potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. For example, CYP3A4 inhibitors may increase exposure to ibrutinib and venetoclax, while concomitant use of ibrutinib with anticoagulants or antiplatelet agents may further increase the risk of bleeding.

Conclusion: Pharmacists' involvement in the pharmacotherapeutic management of patients with CLL support the safe and effective use of therapy and contributes to positive patient outcomes.

Keywords: *chronic lymphocytic leukemia, therapy monitoring, adverse drug effects*

Corresponding author: mr.ph. Ema Pavičić
E-mail: ema.pavicic@ptfos.hr

FARMACEUTSKI DOPRINOS ZBRINJAVANJU ONKOLOŠKIH PACIJENATA

Samra Mujkanović

PZU Apoteka „Ibn-Sina“, Albina Herljevića 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Farmaceut ima ključnu ulogu u zbrinjavanju onkoloških pacijenata od trenutka postavljanja dijagnoze, tokom i nakon terapije. Prvi susret sa pacijentom obuhvata psihološku podršku, afirmaciju osjećanja i pružanje provjerenih informacija. Pacijenti se često oslanjaju na nepouzdane izvore, što može dovesti do za pacijenta nepovoljnih promjena u načinu prehrane i nekontrolisane upotrebe suplemenata. Farmaceut svojim znanjem i dostupnošću nudi siguran oslonac, savjetuje o uravnoteženoj prehrani i odabiru suplemenata koji mogu imati benefite, uz upozorenje na moguće rizike i interakcije sa terapijom. Važan aspekt doprinosa farmaceuta je savjetovanje pacijenata o zbrinavanju neželjenih efekata koje određena terapija nosi sa sobom. Farmaceut onkološkom pacijentu daje uvid u očekivane neželjene efekte terapije, nudi mu savjete za lakše podnošenje istih, a sve to posljedično doprinosi održavanju kontinuiteta terapije i kvalitete života onkološkog pacijenta.

Tok bolesti tokom i nakon terapije određuje smjer savjetovanja farmaceuta. Kod povoljnog toka naglasak je na očuvanju kvalitete života, ublažavanju neželjenih efekata, psihološkoj podršci i očuvanju zdravlja. Kod nepovoljnog toka bolesti savjetovanje obuhvata saradnju sa članovima porodice, prevenciju komplikacija i palijativnu podršku. Održavanje kvalitete života onkološkog pacijenta treba biti sastavni dio njegove terapije.

Cilj rada je naglasiti ključnu ulogu farmaceuta u zbrinjavanju onkoloških pacijenata kroz savjetovanje, edukaciju i podršku radi očuvanja kvalitete života i kontinuiteta terapije.

Rad je zasnovan na analizi dostupne stručne i naučne literature i naglašava potrebu za standardizacijom farmaceutskog savjetovanja, kontinuiranom edukacijom, pisanjem edukativnih materijala, saradnjom sa ostalim sudionicima zdravstvenog i obrazovnog sistema kako bi farmaceut postao još snažniji član multidisciplinarnog tima u liječenju onkoloških pacijenata.

Ključne riječi: *farmaceut, onkološki pacijent, psihološka podrška, savjetovanje, edukacija, suplementacija, neželjeni efekti, kvalitet života*

Autor za korespodenciju: Samra Mujkanović
E-mail: samra_mujkanovic@yahoo.com

PHARMACEUTICAL CONTRIBUTION TO THE CARE OF ONCOLOGY PATIENTS

Samra Mujkanović

PZU Apoteka "Ibn-Sina", Albina Herljevića 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina

ABSTRACT

The pharmacist plays a key role in the care of oncology patients from the moment of diagnosis, throughout therapy and afterwards. The first encounter with the patient includes psychological support, affirmation of feelings, and the provision of reliable information. Patients often rely on unreliable sources, which may lead to unfavorable changes in diet and uncontrolled use of supplements. With knowledge and availability, the pharmacist offers a safe point of support, advises on balanced nutrition and the selection of supplements that may be beneficial, while warning about possible risks and interactions with therapy. An important aspect of the pharmacist's contribution is counseling patients on managing the adverse effects associated with therapy. The pharmacist provides oncology patients with insight into expected side effects, offers advice for easier coping, and thereby contributes to maintaining therapy continuity and quality of life.

The course of the disease during and after therapy determines the direction of pharmacist counseling. In favorable cases, the emphasis is on preserving quality of life, alleviating side effects, psychological support and maintaining health. In unfavorable cases, counseling involves cooperation with family members, prevention of complications, and palliative support. Maintaining the quality of life of oncology patients should be an integral part of therapy.

The aim of the paper is to emphasize the key role of pharmacists in the care of oncology patients through counseling, education, and support, in order to preserve quality of life and ensure continuity of therapy.

The paper is based on the analysis of available professional and scientific literature and highlights the need for the standardization of pharmaceutical counseling, continuous education, the preparation of educational materials, and cooperation with other participants in the healthcare and educational system, so that the pharmacist becomes an even stronger member of the multidisciplinary team in the treatment of oncology patients.

Keywords: *pharmacist, oncology patient, psychological support, counseling, education, supplementation, adverse effects, quality of life*

Corresponding author: Samra Mujkanović
E-mail: samra_mujkanovic@yahoo.com

IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI/
ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

ULOGA PIRUVAT KINAZE U HEPATOCELULARNOM KARCINOMU JETRE I POVEZANOST SA TERAPIJOM STATINIMA

Monika Rustemović Čorbić[1], Esmeralda Dautović[2], Nahida Srabović[2]

[1] Univerzitetski klinički centar Tuzla, Trnovac bb,75000 Tuzla BiH

[2] Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla BiH

Originalni naučni rad

SAŽETAK

Metaboličko reprogramiranje tumorskih ćelija, uključujući promjene u glikolizi, ključna je karakteristika hepatocelularnog karcinoma (HCC). Piruvat kinaza (PK) naročito izoforma M2 (PKM2) koja se eksprimira u svim proliferirajućim ćelijama posebno tumorskim i embrionskim tkivima ima centralnu ulogu u regulaciji tumorskog metabolizma. Statini iako primarno inhibiraju 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A reduktazu (HMG-CoA reduktaza) – ključni enzima u biosintezi holesterola, mogu promovirati i glukoneogenezu te se pretpostavlja da time dovode i do inhibicije glikolize putem regulacije aktivnosti enzima koji katalizira završni korak glikolize – piruvat kinaze što u konačnici može voditi do razvoja dijabetes melitusa tip 2 (DM2). U ovom istraživanju ispitivali smo uticaj statina na promjenu aktivnosti PK u lizatu HepG2 ćelijske linije koje predstavljaju model ćelija hepatocelularnog karcinoma pri čemu je došlo do blagog pada aktivnosti PK. Ovaj rad razmatra međusobnu povezanost HCC-a, PKM2 i djelovanja statina.

Ključne riječi: *glikoliza, piruvat kinaza M2 (PKM2), hepatocelularni karcinom (HCC), HepG2 ćelijska linija, statini, dijabetes melitus (DM2).*

Autor za korespodenciju: Dr.sci. Monika Rustemović Čorbić, mr.ph.
E-mail: monika.rustemovic@gmail.com

THE ROLE OF PYRUVATE KINASE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND ITS ASSOCIATION WITH STATIN THERAPY

Monika Rustemović Čorbić[1], Esmeralda Dautović[2], Nahida Srabović[2]

[1] *University Clincal Centre Tuzla, Trnovac bb, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina*

[2] *Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina*

Original scientific paper

ABSTRACT

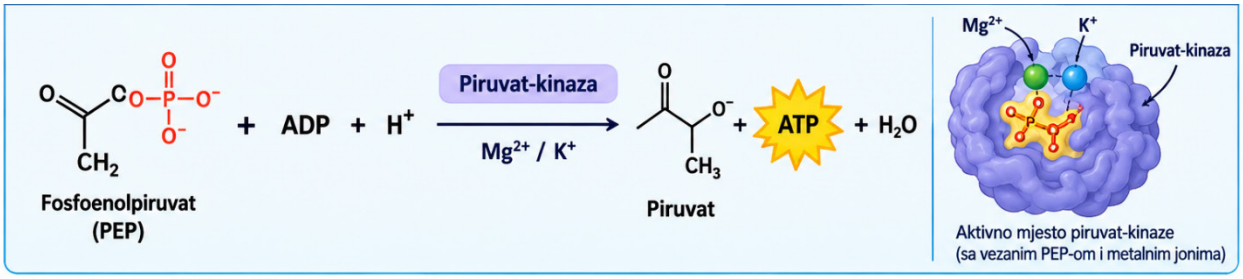
Metabolic reprogramming of cancer cells, including alterations in glycolysis, is a hallmark of hepatocellular carcinoma (HCC). Pyruvate kinase (PK), particularly its M2 isoform (PKM2), which is expressed in proliferating cells, especially tumor and embryonic tissues, plays a central role in the regulation of tumor metabolism. Although statins primarily inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), the rate-limiting enzyme in cholesterol biosynthesis, they may also influence glucose metabolism. It has been proposed that statin therapy may promote gluconeogenesis and consequently suppress glycolysis through the regulation of pyruvate kinase activity, the enzyme catalyzing the final step of glycolysis. These metabolic alterations may contribute to the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM).In the present study, we investigated the effect of statins on pyruvate kinase activity in lysates of the HepG2 cell line, an established in vitro model of hepatocellular carcinoma. Treatment with statins resulted in a slight decrease in pyruvate kinase activity. This review discusses the role of PKM2 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma and examines the potential relationship between statin therapy, alterations in pyruvate kinase activity, and metabolic disturbances.

Keywords: *glycolysis, pyruvate kinase M2 (PKM2), hepatocellular carcinoma (HCC), HepG2 cell line, statins, type 2 diabetes mellitus (T2DM).*

Corresponding author: Monika Rustemović Čorbić, PhD, MPharm
E-mail: monika.rustemovic@gmail.com

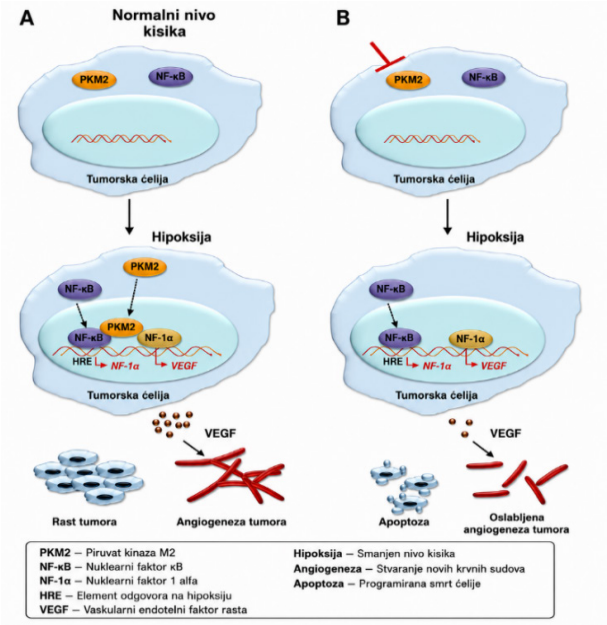
1. UVOD

Karcinom ćelija usko je povezan s promjenama ćelijskog metabolizma. Tumorske ćelije umjesto oksidativne fosforilacije favoriziraju aerobnu glikolizu visokog nivoa poznato pod nazivom „Warburgov efekt“ (Warburg, 1927.) Postoji više glikolitičkih enzima čija je aktivnost znatno povećana u tumorskom tkivu. To su heksokinaza, laktat dehidrogenaza A, kao i oblik M2 piruvat kinaze (PKM 2), enzima u završnom procesu glikolize. (Berg i sar., 2013). Glikoliza je općenito proces koji se sastoji od 10 koraka pri čemu nastaju piruvat sa dvije molekule ATP-a i dvije molekule NADH po molekuli glukoze. Proces glikolize reguliran je od strane jetrene glukokinaze pri čemu nastaje glukoza-6-fosfat, fosfofruktokinaze koja se inhibira produktom fruktoza 1,6-bisfosfatom, AMP i piruvat kinazom koja katalizira zadnji korak glikolize. Piruvat kinaza (PK) je na samom kraju glikolize katalizira ireverzibilni prijenos fosfatne skupine s fosfoenolpiruvata (PEP) na adenozin difosfat (ADP), čime nastaju piruvat i adenozin trifosfat (ATP).Ovaj se proces odvija u nekoliko koraka unutar aktivnog mjesta enzima, uz obaveznu prisutnost iona (Mg^{2+} i K^{+}). PEP se veže za aktivno mjesto piruvat kinaze. pri čemu PEP sadrži fosfatnu grupu vezanu za enolni oblik piruvata. Fosfatna grupa se potom prenosi sa PEP-a na ADP uz nastajanje ATP. PEP prelazi u enolpiruvat, koji se zatim spontano preuređuje u keto oblik piruvata) (Kumar, 2019).



Slika 1.: *Mehanizam djelovanja PK u procesu glikolize*

Piruvat kinaza aktivira se svojim substratom, ali inhibira ATP-om (Dentin i sar., 2005). Postoje 4 tipa izomera piruvat kinaze koji se eksprimiraju u sisara: PKM1, PKM2, PKL i PKR i one su tkivno specifične (Mazurek, 2011). PKR se dominantno eksprimira u crvenim krvnim ćelijama, dok je PKL eksprimirana isključivo u jetri, bubrezima i crijevima i ima najmanju sklonost za PEP. Utvrđeno je da PKM1 se pojačano eksprimira u tkivima koji zahtjevaju veliko snadbjevanje energijom poput srca, mozga i mišića dok se PKM2 eksprimira u svim proliferirajućim ćelijama posebno tumorskim i embrionskim tkivima (Jain i sar., 2021). Kada su u pitanju kancerogene ćelije, stimulisana je ekspresija PKM2 dok ekspresija tkivno specifičnih izoformi piruvat kinaze: PKM1, PKL i PKR postepeno se smanjuje (Mazurek, 2008). PKM1 je konstitutivno aktivan enzim i pokazuje povećan afinitet za supstrat PEP dok je aktivnost PKM2 podvrgnuta kompleksnoj alosteričkoj regulaciji koja je uključena u rast i napredovanje tumora (Wong i sar., 2013), Istraživanja ukazuju na to da nuklearni PKM2 može potaknuti glikolizu aktivacijom HIF-1α, pri čemu vjerovatno ima značajnu ulogu u različitim biološkim funkcijama hepatocelularnog karcinoma (Slika 2). Ovi nalazi ističu potencijal signalnog puta PKM2/HIF-1α kao terapijske mete za razvoj novih strategija liječenja HCC-a (Zhang i sar., 2023).



Slika 2.: *PKM2 promovira tumor angiogenezu regulacijom HIF1α kroz NF-$_K$B aktivaciju (Azoitei i sar., 2016)*

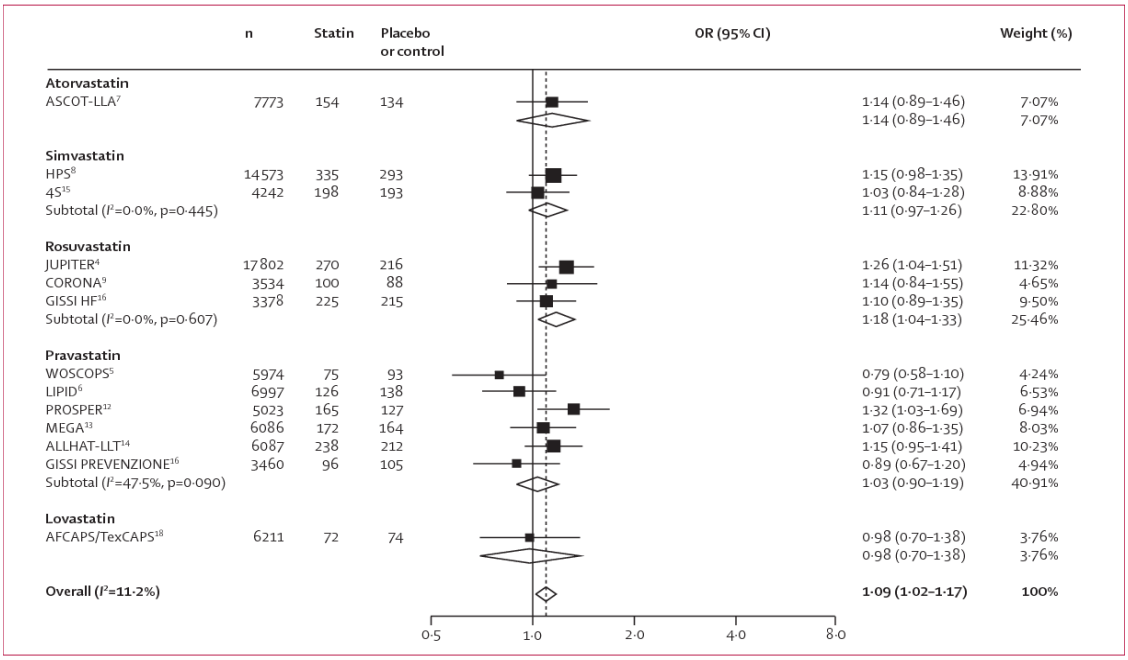
1.1. Uticaj statina na promjenu metabolizma glukoze

Statini su reverzibilni i kompetativni inhibitori HMG-CoA reduktaze, zahvaljajući strukturnoj sličnosti statina sa HMG-CoA (American Diabetes Association, 2019). Ovim mehanizmom, mevalonatni put se inhibira zajedno sa posljedničnim smanjenjem daljih produkata i sinteze holesterola. Posljedično sniženje intracelularne koncentracije holesterola dovodi do povećane ekspresije LDL receptora na površini membrane te povećanog preuzimanja LDL-a i uklanjanja iz cirkulacije što u konačnici dovodi do smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB) (Mihos i sar., 2014; Knight i sar., 2005).

S druge strane meta analiza od Sattar-a i dr. navodi da je upotreba statina povezana i sa povećanim rizikom od novonastalog dijabetesa (Slika 3). U njihovima analizama obuhvaćeno je 13 studija (ASCOT-LLA, JUPITER, HPS, WOSCOP, LIPID, CORONA, PROSPER, MEGA, AFCAPS/TEXCAPS, ALLHAT, 4S GISSI-HF, GISSI-PREV) u kojima je učestvovalo 91.140 učesnika pri čemu je pokazan 9% veći rizik od novonastalog dijabetesa, tokom prosječenog trajanja od 4 godine, sa malim odstupanjima između studija (Sattar i sar. 2010).

Za visokopotentne statine (atorvastatin i rosuvastatin) rizik od pojave novonastalog dijabetesa je bio veći u odnosu na niskopotetne statine (simvastatin, pravastatin i lovastatin). Također u METSIM kohortnoj studiji pokazana je povezanost terapije statinima sa 46% povećenja rizika od DM2 uz pogoršanje hiperglikemije. Također studija je pokazala i povezanost terapije statinima i smanjenja inzulinske osjetljivosti, te 12% smanjenja broja β-ćelija u odnosu na pacijente koji nisu koristili statine (Chu i sar., 2004). Prema JUPITER studiji tretman sa visokim koncentracijama statina doveo je do daljeg povećanja od 10% kao i da su sudionici sa glavnim faktorima rizika od razvoja DM2 imali veći rizik od razvijanja DM tip 2 u odnosu na osobe koje nisu imale faktore rizika od razvoja

DM tipa 2 (Espenshadei sar., 2013). Kako je već navedeno u gore pomenutim kliničkim studijama, meta-analizama i opservacijskim studijama rizik od nastanka DM tipa 2 veći je u pacijenata koji koriste statine za 10-12% (Conti i sar., 2011).



Slika 3.: *Povezanost između različitih statina i razvoja DM (Sattar i sar. 2010)*

1.2. Ispitivanje enzimske aktivnosti piruvat kinaze u lizatu statinima tretiranih HepG2 ćelija

Ranija istraživanja potvrdila da primjena statina dovodi do inzulinske rezistencije i hiperglikemije aktivacijom hepatičke glukoneogeneze. Inzulin djeluje tako što promovira glikolizu na način da smanjuje ekspresiju gena koji kodiraju enzime glukoza 6-fosfatazu i fosfoenolpiruvat karboksikinazu čiji su enzimi uključeni u put glukoneogeneze. Također, dolazi do povećane ekspresije samih glikolitičkih enzima glukokinaze (izoenzimski oblik heksokinaza u jetri) i piruvat kinaze (Edwardsi sar., 1972). Da bi dodatno ispitali, uticaj statina na metabolizam glukoze, odnosno u cilju procjene dijabetogenih efekata statina promoviranjem hepatičke glukoneogeneze ispitali smo uticaj atorvastatina, rosuvastatina i simvastatina na ekspresiju i aktivnost enzima piruvat kinaze (PK) kao jednog od osnovnih regulacijskih enzima glikolitičkog puta.

Naime, kako je glikoliza suprootan metabolički put u odnosu na glukoneogenezu, cilj istraživanja je bio ispitati, da li statini osim što promoviraju glukoneogenezu, istovremeno dovode i do inhibicije glikolize, smanjenjem ekspresije i aktivnosti glikolitičkih enzima.

Model ćelija hepatocelularnog karcinoma (HepG2 ćelije) korišten je za *in vitro* ispitivanje uticaja statina na produkciju glukoze. HepG2 ćelije su odabrane za navedeno *in vitro* istraživanje kao idealan model za proučavanje uticaja terapije statinima, koji djeluju u jetri, na modulaciju matabolizma glukoze čiji put sinteze se također prvenstveno odvija u jetri.

Aktivnost piruvat kinaze (PK) određena je pomoću piruvat kinaza esej kita u ćelijskom lizatu, spektrofotmetrijskom metodom.

2. MATERIJAL I METODE

2.1. Materijali

2.1.1. Humane ćelijske linije

Hepatocelularne karcinomske ćelije – HepG2 (Sigma)

2.1.2. Tekući hranjivi mediji i puferi

- MEM (Minimum Essential Medium Eagle) – (Sigma)
- HI FBS (heat inactivated fetal bovine serum) – (Sigma)
- DPBS (Sigma)
- DMEM bez glukoze (Gibco)
- HEPES (Sigma)
- RIPA pufer (150 mM NaCl, 0,1% SDS, 0,5% natrij deoksiholat, 1% triton X-100, 50 mM Tris-HCl pH 8)

2.1.3. Kit

- Piruvat kinaza esej kit – MAK072 (Sigma)

2.1.4. Laboratorijska oprema

Čitač mikrotitarskih ploča	Sunrise, Tecan
Ćelijska centrifuga	Tehtnica
Analitička vaga A X120	Shimzadu Corporation
Inkubator	Memmert
Komora za sterilni rad (laminar)	Iskra
Invertni mikroskop	CKX31, Olympus
Magnetna mješalica	Rotamix S10, Tehtnica
Mikropipete 10,100,200,1000 i 5000 µl	Eppendorf
Automatski pipetor	Eppendorf
Vortex	Thermo Sci
Vodeno kupatilo	Memmert

2.1.5. Hemikalije

PBS	Sigma
Glutamin rastvor 200 mM	Sigma
Etanol	Semikem

Neesencijalne aminokiseline, rastvor 100x	Sigma
Penicilin/streptomicin	Sigma
Tripsin/EDTA 0,25%	Sigma
Trypan blue rastvor 0,4%	Sigma
Natrijum piruvat	Sigma
Natrijum laktat	Sigma

2.2. Metode

2.2.1. Rad sa humanim ćelijskim linijama

In vitro uzgoj HepG2 ćelija

HepG2 ćelije predstavljaju *in vitro* model hepatocelularnih karcinomskih ćelija nastalih od hepatocita. Ćelije eksprimiraju mnoge gene koji su prisutni i kod normalnih hepatocita. Koriste se u istraživanjima hepatocita, metabolizma i toksičnosti lijekova. HepG2 ćelije uzgajane su u MEM (Minimum Essential Medium Eagle) mediju kojemu je prethodno dodat 10% HI FBS, 1% neesencijalne aminokiseline, 2mM glutamin i 1% rastvor antibiotika P/S (10 U/mL penicilin/10µg/mL streptomicin) u 5% atmosferi CO_2 na 37 °C u inkubatoru za CO_2. Medij za uzgoj ćelija se mijenjao svaka 2-3 dana na način da se stari medij uklonio aspiriranjem, a adherentne ćelije tripsinizirale sa 0,25% tripsin/EDTA, 5-7 minuta na 37°C. Tripsinizacija se prekinula dodatkom trostruke količine kompletiranog medija za uzgoj, te se izvršilo centrifugiranje 5 minuta na 1000 rpm. Medij se uklonio aspiriranjem, a ćelijski pelet se resuspendirao u novom mediju za uzgoj, te su se ćelije ponovno prenijele u flask za uzgoj. Određivanje broja ćelija u kulturi izvršeno je brojanjem na hemocitometru. Za svaki eksperiment koristile su se 80% konfluentne ćelije.

Priprema ćelijskih lizata HepG2 ćelija

Za određivanje aktivnosti piruvat kinaze pripremali su se ćelijski lizati jetrenih ćelija. Prethodno tripsiniziranim i centrifugiranim HepG2 ćelijama uklonjen je medij i resuspendiran u hladnom DPBS-u i te je određen njihov broj brojanjem na hemocitometru. Ćelije resuspendirane u PBS-u potom ponovno su se centrifugirale da bi se otklonio serum. Postupak ispiranja ćelija centrifugiranjem sa hladnim PBS-om se ponovio dva puta. Ćelijski pelet nakon aspiracije PBS-a se potom resuspendirao u hladnom RIPA liznom puferu i inkubirao na 30 minuta. U narednom koraku lizat se centrifugirao 20 minuta na 16 000 rcf. Po centrifugiranju supernatant je odvojen i prenesen u novu mikrocentrifugalnu tubu od 1,5 mL. Dobijenom lizatu odredili smo ukupni sadržaj proteina spektrofotometrijski sa Bradfordovim reagensom (Lizati su do analize pohranjeni na -70°C).

2.2.2. Određivanje enzimske aktivnosti piruvat kinaze
u ćelijskom lizatu tretiranih statinima HepG2 ćelija

Piruvat kinaza (PK) je enzim koji katalizira završni korak glikolize, pri čemu se fosfoenolpiruvat prevodi u piruvat. Spektrofotometrijsko određivanje aktivnosti piruvat kinaze u ćelijskom lizatu HepG2 ćelija je određeno pomoću piruvat kinaza esej kita (Sigma), kataloškog broja MAK072, prema uputama proizvođača. Piruvat kinaza esej kit predstavlja jednostavan i izravan postupak za

mjerenje aktivnosti piruvat kinaze u različitim biološkim uzorcima. Količina prisutnoga enzima se determinirala na osnovu kuplovane enzimske reakcije koja za rezultat ima stvaranje obojenog produkta čiji intenzitet apsorbance se mjeri spektrofotometrijski (570 nm), a koja je proporcionalna količini piruvata. Jedna jedinica piruvat kinaze je količina enzima koja vrši transfer fosfatne grupe sa fosfoenolpiruvata na ADP da bi nastao 1 µmol piruvata u minuti na 25°C. Za pripremu reagaenasa je korištena ultra čista voda. Pufer za pripremu PK ostavljen je na sobnoj temperaturi prije upotrebe. Mješavina suspstrata pirivat kinaze i mješavina enzima piruvat kinaze je svaka zasebno rastvorena u 220µL vode. Dobro su promiješane pipetiranjem, a zatim pohranjene na -20°C. Pozitivna kontrola piruvat kinaze – rekonstituisana je u 100 µL vode, promiješan pipetiranjem, a alikvoti su čuvani na -20°C.

Standardi piruvata za kolorimetrijsku detekciju

Razblaženo je 10µL standarda piruvata od 100 nmol/µL sa 990 µL pufera za ispitivanje piruvat kinaze da bi se pripremila standardna otopina 1 nmol/µL. Dalje je dodano 0, 2, 4, 6, 8, 10 µL standardne otopine od 1 nmol/µL u ploču od 96 jažica stvarajući standarde 0 (prazno), 2, 4, 6, 8, 10 nmol/jažici. Zatim je dodan pufer za ispitivanje piruvat kinaze do volumena 50 µL po jažici.

Priprema uzorka

Kolorimterijski test zahtijevao je ukupni volumen od 50 µL reakcione smjese sa uzorkom (prethodno pripremljeni lizati HepG2 ćelija) za svaku reakciju u jažici. Za pozitivnu kontrolu dodano je 5 µL pozitvne kontrole PK u jažice za kolorimetrijski test. Ponovo je dopunjen volumen do 50 µL sa puferom za ispitivanje PK unutar jažice.

Reakcija testa

Postavljene su reakcione mješavine prema šemi u tabeli.

Za svaku reakciju (jažicu) bilo je potrebno 50 µL odgovarajuće reakcione mješavine. Pojedinačnu količinu reakcione smjese je potrebno pomnožiti sa ukupnim brojem jažica koje se testiraju i pripremiti ukupnu količinu reakcione smjese potrebne za testiranje.

Napomena: Piruvat u uzorcima će generisati pozadinski signal. Taj efekat je uklonjen postavljanjem slijepog uzorka tako što je izostavljena mješavina supstrata PK. Očitanja slijepog uzorka se zatim oduzmu od očitanja uzroka.

Reagens	**Uzorci i standardi**	**Slijepi uzorak**
Piruvat kinaza esej pufer	46 µL	48 µL
Mješavina substrata PK	2 µL	-
Mješavina enzima PK	2 µL	2 µL

Dodano je 50 µL odgovarajuće reakcione smjese u svaku jažicu u koju smo prethodno dodali uzorak ili standard, te dobro promiješali pipretiranjem. Nakon 2-3 minute izvršeno je početno mjerenje (T inicijalno). Za kolorimetrijske testove izmjerena je aposorbancija na 570 nm, kao i (A570)inc. na početku. Ploča je inkubirana na 25°C, te su potom izvršena mjerenja (A570) svakih 5 minuta. Ploča je zaštićena od svjetlosti tokom inkubacije. Mjerenja su nastavljena sve dok vrijednost najaktivnijeg uzorka nije bila veća od vrijednosti najvišeg standarda (kolorimetrijski 10 nmol/jažici). U tom trenutku najaktivniji uzorak je blizu ili prelazi kraj linearnog opsega standardne krive.

Završno mjerenje (A) za izračunavanje aktivnosti enzima bilo je pretposljednje očitavanje ili vrijednost prije nego što je najaktivniji uzorak blizu ili prelazi kraj linearnog raspona standardne krive. Vrijeme posljednjeg očitanja je označeno kao $T_{final.}$ Zadnje mjerenje je bilo unutar linearnog opsega standardne krive.

Proračun

Ispravljen je pozadinski signal oduzimanjem konačnog mjerenja ($A570_{finalno}$) dobijenog za standard 0 od zadnjeg mjerenja (A570 ili FLU). Predstavljena je standardna kriva piruvata kao i nova standardna kriva svaki put kada se analiza izvodila.

Potom je izračunata promjenu mjerenja od $T_{incijalno}$ i $T_{finalno}$ za uzorke i slijepe probe.

$$\mathbf{\Delta A570 = A570_{finalna} - A570_{inicijalna}}$$

Također oduzeta je vrijednost mjerenja slijepog uzorka od vrijednosti mjerenja uzorka.
Poređena je vrijednost mjerenja ΔA570 svakog uzorka sa standardnom krivom da bi se odredila količinu piruvata dobijena testom kinaze između $T_{incijalno}$ i $T_{finalno}$ (B).

Aktivnost PK uzorka određena je na sljedeći način:

$$\mathbf{PK\ aktivnost = \frac{B\ x\ faktor\ razblaženja\ uzorka}{vrijeme\ reakcije\ x\ V}}$$

B – količina (nmol) piruvata stvorena između inicijalnog i T finalnog vremena
Vrijeme reakcije - T finalno – T incijalno (izraženo u minutama)
V - volumen uzorka (mL) dodat u jažicu

PK aktivnost izražena je kao nmol/min/mL =milijedinica/mL, gdje je 1 milijedinica (mU) piruvat kinaze defnisana kao količina enzima koji će prenijeti 1 fosfatnu grupu od PEP do ADP koko bi se stvorio 1 nmol piruvata u minuti.

Da bi dodatno ispitali, uticaj statina na metabolizam glukoze, odnosno u cilju procjene dijabetogenih efekata statina promoviranjem hepatičke glukoneogeneze ispitan je uticaj atorvastatina, rosuvastatina i simvastatina na ekspresiju i aktivnost enzima piruvat kinaze kao jednog od osnovnih regulacijskih enzima glikolitičkog puta. Naime, kako je glikoliza suprotni metabolički put u odnosu na glukoneogenezu, cilj istraživanja je ispitati, da li statini osim što promoviraju glukoneogenezu,

istovremeno dovode i do inhibicije glikolize, smanjenjem ekspresije i aktivnosti glikolitičkih enzima.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Na osnovu protokola urađen je kolorimetrijski test za određivanje aktivnosti PK, a rezultati su prikazani za svaki od primjenjenih statina u tabelama 1, 2, 3 i 4.

Tabela 1.: *Prikaz rezultata aktivnosti PK izraženih u nmol/min/mL = miliunit/mL u lizatu HepG2 ćelijskoj liniji nakon tretiranja sa simvastatinom*

SIMVASTATIN (µM)	A(570) INICIJALNA	A(570) FINALNA	ΔA	nmol/µl GENERISANOG PIRUVATA	PK AKTIVNOST nmol/min/mL = miliunit/mL
160	0,046	0,059	0,012	0,017	0,068
80	0,051	0,059	0,008	0,014	0,056
40	0,055	0,066	0,011	0,016	0,064
20	0,058	0,071	0,012	0,017	0,068
10	0,059	0,077	0,018	0,020	0,083

Tabela 2.: *Prikaz rezultata aktivnosti PK izraženih u nmol/min/mL = miliunit/mL u lizatu HepG2 ćelija nakon tretiranja sa atorvastatinom*

ATORVASTATIN (µM)	A(570) INICIJALNA	A(570) FINALNA	A RAZLIKA	nmol/µl GENERISANOG PIRUVATA	PK AKTIVNOST nmol/min/mL = miliunit/mL
160	0,043	0,048	0,005	0,012	0,050
80	0,052	0,067	0,015	0,019	0,076
40	0,046	0,056	0,009	0,015	0,060
20	0,05	0,069	0,017	0,020	0,080
10	0,057	0,074	0,017	0,020	0,080

Tabela 3.: *Prikaz rezultata aktivnosti PK izraženih u nmol/min/mL = miliunit/mL u lizatu HepG2 ćelijskoj liniji nakon tretiranja sa rosuvastatinom*

ROSUVASTATIN (µM)	A(570) INICIJALNA	A(570) FINALNA	ΔA	nmol/µl GENERISANOG PIRUVATA	PK AKTIVNOST nmol/min/mL = miliunit/mL
160	0,045	0,053	0,008	0,014	0,056
80	0,048	0,059	0,011	0,016	0,064
40	0,051	0,059	0,007	0,013	0,055
20	0,054	0,066	0,011	0,016	0,066
10	0,059	0,071	0,012	0,017	0,068

Tabela 4.: *Prikaz rezultata aktivnosti PK izraženih u nmol/min/mL = miliunit/mL u lizatu HePG2 ćelijskoj liniji koja nije tretirana statinima*

NETRETIRANE HepG2 ćelije	A(570) INICIJALNA	A(570) FINALNA	ΔA	nmol/µl GENERISANOG PIRUVATA	PK AKTIVNOST nmol/min/mL = miliunit/mL
	0,0575	0,075	0,018	0,020	0,083

Aktivnost PK netretiranih HepG2 ćelija iznosila je 0,083 miliunit/mL dok je aktivnost PK tretiranih statinima HepG2 ćelija bila nešto niža tj. došlo je do blagog pada aktivnosti PK prilikom izlaganja sa svakim od pojedinačnih statina: atorvastatinom, rosuvastatinom i simvastatinom.

Sniženje aktivnosti PK također je i dozno zavisno, dakle izlaganjem višim koncentracijama statina dolazilo je i do većeg pada aktivnosti PK. Rosuvastatin pri koncentraciji od 10 µM je doveo do sniženja aktivnosti PK za 0,014 miliunit/mL dok je najviše sniženje aktivnosti ostvareno pri koncentraciji rosuvastatina od 40 µM gdje je aktivnost PK snižena za 0,027 miliunit/mL. Atorvastatin pri koncentraciji od 160 µM doveo je do najvišeg sniženja aktivnosti PK tj. za 0,033 miliunit/mL u poređenju sa svim ostalim statinima, dok je simvastatin najviše sniženje aktivnosti imao pri koncentraciji od 80 µM gdje se aktivnost PK snizila za 0,026 miliunit/mL. Rosuvastatin je u odnosu na druge statine pri najnižim koncentracijima snižavao aktivnost PK, dok ostali statini tek sa povišenjem koncentracija, što se može objasniti povećanom hepatoselektivnošću, a time i potentnosti rosuvastatina.

U navedenom istraživanju pokazano je da dolazi do blagog pada aktivnosti PK pod uticajem statina što može implicirati da ispitivani statini osim što promoviraju glukoneogenezu mogu inhibirati i proces glikolize.

Obzirom da HepG2 ćelije predstavljaju *in vitro* model hepatocelularnih karcinomskih ćelija nastalih od hepatocita pretpostavlja se da je pojačano eksprimirana izoforma PKM2 – izoforma PK koja se eksprimira u svim proliferirajućim ćelijama posebno tumorskim i embrionskim tkivima (Salt i sar. 1998 i Inoki i sar. 2003), što dovodi do snižavanje izoforme PKL koja je prirodno prisutna u jetrenom tkivu te da je iz tog razloga došlo do blagog snižavanja aktivnosti PK koja bi možda bila više izražena u normalnom jetrenom tkivu.

4. ZAKLJUČAK

HepG2 ćelije - ćelije hepatocelularnog karcinoma pojačano eksprimiraju PKM2 izoformu PK, koja ima ulogu u razvoju i rastu tumora. Statini kao lijekovi koji se koriste u primarmoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti mogu dovesti do sniženja aktivnost PKM2 u ćelijama hepatocelularnog karcinoma. Pretpostavlja se da dalje posljedično može doći do smanjenja intenziteta Warburgovog efekta i prekidanja signalnog i metaboličkog ciklusa koji održava HCC tj. do ometanja rasta i razvoja HCC-a.

Obzirom da statini nisu antitumorski lijekovi, te da mehanizam kojim ostvaruju neželjena dejstva poput dijebetogenih efekata putem stimilisanja glukoneogeneze i inihibiranja glikolize nisu u potpunosti razjašnjena svakako bi se trebala provesti dodatna istraživanja u svrhu primjene statina

kako adjuvantne terapije u pacijenata sa HCC sa povećanom ekspresijom PKM2, kao i dodatna istraživanja koja bi razvijala antitumorske lijkove koji bi ometali prvobitno mehanizam rasta i razvoja karcinoma kroz ometanje procesa glikolize tačnije aktivnost PKM2.

5. LITERATURA

1. American Diabetes Association (2019). '15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2019'. *Diabetes Care*, 42(Suppl. 1), pp. S173–S181.
2. Azoitei N., Becher A., Steinestel K. *et al.* (2016). 'PKM2 promotes tumor angiogenesis by regulating HIF-1α through NF-κB activation'. *Molecular Cancer*, 15, p. 3.
3. Berg J.M., Tymoczko J.L. and Stryer L. (2013). *Biokemija*. Zagreb: Školska knjiga. Available at: https://repozitorij.kemija.unios.hr/object/kemos:53/FILE0.
4. Chu C.A., Fujimoto Y., Igawa K., Grimsby J., Grippo J.F., Magnuson M.A. *et al.* (2004). 'Rapid translocation of hepatic glucokinase in response to intraduodenal glucose infusion and changes in plasma glucose and insulin in conscious rats'. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 286, pp. G627–G634.
5. Conti R., Mannucci E., Pessotto P., Tassoni E., Carminati P., Giannessi F. *et al.* (2011). 'Selective reversible inhibition of liver carnitine palmitoyl-transferase 1 by teglicar reduces gluconeogenesis and improves glucose homeostasis'. *Diabetes*, 60, pp. 644–651.
6. Dentin R., Girard J. and Postic C. (2005). 'Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver'. *Biochimie*, 87, pp. 81–86.
7. Edwards P.A., Muroya H. and Gould R.G. (1972). 'In vivo demonstration of the circadian rhythm of cholesterol biosynthesis in the liver and intestine of the rat'. *Journal of Lipid Research*, 13, pp. 396–401.
8. Espenshade P.J. (2013). 'Cholesterol Synthesis and Regulation'. In: Lennarz W.J. and Lane M.D. (eds.) *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press, pp. 516–520.
9. Inoki K., Zhu T. and Guan K.L. (2003). 'TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival'. *Cell*, 115, pp. 577–590.
10. Jain M., Dhanesha N., Doddapattar P., Nayak M.K., Guo L., Cornelissen A., Lentz S.R., Finn A.V. and Chauhan A.K. (2021). 'Smooth Muscle Cell-Specific PKM2 (Pyruvate Kinase Muscle 2) Promotes Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Neointimal Hyperplasia'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(5), pp. 1724–1737.
11. Kumar, R. and Barth, J. (2019) 'An overview of structure, function, and regulation of pyruvate kinases', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1863(12), 148539.
12. Knight B.L., Hebbachi A., Hauton D., Brown A.M., Wiggins D., Patel D.D. and Gibbons G.F. (2005). 'A role for PPARalpha in the control of SREBP activity and lipid synthesis in the liver'. *Biochemical Journal*, 389(2), pp. 413–421.
13. Mazurek S. (2008). 'Pyruvate kinase type M2: a key regulator within the tumour metabolome and a tool for metabolic profiling of tumours'. In: *Oncogenes Meet Metabolism*. Berlin and Heidelberg: Springer, pp. 99–124.
14. Mazurek S. (2011). 'Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells'. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43, pp. 969–980.

15. Mihos C.G., Pineda A.M. and Santana O. (2014). 'Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties'. *Pharmacological Research*, 88, pp. 12–19.
16. Salt I.P., Johnson G., Ashcroft S.J.H. and Hardie D.G. (1998). 'AMP-activated protein kinase is activated by low glucose in cell lines derived from pancreatic beta cells, and may regulate insulin release'. *Biochemical Journal*, 335, pp. 533–539.
17. Sattar N., Preiss D., Murray H.M., Welsh P., Buckley B.M., de Craen A.J.M. *et al.* (2010). 'Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials'. *The Lancet*, 375, pp. 735–742.
18. Warburg O., Wind F. and Negelein E. (1927). *The metabolism of tumors in the body*. *Journal of General Physiology*, 8, pp. 519–530.
19. Zhang S., Liao Z., Li S. and Luo Y. (2023). 'Non-metabolic enzyme function of PKM2 in hepatocellular carcinoma: A review'. *Medicine*, 102(42), e35571.

IN SILICO PREDIKCIJA *ADMET* SVOJSTVA I *AKT* INHIBITORNE AKTIVNOSTI CAPIVASERTIBA

Semir Čeliković[1], Maida Šljivić Husejnović [1], Nahida Srabović[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerziteta u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Originalni naučni rad

SAŽETAK

Capivasertib je selektivni, oralno bioraspoloživi pan-AKT inhibitor odobren za liječenje uznapredovalog karcinoma dojke. Uprkos kliničkoj primjeni, detaljna procjena njegovih farmakokinetičkih i toksikoloških svojstava može doprinijeti boljem razumijevanju potencijalnih farmakoloških i sigurnosnih karakteristika molekule. Cilj ovog istraživanja bio je sprovesti *in silico* predikciju ADMET svojstava, toksikološkog profila i spektra biološke aktivnosti capivasertiba. ADME svojstva procijenjena su primjenom platforme pkCSM, uključujući rastvorljivost u vodi, Caco-2 permeabilnost, intestinalnu apsorpciju i interakcije s P-glikoproteinom, uz analizu odabranih fizičko-hemijskih deskriptora. Toksikološki profil procijenjen je primjenom ProTox-3.0 modela, dok je spektar potencijalne biološke aktivnosti predviđen korištenjem PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) algoritma. Predikcije su ukazale na intestinalnu apsorpciju od 68,64%, rastvorljivost u vodi od −3,152 logS i Caco-2 permeabilnost od 0,352 log Papp, uz predviđenu potencijalnu interakciju s P-glikoproteinom. PASS analiza ukazala je na potencijalnu AKT-inhibitornu aktivnost (Pa=0,473; Pi=0,003), kao i potencijalnu aktivnost prema S6K1 (Pa=0,431; Pi=0,002). Prema ProTox-3.0 modelu, nisu identificirani pozitivni signali za hepatotoksičnost, kardiotoksičnost, karcinogenost i mutagenost, dok su za neurotoksičnost (0,88) i respiratornu toksičnost (0,95) utvrđeni potencijalni toksikološki signali. Predviđena je i potencijalna sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru (0,68), kao i moguća interakcija s CYP2D6, dok je PASS analizom predviđena i potencijalna interakcija povezana s CYP2C9. Dobijeni rezultati ukazuju na korisnost *in silico* pristupa u ranoj procjeni farmakokinetičkih, farmakoloških i toksikoloških karakteristika capivasertiba, pri čemu identificirani sigurnosni signali zahtijevaju dalju eksperimentalnu i kliničku validaciju.

Ključne riječi: *Truqap, in silico profilisanje, neurotoksičnost, multipli mijelom, metastatski karcinom dojke*

Autor za korespondeciju: mr.ph. Semir Čeliković
E-mail: celik.semir@oulook.com

IN SILICO PREDICTION OF *ADMET* PROPERTIES AND *AKT* INHIBITORY ACTIVITY OF CAPIVASERTIB

Semir Čeliković[1], Maida Sljivić Husejnović [1], Nahida Srabović[1]

[1]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Original scientific paper

ABSTRACT

Capivasertib is a selective, orally bioavailable pan-AKT inhibitor approved for the treatment of advanced breast cancer. Despite its clinical use, detailed assessment of its pharmacokinetic and toxicological properties may contribute to a better understanding of the potential pharmacological and safety characteristics of the molecule. The aim of this study was to perform an *in silico* prediction of the ADMET properties, toxicological profile, and biological activity spectrum of capivasertib. ADME properties were assessed using the pkCSM platform, including water solubility, Caco-2 permeability, intestinal absorption, and interactions with P-glycoprotein, together with an analysis of selected physicochemical descriptors. The toxicological profile was evaluated using the ProTox-3.0 model, while the spectrum of potential biological activity was predicted using the PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) algorithm. The predictions indicated an intestinal absorption of 68.64%, water solubility of −3.152 logS, and Caco-2 permeability of 0.352 log Papp, together with a predicted potential interaction with P-glycoprotein. PASS analysis indicated potential AKT-inhibitory activity (Pa=0.473; Pi=0.003), as well as potential activity against S6K1 (Pa=0.431; Pi=0.002). According to the ProTox-3.0 model, no positive signals were identified for hepatotoxicity, cardiotoxicity, carcinogenicity, or mutagenicity, whereas potential toxicological signals were identified for neurotoxicity (0.88) and respiratory toxicity (0.95). A potential ability to cross the blood–brain barrier (0.68) was also predicted, together with a possible interaction with CYP2D6, while PASS analysis predicted a potential interaction associated with CYP2C9. The obtained results indicate the usefulness of the *in silico* approach in the early assessment of the pharmacokinetic, pharmacological, and toxicological characteristics of capivasertib, while the identified safety signals require further experimental and clinical validation.

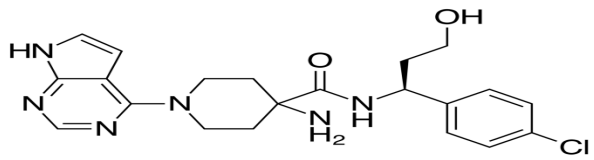
Keywords: *Truqap, in silico profiling, neurotoxicity, multiple myeloma, metastatic breast cancer*

Corresponding author: mr.ph. Semir Čeliković
E-mail: celik.semir@oulook.com

UVOD

Capivasertib (AZD5363) predstavlja prvi selektivni, oralno bioraspoloživi, ATP-konkurentni pan-AKT inhibitor koji je dobio odobrenje FDA krajem 2023. godine, pod zaštićenim nazivom Truqap, za liječenje HR+/HER2− metastatskog karcinoma dojke sa specifičnim genetskim alteracijama (PIK3CA/AKT1/PTEN) (Luboff i DeRemer, 2024; De, 2024). Kao derivat pirolopirimidina, Capivasertib se vezuje za ATP-vezujuće mjesto sve tri izoforme AKT kinaze (AKT1, AKT2, AKT3), čime blokira fosforilaciju nizvodnih supstrata kao što su PRAS40 i GSK3β, što je ključno za supresiju tumora (Luboff i DeRemer, 2024; De, 2024; Dillawary i sar. 2024; Eberlein i sar. 2024).

Hemijska struktura Capivasertiba pažljivo je optimizovana kako bi se osigurala visoka selektivnost i sigurnost. Ključni strukturni elementi uključuju pirolopirimidinsku glavu za vezivanje u ATP džepu i specifični bočni lanac [(1S)-1-(4-hlorofenil)-3-hidroksipropil] (Slika 1) koji je dizajniran da smanji afinitet prema hERG kanalima, čime se minimizira rizik od kardiotoksičnosti, ali i da poboljša selektivnost u odnosu na srodne kinaze poput ROCK (Addie i sar. 2013).



Slika 1.: *Hemijska struktura Capivasertib-a*

Uprkos značajnom kliničkom uspjehu u studiji *CAPItello-291*, gdje je Capivasertib udvostručio preživljavanje bez progresije bolesti (Progression Free Survival), njegova primjena je praćena izazovima u pogledu farmakokinetike i sigurnosti (Turner i sar. 2023; Oliveira i sar. 2024). Lijek karakteriše relativno niska oralna bioraspoloživost od oko 29 %, intenzivan metabolizam putem glukuronidacije (metabolit M11 čini ~78 % plazma ekspozicije) i potencijal za interakcije putem CYP3A4 enzima (Hitt i Baker, 2024; Miller i sar. 2024). Također, zabilježene su *on-target* toksičnosti poput hiperglikemije, dijareje i osipa, koje su direktna posljedica inhibicije AKT signalnog puta u zdravim tkivima (Chu i sar. 2025).

Dosadašnja istraživanja fokusirala su se prvenstveno na kliničku efikasnost i osnovne mehanizme rezistencije. Međutim, s obzirom na kompleksnu zavisnost između hemijske strukture, fizičko-hemijskih osobina i toksikološkog profila (posebno predviđene neurotoksičnosti i respiratorne toksičnosti), postoji potreba za detaljnijom teorijskom evaluacijom.

Cilj ovog rada je primjenom savremenih *in silico* alata (pkCSM, ProTox-3.0 i PASS Online) izvršiti sveobuhvatnu predikciju ADMET osobina i spektra biološke aktivnosti Capivasertiba. Ovakav pristup omogućava dublji uvid u molekularne deskriptore koji definišu njegovu farmakokinetiku i identifikaciju potencijalnih organospecifičnih toksičnosti koje možda nisu u potpunosti obuhvaćene ranim kliničkim studijama, čime se doprinosi boljem razumijevanju sigurnosnog profila ovog inovativnog lijeka.

MATERIJAL I METODE

In silico ADME profilisanje

Za procjenu farmakokinetičkih parametara molekule Capivasertiba korištena je platforma pkCSM, koja se zasniva na graf-baziranim potpisima molekula za predikciju ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i ekskrecija) svojstava (Pires i sar. 2015). Strukturni podaci uneseni su u obliku *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) zapisa. Analiza je obuhvatila rastvorljivost u vodi (logS), permeabilnost kroz Caco-2 ćelije, intestinalnu apsorpciju kod ljudi, te interakcije sa P-glikoproteinom (P-gp). Fizičko-hemijski deskriptori, uključujući molekulsku masu, lipofilnost (LogP), polarnu površinu (Topological Polar Surface Area) i broj rotirajućih veza, evaluirani su u kontekstu Lipinskijevog „pravila petice“ (Lipinski i sar. 2001).

Predikcija toksikološkog profila

Toksikološka evaluacija izvršena je upotrebom alata ProTox-3.0 (Banerjee i sar. 2018). Modeli mašinskog učenja korišteni su za predikciju organske toksičnosti (hepatotoksičnost, nefrotoksičnost, neurotoksičnost), opštih toksičnih ishoda (karcinogenost, mutagenost, imunotoksičnost), te aktivacije stresnih signalnih puteva (Tox21) i molekularnih inicijalnih događaja (Molecular Initiating Event). Rezultati su interpretirani kroz kategorijske predikcije (aktivno/neaktivno) i vjerovatnoću koja označava pouzdanost modela.

Predikcija spektra biološke aktivnosti

Potencijalni farmakološki efekti analizirani su pomoću *Prediction of Activity Spectra for Substances* (Filimonov i sar. 2014). Algoritam zasnovan na odnosu strukture i aktivnosti (Structure Activity Relationship) upoređuje ispitivanu molekulu sa bazom podataka poznatih biološki aktivnih supstanci. Rezultati su izraženi kroz koeficijente vjerovatnoće aktivnosti (Pa) i neaktivnosti (Pi). Tumačenje je vršeno prema standardnim kriterijima: $Pa>0.7$ (visoka vjerovatnoća), $0.5<Pa<0.7$ (umjerena vjerovatnoća) i $Pa<0.5$ (niska vjerovatnoća, ali potencijalno nova aktivnost).

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati i diskusija

Analiza fizičko-hemijskih svojstava capivasertiba pokazuje da molekula zadovoljava kriterije klasičnog Lipinskijevog „pravila petice“, uključujući molekulsku masu, lipofilnost, broj donora i akceptora vodikovih veza (Lipinski i sar. 2001; Dulsat i sar. 2023). Molekulska masa od 428,92 Da i umjerena lipofilnost (logP = 2,15) ukazuju na fizičko-hemijske karakteristike kompatibilne s oralnom primjenom. Međutim, TPSA vrijednost od 179,01 Å², koja nije dio klasičnog Lipinskijevog pravila petice, ukazuje na relativno visok stepen polariteta molekule i može biti povezana s ograničenom pasivnom membranskom permeabilnošću (Veber i sar. 2002).

Predviđena intestinalna apsorpcija kod ljudi iznosi 68,64 %, što prema korištenom prediktivnom modelu ukazuje na potencijalno zadovoljavajuću intestinalnu apsorpciju. Predviđena rastvorljivost

u vodi (logS = −3,152) ukazuje na umjerenu rastvorljivost, pri čemu njen stvarni uticaj na oralnu bioraspoloživost zavisi i od drugih faktora koji određuju apsorpciju.

Predviđena Caco-2 permeabilnost (0,352 log Papp) ukazuje na ograničenu permeabilnost kroz intestinalni epitel. Ovakav rezultat može biti povezan s relativno visokom TPSA vrijednošću, ali i s potencijalnom ulogom transportnih mehanizama. Prema korištenom prediktivnom modelu, capivasertib je predviđen kao potencijalni supstrat P-glikoproteina (P-gp), što bi moglo uticati na njegovu permeabilnost i intracelularnu koncentraciju. Istovremeno, capivasertib nije predviđen kao inhibitor P-gp tipa I ili tipa II, što prema korištenom modelu ne ukazuje na vjerovatnu direktnu inhibiciju ovog transportera. Ovaj nalaz, međutim, ne isključuje mogućnost drugih mehanizama farmakokinetičkih interakcija.

PASS analiza je predvidjela potencijalnu biološku aktivnost capivasertiba u smislu inhibicije protein kinaze B (AKT), s vrijednošću Pa = 0,473 i Pi = 0,003 (Tabela 1). Vrijednost Pa predstavlja predviđenu vjerovatnoću aktivnosti, dok Pi predstavlja predviđenu vjerovatnoću neaktivnosti prema korištenom modelu. Dobijene vrijednosti ukazuju na potencijalnu AKT-inhibitornu aktivnost capivasertiba, ali ne predstavljaju dokaz stvarne inhibitorne aktivnosti niti omogućavaju zaključivanje o selektivnosti prema AKT-u. Predviđena AKT-inhibitorna aktivnost u skladu je s prethodno opisanim farmakološkim djelovanjem capivasertiba, ali sama PASS predikcija ne predstavlja eksperimentalnu potvrdu ovog mehanizma djelovanja.

Predviđena aktivnost prema nizvodnim efektorima, poput ribozomalne protein S6 kinaze 1 (Pa = 0,431; Pi = 0,002), dodatno ukazuje na moguću povezanost capivasertiba s komponentama PI3K/AKT/mTOR signalnog puta (Tabela 1). Međutim, i ovaj rezultat treba interpretirati kao predikciju potencijalne biološke aktivnosti, a ne kao dokaz direktne inhibicije navedenog enzima.

Predviđena antineoplastična aktivnost kod multiplog mijeloma (Pa = 0,379; Pi = 0,030), prikazana u Tabeli 1, ukazuje na potencijalnu povezanost capivasertiba s ovom onkološkom indikacijom. Ovaj rezultat je u skladu s interesom za ispitivanje capivasertiba u kontekstu multiplog mijeloma, ali sama PASS predikcija ne potvrđuje terapijsku efikasnost lijeka u ovoj indikaciji (Kumbhare i sar. 2025; Hodson i sar. 2026; Hsieh i sar. 2025).

Tabela 1.: *Predviđeni profil biološke aktivnosti capivasertib-a prema PASS analizi*

Biološka aktivnost	Pa	Pi	Potencijalni značaj predikcije
Inhibitor mannotetraoze 2-α-N-acetilglukozaminiltransferaze	0,580	0,048	Predviđena potencijalna aktivnost povezana s procesima glikozilacije
Inhibitor protein kinase B (AKT)	0,473	0,003	Predviđena AKT-inhibitorna aktivnost
Autoimuni poremećaji	0,457	0,038	Predviđena povezanost s imunološkim procesima
Inhibitor ribozonalne protein S6 kinaze 1	0,431	0,002	Predviđena aktivnost prema nizvodnom efektoru AKT signalnog puta
CYP2C9 inhibitor	0,409	0,018	Potencijal za interakcije povezane s metabolizmom putem CYP2C9
Antineoplastično djelovanje (multiple myeloma)	0,379	0,030	Predviđena antineoplastična aktivnost prema multipom mijelomu
Nootropni agens	0,386	0,230	Predviđena nootropna aktivnost; klinički značaj nije moguće zaključiti na osnovu PASS predikcije

Toksikološki profil dobijen putem ProTox-3.0 modela prikazan je u Tabeli 2. Rezultati pokazuju da za hepatotoksičnost i kardiotoksičnost nisu predviđeni pozitivni signali pri navedenim vjerovatnoćama modela. Ove rezultate treba tumačiti isključivo kao predikcije korištenog modela, a ne kao potvrdu odsustva hepatotoksičnosti ili kardiotoksičnosti. Posebno, status „neaktivan“ za kardiotoksičnost ne omogućava zaključivanje o niskom riziku od aritmija niti se na osnovu njega može isključiti bilo koji specifičan oblik kardiotoksičnosti.

Nasuprot tome, predviđeni pozitivni signali za neurotoksičnost (0,88) i respiratornu toksičnost (0,95) predstavljaju potencijalne toksikološke signale prema ProTox-3.0 modelu (Tabela 2). Visoke vrijednosti prediktivne vjerovatnoće ukazuju na izražen signal unutar korištenog modela, ali ne predstavljaju dokaz neurotoksičnosti ili respiratorne toksičnosti kod ljudi. Ove predikcije zahtijevaju dalju eksperimentalnu validaciju, a njihov eventualni klinički značaj može se procijeniti tek u kontekstu odgovarajućih pretkliničkih i kliničkih podataka.

Predviđena sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru (KMB Active, 0,68), također prikazana u Tabeli 2, ukazuje na potencijalnu sposobnost capivasertiba da dospije u centralni nervni sistem. Međutim, ova predikcija ne predstavlja dokaz klinički značajne CNS ekspozicije niti potvrđuje da bi eventualni neurotoksični efekti bili posljedica prolaska capivasertiba kroz krvno-moždanu barijeru. Moguća povezanost između potencijalne CNS distribucije i predviđenog neurotoksičnog signala stoga zahtijeva eksperimentalnu validaciju.

Istovremeno, predikcija nootropne aktivnosti u PASS analizi (Pa = 0,386; Pi = 0,230; Tabela 1) ne predstavlja dokaz pozitivnog djelovanja na kognitivne funkcije. Kombinacija predikcija povezanih s CNS aktivnošću i neurotoksičnošću može predstavljati osnovu za dalja istraživanja mogućeg odnosa između CNS distribucije, farmakodinamičkih efekata i sigurnosnog profila capivasertiba.

Tabela 2.: *Toksikološki profil capivasertib-a prema ProTox-3.0 modelu*

Parametar toksičnosti	Status	Vjerovatnoća	Potencijalni značaj predikcije
Hepatotoksičnost	Neaktivan	0,690	Nije predviđen pozitivan signal hepatotoksičnosti
Kardiotoksičnost	Neaktivan	0,760	Nije predviđen pozitivan signal kardiotoksičnosti
Neurotoksičnost	Aktivan	0,880	Potencijalni toksikološki signal koji zahtijeva dalju validaciju
Respiratorna toksičnost	Aktivan	0,950	Potencijalni tokrikološki signal izražene prediktivne vjerovatnoće koji zahtijeva dalju validaciju
Karcinogenost	Neaktivan	0,550	Nije predviđen pozitivan signal karcinogenosti
Mutagenost	Neaktivan	0,590	Nije predviđen pozitivan signal mutagenosti
KMB permeabilnost	Aktivan	0,680	Predviđena potencijalna sposobnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru
CYP2D6 interakcija	Aktivan	0,560	Predviđena potencijalna interakcija s CYP2D6

Rezultati ProTox-3.0 modela za karcinogenost i mutagenost, kod kojih nije predviđen pozitivan signal (Tabela 2), također treba posmatrati u kontekstu ograničenja korištenog prediktivnog modela. Stoga se ovi nalazi ne mogu interpretirati kao dokaz odsustva genotoksičnog ili kancerogenog potencijala, već kao odsustvo pozitivnog signala u okviru primijenjene *in silico* analize.

Konačno, predviđene aktivnosti prema CYP2D6 (Pa = 0,560) i CYP2C9 (Pa = 0,409), prikazane u Tabelama 1 i 2, ukazuju na potencijalnu interakciju capivasertiba s ovim enzimima prema korištenim prediktivnim modelima. Međutim, ovi rezultati sami po sebi nisu dovoljni za zaključivanje o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama niti o interindividualnoj varijabilnosti metabolizma. Također, na osnovu ovih *in silico* predikcija nije opravdano preporučivati genotipizaciju pacijenata prije primjene terapije. Za procjenu stvarnog značaja ovih predikcija potrebni su eksperimentalni podaci o metabolizmu, kao i odgovarajući farmakokinetički i klinički podaci.

ZAKLJUČAK

Sprovedena *in silico* studija pruža uvid u predviđeni farmakokinetički, farmakodinamički i toksikološki profil capivasertiba. Rezultati predviđaju fizičko-hemijske karakteristike kompatibilne s oralnom primjenom, dok PASS analiza ukazuje na potencijalnu AKT-inhibitornu aktivnost, u skladu s prethodno opisanim farmakološkim djelovanjem ovog lijeka. Predviđeni toksikološki profil nije pokazao pozitivne signale za hepatotoksičnost, kardiotoksičnost, karcinogenost i mutagenost prema korištenom modelu, dok su za neurotoksičnost i respiratornu toksičnost identificirani potencijalni toksikološki signali koji zahtijevaju dalju eksperimentalnu validaciju. Predikcije povezane s prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru i mogućim interakcijama s CYP enzimima ukazuju na područja koja mogu biti od značaja za dalja farmakokinetička i toksikološka istraživanja. Dobijeni rezultati potvrđuju korisnost *in silico* pristupa kao početnog alata za identifikaciju potencijalnih farmakoloških i sigurnosnih signala u ranoj fazi evaluacije lijekova, pri čemu navedene predikcije ne mogu zamijeniti eksperimentalne i kliničke podatke.

LITERATURA

1. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: W257–W263.
2. Chu A, Hakami-Majd N, Whall JO. Acute hyperglycemic hyperosmolar syndrome associated with capivasertib, a new, oral targeted therapy for advanced breast cancer. *Am J Emerg Med* 2025; 88: 273-e5.
3. De SK. Capivasertib: first approved AKT inhibitor for the treatment of patients with breast cancer. *Anti-cancer Agents Med Chem* 2024; (In Press).
4. Dilawari A, Buturla J, Osgood C, et al. US food and drug administration approval summary: capivasertib with fulvestrant for hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative locally advanced or metastatic breast cancer with PIK3CA/AKT1/PTEN alterations. *J Clin Oncol* 2024; 42: 4103–4113.
5. Dulsat J, López-Nieto B, Estrada-Tejedor R, Borrell JI. Evaluation of free online ADMET tools for academic or small biotech environments. *Molecules* 2023; 28: 776.
6. Eberlein C, Williamson SC, Hopcroft L, et al. Capivasertib combines with docetaxel to enhance anti-tumour activity through inhibition of AKT-mediated survival mechanisms in prostate cancer. *Br J Cancer* 2024; 130: 1377–1387.
7. Filimonov DA, Lagunin AA, Gloriozova TA, et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chem Heterocycl Compd* 2014; 50: 444–457.

8. Hitt EM, Baker DE. Capivasertib. *Hosp Pharm* 2024; 59: 509–518.
9. Hodson DJ, Shouse G, Shin HJ, et al. Efficacy and Safety of Capivasertib (AZD5363), a Potent, Oral Pan-AKT Inhibitor, in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non–Hodgkin Lymphoma (CAPITAL). *Clin Cancer Res* 2026; 32: OF1–OF10.
10. Hsieh HJ, Urak R, Clark MC, et al. Capivasertib enhances chimeric antigen receptor T cell activity in preclinical models of B cell lymphoma. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2025; 33: 1.
11. Kumbhare MR, Chandak SM, Gode HS, et al. Exploring capivasertib: a new AKT inhibitor for targeted cancer treatment. *J Bio-X Res* 2025; 8: 389–396.
12. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 46: 3–26.
13. Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A novel AKT inhibitor approved for hormone-receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer. *Ann Pharmacother* 2024; 58: 1229–1237.
14. Miller C, Wild M, Zhang Z, et al. A phase I study to determine the absolute bioavailability and absorption, distribution, metabolism, and excretion of capivasertib in healthy male participants. *Drug Metab Dispos* 2024; 52: 939–948.
15. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2024; 25: 1231–1244.
16. Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem* 2015; 58: 4066–4072.
17. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2058–2070.
18. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem* 2002; 45: 2615–2623.

PREGLEDNI RADOVI/
REVIEW PAPERS

PSIHOLOŠKA POMOĆ FARMACEUTIMA U RADU SA ONKOLOŠKIM PACIJENTIMA

Mevludin Hasanović

Internacionalna Akademija nauka i umjetnosti u Bosni i Hercegovini, Radnička cesta 34., 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Plava poliklinika, Plava Medical Group, 3. tuzlanske brigade 7.,75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Onkološke bolesti predstavljaju jedan od najvećih savremenih javnozdravstvenih izazova i povezane su s visokim nivoom psihološkog distresa kod oboljelih. Farmaceuti, kao najdostupniji zdravstveni profesionalci, imaju ključnu ulogu u kontinuiranoj skrbi, edukaciji i praćenju adherencije terapiji. Međutim, njihov rad s onkološkim pacijentima podrazumijeva intenzivnu emocionalnu izloženost patnji, neizvjesnosti i terminalnim ishodima, što povećava rizik od profesionalnog sagorijevanja (burnout), sekundarne traumatizacije i moralnog distresa. Cilj ovog rada je analizirati psihološke potrebe farmaceuta u radu s onkološkim pacijentima, integrisati DSM-5 i ICD-11 terminologiju, te prikazati intervencije zasnovane na dokazima uz poseban osvrt na balkanski kontekst. Rad predstavlja narativni pregled literature iz relevantnih medicinskih baza podataka. Rezultati ukazuju da strukturirana psihološka edukacija, supervizija, timska podrška i organizacijske mjere mogu značajno smanjiti profesionalno opterećenje i poboljšati kvalitet skrbi. Integracija biopsihosocijalnog modela u farmaceutsku praksu predstavlja ključni korak ka humanijoj i učinkovitijoj onkološkoj zaštiti.

Ključne riječi: *onkologija, farmaceuti, psihološka podrška, sagorijevanje, DSM-5, MKB-11, Balkan*

Autor za korespodenciju: Mevludin Hasanović
E-mail: dr.mevludin.hasanovic@gmail.com

PSYCHOLOGICAL SUPPORT FOR PHARMACISTS WORKING WITH ONCOLOGY PATIENTS

Mevludin Hasanović

International Academy of Sciences and Arts in Bosnia and Herzegovina, Radnička cesta 34., 71000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Plava poliklinika, Plava Medical Group, 3. Tuzlanske brigade 7., 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

Oncological diseases represent one of the major contemporary public health challenges and are associated with high levels of psychological distress among patients. Pharmacists, as the most accessible healthcare professionals, play a key role in continuous care, education, and monitoring of treatment adherence. However, their work with oncology patients entails intense emotional exposure to suffering, uncertainty, and terminal outcomes, which increases the risk of professional burnout, secondary traumatization, and moral distress. The aim of this paper is to analyze the psychological needs of pharmacists working with oncology patients, integrate DSM-5 and ICD-11 terminology, and present evidence-based interventions with a particular focus on the Balkan context. The paper presents a narrative review of literature from relevant medical databases. The results indicate that structured psychological education, supervision, team support, and organizational measures can significantly reduce professional strain and improve the quality of care. Integrating the biopsychosocial model into pharmacy practice represents a crucial step toward more humane and effective oncological care.

Keywords: *oncology, pharmacists, psychological support, burnout, DSM-5, ICD-11, Balkans*

Corresponding author: Mevludin Hasanović
E-mail: dr.mevludin.hasanovic@gmail.com

UVOD

Maligne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta u Svijetu. Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) po svjetskim regijama za 2022. godinu, zasnovane na ažuriranim procjenama broj novooboljelih kontinuirano raste, što dovodi do povećanog opterećenja zdravstvenih sistema. U 2022. godini zabilježeno je blizu 20 miliona novih slučajeva raka (uključujući nemelanomske karcinome kože (NMSC), uz 9,7 miliona smrtnih slučajeva uzrokovanih rakom (također uključujući NMSC). Procjene ukazuju na to da približno jedna od pet osoba (muškaraca ili žena) tokom života oboli od raka, dok oko jedan od devet muškaraca i jedna od 12 žena umre od ove bolesti (Bray i sar., 2024).

Dijagnoza raka predstavlja snažan stresor koji može dovesti do razvoja psihijatrijskih poremećaja definiranih DSM-5 i MKB-11 klasifikacijama (WHO, 2019). Svaki oblik raka ima dubok utjecaj na život pacijenta. Stoga su prihvatanje bolesti i psihička prilagodba novonastalom stanju ključni elementi u suočavanju s rakom (Królikowska i sar., 2024).

S razvojem farmakoterapije i radioterapije, liječenje raka sve se više premješta sa hirurškog liječenja na ambulantno zbrinjavanje, što posljedično povećava učestalost kontakta farmaceuta u apotekama koje pružaju usluge pokrivene zdravstvenim osiguranjem s oboljelima od raka (Hasanović 2026). Budući da je psihološko stanje ovih pacijenata složeno, neophodno je da farmaceuti pružaju edukaciju uzimajući u obzir njihove kognitivne, medicinske i psihosocijalne aspekte (Hanya i sar., 2017).

U sistemima zdravstvene zaštite farmaceuti često predstavljaju najdostupniji oblik stručne pomoći. Pacijenti im se obraćaju ne samo zbog lijekova već i zbog savjeta, emocionalne podrške i objašnjenja terapije. Američki koledž kliničke farmacije (American College of Clinical Pharmacy – ACCP), odnosno njegova Mreža za istraživanje prakse u ambulantnoj zdravstvenoj zaštiti (Ambulatory Care Practice Research Network – PRN), smatra da je uloga kliničkih farmaceuta od temeljne važnosti za uspjeh modela zdravstvene zaštite usmjerene na pacijenta (Patient-Centered Medical Home – PCMH). U okviru PCMH modela farmaceuti mogu unaprijediti zdravlje populacije učestvujući u aktivnostima usmjerenim na optimizaciju upravljanja terapijom lijekovima. Brojni objavljeni radovi potvrđuju značaj uključivanja kliničkih farmaceuta u PCMH, posebno u pogledu unapređenja timskog pristupa zdravstvenoj zaštiti, poboljšanja dostupnosti zdravstvenih usluga, koordinacije zdravstvene zaštite te unapređenja kvaliteta i sigurnosti zdravstvene njege. Istraživanje provedeno među članovima ACCP-a koji rade kao klinički farmaceuti u okviru ovakvog modela pokazalo je širok spektar njihovih aktivnosti, pri čemu pojedini članovi predvode razvoj novih i inovativnih načina pružanja usluga kliničke farmacije. Iako ovo predstavlja značajnu priliku za farmaceute u okviru primarne zdravstvene zaštite, neophodno je uspostaviti jedinstvenu viziju farmaceutskih usluga (Nigro i sar., 2014).

Istovremeno, kontinuirana izloženost patnji i smrti može dovesti do profesionalnog sagorijevanja. MKB-11 burnout klasificira kao sindrom povezan s hroničnim stresom na poslu (QD85)(Greer et al., 2020).

METODE

Ovaj rad predstavlja narativni pregled literature. Pretražene su baze: PubMed, Scopus, Web of Science i PsycINFO. Ključne riječi uključivale su: onkologija, farmaceuti, sagorijevanje, psihološki distres, komunikacija, adherencija, južno istočna Evropa, region Balkana.

Kriteriji uključivanja: publikacije od 2000. do 2024., sistematski pregledi i kliničke studije, radovi relevantni za zdravstvene profesionalce, studije iz jugoistočne Evrope, region Balkana.

Procjena relevantnosti i rigoroznosti prikupljene literature uzet će se u obzir tokom analize i sinteze. Opisati će se i objasniti veze između konteksta, mehanizama i ishoda obrazovnih intervencija za razvoj komunikacijskih vještina farmaceuta u radu sa onkolškim pacijentima.

REZULTAT I DISKUSIJA

Komunikacijske vještine kliničara ključni su faktor u postizanju razumijevanja teške bolesti od strane pacijenta i porodice, što im omogućava učešće u donošenju odluka koje će rezultirati medicinskim tretmanima usklađenim s njihovim ciljevima i vrijednostima. Brojne profesionalne organizacije, uključujući Nacionalnu medicinsku akademiju pri Nacionalnoj akademiji nauka (Anonimus, 2015), kao i Svjetsku zdravstvenu organizaciju (WHO, 2007), podržale su važnost stručne komunikacije o teškim bolestima između zdravstvenih profesionalaca, pacijenata i porodica, te su izričito pozvale na obaveznu obuku iz komunikacijskih vještina (Back, Fromme i Meier, 2019).

U svom radu, Back, Fromme i Meier (2019) navode da je većina kliničara komunikacijske vještine učila „na poslu“, bez formalnog kurikuluma, eksplicitnog modeliranja ili metoda učenja zasnovanih na dokazima. Također navode da je više od 60% ljekara u jednom istraživanju izjavilo da nikada nisu imali formalnu obuku za komunikaciju o ciljevima liječenja i planiranju buduće zdravstvene njege.

Psihološki distres onkoloških pacijenata povezan je s: slabijom adherencijom, lošijim ishodima liječenja, povećanom stopom mortaliteta i smanjenim kvalitetom života (Stevens i sar., 2024).

Farmaceuti sa svojom bazičnom edukacijom imaju određeni potencijal da prepoznaju rane znakove psihološke dekompenzacije. Dostupni dokazi ukazuju na to da bi ambulantne onkološke prakse mogle imati koristi od uključivanja farmaceuta u modele zdravstvene zaštite, kako bi se potrebe oboljelih od raka mogle zadovoljiti na djelotvorniji, efikasniji i sveobuhvatniji način (Gatwood i sar., 2017).

Međutim rad sa onkološkim pacijentima je zahtjevan i iscrpljujući i nema jasan ishod, zbog čega farmaceuti trpe niz posljedica. Pregleom dostupne literature u okviru metodološkog plana ovog rada, posebno za farmaceute, važna je jedna metodološka napomena: direktnih istraživanja koja ispituju upravo zdravstvene posljedice rada farmaceuta s onkološkim pacijentima koji imaju psihijatrijske probleme i očekuju smrt ima malo.

Burnout kod farmaceuta u onkologiji

Sagorijevanje na poslu (Burnout sindrom) je najbolje dokumentovan rizik kod onkoloških farmaceuta. U nacionalnom istraživanju hematološko-onkoloških farmaceuta u SAD-u, Golbach i sar. (2022)

utvrdili su visok nivo burnouta kod 61,8% ispitanika. Posebno je izražena bila emocionalna iscrpljenost (57,9%), dok je 31,3% imalo visoke rezultate na skali depersonalizacije. Farmaceuti s visokim burnoutom češće su izražavali zabrinutost da su počinili ozbiljnu grešku u terapiji i češće su namjeravali napustiti radno mjesto.

Suosjećajni umor (compassion fatigue)

Ovo je vjerovatno najrelevantniji koncept za konkretnu temu ovoga rada**.** Suosjećajni umor nastaje u kontekstu kontinuiranog izlaganja patnji drugih ljudi i može uključivati emocionalnu iscrpljenost, smanjenu sposobnost empatije i sekundarni traumatski stres.

Nedavno istraživanje provedeno upravo među farmaceutima pokazalo je da su veliko radno opterećenje i kontinuirana izloženost patnji pacijenata povezani s većim rizikom od suosjećajnog umora. Veliko radno opterećenje i stalna izloženost patnji pacijenata povećavaju vjerovatnoću da farmaceuti dožive hronični zamor, uključujući zamor od saosjećanja (engl. *compassion fatigue* – CF). Zabilježen je porast stopa zamora od suosjećanja među zdravstvenim radnicima, pri čemu se CF navodi kao faktor rizika za povećan broj medicinskih grešaka, lošiju njegu pacijenata, izostajanje s posla i fluktuaciju kadra. Iako je zamor od saosjećanja opsežno proučavan u drugim zdravstvenim okruženjima, poput medicinskog sestrinstva i socijalnog rada, on je i dalje nedovoljno istražen u kontekstu farmaceutske prakse. Istraživanje je provedeno sa 54 farmaceuta koji rade u jednoj od država američkog Srednjeg zapada, koji su popunili anonimnu anketu putem interneta, koja je sadržavala upitnike za procjenu profesionalnog kvaliteta života (ProQOL), kratku procjenu otpornosti i suočavanja sa stresom (Brief Resilience and Coping), demografske podatke i kratak upitnik o historiji praktikovanja meditacije. Većina učesnika su se izjasnila kao bijelci (70%), imali su između 26 i 33 godine i prijavili rad od 41 do 60 sati sedmično. Farmaceuti u ovoj studiji su prijavili umjeren nivo zadovoljstva zbog suosjećanja, nizak do umjeren nivo sagorijevanja na poslu, nizak sekundarni traumatski stres i ukupno umjerene rezultate zamora od suosjećanja. Farmaceuti u javnim (apotekarskim) praksama prijavili su najviše nivoe sekundarnog traumatskog stresa i najniže zadovoljstvo zbog suosjećanja (Salihu i sar. 2025).

Sekundarni traumatski stres i emocionalno opterećenje

Sekundarna traumatizacija (secondary traumatic stress) odnosi se na emocionalne posljedice indirektne izloženosti traumatskim iskustvima drugih. U onkologiji farmaceuti redovno svjedoče bolu, strahu, terminalnim prognozama i gubitku pacijenata. Ovaj fenomen blisko je povezan s konceptom „compassion fatigue“ (Figley, 1995).

Kod farmaceuta je ovaj fenomen manje istražen nego kod medicinskih sestara i ljekara, ali je vrlo relevantan kada farmaceut kontinuirano sluša o patnji, strahu, smrti i emocionalnim krizama pacijenata**.** Simptomi sekundarne traumatizacije uključuju: emocionalnu iscrpljenost, razdražljivost, poremećaje spavanja, izbjegavanje kontakta s pacijentima i osjećaj bespomoćnosti.

U DSM-5 i MKB-11 terminologiji simptomi mogu dosegnuti kriterije za posttraumatski stresni poremećaj ili poremećaj prilagođavanja.

U istraživanju farmaceuta saosjećajni umor se proučava zajedno sa sekundarnim traumatskim stresom. To je posebno važno za farmaceute koji razvijaju dugotrajan odnos s teško oboljelim pacijentima i

njihovim porodicama. U širem kontekstu palijativne zdravstvene zaštite, istraživanja pokazuju da stalna izloženost farmaceuta patnji i pitanjima vezanim za kraj života povećava rizik od moralnog distresa, saosjećajnog umora, sekundarnog traumatskog stresa i burnouta (McAdam, & Erikson, 2020).

Anksioznost povezana sa smrću i suočavanje s vlastitom smrtnošću

Ovo je posebno interesantno za ovaj naš rad. Kada farmaceut radi s pacijentom koji zna da umire, razgovori se mogu odnositi na prognozu, preostalo vrijeme života, strah od smrti, posljednje želje, patnju i porodicu. Takve situacije mogu aktivirati i vlastiti strah zdravstvenog radnika od smrti.

U istraživanju farmaceuta koje je direktno uključivalo percepciju „dobre smrti“, autori naglašavaju da farmaceuti koji rade s onkološkim pacijentima mogu biti često suočeni sa smrću svojih pacijenata i da je zbog toga važno razumjeti njihove stavove prema smrti i kraju života.

Kod onkologa je pokazano da je anksioznost povezana sa smrću, povezana s manjom sigurnošću u razgovorima o kraju života i većim izbjegavanjem takvih razgovora. Iako je riječ o ljekarima, nalaz je važan za razumijevanje psihološkog mehanizma koji može biti relevantan i za farmaceute (Harnischfeger, et al. 2023).

Moralni distres

Pregledi rada u palijativnoj njezi navode i moralni distres uz opisane burnout, saosjećajni umor i anksioznost povezanu sa smrću kao važne psihološke izazove za zdravstvene radnike Radeći sa onkološkim pacijentima farmaceut se može naći u situaciji u kojoj zna šta bi bilo najbolje za pacijenta, ali zbog kliničkih, organizacijskih, finansijskih ili drugih okolnosti ne može djelovati u skladu sa svojim profesionalnim vrijednostima (Hussain, 2021)**.**

Dugotrajni moralni distres povezan je s depersonalizacijom i napuštanjem profesije (Epstein & Hamric, 2009; Hussain, 2021).

Depresivni i anksiozni simptomi

Depresivni i anksiozni simptomi kod farmaceuta koji trade sa onkološkim pacijentima su mogući, ali ovdje se treba biti oprezno u formulaciji. Ne možemo na osnovu dostupnih podataka tvrditi da će farmaceut koji radi s teško bolesnim pacijentima razviti depresiju ili anksiozni poremećaj. Međutim, dugotrajni profesionalni stres, emocionalna iscrpljenost i stalna izloženost smrti i patnji predstavljaju faktore rizika za psihološki distres**.**

U sistematskoj analizi onkoloških profesionalaca, uključujući ljekare, zabilježeni su burnout, psihijatrijski morbiditet, stres, depresija i poremećaji spavanja (Medisauskaite & Kamau, 2017).

Poremećaji spavanja, fizički simptomi i opće pogoršanje zdravlja

Kada su u pitanju zdravstvene posljedize kod farmaceuta koji rade sa onkološkim pacijentima, veoma je važno da ne govorimo samo o „psihičkom zdravlju“.

Hronični profesionalni distres u onkologiji povezuje se i s poremećajima spavanja, fizičkim simptomima povezanima sa stresom, smanjenom kvalitetom života i općim pogoršanjem dobrobiti. Meta-analiza onkologa, naprimjer, navodi poremećaje spavanja i stresom izazvane fizičke simptome, uključujući glavobolje i gastrointestinalne tegobe (Medisauskaite & Kamau, 2017).

Greške u terapiji su posebno važna opasnost

Pitanje greške u terapiji je veoma važno kada govorimo o sigurnosti farmaceuta i pacijenata.

Burnout nije samo problem za samog farmaceuta. U istraživanju hematološko-onkoloških farmaceuta oni s visokim burnoutom mnogo su češće prijavljivali zabrinutost da su počinili ozbiljnu grešku u terapiji (27,6% prema 8,1%)(Golbach, i sar., 2022). Kod farmaceuta općenito, novija istraživanja također povezuju saosjećajni umor s rizikom od medikacijskih grešaka i lošijom kvalitetom pružene njege (Salihu, i sar. 2025). Zato je moguće napraviti važnu uzročno-posljedičnu vezu:

emocionalno zahtjevni pacijenti → emocionalno opterećenje farmaceuta → burnout/suosjećajni umor → smanjena koncentracija i snižena profesionalna učinkovitost farmaceuta → potencijalni rizik za sigurnost pacijenta.

Ovdje je neophodno naglasiti da ovo ne znači da će svaki emocionalno opterećen farmaceut napraviti grešku, niti da je uzročna veza dokazana za svaku pojedinačnu kariku (Melnyk, i sar. 2023).

POMOĆ FARMACEUTIMA U RADU SA ONKOLOŠKIM PACIJENTIMA

Dobra komunikacija između pacijenta i farmaceuta poboljšava zdravstvene ishode. Međutim, postoji prostor za unapređenje komunikacijskih vještina farmaceuta. Ove vještine se razvijaju kroz složene interakcije tokom dodiplomskog obrazovanja u farmaciji, učenja kroz praksu i kontinuiranog profesionalnog razvoja.

Kerr i sar. (2017) su napravili istraživanje sa ciljem da razumiju kako obrazovne intervencije za razvoj interpersonalnih komunikacijskih vještina između pacijenta i farmaceuta ostvaruju svoje efekte. Za sintezu literature koristi su pristup realističkog pregleda (engl. *realist review*) kako bi shvatili složenosti obrazovnih intervencija. Pregled literature se odvijao iterativno kroz različite faze: pojašnjavanje obima, pronalaženje postojećih teorija, pretraživanje dokaza, procjena radova, te ekstrakcija i sinteza podataka. Pregled obima literature (engl. *scoping review*) otkrio je niz supstancijalnih teorija koje će se koristiti za izradu početne teorije programa. Istraživanje su realizovali kroz dostupne objavljene dokaze, koje su pronašli pretraživanjem baza podataka kao što su Medline, EMBASE, PsychInfo, ERIC, Scopus i Web of Science. Procjena relevantnosti i rigoroznosti prikupljene literature je uzeta u obzir tokom analize i sinteze. Sinteza, testiranje i dogradnja teorija opisala je i objasnila veze između konteksta, mehanizama i ishoda obrazovnih intervencija za razvoj komunikacijskih vještina u farmaciji.

U konačnu sintezu uključeno je četrdeset i sedam radova. Igra uloga (simulacije) sa simuliranim pacijentima i kolegama, video-snimanje i predavanja bile su najčešće prijavljivane intervencije.

Ponavljana praksa, povratne informacije, refleksija i samopouzdanje bili su među mehanizmima putem kojih ove intervencije ostvaruju efekat. Razvijene su modificirane teorije programa koje se odnose na interakcije igre uloga, iskustvenog učenja, video-snimanja, samoprocjene i radionica (Kerr, i sar., 2021).

Ovim realističkim pregledom pružili su analizu toga šta funkcioniše, kada, za koga, kako i zašto u kontekstu obrazovnih intervencija za razvoj interpersonalne komunikacije između pacijenta i farmaceuta. Također su istražiti prepreke za uspješnu obuku iz komunikacije i uzeli su u obzir sva ograničenja. Predavačima u oblasti farmacije su pružili dokaze o tome kako na najbolji način uključiti obrazovne intervencije za razvoj komunikacijskih vještina u nastavne planove i programe farmacije, kao i u mogućnosti cjeloživotnog učenja za farmaceute (Kerr i sar., 2017; 2021).

Postupak farmaceuta sa pacijentima koji očekuju smrt

Potrebno je na početku istaći da: *farmaceut ne treba preuzimati ulogu psihijatra, psihologa ili ljekara.* Uloga farmaceuta je da prepozna emocionalni distres, da pruži empatijsku podršku, da pomogne pacijentu/ici u razumijevanju farmakoterapije i da pravovremeno uputiti pacijenta drugom članu zdravstvenog tima kada postoje ozbiljni psihijatrijski simptomi, suicidalne misli, nekontrolisana anksioznost ili druga stanja koja zahtijevaju specijalističku procjenu.

To je zapravo jedna od prednosti adaptiranog modela: *farmaceut ne pokušava liječiti psihološki problem, nego koristi komunikacijske vještine kako bi bolje razumio pacijenta, smanjio barijere u komunikaciji i osigurao sigurnu i individualiziranu farmakoterapiju.*

Najvažniji rad o primjeni SPIKES-a kod farmaceuta je rad Hanya i sar. (2017), što je posebno vrijedna referenca jer **nije samo teorijski prijedlog**. SPIKES je skraćenica za šest koraka protokola za saopćavanje loših vijesti u medicini:

– S – Setting up the interview: Priprema razgovora i osiguravanje prikladnog, privatnog okruženja.
– P – Assessing the patient's Perception: Procjena pacijentovog razumijevanja bolesti i situacije.
– I – Obtaining the patient's Invitation: Utvrđivanje koliko informacija pacijent želi dobiti.
– K – Giving Knowledge and information: Saopćavanje medicinskih informacija jasno i razumljivo.
– E – Addressing Emotions with empathic responses: Prepoznavanje pacijentovih emocija i empatično reagovanje.
– S – Strategy and Summary: Dogovor o daljnjim koracima i sažimanje razgovora.

U istraživanju je učestvovalo 20 farmaceuta, a edukacija je uključivala 15 sati rada: osnovno znanje o lijeku i komunikaciji, učenje SPIKES-a, igranje uloga i rad sa simuliranim pacijentima. Nakon edukacije poboljšani su pokazatelji empatije, prihvatanja emocija, prikupljanja psihosocijalnih informacija i provjere razumijevanja.

Originalni SPIKES model potiče iz rada Baile i sar., (2000), a za savremeni pregled komunikacijskih pristupa u onkologiji, uključujući SPIKES, koristan je i NCI pregled komunikacije u onkološkoj njezi (NCI, 2025). To je NCI-jev PDQ pregled pod naslovom „Communication in Cancer Care (PDQ®) – Health Professional Version"**,** koji je namijenjen zdravstvenim radnicima i predstavlja pregled literature o komunikaciji u onkološkoj njezi. Trenutna verzija je ažurirana 12. maja 2025.

NCI u ovom pregledu navodi nekoliko stvari koje su direktno korisne za dio rada o komunikaciji farmaceuta s onkološkim pacijentima:

- Kvalitetna komunikacija treba istovremeno zadovoljiti informacijske i emocionalne potrebe pacijenta.
- Pacijenti s rakom žele informacije o svojoj bolesti i liječenju, ali informacije o raku često izazivaju snažne emocionalne reakcije kod pacijenata i članova porodice.
- Efikasna komunikacija podrazumijeva da zdravstveni radnik informacije predstavi na način koji pacijent može razumjeti, prepozna i da obradi emocionalne reakcije te pomogne pacijentu u donošenju odluka.
- NCI navodi da je komunikacija u čijem središtu je pacijent (patient-centered communication) usmjerena na šest osnovnih funkcija: izgradnju odnosa povjerenja, razmjenu informacija, odgovor na emocije, upravljanje neizvjesnošću, donošenje odluka i podršku samostalnom upravljanju bolešću**.**

Ovo je izuzetno dobro povezivo s farmaceutskom praksom, posebno kada govorimo o psihološkom distresu onkoloških pacijenata i ulozi farmaceuta u komunikaciji**.**

Naučni dokazi efikasnosti farmaceutskih intervencija

Vrlo je zanimljiva meta-analiza iz 2024. godine koja je obuhvatila randomizirana kontrolirana istraživanja farmaceutskih intervencija kod pacijenata liječenih zbog raka. Farmaceutske intervencije bile su povezane s 4,79 puta većom vjerovatnoćom adherencije u odnosu na kontrolne grupe (AOR 4,79; 95% CI 2,64–8,68), uz smanjenje medikacijskih problema (Fentie, i sar., 2024).

Još direktniji dokaz dolazi iz randomiziranog istraživanja OpTAT, u kojem su farmaceuti tokom 12 mjeseci pružali mjesečnu elektronsku i motivacijsku podršku, uključujući edukativne, bihevioralne i afektivne komponente. Studija je pokazala poboljšanje adherencije prema oralnim antikancerogenim lijekovima (Bandiera, i sar., 2024).

Također, randomizirano istraživanje u kojem je bolnički farmaceut pružao kratku, ciljanu edukativnu intervenciju pacijentima na oralnoj hemoterapiji pokazalo je više koncentracije lijeka u plazmi i bolje subjektivne pokazatelje adherencije u intervencijskoj grupi (Ghiggia, i sar., 2020).

Poboljšanje organizacijskih faktora

Radni uslovi snažno utiču na mentalno zdravlje farmaceuta. Faktori rizika uključuju:

- nedostatak osoblja visoko radno opterećenje
- administrativni pritisak
- nedovoljnu institucionalnu podršku

Organizacijske intervencije pokazale su najveći efekt u smanjenju burnouta (Maslach & Leiter, 2016). Prema dostupnoj literaturi, za farmaceute je posebno važan nalaz da su organizacijski faktori – radno opterećenje, osoblje, vrijeme, autonomija, podrška rukovodstva, timski rad i mogućnost učešća u odlučivanju – povezani s profesionalnim blagostanjem i moralnim distresom.

Balkanski kontekst

U nekim sredinama Balkana prisutne su dugoročne posljedice ratnih trauma 1992-1995. godine, što povećava ranjivost na stres (Hasanović i sar., 2011; Hasanović 2021; Hasanović i sar., 2021).

Prema dostupnoj literaturi koja se odnosi na farmaceute koji rade s onkološkim pacijentima u zemljama Balkana/Jugoistočne Evrope, s posebnim fokusom na istraživanja koja se odnose na podršku farmaceutima, prevenciji burnouta, psihološkog distresa, moralnog distresa, profesionalnog opterećenja i unapređenje njihovog rada, najvažniji zaključak je da je ova oblast izrazito slabo istražena u zemljama Balkana. Postoji nekoliko relevantnih radova, ali samo mali broj njih direktno proučava farmaceute koji rade sa onkološkim pacijentima. Većina regionalnih istraživanja odnosi se na ulogu kliničkog farmaceuta u onkološkom timu, dok se psihološka podrška samim farmaceutima gotovo uopće ne ispituje.

Kada se radi o Bosni i Hercegovini – najdirektniji dokaz koji se može naći je rad Kovačević i sar. (2021), o farmaceutu u onkološkom timu. Ovo je, vjerovatno najvažnija publikacija za ovu temu iz BiH/regiona.

Kovačević i saradnici istraživali su uključivanje kliničkog farmaceuta u multidisciplinarni onkološki tim u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske u Banjoj Luci. Rad je obuhvatio pacijente s nemikrocelularnim karcinomom pluća liječene erlotinibom.

U intervencijskoj grupi klinički farmaceut je učestvovao na redovnim sedmičnim multidisciplinarnim sastancima onkološkog tima. Uključivanje farmaceuta dovelo je do značajnog smanjenja broja interakcija povezanih s erlotinibom.

Ovo je veoma važno za našu temu jer pokazuje da organizacijska integracija farmaceuta u tim predstavlja oblik profesionalne podrške: farmaceut ne radi izolirano, nego ima mogućnost da svoje znanje i procjenu uključi u zajedničko donošenje odluka.

Važno je napomenuti da ova studija nije istraživala burnout ili psihološki distres farmaceuta. Dakle, nije dokaz da multidisciplinarni tim smanjuje burnout. Ona dokazuje nešto drugo: da integracija farmaceuta u onkološki tim omogućava kvalitetnije i sigurnije farmakoterapijsko zbrinjavanje.

U zemljama Balkana postoje istraživanja o ulozi kliničkog farmaceuta u onkološkom timu i odvojena istraživanja o profesionalnom stresu/burnoutu farmaceuta, ali nedostaju istraživanja koja direktno ispituju psihološki distres, compassion fatigue, moralni distres ili burnout farmaceuta koji rade upravo s onkološkim i posebno terminalno bolesnim pacijentima, kao i učinkovitost intervencija namijenjenih njihovoj psihološkoj i organizacijskoj podršci.

Kliničke implikacije

Dobra komunikacija između pacijenta i farmaceuta poboljšava zdravstvene ishode. Međutim, postoji prostor za unapređenje komunikacijskih vještina farmaceuta. Ove vještine se razvijaju kroz složene interakcije tokom dodiplomskog obrazovanja u farmaciji, učenja kroz praksu i kontinuiranog profesionalnog razvoja. Potrebna su istraživanja kako bi se utvrdilo koji je najbolji pristup podučavanju komunikacije između pacijenta i farmaceuta.

Praktične implikacije: Postoji širok spektar teorijski zasnovanih intervencija koje bi trebalo primjenjivati u okviru programskog pristupa obrazovanju u komunikaciji. Važno je uspostaviti uzdužni (longitudinalni) program obuke komunikacijskih vještina, gdje se izbor intervencije temelji na nivou znanja i iskustva polaznika.

ZAKLJUČAK

Farmaceuti predstavljaju ključni, ali nedovoljno prepoznat resurs u onkološkoj skrbi. Njihov kontinuirani kontakt s pacijentima omogućava značajan doprinos psihološkoj stabilizaciji i adherenciji terapiji. Međutim, visoko emocionalno opterećenje povećava rizik od burnouta, sekundarne traumatizacije, psihičkog i moralnog distresa.

Integracija psihološke edukacije, supervizije, organizacijske podrške i interdisciplinarne saradnje predstavlja neophodan korak ka održivom i humanom zdravstvenom sistemu, posebno u kontekstu jugoistočne Evrope.

Na ishode obrazovnih intervencija u oblasti komunikacije utiče nivo učenja/iskustva samog polaznika. Obrazovne intervencije koje podstiču refleksiju posebno su korisne.

U zemljama Balkana nisu rađena istraživanja psihološke dobrobiti i moralnog distresa onkoloških farmaceuta i testiranje konkretnih intervencija podrške.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) (DSM-5).*
2. Anonimus. (2015). Institute of Medicine (U.S.). Committee on Approaching Death: Addressing Key End-of-Life Issues, Dying in America: Improving Quality and Honoring Individual Preferences Near the End of Life. Washington, DC: The National Academies Press; 2015 xxv, 612 pages.
3. Back, A.L., Fromme, E.K. & Meier, D.E. (2019), Training Clinicians with Communication Skills Needed to Match Medical Treatments to Patient Values. *J Am Geriatr Soc,* 67: S435-S441. https://doi.org/10.1111/jgs.15709
4. Baile, W. F., Buckman, R., Lenzi, R., et al., (2000). *SPIKES—A six-step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. The Oncologist, 5*(4), 302–311.
5. Bandiera, C., Cardoso, E., Locatelli, I., et al., (2024), A pharmacist-led interprofessional medication adherence program improved adherence to oral anticancer therapies: The OpTAT randomized controlled trial. *PLoS One*, 19(6):e0304573. doi: 10.1371/journal.pone.0304573. PMID: 38848380; PMCID: PMC11161104.
6. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., et al. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
7. Epstein, E. G., & Hamric, A. B. (2009). Moral distress. *Journal of Clinical Ethics, 20*, 330–342.
8. Fentie, A. M., Huluka, S. A., Gebremariam, G. T., et.al.,. (2024). Impact of pharmacist-led interventions on medication-related problems among patients treated for cancer: A systematic

review and meta-analysis of randomized control trials. *Research in Social and Administrative Pharmacy, 20*(5), 487–497. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2024.02.006

9. Figley, C. R. (1995). Compassion fatigue: Coping with Secondary Traumatic Stress Disorder in Those Who Treat the Traumatized. Brunner/Mazel.
10. Gatwood, J., Gatwood, K., Gabre, E., & Alexander, M. (2017). Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. *Am J Health Syst Pharm*. 74(19):1549-57. doi: 10.2146/ajhp160475. PMID: 28947527.).
11. Ghiggia, A-, Bianco. A., Castelli., L, et al. (2020). Adherence to oral chemotherapy: Evidence from a randomised clinical trial. *Eur J Cancer Care* (Engl). 30(1):e13336. doi: 10.1111/ecc.13336. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33006220.
12. Golbach, A. P., McCullough, K. B., Soefje, S.A., et al.. (2022). Evaluation of Burnout in a National Sample of Hematology-Oncology Pharmacists. *JCO Oncol Pract*. 18(8), e1278-e1288. doi: 10.1200/OP.21.00471. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34793242.
13. Greer, J. A., Jacobs, J. M., Pensak, N. A., et al. (2020). Patient-reported outcomes in oncology. *Journal of Clinical Oncology, 38*, 557–565
14. Hanya, M., Kanno, Y., Akasaki, J., et al. (2017). Effects of communication skill training (CST) based on SPIKES for insurance-covered pharmacy pharmacists to interact with simulated cancer patients. *J Pharm Health Care Sci*. 3:11. doi: 10.1186/s40780-017-0080-0. PMID: 28405409; PMCID: PMC5385086.
15. Harnischfeger, N., Rath, H. M., Alt-Eping, B., et al. (2023). Association between oncologists' death anxiety and their end-of-life communication with advanced cancer patients. *Psycho-Oncology, 32*(6), 923–932. https://doi.org/10.1002/pon.6132
16. Hasanović, M., Sinanović, O., Pajević, I., & Agius, M. (2011). The Spiritual Approach to Group Psychotherapy Treatment of Psychotraumatized Persons in Post-War Bosnia and Herzegovina. Religions, 2(3): 330-344.
17. Hasanović, M. (2021) "A Good/Beautiful Word Is like a Good/Beautiful Tree..." From the Perspective of Creative Psychopharmacotherapy. *Psychiatr Danub*. 33(Suppl 4):1065-1080. PMID: 35354172.
18. Hasanović, M., Morgan, S., Oakley. S., et al., (2021). Development of EMDR Therapy in Bosnia and Herzegovina - Education by Supervision to Accreditation. *Psychiatr Danub.* 33(Suppl 1):4-12. PMID: 33638950.
19. Hasanović, M. (2026) *Pharmacists and Oncology: Support from Diagnosis to Therapy*. Sci Arts Relig 2026;5(3):146–147.
20. Hussain, F. A. (2021). Psychological challenges for nurses working in palliative care and recommendations for self-care. *Br J Nurs.* 30(8), 484-489. doi: 10.12968/bjon.2021.30.8.484. PMID: 33876679.
21. Kerr, A., Strawbridge, J., Kelleher, C., et al. (2017). How can pharmacists develop patient-pharmacist communication skills? A realist review protocol. *Syst Rev.* 6(1):14. doi: 10.1186/s13643-016-0396-0. PMID: 28115005; PMCID: PMC5260031
22. Kovačević, T., Vezmar Kovačević, S., Stanetić, M., et al. (2021). Impact of pharmacist's intervention on decreasing erlotinib interactions in the treatment of lung cancer patients in low resource settings. *Journal of Oncology Pharmacy Practice, 27*(2), 350–358. https://doi.org/10.1177/1078155220921545
23. Medisauskaite, A., & Kamau, C. (2017). Prevalence of oncologists in distress: Systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology, 26*(11), 1732–1740. https://doi.org/10.1002/pon.4382

24. Melnyk, B. M., Hsieh, A. P., Tan, A., et al. (2023). The state of health, burnout, healthy behaviors, workplace wellness support, and concerns of medication errors in pharmacists during the COVID-19 pandemic. *Journal of Occupational and Environmental Medicine, 65*(8), 630–636.
25. NCI – National Cancer Institue (2025). Communication in Cancer Care (PDQ®)–Health Professional Version https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/adjusting-to-cancer/communication-hp-pdq, (Pristupljeno, 30.08.2026).
26. Nigro, S. C., Garwood, C. L., Berlie, H., et al. (2014). Clinical pharmacists as key members of the patient-centered medical home: an opinion statement of the Ambulatory Care Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 34(1):96-108. doi: 10.1002/phar.1357. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24122857.)
27. Salihu, E. Y., Tewogbola, P., Joseph, D.T., et al. (2025). Compassion fatigue and satisfaction among pharmacists: Prevalence and associated factors. *Res Social Adm Pharm*. 21(9):697-703. doi: 10.1016/j.sapharm.2025.04.003. Epub 2025 Apr 7. PMID: 40221340.
28. salihu, J. M., Montgomery, K., Miller, M., et al. (2024). Common patient-reported sources of cancer-related distress in adults with cancer: A systematic review. *Cancer Med*. 13:e7450. doi:10.1002/cam4.7450)
29. World Health Organization (2007) Geneva, Switzerland, https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/CC_PalliativeCareModule.pdf
30. World Health Organization. (2019). *ICD-11*.

ANALIZA VARIJABILNOSTI U DETEKCIJI INTERAKCIJA ANTINEOPLASTIČNE TERAPIJE SA DODACIMA ISHRANI I BEZRECEPTNIM LIJEKOVIMA

Ajla Medić, Alma Močić, Enida Karić, Maida Šljivić Husejnović

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfet Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Onkološki pacijenti predstavljaju populaciju sa visokim rizikom za razvoj potencijalnih interakcija lijekova zbog kompleksnosti terapijskih protokola, česte polifarmacije i prisustva komorbiditeta. Istovremeno, upotreba dodataka prehrani i bezreceptnih (OTC) preparata među oboljelima od malignih bolesti je široko rasprostranjena i često neprijavljena zdravstvenim radnicima. Cilj ovog rada je analizirati farmakokinetičke i farmakodinamske mehanizme interakcija između antineoplastičnih lijekova i dodataka prehrani, procijeniti njihov klinički značaj te prikazati razlike u detekciji interakcija među dostupnim bazama podataka.

Rezultati analize pokazuju da najčešći mehanizmi uključuju modulaciju CYP450 enzima (posebno CYP3A4 i CYP2D6), promjene aktivnosti P-glikoproteina, utjecaj na apsorpciju oralnih antitumorskih lijekova te aditivne farmakodinamske efekte poput povećanog rizika od krvarenja ili QT prolongacije. Posebno su klinički značajne interakcije sa kantarionom (*Hypericum perforatum*), ginkom (*Ginko biloba*) i visokim dozama antioksidanasa. Analitički dio rada ukazuje na varijabilnost u klasifikaciji i procjeni težine interakcija između različitih baza podataka, što može utjecati na kliničko odlučivanje. Sistematsko uzimanje terapijske anamneze, multidisciplinarni pristup i aktivna uloga kliničkog farmaceuta ključni su za unapređenje sigurnosti terapije.

Ključne riječi: *onkologija, interakcije lijekova, farmakovigilanca,dodaci ishrani, polifarmacija, CYP450*

Autor za korespondenciju: Ajla Medić
E-mail: ajlamedictz@gmail.com

ANALYSIS OF VARIABILITY IN DETECTION OF INTERACTIONS OF ANTINEOPLASTIC THERAPY WITH FOOD SUPPLEMENTS AND OVER-THE-COUNTER DRUGS

Ajla Medić, Alma Močić, Enida Karić, Maida Šljivić Husejnović

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfet Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review article

ABSTRACT

Oncology patients represent a population at high risk for the development of potential drug interactions due to the complexity of therapeutic protocols, frequent polypharmacy and the presence of comorbidities. At the same time, the use of dietary supplements and over-the-counter (OTC) products among patients with malignant diseases is widespread and often unreported to healthcare professionals. The aim of this paper is to analyze the pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms of interactions between antineoplastic drugs and food supplements, assess their clinical significance and show differences in the detection of interactions among available databases.

The results of the analysis show that the most common mechanisms include modulation of CYP450 enzymes (especially CYP3A4 and CYP2D6), changes in P-glycoprotein activity, influence on the absorption of oral anticancer drugs, and additive pharmacodynamic effects such as increased risk of bleeding or QT prolongation. Interactions with St. John's wort (*Hypericum perforatum*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), and high doses of antioxidants are of particular clinical significance. The analytical part of the paper indicates variability in the classification and assessment of the severity of interactions between different databases, which may affect clinical decision-making.

Systematic taking of therapeutic history, multidisciplinary approach, and active role of clinical pharmacist are key to improving the safety of therapy.

Keywords: *oncology, drug interactions, pharmacovigilance, dietary supplements, polypharmacy, CYP450*

Corresponding author: Ajla Medić
E-mail: ajlamedictz@gmail.com

UVOD

Napredak u onkološkoj terapiji tokom posljednjih decenija doveo je do značajnog produženja preživljenja i poboljšanja kvaliteta života oboljelih od malignih bolesti. Međutim, paralelno sa razvojem novih terapijskih opcija došlo je i do povećanja kompleksnosti terapijskih protokola. Savremeni onkološki pacijenti često primaju kombinaciju citostatika, hormonske terapije, ciljane terapije i imunoterapije, uz širok spektar suportivne terapije koja uključuje antiemetike, analgetike, kortikosteroide i faktore rasta. Istovremeno, većina bolesnika ima jednu ili više hroničnih komorbidnih bolesti, poput arterijske hipertenzije, dijabetesa ili kardiovaskularnih oboljenja, što dodatno povećava broj propisanih lijekova. Ovakva izražena polifarmacija predstavlja značajan predisponirajući faktor za razvoj potencijalnih interakcija lijekova (eng. *potential drug–drug interactions*, PDDI), koje mogu dovesti do smanjenja terapijske efikasnosti ili ispoljavanja klinički značajne toksičnosti.

Prema podacima Kasım i sar. (2020), PPDI identifikovane su kod 85–95% analiziranih onkoloških pacijenata, dok su klinički značajne interakcije bile prisutne kod približno 26,8% ispitanika. Istraživanje je pokazalo statistički značajnu korelaciju između broja propisanih lijekova za komorbidtete i povećanog rizika od interakcija. Slične nalaze navode Čabraja i sar. (2013), koji ističu visoku prevalenciju interakcija među hospitalizovanim onkološkim bolesnicima, naglašavajući potrebu za sistematskim praćenjem terapije i racionalizacijom farmakoterapije.

Dok su interakcije među konvencionalnim lijekovima relativno dobro dokumentovane, dodatni izazov predstavlja široka upotreba komplementarnih i alternativnih preparata (CAM). Sistematski pregled Alsanad i sar. (2014) pokazuje da više od polovine onkoloških pacijenata koristi biljne ili prehrambene dodatke, često s ciljem jačanja imuniteta ili ublažavanja nuspojava terapije. Međutim, značajan broj bolesnika ne prijavljuje njihovu upotrebu zdravstvenim radnicima, što otežava adekvatnu procjenu rizika i može dovesti do potcjenjivanja stvarnog obima potencijalnih interakcija. S obzirom na farmakološku aktivnost brojnih dodataka ishrani i njihovu sposobnost modulacije enzima citohroma P450, transportnih proteina i farmakodinamskih mehanizama, razumijevanje ovih interakcija postaje ključno za unapređenje sigurnosti i ishoda onkološkog liječenja.

EPIDEMIOLOGIJA UPOTREBE DODATAKA PREHRANI U ONKOLOGIJI

Upotreba CAM u onkologiji, usmjeren na biološki zasnovane terapije predstavlja globalno rasprostranjen fenomen koji bilježi rastući trend paralelno s produženjem preživljenja onkoloških pacijenata. Brojni bolesnici pribjegavaju biljnim i prehrambenim dodacima prehrani s ciljem smanjenja neželjenih efekata hemoterapije, „jačanja imuniteta“, poboljšanja općeg stanja organizma ili ostvarivanja subjektivnog osjećaja aktivne uloge u procesu liječenja. Prema sistematskom pregledu koji su proveli Alsanad i sar. (2014), prevalencija upotrebe dodataka ishrani i biljnih preparata kod onkoloških pacijenata kreće se između 40% i 80%, što ukazuje na vrlo široku primjenu ovih proizvoda u ovoj populaciji. U analiziranim studijama utvrđeno je da značajan broj pacijenata istovremeno koristi antineoplastične lijekove i dodatke ishrani. Od ukupno 806 ispitanih pacijenata, njih 433 (53,7%) koristilo je kombinacije dodataka prehrani i lijekova, pri čemu je identificirano 167 potencijalnih interakcija koje su zahvatile 60 pacijenata (13,9%). Većina uočenih interakcija bila je teorijske prirode i zasnivala se na poznatim farmakokinetičkim mehanizmima, dok su klinički potvrđeni neželjeni događaji rijetko prijavljivani.

Ipak, percepcija prirodnih proizvoda kao inherentno sigurnih često nije u skladu sa njihovim stvarnim farmakološkim potencijalom. Brojni biljni preparati sadrže bioaktivne supstance koje mogu modulirati enzime citohroma P450, transportne proteine poput P-glikoproteina ili utjecati na farmakodinamske mehanizme terapije. Fasinu i Rapp (2019) naglašavaju da takve interakcije mogu dovesti do promjena u koncentraciji antineoplastičnih lijekova, povećanja toksičnosti ili smanjenja terapijske efikasnosti. Dodatni problem predstavlja činjenica da značajan broj pacijenata ne prijavljuje upotrebu dodataka prehrani zdravstvenim radnicima, bilo zbog percepcije njihove sigurnosti ili straha od negativne reakcije ljekara, što otežava adekvatnu procjenu rizika i može rezultirati podcjenjivanjem stvarnog obima potencijalnih interakcija.

Klinički značaj ovih interakcija potvrđuju i pojedina istraživanja koja pokazuju da biljni preparati mogu značajno promijeniti farmakokinetiku antineoplastičnih lijekova. Na primjer, preparati gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu smanjiti koncentraciju aktivnog metabolita irinotekana (SN-38) za oko 42%, što može dovesti do smanjene terapijske efikasnosti. Također je pokazano da gospina trava smanjuje plazmatske koncentracije imatiniba za približno 30%, uz povećanje njegovog klirensa, što može rezultirati terapijskim neuspjehom kod pacijenata koji istovremeno koriste ove preparate. (Fasinu i Rapp 2019.)

Stoga, razumijevanje motiva pacijenata za upotrebu komplementarne terapije, kao i farmakoloških karakteristika tih preparata, predstavlja važan segment sveobuhvatne procjene sigurnosti onkološkog liječenja.

Podaci iz različitih studija ukazuju na značajnu učestalost potencijalnih interakcija između onkoloških lijekova i dodataka ishrani. Pregled prevalencije i učestalosti ovih interakcija u odabranim istraživanjima prikazan je u **Tabeli 1**.

Tabela 1.: *Prevalencija i učestalost potencijalnih interakcija*

Studija	Ključni nalaz
Kasım i sar., 2020	85–95% potencijalnih interakcija
Čabraja i sar., 2013	Visoka prevalencija PDDI
Alsanad i sar., 2014	>50% koristi suplemente
Fasinu i Rapp, 2019	Brojne klinički relevantne interakcije između biljnih preparata i lijekova (herb–drug interactions, HDI)

FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE

Farmakokinetičke interakcije nastaju kada dodatak ishrani ili bezreceptni (OTC) lijek utiče na apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju lijeka, čime mijenja njegovu sistemsku izloženost i potencijalno terapijski ishod. U antineoplastičnoj terapiji posebno su značajne interakcije koje uključuju enzimski sistem citohroma P450, transportne proteine i promjene gastrointestinalne apsorpcije.

Enzimi citohroma P450 imaju ključnu ulogu u metabolizmu velikog broja antineoplastika, pri čemu je izoforma CYP3A4 najznačajnija.Ovaj enzim učestvuje u biotransformaciji brojnih citostatika i ciljnih terapija, uključujući imatinib, erlotinib, palbociklib i ciklofosfamid. Modulacija aktivnosti

CYP3A4 može imati ozbiljne kliničke posljedice; indukcija enzima dovodi do smanjenja plazmatske koncentracije i vrijednosti AUC lijeka, što može rezultirati subterapijskim efektom, dok inhibicija povećava sistemsku izloženost i rizik od toksičnosti (Gougis i sar., 2021).

Klinički relevantan primjer predstavlja kantarion (*Hypericum perforatum*), snažan induktor CYP3A4, koji može značajno smanjiti koncentraciju irinotekana i imatiniba, a time i terapijsku efikasnost, usljed smanjenja AUC aktivnog metabolita irinotekana (Nacional Cancer Institute, 2024).

Pored CYP3A4, važnu ulogu ima i CYP2D6, naročito u kontekstu hormonske terapije karcinoma dojke. Tamoksifen je pro-lijek koji se putem CYP2D6 metabolizira u aktivni metabolit endoksifen. Inhibicija ovog enzima može dovesti do smanjenja koncentracije aktivnog metabolita i potencijalnog umanjenja terapijskog efekta, što naglašava potrebu za oprezom pri istovremenoj primjeni preparata koji utiču na CYP2D6 aktivnost. Naprimjer, pacijentice koje tokom terapije tamoksifenom uzimaju antidepresive poput fluoksetina ili paroksetina izlažu se toksikološki opasnoj interakciji, obzirom da su ovi lijekovi snažni inhibitori CYP2D6.

Osim enzimskog metabolizma, značajan mehanizam interakcije uključuje i transportne proteine, posebno P-gp, koji utiče na bioraspoloživost, distribuciju i eliminaciju brojnih citostatika. Modulacija aktivnosti P-gp može promijeniti intracelularne koncentracije lijekova, čime se utiče na njihov terapijski odgovor ili sigurnosni profil (Gougis i sar., 2021). Određeni biljni ekstrakti, poput kantariona i kurkumina, pokazali su sposobnost uticaja na aktivnost ovog transportera, što dodatno komplikuje procjenu rizika interakcija (Tabela 2).Dodatno, farmakokinetičke interakcije mogu nastati usljed promjena u apsorpciji oralnih antineoplastičnih lijekova. Inhibitori tirozin kinaze, poput erlotiniba, zahtijevaju kiseli pH želuca za optimalnu apsorpciju. Istovremena primjena antacida ili inhibitora protonske pumpe može smanjiti njihovu bioraspoloživost i sistemsku izloženost, što može dovesti do smanjenog terapijskog odgovora (Fasinu i Rapp, 2019). Ovi mehanizmi ukazuju na kompleksnost procjene interakcija u onkološkoj terapiji i naglašavaju potrebu za sveobuhvatnim pristupom prilikom evaluacije terapije.

Tabela 2.: *Primjeri farmakokinetičkih interakcija u onkologiji*

Mehanizam	Onkološki lijek	Dodatak prehrani/OTC	Efekat interakcije
Indukcija CYP3A4	Tamoksifen	Kantarion	Koncentracije lijeka (rizik od neuspjeha terapije)
Inhibicija cyp2d6	Tamoksifen	Određeni antidepresivi/ biljni ekstrakti	Stvaranja aktivnog metabolite (endiksifena)
Modulacija P-gp	Paklitaksel, Dozorubicin	Kurkumin, kantarion	Promjena bioraspoloživosti i toksičnosti
Promjena pH želuca	Erlotinib, Gefitinib	Antacidi, IPP	Apsorpcije i sistemske izloženosti

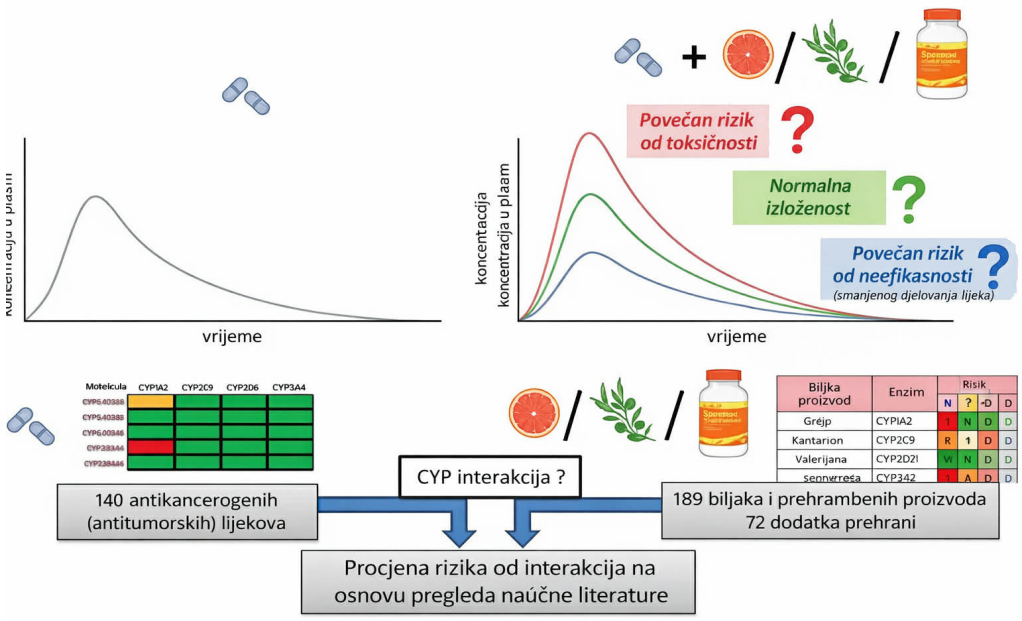
FARMAKODINAMSKE INTERAKCIJE

Farmakodinamske interakcije podrazumijevaju promjene u efektu lijeka bez promjene njegove koncentracije. Jedan od kritičnih aspekata je povećan rizik od krvarenja. Naime, *Ginkgo biloba*, vitamin E i omega-3 masne kiseline posjeduju inherentni antitrombocitni efekat. U uslovima citostaticima

inducirane trombocitopenije ili istovremene primjene antikoagulanasa, ovi dodaci prehrani mogu sinergistički povećati rizik od ozbiljnih hemoragijskih događaja (Fasinu i Rapp, 2019).

Drugi značajan problem je QT prolongacija.Produženje QT intervala predstavlja ozbiljan sigurnosni rizik koji može dovesti do fatalnih aritmija (poput *torsades de pointes*), Kasım i sar. (2020) identifikovali su čak 99 kombinacija lijekova sa ovim potencijalom , što je posebno alarmantno kod onkoloških pacijenata u kontekstu polifarmacije.

Također, poseban oprez je potreban kod primjene visokih doza antioksidanasa. Obzirom da citostatici poput antraciklina, te radioterapija, ostvaruju svoj citotoksični efekat stvaranjem slobodnih radikala, dodatek vitamina C i E (Tabela 3) može paradoksalno zaštititi tumorske ćelije i smanjiti terapijski efekat (Fasinu i Rapp, 2019). Mogući ishodi interakcija između onkoloških lijekova i biljnih/ prehrambenih proizvoda prikazani su na Slici 1.



Slika 1.: *Shematski prikaz mogućih interakcija između antikancerogenih lijekova i biljnih/prehrambenih proizvoda te dodataka prehrani putem CYP enzima, koje mogu dovesti do povećanog rizika od toksičnosti, normalne izloženosti ili smanjene efikasnosti terapije.*

PROCJENA INTERAKCIJA KOD CITOSTATIKA, HORMONSKE, CILJANE I IMUNOTERAPIJE

Specifične terapijske kategorije u onkologiji uključuju citostatike, hormonsku terapiju, ciljanu terapiju i imunoterapiju, pri čemu svaka grupa ima svoje karakteristične potencijalne interakcije. Citostatici mogu izazvati interakcije putem CYP3A4 i P-gp, dok hormonska terapija, poput tamoksifena, zavisi od aktivacije CYP2D6. Kod ciljanih terapija, naročito oralnih inhibitora tirozin kinaze (TKI), terapijski efekat može biti osjetljiv na pH i CYP modulaciju. Imunoterapija, uključujući inhibitore imunoloških kontrolnih tačaka (eng.*immune checkpoint inhibitors*) poput nivolumaba i pembrolizumaba, ne

podliježu primarnom CYP . Ipak, upotreba imunomodulatornih dodataka prehrani teoretski može interferirati sa terapijskim odgovorom, mada su podaci o interakcijama u ovom području još uvijek oskudni i zahtijevaju dodatna istraživanja (Gougis i sar., 2021).

Klinički izazov u kliničkoj praksi predstavlja neujednačenost baza podataka. Uporedna analiza pokazuje da se referentni sistemi značajno razlikuju – *Lexicomp* koristi strogu skalu od A–X, *Micromedex* od *minor* do *contraindicated*, dok *Drugs.com* nudi pojednostavljenu klasifikaciju. Ovakva varijabilnost u procjeni kliničkog značaja i težine toksičnih interakcija može direktno uticati na i donošenje odluka o modifikaciji terapije, ističući važnost stručne procjene kliničkog farmaceuta i toksikologa.

KLINIČKE IMPLIKACIJE

Kliničke posljedice interakcija antineoplastične terapije sa dodacima prehrani i OTC preparatima su višestruke i mogu se direktno odraziti na ishode liječenja kroz:

- smanjenja terapijskog odgovora, što direktno ugrožava kontrolu bolesti;
- povećanja toksičnosti, koje može dovesti do prekida ili odlaganja terapijskih ciklusa;
- produženja hospitalizacije i povećanje troškova zdravstvene zaštite;
- povećanja mortaliteta uslijed nepredvidivih neželjenih događaja ili progresije osnovne bolesti.

Dodatni faktor rizika je nedovoljno prijavljivanje upotrebe dodataka prehrani, što je fenomen prisutan kod više od polovine pacijenata (Alsanad i sar., 2014).

Ključni problem je u činjenici da dodaci prehrani nisu regulirani na isti način kao lijekovi. Oni ne podliježu obaveznim, rigoroznim kliničkim ispitivanjima niti standardizovanim protokolima farmakovigilancije. Ovakav regulatorni status rezultira varijabilnošću u sastavu i čistoći preparata, što dodatno otežava preciznu procjenu sigurnosti i predviđanje potencijalnih interakcija u onkološkoj praksi.

Tabela 3.: *Primjeri klinički značajnih interakcija*

Dodatak prehrani	Lijek	Mehanizam	Posljedica
Kantarion	Irinotekan	Indukcija CYP3A4	↓ koncentracija
Ginkgo	Antikoagulansi	Antitrombocitni efekat	↑ krvarenje
Vitamin C (visoke doze)	Antraciklini	Antioksidativni efekat	↓ efikasnost
Antacidi	Erlotinib	↓ apsorpcija	↓ terapijski odgovor

ULOGA FARMACEUTA

Klinički farmaceut predstavlja neizostavan dio multidisciplinarnog onkološkog tima, s primarnim ciljem unapređenja sigurnosti i efikasnosti kompleksnih terapijskih protokola. Njegova odgovornost obuhvata sistematsku farmakoterapijsku anamnezu i identifikaciju potencijalnih interakcija putem specijaliziovanih baza podataka, te aktivno savjetovanje o rizicima neprijavljene upotrebe dodataka prehrani. Poseban fokus farmaceuta usmjeren je na proces depreskripcije, odnosno racionalizacije terapije kroz eliminaciju klinički neopravdanih dodataka prehrani i lijekova koji povećavaju rizik od interakcija bez doprinosa terapijskom ishodu. Praćenje terapije i pravovremena identifikacija

problema u liječenju, kako ističu Kasım i sar. (2020), značajno doprinose optimizaciji terapijskih ishoda, smanjenju rizika od komplikacija i poboljšanju kvaliteta života pacijenata. Uloga farmaceuta stoga obuhvata ne samo tehničke aspekte upravljanja lijekovima, već i aktivno sudjelovanje u edukaciji i savjetovanju pacijenata, čime se osnažuje cjelokupna terapijska strategija.

ZAKLJUČAK

Interakcije onkoloških lijekova sa dodacima prehrani i OTC preparatima predstavljaju značajan izazov u kliničkoj praksi, s obzirom na kompleksnost terapijskih protokola, izraženu polifarmaciju i čestu prisutnost komorbiditeta kod pacijenata oboljelih od malignih bolesti. Farmakokinetički i farmakodinamski mehanizmi interakcija, uključujući modulaciju CYP450 enzima, promjene aktivnosti P-glikoproteina, utjecaj na apsorpciju lijekova i aditivne efekte poput povećanog rizika od krvarenja ili QT prolongacije, mogu značajno uticati na efikasnost i sigurnost terapije. Posebno su klinički relevantne interakcije sa kantarionom (*Hypericum perforatum)*, ginkom (*Ginkgo biloba*) i visokim dozama antioksidanasa, dok neprijavljivanje upotrebe dodataka prehrani dodatno otežava procjenu stvarnog rizika. Varijabilnost u klasifikaciji interakcija između različitih baza podataka naglašava potrebu za standardizacijom i pažljivim kliničkim pristupom. Integracija kliničkog farmaceuta u onkološki tim, sistematsko praćenje terapije, edukacija pacijenata i multidisciplinarni pristup ključni su za prevenciju potencijalnih interakcija, optimizaciju terapijskih ishoda i povećanje sigurnosti liječenja. Buduća klinička istraživanja posebno su potrebna kako bi se preciznije definisali rizici interakcija sa imunoterapijom i novim ciljanim terapijama, čime bi se dodatno unaprijedila kvaliteta i sigurnost onkološke njege.

LITERATURA

1. Alsanad, S. M., Williamson, E. M., i Howard, R. L. (2014). Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions: A systematic review. *Phytotherapy Research, 28*(12), 1749–1755. https://doi.org/10.1002/ptr.5210
2. Čabraja, M., Amidžić Klarić, D., i Bačić Vrca, V. (December 2013). Uporaba OTC lijekova prije i tijekom hospitalizacije [Pregledni rad]. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; Klinička bolnica Dubrava. https://www.researchgate.net/publication/287318756_Over-the-counter_medicine_use_prior_to_and_during_hospitalization
3. Fasinu, P. S., i Rapp, G. K. (2019). Herbal interaction with chemotherapeutic drugs. *Frontiers in Oncology, 9,* 1356. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01356
4. Gougis, P., Hilmi, M. i Funck-Brentano, C. (2021). Potential cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs and cancer treatments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology, 166,* 103460. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103460
5. Kasım, D. D., **Gürler** B., Kurt Inci B., i Özet, A. (2020). Investigation of drug interactions in oncology patients. January 2024; Kocaeli Medical Journal 13(3):178-185; DOI:10.5505/ktd.2024.29939
6. Kasım, D. D., Gürler, F., Kurt Inci, B., Özet, A., i Güney, H. Z. (2024). Investigation of drug–drug interactions in oncology patients. *Kocaeli Medical Journal, 13*(3), 178–185. https://doi.org/10.5505/ktd.2024.29939
7. National Cancer Institute. (2024). Cancer therapy interactions with foods and dietary supplements (PDQ®). https://www.cancer.gov

ANTIKANCEROGENI POTENCIJAL SEKUNDARNIH BILJNIH METABOLITA-MOLEKULARNI MEHANIZMI DJELOVANJA I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Samir Ćurić, Laura Divković[1], Ajla Džafić

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Uprkos značajnom broju eksperimentalnih i kliničkih istraživanja usmjerenih na ispitivanje antikancerogenog djelovanja biljnih bioaktivnih spojeva, njihovi mehanizmi djelovanja, stvarni terapijski dometi i mogućnosti kliničke primjene još uvijek nisu dovoljno integrisani u sistematizovan terapijski okvir. Cilj ovog preglednog rada jeste da pruži sveobuhvatan i strukturiran prikaz savremenih naučnih saznanja o odabranim fitohemikalijama koje su prepoznate kao posebno relevantne u istraživanjima malignih oboljenja, izvršena je pretraga relevantne naučne literature u elektronskim bibliografskim bazama podataka (PubMed, Scopus i Web of Science). Analizirani su spojevi različitih hemijskih klasa (polifenoli, flavonoidi, alkaloidi, terpenoidi i drugi sekundarni metaboliti), s posebnim osvrtom na njihovu sposobnost modulacije ključnih molekularnih i signalnih puteva uključenih u karcinogenezu. Poseban akcenat stavljen je na razjašnjenje molekularnih mehanizama djelovanja, uključujući regulaciju proliferacije ćelija, indukciju apoptoze i autofagije, inhibiciju angiogeneze, supresiju invazije i metastaziranja, modulaciju inflamatornih puteva te regulaciju oksidativnog stresa i epigenetskih mehanizama. Razmatra se i potencijal sinergističkog djelovanja fitohemikalija sa standardnim citostaticima i ciljanom terapijom, kao i njihova moguća uloga u prevenciji rezistencije na terapiju.

Kritička procjena dostupnih dokaza izvršena je kvalitativnom analizom rezultata predkliničkih i kliničkih istraživanja, sa posebnim osvrtom na eksperimentalni model, ispitivanu fitohemikaliju, ciljane molekularne puteve, primijenjene terapijske kombinacije i opisane ishode. Rezultati pojedinačnih istraživanja međusobno su poređeni radi identifikacije konzistentnih nalaza, mogućih sinergističkih efekata, ali i ograničenja koja mogu uticati na njihovu translaciju iz predkliničkih modela u kliničku praksu.

Ključne riječi: *fitohemikalije; onkologija; antikancerogena terapija; molekularni mehanizmi.*

Autor za korespondenciju: mr.ph. Laura Divković
E-mail: lauradivkovic98@gmail.com

ANTI-CANCER POTENTIAL OF PLANT SECONDARY METABOLITES - MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

Samir Ćurić, Laura Divković[1], Ajla Džafić

[1]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

Despite a significant number of experimental and clinical studies aimed at investigating the anticancer effects of plant bioactive compounds, their mechanisms of action, actual therapeutic scope and clinical application possibilities are still not sufficiently integrated into a systematized therapeutic framework. The aim of this review is to provide a comprehensive and structured overview of contemporary scientific knowledge on selected phytochemicals that have been recognized as particularly relevant in the research of malignant diseases, A search for relevant scientific literature was performed in the electronic bibliographic databases (PubMed, Scopus and Web of Science). Compounds of different chemical classes (polyphenols, flavonoids, alkaloids, terpenoids and other secondary metabolites) were analyzed, with special attention to their ability to modulate key molecular and signaling pathways involved in carcinogenesis. Special emphasis is placed on the elucidation of molecular mechanisms of action, including the regulation of cell proliferation, induction of apoptosis and autophagy, inhibition of angiogenesis, suppression of invasion and metastasis, modulation of inflammatory pathways and regulation of oxidative stress and epigenetic mechanisms. The potential for synergistic effects of phytochemicals with standard cytostatics and targeted therapy is also discussed, as is their possible role in preventing resistance to therapy.

A critical appraisal of the available evidence was performed by qualitatively analyzing the results of preclinical and clinical studies, with particular attention to the experimental model, phytochemical tested, targeted molecular pathways, applied therapeutic combinations, and described outcomes. The results of individual studies were compared to identify consistent findings, possible synergistic effects, and limitations that may affect their translation from preclinical models to clinical practice.

Keywords: *phytochemicals; oncology; anticancer therapy; molecular mechanisms.*

Corresponding author: mr.ph. Laura Divković
E-mail: lauradivkovic98@gmail.com

UVOD

Konvencionalni tretmani karcinoma, poput hemoterapije i radioterapije, izazivaju smrt tumorskih ćelija stvaranjem prekomjerne količine reaktivnih kiseoničkih radikala (ROS), ali često uzrokuju značajne nuspojave i rizik od sekundarnih karcinoma. Rastuće interesovanje za alternativne terapije podstaklo je istraživanja biljnih spojeva, cijenjenih zbog njihove niže citotoksičnosti i selektivnog antikancerogenog djelovanja. Fitohemikalije su bioaktivni spojevi prisutni u biljkama koji pokazuju brojne farmakološke osobine, uključujući antioksidativno djelovanje, zaštitu organa i antikancerogena svojstva. Više fitohemikalija je potvrđeno kao antikancerogeno zbog pojačanih antioksidativnih svojstava koja pomažu u neutralisanju slobodnih radikala. Antioksidativne fitohemikalije mogu ostvariti svoj antitumorski efekat tako što blokiraju proliferaciju ćelija, pospješuju apoptozu ćelija raka i ciljaju matične ćelije tumora regulisanjem redoks homeostaze. Fitohemikalije mogu inducirati stvaranje ROS, što izaziva oksidativni stres (OS), dovodeći do apoptoze i genetskog i ćelijskog oštećenja ćelija raka. Pored toga, fitohemikalije regulišu nekodirajuće RNK (ncRNA) i moduliraju ključne molekularne puteve uključene u oksidativni stres i progresiju raka. Fitohemikalije predstavljaju skup biološki aktivnih spojeva koji uključuju alkaloide, polifenolne, azotne spojeve i karotenoide, a nalaze se u raznim biljnim proizvodima. One su odgovorne za specifične karakteristike biljaka, uključujući mirise, pigmentaciju boja i zaštitu od patogena i drugih štetnih agenasa. Važno je napomenuti da fitohemikalije mogu imati i pozitivne i negativne efekte na zdravlje, u zavisnosti od doze (Fakhri i sar. 2025).

Tabela 1.: *Prikaz odabranih fitohemikalija koje mogu biti potencijonalni antikancerogeni agensi.*

Fitohemikalija	Biljni izvor	Glavni mehanizam djelovanja	Tipovi karcinoma	Referenca
Sulforafan	Biljke porodice Brassicaceae	Aktivira Nrf2[1] signalni put, inhibira NF-κB[2], epigenetički inhibira HDAC[3] i DNMT[4], inducira apoptozu i zaustavlja ćelijski ciklus	Karcinom prostate, dojke, pluća, jetre i debelog crijeva	(Asif Ali M i sar., 2023).
Epigallokatehin-galat (EGCG)	Zeleni čaj (Camellia sinensis)	Inhibira DNMT, telomerazu, angiogenezu (HIF-1α[5]), inducira apoptozu (BAX[6]), inhibira NF-κB, MAPK[7] i IGF-1R[8] signalne puteve	Karcinom dojke, prostate, pluća, kolorektalni, leukemije	(Gan RY i sar., 2018). (Capasso i sar., 2025).

1 Nrf2-nuklearni faktor povezan s eritroidnim faktorom 2 (eng. Nuclear factor erythroid 2- related factor 2);
2 NF-κB- Nuklearni faktor kappa B (eng. Nuclear factor kappa B);
3 HDAC-histonska deacetilaza (eng. Histone deacetylase);
4 DNMT- DNK metiltransferaza (eng. DNK Methyltransferase);
5 HIF-1α – faktor induciran hipoksijom 1 alfa (eng. Hypoxia inducible factor 1 alpha);
6 BAX – protein povezan s Bcl-2 porodicom (eng. Bcl-2 associated X protein);
7 MAPK – mitogenom aktivirana protein-kinaza (eng. Mitogen-activated protein kinase);
8 IGF-1R – receptor za faktor rasta sličan insulinu 1 (eng. Insulin-like growth factor 1 receptor);

Kurkumin	Kurkuma (Curcuma longa)	Inhibira proliferaciju, aktivira apoptozu (Bax, kaspaze), inhibira PI3K/Akt[9], NF-κB, JAK/STAT[10], smanjuje metastaze	Karcinom dojke, prostate, pluća, gastrointestinalni tumori	(Tomeh i sar., 2019.) (Yang i sar. 2022.)
Resveratrol	Grožđe, crveno vino, kikiriki, bobice	Aktivira apoptozu, inhibira MAPK i Akt , smanjuje ROS[11], inhibira angiogenezu i metastaze	Karcinom dojke, debelog crijeva, kože, prostate	(Elshaer i sar., 2018) (Ko i sar., 2017)
Likopen	Paradajz, lubenica, papaja	Regulacija PI3K/Akt/mTOR[12], indukcija apoptoze (Bax), smanjuje VEGF[13] i MMP[14], antiinflamatorno djelovanje	Karcinom prostate, dojke, pluća, kolorektalni	(Puah i sar., 2021) (Kapała i sar., 2022) (Ozkan i sar., 2023)
Kvercetin	Luk, jabuke, bobice, brokoli	Inhibira PI3K/Akt/mTOR , MAPK i Wnt/β-katenin, inducira apoptozu (kaspaze), smanjuje VEGF i metastaze	Karcinom dojke, prostate, pluća, kolorektalni	(Boots i sar., 2008) (Rauf I sar., 2018)
Berberin	*Berberis lycium Royle*	Zaustavljanje ćelijskog ciklusa u S fazi, smanjenje VEGF-a kod miševa, smanjenje angiogeneze i metastaza	Ćelije raka grlića materice (SiHa), ljudske promijelocitne ćelije, HL-60 ćelije	(Ayaz i sar., 2022)
Genistein	Soja *(Glycine max)*	Inhibicija kinaza i signalnih puteva, indukcija apoptoze	Karcinom dojke, pankreasa, jetre	(Talib i sar., 2022)
Aloin, emodin	*Aloe vera (L.) Burm.f.*	Indukcija apoptoze i smanjenje autofagije	Antiangiogena aktivnost, karcinom pluća	(Ayaz i sar., 2022)

Ovi spojevi, koji obuhvataju kategorije poput alkaloida, flavonoida, terpenoida i polifenola, pokazuju snažna antikancerogena svojstva ciljajući više obilježja karcinoma. Za razliku od sintetičkih lijekova s jednim ciljem, fitohemikalije često moduliraju više ćelijskih puteva, poboljšavajući njihovu terapijsku efikasnost uz smanjenje neželjenih efekata. Mnogi spojevi biljnog porijekla, poput paklitaksela (Taxol), vinkristina, kamptotecina i kurkumina, već su integrirani u onkologiju (Kodali i sar., 2025).

9 PI3K/Akt – signalni put fosfoinozitid-3-kinaze i protein-kinaze B (eng. Phosphoinositide 3-kinase / Protein kinase B pathway);
10 JAK/STAT – Janus kinaza / signalni transduktor i aktivator transkripcije (eng.Janus kinase / Signal transducer and activator of transcription);
11 ROS – reaktivne kisikove vrste (eng. Reactive oxygen species);
12 PI3K/Akt/mTOR – signalni put fosfoinozitid-3-kinaze, protein-kinaze B i mTOR (eng. Phosphoinositide 3-kinase / Protein kinase B / mammalian target of rapamycin pathway);
13 VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (eng. Vascular endothelial growth factor);
14 MMP – matriks metaloproteinaze (eng. Matrix metalloproteinases).

OPŠTI MEHANIZAM DJELOVANJA FITOHEMIKALIJA

Fitohemikalije se bore protiv karicinoma putem višestrukih, međusobno povezanih mehanizama, uključujući indukciju apoptoze – aktivaciju unutrašnjih i vanjskih puteva koji dovode do smrti ćelija raka (Kodali i sar., 2025).

1. **Modulacija ćelijskih signalnih puteva**: Fitokemikalije mogu regulisati signalne puteve uključene u proliferaciju i preživljavanje tumorskih ćelija, kao što su MAPK/ERK, NF-κB i JAK/STAT. Inhibicija ovih puteva dovodi do smanjenja proliferacije tumorskih ćelija, angiogeneze i metastaza (Ayaz i sar., 2022).
2. **Indukcija apoptoze**: Mnoge fitokemikalije potiču programiranu ćelijsku smrt aktivacijom kaspaza i regulacijom pro- i antiapoptotskih proteina (npr. Bcl-2), čime se omogućava eliminacija malignih ćelija (Ayaz i sar., 2022).
3. **Zaustavljanje ćelijskog ciklusa**: Fitokemikalije mogu inhibirati aktivnost ciklin-zavisnih kinaza (CDK) i tako zaustaviti napredovanje ćelijskog ciklusa u određenim fazama (G1, S ili G2/M), čime se sprječava proliferacija tumorskih ćelija (Ayaz i sar., 2022).
4. **Epigenetska regulacija**: Određene fitokemikalije utiču na epigenetske procese, poput metilacije DNK i modifikacije histona, inhibicijom enzima kao što su DNK metiltransferaze (DNMT) i histonske deacetilaze (HDAC). Time se može obnoviti ekspresija gena koji su uključeni u supresiju tumora (Ayaz i sar., 2022).
5. **Zaštita DNK i antimutageno djelovanje**: Fitokemikalije mogu smanjiti oksidativni stres i oštećenje DNK izazvano mutagenima. Njihova antioksidativna i antimutagena svojstva doprinose prevenciji nastanka mutacija koje mogu dovesti do karcinogeneze (Ayaz i sar., 2022).

Ova multimodalna djelovanja pozicioniraju fitohemikalije kao snažne kandidate za hemoprevenciju i terapijsku intervenciju (Kodali i sar., 2025).

ISTOVREMENA PRIMJENA BILJNIH PREPARATA I HEMOTERAPIJE

Fitohemikalije i biljni preparati sve se češće proučavaju kao adjuvantna terapija u onkologiji, jer mogu povećati efikasnost konvencionalnih hemoterapeutika i smanjiti njihove neželjene efekte.

Njihov sinergijski učinak može se ostvariti:

- povećanjem bioraspoloživosti lijekova,
- modulacijom signalnih puteva uključenih u rast tumora,
- stabilizacijom djelovanja antikancerogenih lijekova.

Sinergijska i aditivna aktivnost određenih fitokemikalija mogla bi se kombinovati s hemoterapijom, ograničavajući doze i učestalost hemoterapijskih lijekova i minimizirajući toksičnost. (Ahmed i sar., 2022) Tradicionalna kineska biljna medicina pokazala je povoljne efekte kod različitih vrsta raka, uključujući karcinom želuca, pluća, jetre i gastrointestinalnog trakta, pri čemu je zabilježeno smanjenje nuspojava poput nefrotoksičnosti, hepatotoksičnosti, mučnine, povraćanja i umora. Pored toga, određene fitohemikalije i biljni preparati mogu djelovati imunomodulatorno, jačajući aktivnost imunoloških ćelija i povećavajući sposobnost organizma da se bori protiv tumora. Također je zabilježeno da mogu smanjiti komplikacije povezane s hemoterapijom, poput periferne neuropatije, hematološke toksičnosti i umora. Ipak, iako mnoge studije ukazuju na potencijalne koristi kombinovane terapije, potrebno je

provesti dodatna klinička istraživanja kako bi se u potpunosti procijenila sigurnost, efikasnost i moguće interakcije između biljnih preparata i konvencionalnih lijekova (Ayaz i sar., 2022). Zbog toga se savremena farmaceutska istraživanja sve više usmjeravaju ka razvoju sistema za poboljšanje njihove rastvorljivosti, stabilnosti, apsorpcije i farmakokinetičkog profila (najčešće nanoformulacije).

Tabela 2.: *Sinergistički efekat fitohemikalija sa konvencionalnim terapijama karcinoma.*

Fitohemikalija	Konvencionalna terapija	Glavni sinergijski efekat	Referenca
Kurkumin	Cisplatin	Pojačava oštećenje DNK i apoptozu	(Sharma i sar., 2025)
Resveratrol	PD-1 inhibitori	Pojačava imunološki odgovor	(Sharma i sar., 2025)
Genistein	Radioterapija	Povećava osjetljivost tumora na DNK oštećenje izazvano zračenjem	(Sharma i sar., 2025)
Kvercetin	Doksorubicin	Obrće multidrug rezistenciju (MDR)	(Sharma i sar., 2025)
Berberin	Paklitaksel	Smanjuje proliferaciju ćelija raka	(Sharma i sar., 2025)
Kurkumin	5-Fluorouracil (5-FU)	Hemosenzibilizacija i radiosenzibilizacija, povećana apoptoza, smanjena proliferacija i formiranje kolonija, inhibicija COX-2 i NF-κB	(Castañeda i sar., 2022)
Kurkumin	Imatinib	Modulacija AKT/mTOR, smanjenje BCR/ABL ekspresije, indukcija apoptoze, inhibicija proliferacije	(Castañeda i sar., 2022)
Resveratrol	5-Fluorouracil (5-FU)	Hemosenzibilizacija, modulacija NF-κB puta, inhibicija invazivnog kapaciteta, antiangiogeneza (smanjenje HIF-1α i VEGF), smanjena proliferacija tumora	(Castañeda i sar., 2022)

Tabela 3.: *Sinergistički efekati kombinacija fitohemikalija.*

Kombinacija fitohemikalija	Vrsta karcinoma	Glavni sinergijski efekat	Referenca
Kurkumin + EGCG	Karcinom prostate (PC3 ćelije)	Pojačana inhibicija proliferacije i zaustavljanje ćelijskog ciklusa (S i G2/M faza), povećana ekspresija p21	(Eom i sar., 2015)
Sulforafan+ fluorouracil/ gefitinib; sulforafan + alil-izotiocijanat/ luteolin	Različite tumorske ćelijske linije	Pojačana indukcija apoptoze i inhibicija proliferacije; dodatno pojačano antikancerogeno i protuupalno djelovanje	(Asifi sar., 2023)
Resveratrol + EGCG	Skvamozni karcinom glave i vrata	Sinergijska indukcija apoptoze putem inhibicije AKT/mTOR signalnog puta	(Shankar i sar., 2007)

Genistein + Kapsaicin	Karcinom dojke – MCF-7	Sinergistički apoptoički i antiinflamatorni efekti putem AMPK i COX-2 modulacije	(Talib i sar., 2022)
Kurkumin + Resveratrol	Hepatocelularni karcinom (Hepa1-6 ćelije)	Inhibicija proliferacije ćelija i indukcija apoptoze uz povećanje ROS i smanjenje proteina inhibitora apoptoze (XIAP i survivin)	(Du i sar., 2013)

Uočava se da fitohemikalije mogu povećati osjetljivost tumorskih ćelija na citotoksično djelovanje lijekova, pojačati indukciju apoptoze i oksidativnog oštećenja, modulirati signalne puteve povezane s proliferacijom i preživljavanjem ćelija te potencijalno doprinijeti prevazilaženju rezistencije na terapiju. Posebno je značajna mogućnost ostvarivanja antitumorskog efekta uz primjenu nižih doza konvencionalnih lijekova, što bi moglo doprinijeti smanjenju njihove toksičnosti. Ipak, navedeni efekti uglavnom proizlaze iz predkliničkih istraživanja, zbog čega su za potvrdu njihove kliničke opravdanosti potrebna dodatna kontrolisana istraživanja koja će procijeniti efikasnost, sigurnost i moguće farmakokinetičke interakcije ovakvih kombinacija.

ZAKLJUČAK

Odabrane fitohemikalije predstavljaju značajne bioaktivne spojeve s višeslojnim mehanizmima djelovanja relevantnim za prevenciju i terapiju malignih oboljenja. Njihova sposobnost modulacije ključnih signalnih puteva uključenih u proliferaciju, apoptozu, angiogenezu, metastaziranje i regulaciju oksidativnog stresa potvrđuje da djeluju kao molekularno multitarget agensi, što ih konceptualno izdvaja od terapija usmjerenih na jedan specifičan cilj. Posebno je značajna njihova uloga u epigenetskoj regulaciji i redoks homeostazi. Podaci o sinergističkom djelovanju s konvencionalnim hemoterapeuticima omogućavaju racionalan razvoj kombinovanih terapijskih pristupa koji bi mogli unaprijediti terapijski odgovor uz smanjenje toksičnosti. Prevođenje ovih nalaza u kliničku praksu zahtijeva oprez i metodološku rigoroznost, s obzirom na izazove vezane za bioraspoloživost, farmakokinetiku, standardizaciju biljnih preparata i potencijalne interakcije s lijekovima. Fitohemikalije ne treba posmatrati kao zamjenu za konvencionalnu terapiju, već kao naučno utemeljene kandidate za integrativne onkološke strategije. Njihova daljnja evaluacija kroz dobro dizajnirana klinička ispitivanja predstavlja nužan korak ka preciznijem definisanju njihove stvarne terapijske vrijednosti.

LITERATURA

1. Ayaz, M., Nawaz, A., Ahmad, S., Mosa, O. F., Eisa Hamdoon, A. A., Khalifa, M. A., ... & Ananda Murthy, H. C. (2022). Underlying anticancer mechanisms and synergistic combinations of phytochemicals with cancer chemotherapeutics: potential benefits and risks. *Journal of Food Quality*, *2022*(1), 1189034.
2. Ahmed MB, Islam SU, Alghamdi AAA, Kamran M, Ahsan H, Lee YS. (2022) Phytochemicals as Chemo-Preventive Agents and Signaling Molecule Modulators: Current Role in Cancer Therapeutics and Inflammation. International Journal of Molecular Sciences. 23(24):15765. https://doi.org/10.3390/ijms232415765
3. Asif Ali M, Khan N, Kaleem N, Ahmad W, Alharethi SH, Alharbi B, Alhassan HH, Al-Enazi MM, Razis AFA, Modu B, Calina D and Sharifi-Rad J (2023) Anticancer properties of

sulforaphane: current insights at the molecular level. Front. Oncol. 13:1168321. doi: 10.3389/fonc.2023.1168321

4. Boots AW, Haenen GR, Bast A. (2008) Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. Eur J Pharmacol. 585(2-3):325-37. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.008.
5. Bostan, M., Petrică-Matei, G. G., Radu, N., Hainarosie, R., Stefanescu, C. D., Diaconu, C. C., & Roman, V. (2020). The effect of resveratrol or curcumin on head and neck cancer cells sensitivity to the cytotoxic effects of cisplatin. *Nutrients*, *12*(9), 2596.
6. Capasso, L., De Masi, L., Sirignano, C., Maresca, V., Basile, A., Nebbioso, A., Rigano, D., & Bontempo, P. (2025). Epigallocatechin Gallate (EGCG): Pharmacological Properties, Biological Activities and Therapeutic Potential. Molecules, 30(3), 654. https://doi.org/10.3390/molecules30030654
7. Castañeda, A. M., Meléndez, C. M., Uribe, D., & Pedroza-Díaz, J. (2022). Synergistic effects of natural compounds and conventional chemotherapeutic agents: Recent insights for the development of cancer treatment strategies. *Heliyon*, *8*(6).
8. Du, Q. I. N., Hu, B., An, H. M., Shen, K. P., Xu, L., Deng, S., & Wei, M. M. (2013). Synergistic anticancer effects of curcumin and resveratrol in Hepa1-6 hepatocellular carcinoma cells. *Oncology reports*, *29*(5), 1851-1858
9. Elshaer, M., Chen, Y., Wang, X. and Tang, X. (2018) 'Resveratrol: an overview of its anti-cancer mechanisms', Life Sciences, 207, pp. 340-349. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320518303692
10. Eom, D. W., Lee, J. H., Kim, Y. J., Hwang, G. S., Kim, S. N., Kwak, J. H., ... & Yamabe, N. (2015). Synergistic effect of curcumin on epigallocatechin gallate-induced anticancer action in PC3 prostate cancer cells. *BMB reports*, *48*(8), 461.
11. Fakhri, K. U., Sharma, D., Fatma, H., Yasin, D., Alam, M., Sami, N., Ahmad, F. J., Shamsi, A., & Rizvi, M. A. (2025). The Dual Role of Dietary Phytochemicals in Oxidative Stress: Implications for Oncogenesis, Cancer Chemoprevention, and ncRNA Regulation. *Antioxidants*, *14*(6), 620. https://doi.org/10.3390/antiox14060620
12. Gan, R. Y., Li, H. B., Sui, Z. Q., & Corke, H. (2018). Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): An updated review. Critical reviews in food science and nutrition, 58(6), 924-941. https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1231168
13. Gulay Ozkan, Deniz Günal-Köroğlu, Ayse Karadag, Esra Capanoglu, Susana M. Cardoso, Basem Al-Omari, Daniela Calina, Javad Sharifi-Rad, William C. Cho (2023) A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 161, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114428
14. Kapała A, Szlendak M, Motacka E. (2022) The Anti-Cancer Activity of Lycopene: A Systematic Review of Human and Animal Studies. Nutrients. 14(23):5152. doi: 10.3390/nu14235152.
15. Ko, J., Sethi, G., Um, J.-Y., Shanmugam, M.K., Arfuso, F. and Bishayee, A. (2017) 'The role of resveratrol in cancer therapy', International Journal of Molecular Sciences, 18(12), 2589. Available at: https://www.mdpi.com/1422-0067/18/12/2589
16. Kodali, N., Madu, C. O., & Lu, Y. (2025). Phytochemicals in breast cancer prevention and therapy: Mechanisms, efficacy, and future prospects. *Current Issues in Molecular Biology*, *47*(7), 527.
17. Puah, B.-P., Jalil, J., Attiq, A., & Kamisah, Y. (2021). New Insights into Molecular Mechanism behind Anti-Cancer Activities of Lycopene. Molecules, 26(13), 3888. https://doi.org/10.3390/molecules26133888

18. Rauf A, Imran M, Khan IA, Ur-Rehman M, Gilani SA, Mehmood Z, Mubarak MS. (2018) Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. Phytother Res. 32(11):2109-2130. doi: 10.1002/ptr.6155.
19. Shankar, S., Ganapathy, S., & Srivastava, R. K. (2007). Green tea polyphenols: biology and therapeutic implications in cancer. *Front Biosci*, *12*(4881), 99.
20. Sharma, M. C., Singh, A., Rana, R., Kumar, A., & Chauhan, M. (2025). The Evolving Role of Phytochemicals in Cancer Therapy: Mechanistic Insights and Emerging Technologies. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, *8*(01), 5-16.
21. Talib, W. H., Awajan, D., Hamed, R. A., Azzam, A. O., Mahmod, A. I., & Al-Yasari, I. H. (2022). Combination anticancer therapies using selected phytochemicals. *Molecules*, *27*(17), 5452.
22. Tomeh, M. A., Hadianamrei, R., & Zhao, X. (2019). A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. International Journal of Molecular Sciences, 20(5), 1033. https://doi.org/10.3390/ijms20051033
23. Yang, Z.-J., Huang, S.-Y., Zhou, D.-D., Xiong, R.-G., Zhao, C.-N., Fang, A.-P., Zhang, Y.-J., Li, H.-B., & Zhu, H.-L. (2022). Effects and Mechanisms of Curcumin for the Prevention and Management of Cancers: An Updated Review. Antioxidants, 11(8), 1481. https://doi.org/10.3390/antiox11081481

ANTIOKSIDANSI U ONKOLOGIJI: TERAPIJSKI POTENCIJAL I RIZICI SUPLEMENTACIJE

Selma Muhić[1], Nahida Srabović[1], Merima Ibišević[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Antioksidansi su molekule koje snižavaju nivo reaktivnih kisikovih vrsta, te imaju različite uloge u onkologiji, u zavisnosti od vrste tumora, stadija bolesti i genetskih faktora. Iako su prihvaćeni kao sigurne supstance koje štite zdrave ćelije od oštećenja uzrokovanog oksidativnim stresom, novija istraživanja ukazuju na njihov efekat u napredovanju malignih bolesti. Istraživanja su pokazala da vitamini C i E, kao i N-acetilcistein mogu u određenim uslovima usporiti napredovanje bolesti, dok u drugim potaknuti njen razvoj. Primjena visokih doza vitamina C može djelovati prooksidativno, te smanjiti efikasnost antitumorske terapije. Vitamin E pokazuje kontradiktorne rezultate u pogledu smanjenja oštećenja DNK i spriječavanja recidiva bolesti. Zbog mogućih efekata na rast i širenje tumora, primjena antioksidanasa u tretmanu onkoloških pacijenata trebala bi biti strogo kontrolisana i u skladu sa naučnim smjernicama.

Ključne riječi: *antioksidansi, tumori, antitumorski lijekovi, metastaziranje, vitamin C, vitamin E.*

Autor za korespodenciju: mr.ph. Selma Muhić
E-mail: selmamuhic10@gmail.com

ANTIOXIDANTS IN ONCOLOGY: THERAPEUTIC POTENTIAL AND RISKS OF SUPPLEMENTATION

Selma Muhić[1], Nahida Srabović[1], Merima Ibišević[1]

[1]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 TuzlA, Bosnia and Herzegovina

Review paper

SUMMARY

Antioxidants are molecules that reduce the levels of reactive oxygen species and play diverse roles in oncology, depending on the type of tumor, disease stage, and genetic factors. Although they are considered safe substances that protect healthy cells from oxidative stress-induced damage, recent research indicates their potential impact on the progression of malignant diseases. Studies have shown that vitamins C and E, as well as N-acetylcysteine, can, under certain conditions, slow disease progression, while in other contexts, they may promote tumor development. High doses of vitamin C can act as a pro-oxidant and reduce the efficacy of anticancer therapy. Vitamin E shows contradictory results regarding DNA damage reduction and prevention of disease recurrence. Due to their potential effects on tumor growth and metastasis, the use of antioxidants in cancer patients should be strictly controlled and aligned with scientific guidelines.

Keywords: *antioxidants, tumors, anticancer drugs, metastasis, vitamin C, vitamin E.*

Corresponding author: mr.ph. Selma Muhić
E-mail: selmamuhic10@gmail.com

UVOD

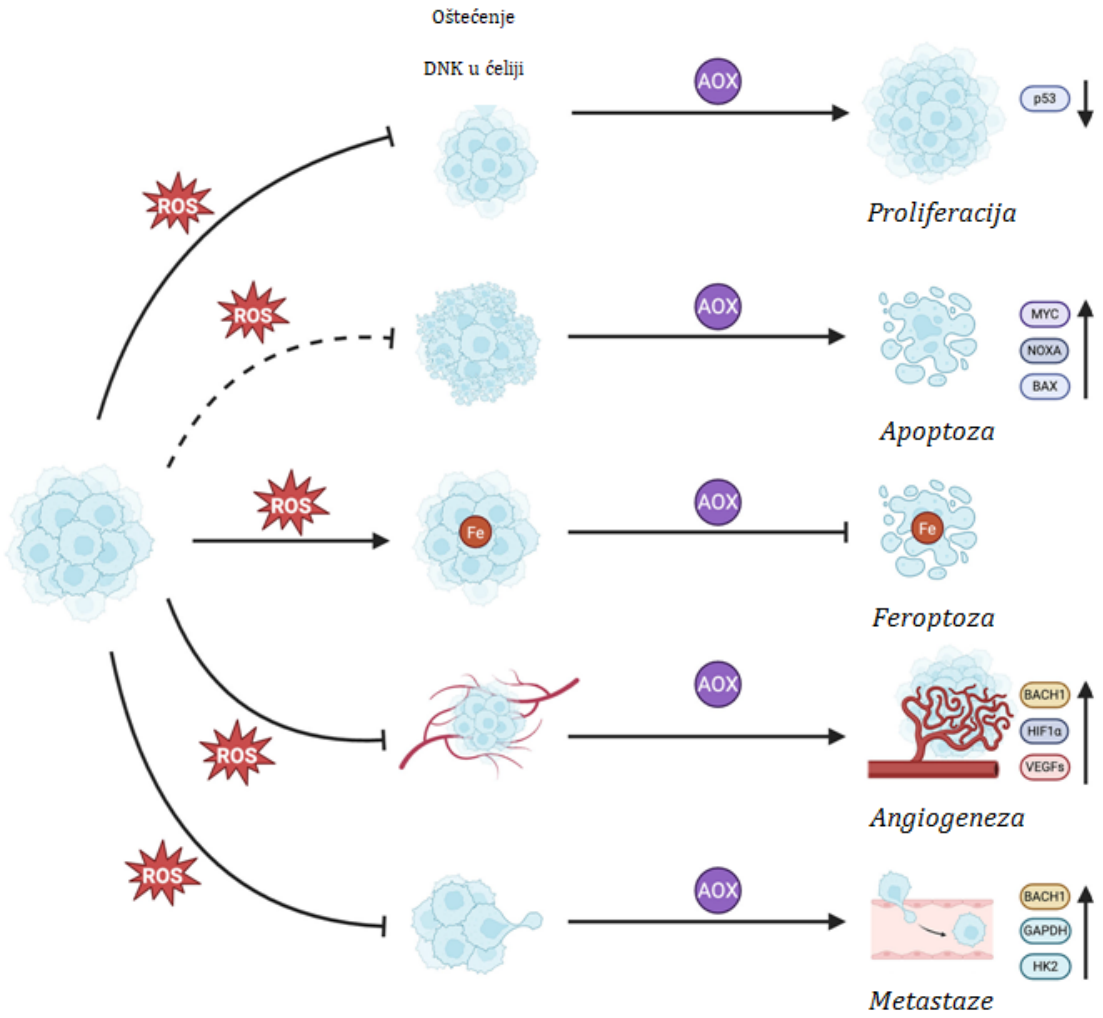
Antioksidansi su molekule, endogenog ili egzogenog porijekla, koje smanjuju nivo reaktivnih kisikovih vrsta (engl. reactive oxygen species, ROS) u ćelijama. Reaktivne kisikove vrste u fiziološkim uslovima imaju ulogu u ćelijskom signaliziranju, te pružaju podršku imunološkom sistemu u borbi protiv različitih patogena (Halliwell, 2024). Ipak, njihova prekomjerna sinteza i nakupljanje unutar ćelija dovodi do nastanka oksidativnog stresa, oštećenja DNK molekule, proteina i lipida, što može posljedično izazvati smrt ćelija (Gorrini i sar., 2013).

Tumorske ćelije proizvode velike količine ROS-a, te je na osnovu ovog saznanja razvijena pretpostavka da bi unos antioksidanasa mogao imati potencijalne benefite u tretmanu onkoloških pacijenata. Endogeni antioksidansi uključuju enzime (katalaze i peroksidaze), te male molekule kao što su glutation (GSH) i NADPH (Cheung i Vousden, 2022). Egzogene antioksidanse, kao što su vitamini C, E i N-acetilcistein unosimo najčešće putem hrane (Halliwell, 2024; Muller i sar., 2022). U kontekstu primjene antioksidanasa kod onkoloških pacijenata, savremena istraživanja ukazuju da njihovo djelovanje zavisi od vrste tumora, primjenjene doze i načina na koji dospijevaju u organizam. Dok u određenim slučajevima mogu usporiti razvoj bolesti, u drugim mogu potaknuti rast tumora i metastaziranje.

ANTIOKSIDANSI I PROGRESIJA TUMORA

Studije provedene na genetički modificiranim animalnim modelima, kao i na humanim tumorskim ćelijskim linijama dokazuju uticaj antioksidansa na rast i širenje tumora, pri različitim uslovima (Zou i sar., 2021; Sayin i sar., 2014; Romero i sar., 2017). U modelima raka pluća pokrenutog mutacijama KRAS-a i BRAF-a, primjena vitamina E i N-acetilcisteina smanjila je nivo reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) i usporila oksidativno oštećenje DNK u tumorskim ćelijama. Ovaj učinak također je povezan sa smanjenom aktivacijom tumor supresorskog proteina p53, što je rezultiralo ubrzanim rastom tumora (Sayin i sar., 2014).

Suprotno navedenim rezultatima, u modelima B-ćelijskog limfoma sa prekomjernom ekspresijom MYC-a, NAC i vitamin C smanjili su rast tumora, stimulacijom apoptoze. Ovaj efekat doveden je u vezu sa transkripcijskim kompleksom MYC-EGR1, što sugeriše da ekspresija MYC-a čini ćelije posebno osjetljivim na oksidativni stres, što se može iskoristiti u terapijske svrhe (Yao i sar., 2023). Kako je ranije navedeno, antioksidansi mogu imati različit uticaj na razvoj tumora, pri čemu njihovo djelovanje zavisi od tipa i stadija tumora, te od genetskih faktora. Dok u nekim tumorima usporavaju rast i potiču smrt tumorskih ćelija, u drugima ubrzavaju njihov rast, blokiranjem ćelijskih mehanizama osjetljivih na stres (Schmidt i sar., 2025).



Slika 1.: *Različiti efekti antioksidanasa u razvoju i širenju tumora.*

Snižavajući nivoe ROS-a, antioksidansi uzrokuju različite efekte. Kod tumora pluća oni smanjuju aktivaciju p53, kao i oštećenje DNK tumorskih ćelija. Sniženjem nivoa oksidativnog stresa, mogu pokazati i suprotan efekat (usporavanje rasta tumora), što je prikazano na primjeru B-ćelijskog limfoma, aktiviranjem MYC-posredovanih proapoptotskih gena, uključujući NOXA i BAX. Tokom metastaziranja, antioksidansi mogu pružiti zaštitu ćelija melanoma od feroptoze, kao oblika ćelijske smrti. Antioksidansi, aktivacijom transkripcijskih faktora- BACH1 i HIF1α povećavaju i ekspresiju gena za glikolizu, kao što su HK2 i GAPDH, te za angiogenezu kao što je VEGF. Pri tome omogućeno je formiranje novih krvnih sudova, lakši razvoj i širenje tumora (Schmidt i sar., 2025).

Uloga antioksidanasa u metastaziranju tumora

Kada govorimo o metastaziranju, tumorske ćelije suočavaju se sa izrazito nepovoljnim uslovima obilježenim povišenim oksidativnim stresom, koji značajno ograničava njihov opstanak u cirkulaciji i širenje do udaljenih organa. U ovom kontekstu, prisustvo antioksidanasa može smanjiti oksidativni stres, čime se olakšava preživljavanje ćelija i pospješuje formiranje metastaza (Tasdogan i sar., 2021).

Nedavna istraživanja potvrdila su da suplementacija antioksidansima potiče formiranje metastaza u modelima raka pluća i melanoma, bez uticaja na rast primarnog tumora (Kashif i sar., 2023; Le Gal i sar., 2015; Lignitto i sar., 2019). Eksperimentalna istraživanja dodatno potvrđuju ovu povezanost. U modelu melanoma na miševima, primjena N-acetilcisteina rezultirala je povećanim brojem metastaza u limfnim čvorovima. Također, u *in vitro* uslovima, NAC i Trolox (analog vitamina E) značajno su povećali migraciju i invazivnost humanih melanoma ćelija (Le Gal i sar., 2015). Slično tome, u modelima raka pluća potaknutog KRAS-om, sa ili bez inaktivacije p53, suplementacija antioksidansima povećala je učestalost metastaza u limfnim čvorovima i organima (Wiel i sar., 2019). Antioksidansi poput vitamina C, beta-karotena i retinil-palmitata mogu povećati metastaziranje melanoma u limfne čvorove (Kashif i sar., 2023), što dodatno potvrđuje da spojevi koji snižavaju nivo reaktivnih kisikovih vrsta mogu povećati sposobnost tumorskih ćelija da metastaziraju.

Pri tome, važno je istaknuti ulogu tumorskog okruženja u metastaziranju. Ćelije melanoma lakše metastaziraju putem limfnog sistema nego kroz krvotok, jer su u cirkulaciji izložene feroptotičkom stresu. U tom slučaju, primjena antioksidansa pružit će zaštitu ćelijama melanoma pa je pojačan njihov metastatski potencijal (Ubellacker i sar., 2020).

Uloga antioksidanasa u stimulaciji angiogeneze

Angiogeneza (proces stvaranja novih krvnih sudova) predstavlja ključni mehanizam u razvoju tumora i metastaziranju (Weis i Cheresh, 2011). Rezultati nedavnih studija ukazuju na činjenicu da pojedini antioksidansi, kao što su vitamini C i E, mogu stimulirati proces angiogeneze kod tumora pluća induciranog KRAS-om. Primjena ovih antioksidanasa, pojačava ekspresiju BACH1 (transkripcijski faktor osjetljiv na redoks stanje ćelije) i HIF1α (transkripcijski faktor induciran hipoksijom) što dovodi do povećane transkripcije gena uključenih u proces stvaranja novih krvnih sudova (Wang i sar., 2023).

Ovaj mehanizam potvrđen je kroz različite eksperimentalne studije uključujući mišje organoide tumora pluća i sfere ljudskih ćelija tumora pluća. Primjena antioksidanasa povećala je ekspresiju gena uključenih u angiogenezu, pri čemu je ovaj efekat zavisan o BACH1. Dokazano je da iako su antioksidansi povećali nivo HIF1α, u normoksičnim uslovima, ekspresija BACH1 inducirana hipoksijom odvijala se neovisno o HIF1α (Wang i sar., 2023).

VITAMIN C

Oksidativni stres, koji nastaje kao posljedica prekomjerne sinteze reaktivnih kisikovih vrsta predstavlja jedan od ključnih faktora za razvoj bolesti, uključujući aterosklerozu, dijabetes, kardiovaskularna oboljenja i tumore (Sonmez, 2025). Vitamin C se zbog izraženih efekata u podršci imunološkom sistemu vrlo često koristi kod različitih zdravstvenih stanja, uključujući tumore. Prema dostupnim podacima, vitamin C može imati zaštitnu ulogu za zdrave ćelije od oksidativnog stresa, ali istovremeno može štititi i tumorske ćelije, čime potencijalno smanjuje efikasnost antitumorske terapije (Pulliero i sar., 2025).

Prema rezultatima nedavnih istraživanja, vitamin C pokazuje sinergistički efekat sa antitumorskim lijekovima kao što su: eribulin mesilat, tamoksifen, fulvestrant i trastuzumab. Ispitivanje njihovog

zajedničkog djelovanja provedeno je na različitim ćelijskim linijama karcinoma dojke: MCF-7, SK-BR3 i MDA-MB-231, te na normalnim epitelnim ćelijama dojke MCF10A. Ovako primjenjeni vitamin C dao je doprinos u smanjenu rasta tumorskih ćelija (Lee i sar., 2019). Nadalje, nedavna *in vitro* studija ispitivala je efekat vitamina C, zajedno sa metotreksatom (MTX) na ćelijskoj liniji humanog glioblastoma multiforme (DBTRG). Sam vitamin (5 μM) nije pokazao citotoksični efekat, ali kombinovana primjena sa metotreksatom (0.01 μM) značajno je inhibirala rast tumorskih ćelija (Yiang i sar., 2021). Bitno je pomenuti sposobnost askorbinske kiseline da modulira antitumorski imuni odgovor, što je potvrđeno animalnim studijama (Shenoy i sar., 2018; Magri i sar., 2020).

S druge strane, brojne studije ukazuju na neučinkovitost primjene askorbinske kiseline kod onkoloških pacijenata. Intravenska primjena askorbinske kiseline kod pacijenata sa karcinomom prostate nije usporila napredovanje bolesti (Nielsen i sar., 2017). Slično, kod pacijenata sa nemelanomskim karcinomom kože koji su primali kombinovanu terapiju sa vitaminima C i E, te cinkom nije uočeno smanjenje oksidativnog stresa niti poboljšanje kliničkog stanja (Freitas i sar., 2015). Ograničena učinkovitost zabilježena je i kod akutne mijeloične leukemije, kada su pacijenti liječeni kombinacijom vitamina C i arsen-trioksida (Aldoss i sar., 2014).

Vitamin C može olakšati otpornost tumorskih ćelija na djelovanje lijekova, kao što su doksorubicin i cisplatin. Prema dostupnim rezultatima istraživanja, kod više od 10 % ispitanika došlo je do smanjenja nivoa ROS, koje ovi lijekovi stvaraju, čime se pruža zaštita i omogućava opstanak tumorskih ćelija, neovisno o terapiji (Kranjcec i sar., 2022). Askorbinska kiselina također može ometati lipidnu peroksidaciju, koja je važna za djelovanje pojedinih antitumorskih lijekova (Woldeselassie i Tamene, 2024).

Sve navedeno ukazuje na dvojako djelovanje vitamina C, kao antioksidansa ili prooksidansa, u zavisnosti od forme ovog vitamina, primjenjene doze te od vrste tumora. Vitamin C i N-acetilcistein pokazuju prooksidativno djelovanje, kada se unose u velikim dozama, pri čemu se povećava proizvodnja ROS u tumorskim ćelijama (Kazmierczak-Baranska i sar., 2020). Prooksidativno djelovanje vitamina C u velikoj mjeri zavisi od njegove reakcije sa atomom željeza. Askorbat redukuje željezo u fero (Fe^{2+}) oblik koji reaguje sa molekulama kisika. Tokom ove reakcije sintetišu se reaktivni kisikovi spojevi i vodikov peroksid (H_2O_2). Potom vodikov peroksid reaguje sa Fe^{2+} i dolazi do stvaranja hidroksilnih radikala.

Povećanje nivoa ROS i oksidativnog stresa u tumorskim ćelijama aktivira onkogene signalne puteve (NF-κB i MAPK), koji su uključeni u razvoj tumorskih ćelija i njihovo metastaziranje (Kazmierczak-Baranska i sar., 2020). Veće doze vitamina C unose se uglavnom intravenskim putem. Dodatno, snižavajući nivoe ROS u tumorskim ćelijama antioksidansi usporavaju aktivaciju ključnih proapoptotskih puteva, pa je vjerovatnoća preživljavanja tumorskih ćelija veća, kao i njihova otpornost na terapiju (Chen i sar., 2023).

VITAMIN E

Dodatak preparata vitamina E, kod onkoloških pacijenata postaje sve veći fokus istraživanja, posebno kod pacijenata koji već primaju hemoterapiju ili radioterapiju. Vitamin E, u svim svojim oblicima

predstavlja snažan antioksidans koji inhibirajući oksidaciju masti, štiti ćelije od oksidativnog stresa (Talib i sar., 2024). Iako je prepoznat po svojim antioksidativnim svojstvima, rezultati istraživanja o njegovom uticaju na tumore još uvijek nisu jedinstveni pri čemu neki podaci sugerišu terapeutske benefite, dok drugi ukazuju na potencijalno ubrzanje rasta tumora.

Prema rezultatima studije koja je obuhvatila 45 pacijenata sa karcinomom glave i vrata (HNSCC), kombinovana primjena vitamina E, izotretinoina i interferona α-2a, predstavlja efikasnu preventivnu mjeru za smanjenje rizika od pojave sekundarnih karcinoma (Meliante i sar., 2023).

Slično tome, unos vitamina E efikasno blokira oštećenje DNK molekule, kod pacijentica sa karcinomom dojke koje primaju hemoterapiju (Suhail i sar., 2012), dok istovremeno smanjuje vjerovatnoću ponovnog razvoja bolesti (George i Abrahamse, 2020).

Nedavna istraživanja identifikovala su pozitivan uticaj vitamina E na smanjenje učestalosti recidiva neinvazivnog karcinoma mokraćne bešike (Harvie, 2014). Također, dodatak suplemenata na bazi alfa-tokoferola učinkovito djeluje na osjećaj suhoće usta, koji se često javlja kao posljedica radioterapije (Chung i sar., 2016).

Nasuprot navedenim ispitivanjima, postoje i studije koje nisu prikazale pozitivan uticaj suplementacije vitaminom E na ukupnu stopu preživljavanja pacijenata ili poboljšanja zdravstvenog stanja (Li i sar., 2021). Klinička studija koja je obuhvatila više od 35.500 odraslih muškaraca, starosne dobi preko 50 godina, identifikovala je da visoke doze vitamina E povećavaju rizik od karcinoma prostate za 17 %. (Cockfield i Schafer, 2019).

Pacijenti sa dijagnozom karcinoma glave i vrata (I i II stadij HNSCC), koji su primali radioterapiju i unosili 400 IU/dnevno α-tokoferola imali su značajno veću vjerovatnoću pojave naknadnih primarnih maligniteta (Meliante i sar., 2023). Takođe, u terapiji istog karcinoma ispitivano je djelovanje α-tokoferola u kombinaciji sa β-karotenom, pri čemu nisu uočeni značajni pozitivni efekti u oporavku pacijenata (Bairati i sar., 2006). Kao što je to slučaj i sa vitaminom C, rezultati studija o zaštitnom djelovanju vitamina E, ostaju kontradiktorni. Dok pojedine studije potvrđuju njegovu sposobnost da smanji oštećenje tkiva izazvano radioterapijom, druge ipak ukazuju na povećanu učestalost recidiva bolesti tokom suplementacije (Harvie, 2014).

ZAKLJUČAK

Rezultati ukazuju na složenu i dvostruku ulogu antioksidanasa u tumorskom okruženju. Njihovi efekti zavise od brojnih faktora, uključujući tip tumora, stadij bolesti, vrstu antitumorske terapije, te dozu primijenjenih lijekova i antioksidanasa. Zbog toga suplementacija antioksidansima može istovremeno pružiti benefite i zdravim, ali i tumorskim ćelijama. Konkretan primjer je primjena vitamina C, E i N-acetilcisteina, koja može stimulirati glikolizu i angiogenezu kroz aktivaciju BACH1, potencijalno pospješujući rast tumora. S druge strane, antioksidansi pokazuju terapijske efekte u određenim malignim stanjima, gdje djeluju sinergistički sa određenim antitumorskim lijekova. Ova saznanja naglašavaju potrebu za daljim istraživanjima koja bi obuhvatila širi spektar antioksidanasa, njihove mehanizme djelovanja, kao i potencijalne interakcije sa antitumorskim lijekovima, sa ciljem razvijanja jasnih preporuka za primjenu u onkologiji.

REFERENCE

1. Aldoss I, Mark L, Vrona J, Ramezani L, Weitz I, Mohrbacher AM, Douer D (2014). Adding ascorbic acid to arsenic trioxide produces limited benefit in patients with acute myeloid leukemia excluding acute promyelocytic leukemia. Ann. Hematol. 93, 1839–1843. DOI: 10.1007/s00277-014-2124-y
2. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Tetu B (2006). Antioxidant vitamins supplementation and mortality: A randomized trial in head and neck cancer patients. Int. J. Cancer, 119, 2221–2224. DOI: 10.1002/ijc.22042
3. Chung MK, Kim DH, Ahn YC, Choi JY, Kim EH, Son YI (2016). Randomized trial of vitamin C/E complex for prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 155:423–30. DOI: 10.1177/0194599816642418
4. Cheung EC, Vousden KH (2022). The role of ROS in tumour development and progression. Nat Rev Cancer 22:280–297. DOI: 10.1038/s41568-021-00435-0
5. Chen Q, Zu M, Gong H, Ma Y, Sun J, Ran S, Shi X, Zhang J, Xiao B (2023). Tea leaf-derived exosome-like nanotherapeutics retard breast tumor growth by pro-apoptosis and microbiota modulation. J. Nanobiotechnol: 21, 6. DOI: 10.1186/s12951-022-01755-5
6. Cockfield JA, Schafer ZT (2019). Antioxidant defenses: a context-specific vulnerability of cancer cells. Cancer. 11:1208. DOI: 10.3390/cancers11081208
7. Freitas Bde J, Lloret GR, Visacri MB, Tuan BT, Amaral LS, Baldini D, de Sousa VM, de Castro LL, Aguiar JR, Pincinato Ede C et al (2015). High 15-F2t-Isoprostane Levels in Patients with a Previous History of Nonmelanoma Skin Cancer: The Effects of Supplementary Antioxidant Therapy. Biomed. Res. Int. 963569 DOI: 10.1155/2015/963569
8. George S, Abrahamse H (2020). Redox potential of antioxidants in Cancer progression and prevention. Antioxidants. 9:1156. DOI: 10.3390/antiox9111156
9. Gorrini C, Harris IS, Mak TW (2013). Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. Nat Rev Drug Discov 12:931–947. DOI: 10.1038/nrd4002
10. Halliwell B (2024). Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 25:13–33 DOI: 10.1038/s41580-023-00645-4
11. Harvie M (2014). Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 34:e478–86. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e478
12. Kashif M, Yao H, Schmidt S, Chen X, Truong M, Tüksammel E, Liu Y, Bergo MO (2023). ROS lowering doses of vitamins C and A accelerate malignant melanoma metastasis. Redox Biol60:102619. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102619
13. Kazmierczak-Baranska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka, A, Karwowski BT (2020). Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. Nutrients 12, 1501. DOI: 10.3390/nu12051501
14. Kranjcec I, Abdovic S, Buljan D, Matijasic N, Slukan M, Stepan J (2022). Complementary medicine practice and use of dietary supplements in pediatric cancer patients in Croatia. Cureus. 14:e30246. DOI: 10.7759/cureus.30246
15. Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, Dalin MG, Akyürek LM, Lindahl P, Nilsson J et al (2015). Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. Sci Transl Med 7:308re8. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad3740
16. Lee SJ, Jeong JH, Lee IH, Lee J, Jung JH, Park HJ et al (2019). Effect of high-dose vitamin C combined with anti-cancer treatment on breast cancer cells. Anticancer Res. 39:751–8. DOI: 10.21873/anticanres.13172

17. Li Y, Lin Q, Lu X, Li W (2021). Post-diagnosis use of antioxidant vitamin supplements and breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Breast Cancer. 21:477–85. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.09.001
18. Lignitto L, Le Boeuf SE, Homer H, Jiang S, Askenazi M, Karakousi TR, Pass HI, Bhutkar AJ, Tsirigos A, Ueberheide B et al (2019). Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1. Cell 178:316–329.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.003
19. Magri A, Germano G, Lorenzato A, Lamba S, Chila R, Montone M et al. (2020). High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. Sci Transl Med. 12: eaay8707. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay8707
20. Meliante PG, Petrella C, Fiore M, Minni A, Barbato C (2023). Antioxidant use after diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a systematic review of application during radiotherapy and in second primary Cancer prevention. Antioxidants. 12:1753. DOI: 10.3390/antiox12091753
21. Müller M-A, Schäfer C, Litta G, Klünter A-M, Traber MG,Wyss A, Ralla T, Eggersdorfer M, Bonrath W (2022). 100 Years of vitamin E: from discovery to commercialization. Eur J Org Chem 2022:e202201190. DOI: 10.1002/ejoc.202201190
22. Nielsen TK, Hojgaard M, Andersen JT, Jorgensen NR, Zerahn B, Kristensen B, Henriksen T, Lykkesfeldt J, Mikines KJ, Poulsen HE (2017). Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: A single-arm phase II trial. Transl. Androl. Urol. *6*, 517–528. DOI: 10.21037/tau.2017.04.42
23. Pulliero A, Marengo B, Ferrante O, Khalid Z, Vernazza S, Ruzzarin N, Domenicotti C, Izzotti A (2025). Antioxidant Food Supplementation in Cancer: Lessons from Clinical Trials and Insights from Preclinical Studies. Antioxidants, 14(10), p.1261. DOI: 10.3390/antiox14101261
24. Romero R, Sayin VI, Davidson SM, Bauer MR, Singh SX, LeBoeuf SE, Karakousi TR, Ellis DC, Bhutkar A, Sánchez-Rivera FJ et al (2017). Keap1 loss promotes Kras-driven lung cancer and results in dependence on glutaminolysis. Nat Med 23:1362–1368. DOI: 10.1038/nm.4407
25. Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO (2014). Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. Sci Transl Med 6:221ra15. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007653
26. Schmidt S, Qiao X, Bergö MO (2025). Effects of antioxidants on cancer progression. EMBO Molecular Medicine, 17, pp. 1896–1901. DOI: 10.1038/s44321-025-00269-5
27. Shenoy N, Creagan N, Witzig T, Levine M (2018). Ascorbic acid in cancer treatment: let the phoenix fly. Cancer Cell, 34:700–6. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.07.014
28. Sonmez E (2025). Royal Jelly in modern biomedicine: A review of its bioactive constituents and health benefits. Journal of Functional Foods. 134, 107062. DOI: 10.1016/j.jff.2025.107062
29. Suhail N, Bilal N, Khan HY, Hasan S, Sharma S, Khan F, et al (2012). Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast cancer patients undergoing chemotherapy. J Clin Pharm Ther. 37:22–6. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01237.x
30. Talib WH, Ahmed Jum'AH DA, Attallah ZS, Jallad MS, Al Kury LT, Hadi RW, et al (2024). Role of vitamins A, C, D, E in cancer prevention and therapy: therapeutic potentials and mechanisms of action. Front Nutr. 10:1281879. DOI: 10.3389/fnut.2023.1281879
31. Tasdogan A, Ubellacker JM, Morrison SJ (2021). Redox regulation in cancer cells duringmetastasis. Cancer Discov 11:2682–269. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0558
32. Ubellacker JM, Tasdogan A, Ramesh V, Shen B, Mitchell EC, Martin-Sandoval MS, Gu Z, McCormick ML, Durham AB, Spitz DR et al (2020). Lymph protects metastasizing melanomacells from ferroptosis. Nature 585:113–118. DOI: 10.1038/s41586-020-2623-z

33. Wang T, Dong Y, Huang Z, Zhang G, Zhao Y, Yao H, Hu J, Tüksammel E, Cai H, Liang N et al (2023). Antioxidants stimulate BACH1-dependent tumor angiogenesis. J Clin Invest 133:e169671. DOI: 10.1172/JCI169671
34. Weis SM, Cheresh DA (2011).Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. Nat Med 17:1359–1370. DOI: 10.1038/nm.2537
35. Wiel C, Le Gal K, Ibrahim MX, Jahangir CA, Kashif M, Yao H, Ziegler DV, Xu X, Ghosh T, Mondal T et al (2019). BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis. Cell 178:330–345.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.005
36. Woldeselassie M. & Tamene A (2024). Therapeutic controversies over use of antioxidant supplements during cancer treatment: a scoping review. Frontiers in Nutrition, 11, p.1480780. DOI: 10.3389/fnut.2024.1480780
37. Yao H, Chen X, Wang T, Kashif M, Qiao X, Tüksammel E, Larsson LG, Okret S, Sayin VI, Qian H et al (2023). A MYC-controlled redox switch protects B lymphoma cells from EGR1-dependent apoptosis. Cell Rep 42:112961. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112961
38. Yiang GT, Chen TY, Chen C, Hung YT, Hsueh KC, Wu TK et al. (2021). Antioxidant vitamins promote anticancer effects on low-concentration methotrexate-treated glioblastoma cells via enhancing the caspase-3 death pathway. Food Sci Nutr. 9:3308–16. DOI: 10.1002/fsn3.2298
39. Zou Le Gal ZV, El Zowalaty K, Pehlivanoglu LE AE, Garellick V, Gul N, Ibrahim MX, Bergh PO, Henricsson M, Wiel C et al (2021). Antioxidants promote intestinal tumor progression in mice. Antioxidants 10:241. DOI: 10.3390/antiox10020241

PEDIJATRIJSKE FORMULACIJE I SAVREMENI SISTEMI ISPORUKE LIJEKOVA

Dženeta Akeljić[1], Merima Ibišević[1], Maida Šljivić Husejnović[1], Enida Karić[1], Alma Hasanagić[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Razvoj lijekova za pedijatrijske pacijente predstavlja poseban farmaceutski i klinički izazov zbog promjena u fiziologiji povezanih s dobi, farmakokinetici, sposobnosti gutanja, preferencijama okusa i potrebe za individualiziranim doziranjem. Odgovarajući pedijatrski farmaceutski oblik treba omogućiti precizno doziranje, odgovarajuću stabilnost, sigurnost pomoćnih tvari, prihvatljiva organoleptička svojstva i jednostavnu primjenu. Iako tečni farmaceutski oblici i dalje predstavljaju najprihvatljiviji oblik, posljednjih godina sve je veći interes za čvrste farmaceutske oblike prilagođene pedijatrijskoj populaciji, posebno mini-tablete, oralno disintegrirajuće tablete i orodisperzibilne filmove. Istovremeno se napredne tehnologije isporuke lijekova, uključujući nano-nosače, liposomske sisteme, mikroigle i trodimenzionalno (3D) štampanje istražuju kao potencijalni pristupi za poboljšanje isporuke lijekova i omogućavanje individualizirane terapije. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti izboru pomoćnih tvari jer se sigurnosni profil određenih pomoćnih tvari može značajno razlikovati unutar različitih pedijatrijskih dobnih grupa. Regulatorne inicijative Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Evropske agencije za lijekove (EMA) i drugih institucija dodatno su naglasile značaj razvoja lijekova prilagođenih dobi pacijenta. Ovaj pregled prikazuje glavne fiziološke i farmakokinetičke karakteristike pedijatrijskih pacijenata, razmatra relevantne puteve primjene lijekova, procjenjuje prednosti i ograničenja konvencionalnih i novih farmaceutskih oblika te razmatra savremene trendove prema personaliziranoj distribuciji lijekova u pedijatriji.

Ključne riječi: *pedijatrija, pedijatrijske formulacije, mini-tablete, oralno disintegrirajuće formulacije, personalizirana terapija*

Autor za korespondenciju: mr. ph. Dženeta Akeljić
E-mail: dzendzetaa@gmail.com

PEDIATRIC FORMULATIONS AND MODERN DRUG DELIVERY SYSTEMS

Dženeta Akeljić[1], Merima Ibišević[1], Maida Šljivić Husejnović[1], Enida Karić[1], Alma Hasanagić[1]

[1]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

The development of medicines for paediatric patients represents a distinct pharmaceutical and clinical challenge due to age-related changes in physiology and pharmacokinetics, swallowing ability, taste preferences, and the need for individualized dosing. An appropriate paediatric dosage form should enable accurate dosing, adequate stability, excipient safety, acceptable organoleptic properties, and ease of administration. Although liquid dosage forms continue to play an important role, recent years have witnessed growing interest in solid dosage forms specifically adapted to children, particularly mini-tablets, orally disintegrating tablets, and orodispersible films. At the same time, advanced drug delivery technologies, including nanocarriers, liposomal systems, microneedles, and three-dimensional (3D) printing, are being investigated as potential approaches to improve drug delivery and facilitate individualized therapy. Particular attention should be given to the selection of excipients, as the safety profile of certain excipients may differ substantially across paediatric age groups. Regulatory initiatives by the World Health Organization (WHO), the European Medicines Agency (EMA), and other institutions have further emphasized the importance of developing age-appropriate medicines. This review presents the main physiological and pharmacokinetic characteristics of paediatric patients, discusses relevant routes of drug administration, evaluates the advantages and limitations of conventional and emerging dosage forms, and examines current trends toward personalized drug delivery in paediatrics.

Keywords: *paediatrics; paediatric formulations; mini-tablets; orally disintegrating formulations; personalized therapy*

Corresponding author: mr.ph. Dženeta Akeljić
E-mail: dzendzetaa@gmail.com

UVOD

Pedijatrijska populacija predstavlja heterogenu grupu pacijenata čije se fiziološke karakteristike značajno mijenjaju tokom rasta i razvoja. Tokom djetinjstva odvijaju se kontinuirane promjene u sastavu i distribuciji tjelesnih tečnosti, funkciji organa, gastrointestinalnoj fiziologiji, hepatičkom metabolizmu, bubrežnoj funkciji, propusnosti kože te razvoju i funkciji centralnog nervnog sistema. Navedene razvojne i fiziološke promjene mogu značajno utjecati na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova, zbog čega ih je potrebno uzeti u obzir prilikom određivanja odgovarajućeg režima doziranja i izbora farmaceutskog oblika prilagođenog dobi pacijenta (Kearns, 2003; Thabet, 2018). Razvoj pedijatrijskih farmaceutskih formulacija predstavlja složen proces koji zahtijeva usklađivanje terapijske efikasnosti i sigurnosti lijeka sa potrebom za preciznim i fleksibilnim doziranjem, odgovarajućom prihvatljivošću za pacijenta, jednostavnošću primjene te odgovarajućom fizičko-hemijskom i mikrobiološkom stabilnošću formulacije. Specifične potrebe pacijenata razlikuju se u zavisnosti od razvojne dobi, zbog čega se optimalan farmaceutski oblik može značajno razlikovati između prijevremeno rođene novorođenčadi, novorođenčadi, dojenčadi, djece predškolskog i školskog uzrasta te adolescenata.

Tradicionalno, tečni farmaceutski oblici, poput otopina, sirupa i suspenzija, imaju značajnu primjenu u pedijatrijskoj farmakoterapiji zbog mogućnosti relativno jednostavnog prilagođavanja doze i primjene kod djece koja nisu sposobna progutati konvencionalne čvrste farmaceutske oblike. Međutim, njihova primjena povezana je s nizom farmaceutskih i praktičnih ograničenja. Među njima se posebno izdvajaju problemi povezani s okusom i prihvatljivošću formulacije, potrebe za primjenom konzervansa i zaslađivača, mogućnost mikrobiološke kontaminacije, zahtjevi u pogledu uslova skladištenja te rizik od grešaka pri doziranju usljed upotrebe neadekvatnih mjernih pomagala. Dodatno, određene formulacije mogu zahtijevati specifične uslove čuvanja i rukovanja, što može otežati njihovu primjenu u kućnim uslovima.

Navedena ograničenja podstakla su razvoj alternativnih farmaceutskih oblika koji omogućavaju veću fleksibilnost u doziranju, jednostavniju primjenu i bolju prihvatljivost kod pedijatrijskih pacijenata. Posebna pažnja usmjerena je na razvoj čvrstih, višedijelnih i orodisperzibilnih formulacija, kao i drugih naprednih sistema za isporuku lijekova prilagođenih specifičnim potrebama djece. Razvoj ovakvih farmaceutskih sistema predstavlja važan pravac savremene pedijatrijske farmaceutske tehnologije, s ciljem unapređenja sigurnosti, efikasnosti i prihvatljivosti farmakoterapije u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama (Thabet, 2018; Racaniello, 2024).

Pedijatrijski razvoj i njegove farmakoterapijske implikacije

Pedijatrijska populacija je široka dobna kategorija koja uključuje više razvojnih faza koje se međusobno razlikuju u fiziološkim i farmakoterapijskim karakteristikama. Za potrebe razvoja i primjene lijekova od posebnog je značaja razlikovati prijevremeno rođenu novorođenčad, novorođenčad, dojenčad, malu djecu, djecu školskog uzrasta i adolescente. Navedene dobne skupine karakteriziraju različiti stepen tjelesnog razvoja i sazrijevanja organskih sistema što se direktno odražava na distribuciju tjelesnih tečnosti metabolički kapacitet i eliminaciju lijekova.

Tabela 1.: *Prikaz pedijatrijskih podrgrupa i njihovih farmakoterapijskih karakteristika*

PEDIJATRISJKA PODGRUPA	PRIBLIŽNA DOB	GLAVNE FARMAKOTERAPIJSKE KARAKTERISTIKE
Prijevremeno rođena novorođenčad	U skladu sa gestacijskom dobi	Izražena nezrelost organa; velika farmakokinetička varijabilnost
Novorođenčad	0-27 dana	Nezrela funkcija jetre i bubrega
Dojenčad	28 dana-23 mjeseca	Brze razvojne promjene i promjene sastava tijela
Djeca	2-11 godina	Povećanje tjelesne mase; szrijevanje metaboličkih puteva; postepeno razvijanje primjene čvrstih farmaceutskih oblika
Adolescenti	12-18 godina	Farmakokinetičke karakteristike nalikuju karakteristikama odraslih ali sa značajnom individualnom varijabilnosti

Promjene u procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije tokom rasta i razvoja mogu rezultirati značajnim razlikama u sistemskoj izloženosti lijeku između pojedinih pedijatrijskih dobnih skupina.

Stoga se doziranje lijekova u pedijatrijskoj populaciji ne može uvijek adekvatno odrediti jednostavnim preračunavanjem doze za odrasle ili isključivo na osnovu tjelesne mase, već zahtijeva uvažavanje razvojno uvjetovanih promjena farmakokinetičkih parametara (Kearns, 2003).

Farmakokinetika dječije dobi

Farmakokinetičke i farmakodinamske osobine lijekova u pedijatrijskoj populaciji razlikuju se od onih kod odraslih osoba zbog kontinuiranog procesa rasta, razvoja i sazrijevanja organskih sistema. Stepen ovih razlika zavisi od dobi djeteta, tjelesne mase, sastava organizma i funkcionalne zrelosti pojedinih organa. Tokom prve godine života, a posebno u neonatalnom periodu i ranim mjesecima dojenačke dobi, farmakokinetički parametri podložni su značajnim promjenama. Promjene u procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije tokom rasta i razvoja mogu rezultirati značajnim razlikama u sistemskoj izloženosti lijeku između pojedinih pedijatrijskih dobnih skupina.

Stoga se doziranje lijekova u pedijatrijskoj populaciji ne može uvijek adekvatno odrediti jednostavnim preračunavanjem doze za odrasle ili isključivo na osnovu tjelesne mase, već zahtijeva uvažavanje razvojno uvjetovanih promjena farmakokinetičkih parametara (Kearns, 2003).

Tabela 2.: *Raspodjela lijekova u pedijatrijskoj populaciji*

FARMAKOKINETIČKI PROCES	RAZVOJNA KARAKTERISTIKA	POTENCIJALNA POSLJEDICA
Apsorpcija	Promjene gastrointestinalnog pH, pražnjenja želuca i motiliteta	Varijabilna bioraspoloživost
Distribucija	Veći udio ukupne tjelesne tekućine i manji relativni udio masnog tkiva u ranom životu	Promjena volumena distribucije

Metabolizam	Sazrijevanje CYP enzima i drugih metaboličkih puteva	Dobno zavisan klirens
Eliminacija	Sazrijevanje glomerularne filtracije i tubularne funkcije	Smanjen bubrežni klirens u ranom životu

Razumijevanje farmakokinetike i farmakodinamike kod djece od izuzetnog je značaja za sigurnu i efikasnu primjenu lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Praćenje razvojnih primjena kao i poznavanje procesa apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije predstavlja osnovu za pravilno određivanje doze, intervala primjene i izbora odgovarajućeg lijeka za određenu dobnu skupinu. Time se smanjuje rizik od neželjenih reakcija i toksičnosti, a istovremeno osigurava postizanje optimalnog terapijskog učinka. Stoga je razumijevanje farmakokinetičkih i farmakodinamskih karakteristika lijekova ključni preduslov za racionalnu i sigurnu farmakoterapiju u dječijoj dobi.

Putevi primjene i konvencionalne pedijatrisjke formulacije

Oralni put primjene predstavlja jedan od najčešće korištenih puteva primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji zbog svoje neinvazivnosti, praktičnosti i mogućnosti primjene u kućnim uslovima. Međutim, izbor odgovarajućeg oralnog farmaceutskog oblika u velikoj mjeri zavisi od razvojne dobi pacijenta, sposobnosti gutanja, kao i individualne prihvatljivosti formulacije.

Tečni farmaceutski oblici, uključujući sirupe, suspenzije i otopine široko se primjenjuju u pedijatrijskoj populaciji. Njihova osnovna prednost ogleda se u mogućnosti prilagođavanja doze promjenom volumena primjenjene formulacije. Međutim, razvoj i primjena tečnih formulacija praćena je brojnim izazovima. Prihvatljivost, stabilnost i sigurnost formulacije mogu biti ugroženi u slučaju primjene konzervanasa, zaslađivača, aroma ili sredstava za povećanje viskoziteta ovisno o sastavu i karakteristikama aktivne farmaceutske supstance. Dodatni problem može predstavljati preciznost mjerenja malih volumena pri čemu nepravilno doziranje može rezultirati klinički značajnim odstupanjima od propisane doze.

Ograničenja povezana s tečnim formulacijama potaknula su razvoj alternativnih čvrstih farmaceutskih oblika prilagođenih potrebama pedijatrijske populacije. Među njima posebno mjesto zauzimaju mini-tablete, koje predstavljaju potencijalno rješenje za kombinovanje prednosti čvrstih farmaceutskih oblika, poput veće stabilnosti i preciznosti doziranja, s mogućnošću fleksibilne primjene i prilagođavanja doze.

Mini-tablete su male tablete, najčešće promjera približno 2–3 mm, koje se mogu primjenjivati kao pojedinačne dozne jedinice ili u obliku većeg broja jedinica, u zavisnosti od potrebne doze i karakteristika formulacije. U određenim slučajevima mogu se primijeniti zajedno s malom količinom odgovarajuće meke hrane ili tečnosti, čime se dodatno olakšava njihova primjena kod djece koja još nisu razvila sposobnost gutanja konvencionalnih tableta. Rezultati kliničkih istraživanja ukazuju na to da djeca određenih dobnih skupina mogu uspješno progutati odgovarajuće dizajnirane mini-tablete. U randomiziranom kliničkom ispitivanju provedenom na djeci približne dobi od 2 do manje od 7 godina, filmom obložene mini-tablete pokazale su visoku prihvatljivost, pri čemu su prihvatljivost i sigurnost bile povezane s faktorima kao što su dob djeteta, veličina tablete, broj primijenjenih jedinica i način primjene (Münch, 2023). Prihvatljivost i sigurnost mini-tableta nisu nužno jednake u svim fazama pedijatrijskog razvoja. Poseban oprez potreban je pri primjeni kod vrlo male dojenčadi, stoga se prikladnost mini-tableta mora procjenjivati individualno, uzimajući u obzir dob i razvojni status

djeteta, karakteristike same formulacije, veličinu i broj dozirnih jedinica te način njihove primjene. Oralno disintegrirajuće tablete (ODT) i orodisperzibilni filmovi (ODF) predstavljaju značajnu grupu savremenih čvrstih farmaceutskih oblika razvijenih s ciljem prilagođavanja terapije specifičnim potrebama pedijatrijske populacije. Ovi farmaceutski oblici dizajnirani su tako da se nakon primjene brzo raspadnu, odnosno dispergiraju ili otope u usnoj šupljini, čime se smanjuje ili u potpunosti eliminira potreba za gutanjem konvencionalne tablete uz primjenu vode.

Pored oralnog puta, drugi putevi primjene mogu imati značajnu ulogu u specifičnim kliničkim situacijama. Bukalne formulacije omogućavaju apsorpciju aktivne farmaceutske supstance preko oralne sluznice, čime se može djelimično izbjeći metabolizam prvog prolaza kroz jetru i potencijalno postići brži početak djelovanja.

Inhalacijske formulacije imaju ključnu ulogu u farmakoterapiji pedijatrijskih respiratornih oboljenja, posebno astme. Terapijska efikasnost inhalacijski primijenjenih lijekova u značajnoj mjeri zavisi od pravilne tehnike primjene i sposobnosti pacijenta da adekvatno koristi odgovarajući inhalacijski uređaj. Redovna procjena tehnike inhalacije i odgovarajuća edukacija djeteta i roditelja ili njegovatelja predstavljaju važne komponente uspješne inhalacijske terapije, s obzirom na to da su nepravilnosti u tehnici primjene relativno česte među pedijatrijskim pacijentima (Press, 2016).

Rektalni put primjene zadržava značajnu ulogu u situacijama kada oralna primjena lijeka nije moguća ili nije odgovarajuća, uključujući povraćanje, poremećaje svijesti i određene hitne kliničke situacije povezane s epileptičkim napadima. Ipak, rektalna apsorpcija može biti varijabilna zbog različitih fizioloških i lokalnih faktora, dok prihvatljivost ovog puta primjene može biti niža u poređenju s oralnim farmaceutskim oblicima. Parenteralna primjena, naročito intravenska, od izuzetnog je značaja u liječenju kritično bolesnih pedijatrijskih pacijenata, jer omogućava brzu i predvidljivu sistemsku dostupnost lijeka. Intramuskularni i subkutani putevi također mogu biti prikladni u određenim terapijskim situacijama, pri čemu je izbor mjesta primjene, volumena injekcije, dimenzija igle i karakteristika formulacije potrebno prilagoditi razvojnoj anatomiji i specifičnostima tkiva pedijatrijskog pacijenta.

Transdermalna isporuka lijekova predstavlja dodatno područje razvoja i istraživanja u pedijatrijskoj farmaceutskoj tehnologiji. Koža novorođenčadi i male djece može pokazivati povećanu permeabilnost za pojedine supstance, dok veći odnos površine kože prema tjelesnoj masi može doprinijeti povećanoj sistemskoj izloženosti nakon lokalne ili transdermalne primjene određenih lijekova. Ove karakteristike mogu biti od posebnog značaja kod novorođenčadi, naročito prijevremeno rođene, kao i kod djece s oštećenom kožnom barijerom. Zbog toga primjena transdermalnih i topikalnih formulacija u pedijatrijskoj populaciji zahtijeva pažljiv odabir aktivnih i pomoćnih supstanci, kao i prilagođavanje doze i mjesta primjene kako bi se osigurala efikasnost terapije uz minimalan rizik od neželjenih sistemskih efekata.

Tabela 3.: *Prednosti i nedostaci farmaceutskih oblika korištenih u pedijtriji*

FARMACEUTSKI OBLIK	PREDNOSTI	NEDOSTACI
Otopine/sirupi/suspenzije	Jednostavna primjena; fleksibilno doziranje; Pogodne za slabo topive lijekove	Okus, konzervansi, stabilnost, greške pri doziranju; suspenzije zahtjevaju mućkanje i fizičku stabilnost
Mini-tablete	Precizno doziranje; stabilnost; fleksibilnost doze	Broj jedinica i aspekti povezani sa gutanjem

Orodisintegrirajuća tableta (ODT)	Brza dezintegracija uz malo ili bez vode	Osjetljivost na mehanički strest i vlagu
Orodisperzibilni film (ODF)	Mala veličina; praktična primjena	Krhkost; osjetljivost na vlagu; složenost formulacije
Granule	Mogućnost miješanja sa hranom	Okus i ujednačenost doze
Tablete za žvalanje	Dobra prihvatljivost kod djece starije dobi	Zahjeva dovoljnu sposobnost žvakanja

Primjena pomoćnih tvari pri razvoju pedijatrijskih formulacija

Izbor pomoćnih tvari predstavlja posebno važnu komponentu prilikom razvoja formulacija namijenjenih pedijatrijskoj populaciji. Iako se pomoćne tvari generalno smatraju farmakološki inertnim komponentama formulacije, njihova sigurnost i podnošljivost u pedijatrijskog populaciji mogu zavisiti od dobi pacijenta, koncentracije, puta primjene, trajanja izloženosti i kliničkog stanja pacijenta. Ovi faktori su od posebnog značaja kod novorođenčadi i drugih osjetljivih pedijatrijskih grupa.

Među pomoćnim tvarima čija primjena u pedijatrijskim formulacijama zahtjeva pažljivu procjenu nalaze se etanol, propilen-glikol, benzil-alkohol, sorbitol, aspartam, parabeni, polisorbat 80 i određene boje. Međutim, prisustvo navedenih pomoćnih tvari samo po sebi ne podrazumijeva neprihvatljiv rizik već se njihov potencijalni klinički značaj treba procjenjivati u kontekstu ukupne izloženosti i karakteristika pacijenta. Pri procjeni sigurnosti potrebno je uzeti u obzir konkretnu pomoćnu tvar, njenu koncentraciju i ukupnu dozu, put i tranjanje primjene, kao i dob i kliničko stanje djeteta. Okvir za procjenu rizika pomoćnih tvari u pedijatriji (*Paediatric Excipients Risk Assessment*- PERA) pruža sistematski pristup razmatranju navedenih faktora pri izboru pomoćnih tvari za pedijatrijske farmaceutske oblike. (Salunke, 2024)

Tabela 4.: *Pomoćne tvari i problemi uslijed primjene*

POMOĆNA TVAR ILI GRUPA	POTENCIJALNI PROBLEM	NAPOMENA
Etanol	Učinci na centralni nervni sistem i metabolizam	Izloženost smanjiti gdje god je moguće
Propilen-glikol	Hiperosmolalnost i toksičnost pri visokoj izloženosti	Posebno relevantno kod novorođenčadi
Benzil-alkohoh	Ozbiljna toksičnost kod novorođenčadi prilikom izloženosti	Izbjegavati kada postoje alternative
Sorbitol	Osmotski gastrointestinalni efekti	Zavisno od doze
Aspartam	Izvor fenilalanina	Kontraindiciran kod fenilketonurije
Boje	Preosjetljivost kod određenih pacijenata	Koristiti samo kada postoji funkcionalna opravdanost

Senzorna prihvatljivost, a posebno prihvatljivost okusa, predstavlja jedan od značajnih faktora koji mogu utjecati na prihvatljivost farmakoterapije i adherenciju pedijatrijskih pacijenata. Neugodan ili izraženo gorak okus aktivne farmaceutske supstance može dovesti do odbijanja lijeka, otežane primjene i posljedično smanjene adherencije, čime se može ugroziti terapijska efikasnost. U cilju poboljšanja organoleptičkih svojstava formulacije primjenjuju se različite strategije maskiranja okusa, uključujući upotrebu zaslađivača i aroma, filmom oblaganje, mikroenkapsulaciju, kompleksiranje s

ciklodekstrinima, primjenu smola za ionsku izmjenu, lipidnih nosača i različitih polimernih sistema. Izbor odgovarajuće strategije zavisi od fizičko-hemijskih svojstava aktivne farmaceutske supstance, karakteristika formulacije i ciljanog farmaceutskog oblika. Pri tome, cilj razvoja pedijatrijske formulacije ne bi trebao biti jednostavno postizanje izraženo slatkog ili intenzivno aromatiziranog proizvoda, već uspostavljanje optimalnog senzornog profila koji omogućava prihvatljivu primjenu uz istovremeno očuvanje sigurnosti, stabilnosti i kvaliteta lijeka. Primjena određenih zaslađivača u visokim količinama ili tokom produžene izloženosti može biti povezana sa neželjenim efektima, uključujući potencijalni doprinos razvoju dentalnog karijesa, dok izrazito privlačan okus može povećati rizik od nenamjernog prekomjernog uzimanja lijeka kod djece. Zbog toga se pri razvoju pedijatrijskih formulacija posebna pažnja posvećuje ravnoteži između senzorne prihvatljivosti, sigurnosti pomoćnih tvari i farmaceutskih karakteristika formulacije.

Nedostatak komercijalno dostupnih farmaceutskih oblika prilagođenih specifičnim potrebama pedijatrijskih pacijenata može rezultirati potrebom za manipulacijom postojećih lijekova. U kliničkoj praksi takvi postupci mogu uključivati usitnjavanje tableta, otvaranje kapsula ili pripremu magistralnih suspenzija iz farmaceutskih oblika namijenjenih odraslim pacijentima. Iako manipulacija lijekom u pojedinim kliničkim situacijama može biti opravdana ili neophodna, ona može utjecati na ujednačenost sadržaja i doze, fizičko-hemijsku i mikrobiološku stabilnost, profil oslobađanja aktivne farmaceutske supstance i njenu bioraspoloživost. Dodatno, nepravilno izvođenje ovih postupaka može povećati rizik od grešaka u doziranju i mikrobiološke kontaminacije. Nedavni pregled literature ukazuje na to da manipulacija oralnim farmaceutskim oblicima i dalje predstavlja relativno čestu praksu u pedijatrijskoj zdravstvenoj zaštiti, prvenstveno zbog nedostatka komercijalno dostupnih formulacija koje su odgovarajuće prilagođene djeci (Paulsson, 2025).

Primjena standardiziranih magistralnih formulacija može predstavljati jednu od mogućnosti za smanjenje navedenih rizika. U tom kontekstu, Evropski pedijatrijski formular (*European Paediatric Formulary*), koji razvija Evropska direkcija za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu (EDQM), predstavlja važan izvor standardiziranih monografija i formulacija za pedijatrijsku primjenu. Njegova svrha je pružanje pouzdanih i standardiziranih formulacijskih rješenja u situacijama kada odgovarajući registrirani lijek ili farmaceutski oblik prilagođen pedijatrijskoj populaciji nije dostupan.

Nove tehnologije i personalizirana isporuka lijekova u pedijatriji

Razvoj pedijatrijskih farmaceutskih oblika sve je više usmjeren prema primjeni naprednih farmaceutskih tehnologija s ciljem unapređenja terapijskih ishoda i prevazilaženja ograničenja konvencionalnih formulacija. Među značajnim pristupima izdvajaju se nanostrukturirani sistemi za isporuku lijekova, uključujući liposome, polimerne i lipidne nanočestice te nanosuspenzije. Ovi sistemi mogu poboljšati topljivost, stabilnost i bioraspoloživost lijekova, omogućiti ciljanu isporuku i kontrolirano oslobađanje. Liposomski amfotericin B predstavlja primjer njihove uspješne kliničke primjene. Međutim, njihova šira primjena u pedijatriji ograničena je potrebom za detaljnom procjenom farmakokinetike, toksikološkog profila, biodistribucije, dugoročne sigurnosti, stabilnosti i kontrole kvaliteta.

Aditivna proizvodnja, odnosno 3D štampanje lijekova, predstavlja perspektivan pristup koji omogućava izradu farmaceutskih oblika s prilagođenom dozom i profilom oslobađanja. Promjenom geometrije, strukture i sastava moguće je modificirati svojstva lijeka, kao i kombinovati više aktivnih supstanci u jednoj dozirnoj jedinici. Ove mogućnosti posebno su značajne u pedijatriji zbog potreba za individualnim doziranjem. Spritam® (levetiracetam) predstavlja važnu regulatornu

prekretnicu kao prvi 3D štampani lijek odobren od FDA. Ipak, daljnji razvoj tehnologije zahtijeva unapređenje reproducibilnosti, stabilnosti, kontrole kvaliteta, proizvodnog kapaciteta i regulatornih standarda (Tong, 2024; Tegegne, 2024; Ahmed, 2024). Mikroigle predstavljaju inovativan pristup transdermalnoj i intradermalnoj isporuci lijekova i vakcina. Prolaskom kroz stratum corneum omogućavaju dostavljanje aktivne supstance u kožu ili sistemsku cirkulaciju, uz potencijalno smanjenu percepciju bola i veću prihvatljivost kod djece. Ipak, njihova šira primjena još je ograničena izazovima vezanim za proizvodnju, sterilizaciju, ujednačenost doze, stabilnost i regulatorne zahtjeve (Gaikwad, 2024). Navedene tehnologije doprinose razvoju personalizirane farmakoterapije, koja omogućava prilagođavanje doze, farmaceutskog oblika i načina primjene individualnim potrebama djeteta. Kombinacija 3D štampanja, nanotehnologije, naprednih sistema za isporuku i digitalnih tehnologija može omogućiti preciznije doziranje, bolju prihvatljivost i adherenciju. Ipak, njihova rutinska klinička primjena zahtijeva potvrdu sigurnosti i efikasnosti, standardizaciju proizvodnih procesa, pouzdanu kontrolu kvaliteta i razvoj odgovarajućeg regulatornog okvira.

ZAKLJUČAK

Razvoj farmaceutskih oblika namijenjenih pedijatrijskoj populaciji zahtijeva detaljno uvažavanje fizioloških karakteristika povezanih s uzrastom, mogućnosti prilagođavanja doze, sigurnosnih aspekata, prihvatljivosti okusa te jednostavnosti primjene. Iako tečni farmaceutski oblici i dalje imaju značajnu ulogu u terapiji djece, sve veću pažnju privlače mini-tablete, oralno disintegrirajuće tablete, oralni filmovi i drugi čvrsti oblici prilagođeni dječijem uzrastu, naročito u situacijama kada je potrebno osigurati precizno i fleksibilno doziranje.

Poseban izazov u pedijatrijskoj farmakoterapiji predstavlja odabir sigurnih pomoćnih supstanci, kao i smanjenje potrebe za neadekvatnom manipulacijom lijekovima. Istovremeno, savremene tehnologije poput 3D štampanja, nanotehnologije, liposomskih nosača i sistema mikroigala otvaraju mogućnosti za razvoj personaliziranih pristupa primjeni lijekova. Ipak, njihova šira primjena u kliničkoj praksi zahtijeva dodatna istraživanja koja će potvrditi njihovu sigurnost, pouzdanost, usklađenost s regulatornim zahtjevima i ekonomsku opravdanost. Sveukupno, budućnost pedijatrijske farmacije leži u razvoju lijekova prilagođenih dobi koji objedinjuju terapijsku efikasnost i sigurnost s prihvatljivim okusom, preciznim doziranjem i praktičnom primjenom za djecu i njihove njegovatelje.

LITERATURA

1. Ahmed, M., Tomlin, S., Tuleu, C., & Garfield, S. (2024). Real-world evidence of 3D printing of personalised paediatric medicines and evaluating its potential in children with cancer: A scoping review. *Pharmaceutics, 16*(9), 1212.
2. Agrawal, A., Salunke, S., Rumondor, A., Thompson, K., Caivano, G., Walsh, J., Enright, B., Sherratt, P., Hughes, K., Clapham, D., & Kuehl, P. (2024). Paediatric excipient risk assessment (PERA) tool and application for selecting appropriate excipients for paediatric dosage forms—Part 2. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 203*, 114447.
3. Chacko, I. A., Ramachandran, G., & Sudheesh, M. S. (2024). Unmet technological demands in orodispersible films for age-appropriate paediatric drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research, 14*(4), 841–857.

4. European Medicines Agency. (2013). *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2). European Medicines Agency.
5. European Medicines Agency. (2018). *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* (EMA/189724/2018). European Medicines Agency.
6. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2024). *European Paediatric Formulary*. Council of Europe.
7. Gaikwad, S. S., Zanje, A. L., & Somwanshi, J. D. (2024). Advancements in transdermal drug delivery: A comprehensive review of physical penetration enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutics, 652*, 123856.
8. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology—Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine, 349*(12), 1157–1167.
9. Klingmann, V., Spomer, N., Lerch, C., Stoltenberg, I., Frömke, C., Bosse, H. M., Breitkreutz, J., & Meissner, T. (2013). Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: A randomized controlled trial in infants and preschool children. *The Journal of Pediatrics, 163*(6), 1728–1732.
10. Malkawi, W. A., AlRafayah, E., AlHazabreh, M., AbuLaila, S., & Al-Ghananeem, A. M. (2022). Formulation challenges and strategies to develop pediatric dosage forms. *Children, 9*(4), 488.
11. Münch, J., Kloft, C., Farhan, M., Fishman, V., Leng, S., Bosse, H. M., & Klingmann, V. (2023). Acceptability, swallowability, palatability, and safety of multiple film-coated mini-tablets in children aged ≥2–<7 years: Results of an open-label randomised study. *Pharmaceutics, 15*(2), 701.
12. Paulsson, M., Svendsen, R. H., Andersen, J. K. N., Kälvemark Sporrong, S., Andersson, Y., & Tho, I. (2025). Challenges and considerations in manipulating oral dosage forms in paediatric healthcare settings: A narrative review. *Acta Paediatrica, 114*(10), 2480–2489.
13. Gillette, C., Rockich-Winston, N., Kuhn, J. A., Flesher, S., & Shepherd, M. (2016). Inhaler technique in children with asthma: A systematic review. *Academic Pediatrics, 16*(7), 605–615.
14. Racaniello, G. F., Silvestri, T., Pistone, M., D'Amico, V., Arduino, I., Denora, N., & Lopedota, A. A. (2024). Innovative pharmaceutical techniques for paediatric dosage forms: A systematic review on 3D printing, prilling/vibration and microfluidic platform. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 113*(7), 1726–1748.
15. Salunke, S., Agrawal, A., Walsh, J., Nunn, A., Hughes, K., Kuehl, P., Caivano, G., Clapham, D., Thompson, K., Rumondor, A., Enright, B., & Sherratt, P. (2024). Selecting appropriate excipients for paediatric dosage form—Paediatric excipients risk assessment (PERA) framework—Part 1. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 203*, 114458.
16. Tegegne, A. M., Ayenew, K. D., & Selam, M. N. (2024). Review on recent advance of 3DP-based pediatric drug formulations. *BioMed Research International, 2024*, 4875984.
17. Thabet, Y., Klingmann, V., & Breitkreutz, J. (2018). Drug formulations: Standards and novel strategies for drug administration in pediatrics. *Journal of Clinical Pharmacology, 58*(Suppl. 10), S26–S35.
18. Tong, H., Zhang, J., Ma, J., & Zhang, J. (2024). Perspectives on 3D printed personalized medicines for pediatrics. *International Journal of Pharmaceutics, 653*, 123867.
19. Walsh, J., Ranmal, S. R., Ernest, T. B., & Liu, F. (2014). Patient acceptability of oral dosage forms and palatability: A systematic review of pediatric medicines. *Drug Discovery Today, 19*(9), 1218–1227.

20. World Health Organization. (2024). *WHO paediatric quality product profile assessment tool*. World Health Organization.
21. World Health Organization. (2024). *Accelerating research, development and access to paediatric medicines: Global Accelerator for Paediatric Formulations (GAP-f) progress report 2022–2024*. World Health Organization.
22. World Health Organization. (2026). *Development of paediatric medicines: Points to consider in formulation*. WHO Technical Report Series No. 1067, Annex 8. World Health Organization.

USPOREDNI PRIKAZ HEMIJSKOG SASTAVA, BIOLOŠKIH DJELOVANJA I ZDRAVSTVENIH BENEFITA MATIČNE MLIJEČI I PERGE

Selma Muhić[1], Armina Bilalić Bukvić[1], Enida Karić[1], Merima Ibišević[1], Maida Šljivić Husejnović[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Medonosne pčele (*Apis mellifera* L.) predstavljaju izvor različitih dragocjenih prirodnih proizvoda, sa bioaktivnim spojevima koji potiču zdravlje, uključujući med, matičnu mliječ, pergu, pčelinji polen, propolis i pčelinji otrov. Matična mliječ nastaje kao produkt mandibularnih i hipofaringealnih sekretornih žlijezda mladih pčela radilica. Ovaj pčelinji proizvod viskozne konzistencije obiluje nutrijentima i bioaktivnim supstancama, kao što su ugljikohidrati, lipidi, voda, vitamini, minerali, enzimi, ali se prema posebnom učinku izdvajaju 10-hidroksi-2-decenska kiselina (10-HDA) i glavni proteini matične mliječi. 10-HDA predstavlja jedinstvenu masnu kiselinu koja je prisutna samo u matičnoj mliječi. Perga je jedan od nusproizvoda pčela, koji nastaje od prikupljenog polena, kome se dodaju nektar i enzimi pčelinje sline, a zatim prolazi kroz mliječno-kiselinsku fermentaciju u saću. Hemijski sastav perge sličan je sastavu matične mliječi, ali je posebno odlikuje veliki udio fenolnih spojeva, polinezasićenih masnih kiselina, poput omega-3 masnih kiselina, te prisustvo probiotičkih bakterija, koje joj pružaju dodatnu vrijednost. Bogati hemijski sastav omogućava ovim pčelinjim proizvodima da ispolje brojna biološka djelovanja među kojima se ističu antimikrobno, antioksidativno i potencijalno antitumorsko djelovanje. Ovaj rad temelji se na usporednom prikazu glavnih osobina i hemijskog sastava matične mliječi i perge, te na analizi njihovih bioloških djelovanja, koja pružaju zdravstvene benefite za ljude.

Ključne riječi: *matična mliječ, perga, hemijski sastav, antimikrobna aktivnost, antioksidativno djelovanje, antitumorsko djelovanje.*

Autor za korespodenciju: mr.ph. Selma Muhić
E-mail: selmamuhic10@gmail.com

A COMPARATIVE REVIEW OF CHEMICAL COMPOSITION, BIOLOGICAL ACTIVITIES AND HEALTH BENEFITS OF ROYAL JELLY AND BEE BREAD

Selma Muhić[1], Armina Bilalić Bukvić[1], Enida Karić[1], Merima Ibišević[1], Maida Šljivić Husejnović[1]

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review article

SUMMARY

Honeybees (*Apis mellifera L.*) are a source of various valuable natural products rich in bioactive compounds that promote health, including honey, royal jelly, bee bread (perga), bee pollen, propolis, and bee venom. Royal jelly is produced by the mandibular and hypopharyngeal secretory glands of young worker bees. This viscous bee product is rich in nutrients and bioactive substances, such as carbohydrates, lipids, water, vitamins, minerals, and enzymes, while 10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA) and the major royal jelly proteins are distinguished for their specific biological effects. 10-HDA is a unique fatty acid found exclusively in royal jelly. Perga, one of the bee by-products, is formed from collected pollen to which nectar and enzymes from bee saliva are added, followed by lactic acid fermentation in the honeycomb. Its chemical composition is similar to that of royal jelly but is particularly characterized by a high content of phenolic compounds, polyunsaturated fatty acids such as omega-3 fatty acids, and the presence of probiotic bacteria, which add further value. The rich chemical composition allows these bee products to exhibit numerous biological activities, notably antimicrobial, antioxidant, and potentially antitumor effects. This study focuses on a comparative overview of the main properties and chemical composition of royal jelly and perga, as well as an analysis of their biological activities, which provide health benefits to humans.

Keywords: *royal jelly, bee bread, chemical composition, antimicrobial activity, antioxidant activity, antitumor activity.*

Corresponding author: mr.ph. Selma Muhić
E-mail: selmamuhic10@gmail.com

UVOD

Sve veći trend za zdravim načinom života dovodi do situacije u kojoj ljudi počinju brinuti o svom zdravlju. Traže proizvode najboljeg kvaliteta, po mogućnosti sa zdravstvenim prednostima, bogate vitaminima, vrijednim bioelementima i hranjivim tvarima. Biološki aktivne supstance koje su prirodnog porijekla uvijek izazivaju veliko interesovanje. To se odnosi i na pčelinje proizvode zbog njihovih snažnih ljekovitih svojstava (Kieliszek i sar., 2018). Kolonije pčela stvaraju razne proizvode kao što su: med, pčelinji polen, perga, matična mliječ, propolis, pčelinji vosak i pčelinji otrov (Özkök i Silici, 2017). Upravo zbog ljekovitih, ali i nutritivnih svojstava, pčelinji proizvodi se smatraju veoma važnim dodacima prehrani koji su bogati makro i mikro nutrijentima, kao što su ugljikohidrati, aminokiseline, vitamini, masne kiseline, minerali, kao i fitonutrijenti poput fenolnih spojeva, antocijanina, isparljivih supstanci i karotenoida. U pčelinjim proizvodima poput pčelinjeg polena i perge (pčelinjeg hljeba) identificirane su i nezasićene masne kiseline poboljšanog lipidnog profila, kao što su linolna, linolenska i oleinska kiselina (Baky i sar., 2023).

Matična mliječ je žućkasto-bijela, viskozna tekućina koja predstavlja proizvod mandibularnih i hipofaringealnih sekretornih žlijezda mladih pčela radilica, *Apis mellifera* L. Ima kiseli pH (3,6-4,2) i specifičan, oštar miris i okus. Matična mliječ pčelama služi kao hrana. Njome se do trećeg dana života hrane ličinke, koje se razvijaju u ženke radilice i muške trutove, dok se odabrane jedinke, koje se razvijaju u matice, njome hrane do kraja razvojnog stadija ličinke. Štaviše, matična mliječ je maticama hrana tokom cijelog njihovog života (Fratini i sar., 2016). Matična mliječ danas je vrlo poznata kao funkcionalna namirnica – superhrana, te kao sirovina za dodatke prehrani i kozmetičke preparate. Iz tog razloga proizvodi se u velikim količinama, koje bi zadovoljile potrebe tržišta (Hu i sar., 2017).

Perga je jedan od nusproizvoda pčela napravljen od polena koji pčela sakuplja, a kome se dodaju nektar i enzimi pčelinje sline prije nego što prođe kroz mliječno kiselinsku fermentaciju u saću. Perga je jedinstven proizvod, koji je veoma važan ne samo za ljude, već i za pčele. Nije je uvijek lako nabaviti, a cijena joj je nekoliko puta veća od cijene meda (Kieliszek i sar., 2018; Komosinska-Vassev i sar., 2015).

Hemijski sastav matične mliječi

Matična mliječ (engl. *royal jelly*) predstavlja bogat izvor nutrijenata neophodnih za rast i razvoj pčela, a istovremeno pruža brojne zdravstvene benefite za ljude. U sastav matične mliječi ulazi voda, ugljikohidrati, lipidi, vitamini, minerali, te ostali bioaktivni spojevi poput aminokiselina, masnih kiselina, fenolnih spojeva i enzima (Ahmad i sar., 2020; Pasupuleti i sar., 2017).

Sadržaj vode u svježoj matičnoj mliječi iznosi oko 60% (El-Guendouz i sar., 2020), dok se u liofiliziranoj formi njen udio značajno smanjuje, na 3-4%.

Obzirom da je voda jedan od ključnih faktora koji utiču na stabilnost matične mliječi, proces liofilizacije omogućava očuvanje svih bioaktivnih sastojaka tokom dužeg perioda skladištenja (Kausar i More, 2019; Spanidi i sar., 2022; Ghadimi-Garjan i sar., 2023). Proteini čine najveći dio suhe materije matične mliječi (oko 50 %). Najvažniju ulogu imaju glavni proteini matične mliječi, poznati i kao

apalbumini (engl. *major royal jelly proteins*, MRJPs). Porodica glavnih proteina matične mliječi uključuje devet proteina označenih kao: MRJP 1, MRJP 2, MRJP 3, MRJP 4, MRJP 5, MRJP 6, MRJP 7, MRJP 8 i MRJP 9 (Ramadan i Al-Ghamdi, 2012).

Sadržaj šećera u matičnoj mliječi može značajno varirati u ovisnosti od vrste pčela, ishrane kao i od okolišnih faktora (Peykova-Shapkova i sar., 2024), pri čemu su najzastupljeniji monosaharidi glukoza i fruktoza. Kada su u pitanju farmakološka djelovanja, najznačajniji i ujedno jedinstveni sastojak matične mliječi je 10-hidroksi-2-decenska kiselina (10-HDA). Prisustvo ove masne kiseline nije zabilježeno niti u jednom drugom prirodnom proizvodu, zbog čega se njen sadržaj smatra važnim kriterijem za procjenu svježine, kvaliteta i autentičnosti matične mliječi (Sabatini i sar., 2009; Takikawa i sar., 2013). Udio 10-HDA u svježoj matičnoj mliječi se kreće od 1,4%, dok je u liofiliziranoj značajno veći i prelazi 3,5%. Obzirom na njene izražene zdravstvene benefite, može se zaključiti da je liofilizirana matična mliječ pogodnija za primjenu.

Hemijski sastav perge

Perga sadrži 250 različitih spojeva, a to su makro i mikronutrijenti, vitamini, aminokiseline, masne kiseline i fenolna jedinjenja (Komosinska-Vassev i sar., 2015). Tipični makronutrijenti identifikovani u pergi uključuju ugljikohidrate, masti i proteine. Prema dostupnim podacima perga posjeduje veliki procenat vode. To se pripisuje higroskopnim svojstvima polena da privlači vodu iz okoline. Perga akumulira vodu iz okoline, a dodavanje pčelinje sline i meda rezultira ljepljivim krajnjim proizvodom (De Oliveira Alves i sar., 2018).

Sadržaj ugljikohidrata u pergi se kreće između 10,85% do 59,94%. Prema rezultatima istraživanja perga sadrži velike količinu saharoze, ali i redukujuće šećere poput fruktoze i glukoze. Manitol (šećerni alkohol) je također u značajnim količinama identificiran u pergi koju proizvode pčele roda *Tetragonula biroi* sa Filipina (Belina-aldemita i sar., 2019), *Meliponi subnitida* iz Brazila (Silva i sar., 2009; da Silva i sar., 2014) te vrste roda *Trigona* iz Malezije (Omar i sar., 2019). Perga je izrazito bogata proteinima koji su važni za razvoj pčela. Nivoi proteina variraju u zavisnosti od geografske lokacije i vrste pčela (10,19% - 47,4%) (Vossler, 2015). Prema podacima iz literature perga sadrži sve esencijalne aminokiseline (Kostić i sar., 2015; Ares i sar., 2018; Pascoal i sar., 2014). Nivoi lipida u ovom pčelinjem proizvodu variraju između 0,46% i 14,43%. Perga je bogata polinezasićenim masnim kiselinama, poput omega-3 masnih kiselina koje tijelo ne može sintetizirati (Kaplan i sar., 2016).

Sadržaj vitamina najviše zavisi od biljnog porijekla perge. Rezultati studija prilikom ispitivanja pčelinjeg hljeba dokazali su prisustvo vitamina C (11,52 mg/100 g), vitamina A (1468,8 mg/100 g), vitamina E, α-tokoferola i δ-tokoferola (46,27 mg/100 g), tiamina (6,20 mg/100 g) i riboflavina (1,50 mg/100 g) (Mohammad i sar., 2020; Bakour i sar., 2019; Ciric i sar., 2019).

Perga sadrži i velike količine enzima, od kojih su najvažniji amilaza, invertaza, fosfataze, transferaze i glukoza oksidaza (Machado De-Melo i sar., 2018).

Ono što je karakteristično za pergu jeste da sadrži i različite mikroorganizme, poput bakterija i gljivica koje su uključene u proces njene proizvodnje, kako bi je obogatile svježim hranjivim tvarima. Ovaj mikrobiom igra važnu ulogu u održavanju larvi i zdravlja odraslih pčela, uključujući probavljivost ugljikohidrata i pružanje različitih hranjivih tvari sa dodatnom vrijednošću. Prema istraživanjima iz

perge su izolovane *Bacillus* vrste, koje joj omogućavaju probiotičko djelovanje (Hsu i sar., 2021; Toutiaee i sar., 2022). Kada je u pitanju fenolni sastav, u pergi su uglavnom zastupljeni derivati flavonolnih glikozida, kao što su kvercetin, kempferol, izoramnetin i derivati metilherbacetrina (Bakour i sar., 2019; Sobral i sar., 2017).

Tabela 1.: *Komparativni prikaz bioaktivnih sastojaka matične mliječi i perge*

Sastojak	Matična mliječ	Perga	Reference
VODA	Veliki udio vode u svježoj matičnoj mliječi (oko 60 %), manji u liofiliziranoj formi (3-4 %)	Veliki udio vode, kao rezultat higroskopnosti polena u sastavu perge	El-Guendouz i sar., 2020; De Oliveira Alves i sar., 2018
UGLJIKOHIDRATI	Glukoza, fruktoza	Glukoza, fruktoza, saharoza	Peykova-Shapkova i sar., 2024; Belina-aldemita i sar., 2019
PROTEINI	Veliki udio proteina (oko 50 %), pretežno glavni proteini matične mliječi	Veliki udio proteina (10-47 %)	Ramadan i Al-Ghamdi, 2012; Vossler, 2015
LIPIDI I MASNE KISELINE	10-hidroksi-2-decenska kiselina (10-HDA)	Polinezasićene masne kiseline, poput omega-3 masnih kiselina	Sabatini i sar., 2009; Takikawa i sar., 2013; Kaplan i sar., 2016
OSTALI BIOAKTIVNI SASTOJCI	Vitamini, minerali, fenolni spojevi	Vitamini, minerali, fenolni spojevi, enzimi, mikroorganizmi (*Bacillus* spp.)	Ahmad i sar., 2020; Pasupuleti i sar., 2017; Komosinska-Vassev i sar., 2015; Hsu i sar., 2021; Bakour i sar., 2019

BIOLOŠKA DJELOVANJA MATIČNE MLIJEČI I PERGE

Antimikrobna aktivnost matične mliječi

Izražena antimikrobna aktivnost matične mliječi rezultat je njenog složenog biohemijskog sastava. Značajnu ulogu u ovom djelovanju imaju glavni proteini matične mliječi (MRJPs), masne kiseline, među kojima posebno 10-hidroksi-2-decenska kiselina (10-HDA), te bioaktivni peptidi kao što su želeini I-IV, rojalizin, rojalaktin i apisimin (Sonmez, 2025). Matična mliječ pokazuje visoku efikasnost protiv velikog broja Gram-pozitivnih bakterija, dok je njeno djelovanje na Gram-negativne bakterije manje izraženo. Ipak, određeni proteini (MRJP 2-5 i 7) djeluju protiv Gram-negativne bakterije *Escherichia coli* (Muresan i sar., 2022). Mehanizam djelovanja proteina matične mliječi zasniva se na njihovoj sposobnosti vezivanja na zidove bakterijskih ćelija (Park i sar., 2020).

Želeini I, II, III i IV ubrajaju se u grupu antimikrobnih peptida matične mliječi sa značajnim djelovanjem na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije. Prema istraživanjima Romanelli i saradnika (2011), želeini klase I i II pokazali su aktivnost na Gram-pozitivne bakterije: *Staphyloccocus aureus* ATCC 6535, *Staphylococcus saprophyticus* i *Bacillus subtilis* CCT 2471, i Gram-negativne bakterije: *Escherichia coli* CCT 1371, *Escherichia cloacae* ATCC 23 355, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13 883 i *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 853. 10-hidroksi-2-decenska kiselina pokazala se efikasnom protiv *Staphylococcus aureus*, *Salmonella choleraesuis*, *Vibrio parahaemolyticus* i

Escherichia coli (Yang i sar., 2018), pri čemu njen antimikrobni efekat zavisi od koncentracije i uslova okoline (Kunugi i Mohammed Ali, 2019).

Matična mliječ također posjeduje izraženu antimikrobnu aktivnost protiv parodontalnih patogena, uključujući anaerobne bakterije *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Prevotella intermedia*. U poređenju s hlorheksidinom, standardnim oralnim antiseptikom, matična mliječ pokazuje snažniji antimikrobni efekat i značajan terapijski potencijal u tretmanu oralnih infekcija (Khosla i sar., 2020).

Antimikrobna aktivnost perge

Fenolne komponente koje ulaze u sastav perge mogu uticati na rast i metabolizam bakterija, pri čemu aktiviraju ili inhibiraju njihov rast u zavisnosti od strukture i koncentracije. Prema rezultatima istraživanja marokanske perge radi procjene njene otpornosti na antibiotike, utvrđeno je snažno antimikrobno djelovanje na patogene bakterijske sojeve uključujući *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Pseudomonas aeruginosa i Esherichia coli* (Abouda i sar., 2011). Slično tome, primjenom agar difuzione metode potvrđena je antimikrobna aktivnost četiri uzorka perge protiv *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis.* Za razliku od meda, čija je antimikrobna aktivnost bila povezana sa stvaranjem vodikovog peroksida, antimikrobna aktivnost perge nije zavisila od tog mehanizma. To upućuje na zaključak da su za antimikrobnu aktivnost perge odgovorni drugi bioaktivni spojevi, ponajprije fitohemikalije biljnog porijekla, iako njihov tačan doprinos zahtijeva dodatna istraživanja (Baltrušaityte i sar., 2007).

Sa druge strane, Tichy i Novak (2000) ustanovili su da hidrofobni spojevi prisutni u pergi pokazuju snažan inhibitorni efekat na bakterije iz skupine *Viridans streptococci*. Ivanišova i saradnici (2015) su dokazali da uzorci perge iz pet različitih ukrajinskih regija posjeduju antimikrobna djelovanja protiv četiri bakterijska soja: dva Gram-pozitivna (*Bacillus thuringiensis i Staphylococcus aureus*) i dva Gram-negativna (*Escherichia coli i Salmonella enterica*). Prema rezultatima većine istraživanja, Gram-pozitivne bakterije pokazuju veću osjetljivost na ekstrakt perge u odnosu na Gram-negativne bakterije. Ova razlika može se pripisati citoplazmatskoj membrani Gram-negativnih bakterija, koja sadrži manje anjonskih fosfolipida za razliku od Gram-pozitivnih bakterija. Ovakav specifični sastav ujedno doprinosi otpornosti određenih Gram-negativnih bakterija na antibiotike (Bakour i sar., 2021). Uzorak perge pokazao je učinkovitost i protiv *Aspergillus fumigatus, Aspergillus ochraceus, Aspergillus niger, Penicillium funiculosum, Penicillium ochrochloron i Penicillium verrucosum var. Cyclopium* (Bakour i sar., 2019). Dimitriou i saradnici (2023) su prvi istraživali antivirusno djelovanje perge protiv virusa influence A (IAV) H1N1, zajedno sa njihovim proteinskim, vodenim i n-butanolnim frakcijama. Antivirusna aktivnost procijenjena je *in vitro* komparativnim PCR testom. Hemijski profil grčkih sorti perge analiziran pomoću NMR i LC-MS otkrio je prisustvo specijaliziranih metabolita koji mogu doprinijeti antivirusnoj aktivnosti perge, kao i metabolizam mikrobioma. Didaras i saradnici (2021) utvrdili su da uzorci grčkih sorti perge posjeduju snažne antivirusne aktivnosti protiv *Enterovirusa D68*. Antivirusno djelovanje pčelinjih proizvoda dovodi se u vezu sa sadržajem polifenola poput kofeinske kiseline, krizina, galangina i rutina (Al-Hatamleh i sar., 2020; Lima i sar., 2020). *In silico* studije su pokazale da flavonoidi mogu inhibirati SARS-CoV-2 (Jain i sar., 2021; Hashem i sar., 2020).

Antioksidativno djelovanje matične mliječi

Antioksidativni potencijal matične mliječi ima značajnu ulogu u prevenciji i terapijskom pristupu hroničnim degenerativnim bolestima, te je potvrđen kroz brojne animalne studije (Ahmad i sar., 2020). Sposobnost matične mliječi da neutrališe slobodne radikale potiče od njenih aktivnih komponenti, proteina i peptida, fenolnih spojeva, te masnih i aminokiselina (Sonmez, 2025; Peykova-Shapkova i sar., 2024).

Glavni proteini matične mliječi (MRJPs) ispoljavaju svoje djelovanje povećanjem vijabilnosti ćelija i smanjenjem apopotoze uzrokovane oksidativnim stresom. Također, MRJP 1-7 pružaju i zaštitu DNA molekule (Park i sar., 2020).

Liofilizirana matična mliječ pokazala je bolje rezultate u neutralizaciji DPPH radikala, što se povezuje sa većim udjelom proteina u poređenju sa svježom matičnom mliječi (Dubey i sar., 2023). Peptidi iz matične mliječi pokazali su sposobnost inhibicije lipidne peroksidacije (Muresan i sar., 2022). Jedno istraživanje identifikovalo je antioksidativnu aktivnost 29 peptida izolovanih iz hidrolizata matične mliječi, pri čemu 12 malih peptida, sastavljenih od 2-4 aminokiselinska ostatka, imaju najizraženiju aktivnost. Osim toga 3 dipeptida (Lys-Tyr, Arg-Tyr, Tyr-Tyr) u matičnoj mliječi ispoljavaju snažnu sposobnost uklanjanja slobodnih radikala, tako što doniraju vodikov atom iz fenolne hidroksilne grupe (Guo i sar., 2009). Primjenom DPPH metode ispitan je uticaj enzima proteaze na antioksidativni potencijal matične mliječi. Enzimski tretirana matična mliječ ima 20 % jaču aktivnost, u usporedbi sa netretiranim uzorkom. Prisustvo enzima proteaze ne utiče na stabilnost i svojstva ispitivanog uzorka (Guo i sar., 2021).

Antioksidativno djelovanje perge

Veliki udio flavonoida u pergi značajno doprinosi njenoj antioksidativnoj aktivnosti, pri čemu je utvrđena pozitivna korelacija između sadržaja antioksidanasa (polifenola, flavonola, flavona, flavanona) i sposobnosti istih da neutrališu slobodne radikale (Zhang i sar., 2016; Oltica i sar., 2007). Različiti ekstrakti malezijske perge (heksanski, etanolni i vodeni) ispitivani su primjenom DPPH, FRAP i ABTS metoda, kako bi se utvrdila antioksidativna aktivnost. Rezultati istraživanja pokazali su da izbor rastvarača prilikom ekstrakcije značajno utiče na bioaktivnost perge, pri čemu je najbolju aktivnost pokazao etanolni ekstrakt, zatim heksanski, dok su najslabiji rezultati zapaženi kod vodenog ekstrakta perge (Akhir i sar., 2017; Othman i sar., 2019).

Zuluaga i saradnici (2015) ispitivali su antioksidativnu aktivnost petnaest uzoraka kolumbijske perge pomoću FRAP i ABTS metode, kao i sadržaj ukupnih flavonoida i fenolnih komponenti. Prema rezultatima svi ispitivani ekstrakti perge imaju značajnu antioksidativnu aktivnost, a njihov ukupni sadržaj flavonoida kretao se između 1,9 i 4,5 mg ekvivalenta kvercetina/g, dok se njihov ukupni sadržaj fenola kretao između 2,5 i 13,7 mg ekvivalenta galne kiseline/g. Antioksidativna aktivnost uzoraka pokazala je vrijednost FRAP (46,1 ±13,02 µmol TROLOX/g perge) i ABTS (61,5±10,2 µmol TROLOX/g perge). Shodno tome, potvrđena je antioksidativna aktivnost perge, kao i linearna korelacija između nivoa fenolnih spojeva i antioksidativne aktivnosti.

Na uzorcima perge iz sjeveroistočne Poljske pored ispitivanja citotoksične aktivnosti na ćelijskim linijama U87MG, provedeno je i određivanje antioksidativne aktivnosti, ispitivanje hemijskog sastava

(GC/MS), te ukupnog sadržaja fenola. Prema navedenoj studiji, antioksidativni učinak analiziranih ekstrakata perge ne zavisi samo od fenolnih spojeva, nego i od nefenolnih antioksidanasa. Glavna grupa spojeva ispitivanih ekstrakata bile su masne kiseline i njihovi derivati, među kojima su bile dominantne nezasićene masne kiseline (Markiewicz-Žukowska i sar., 2013).

Antitumorsko djelovanje matične mliječi

Prema dostupnim podacima, matična mliječ ispoljava antitumorsko djelovanje inhibicijom karcinogeneze, proliferacije tumorskih ćelija i/ili metastaza, kao i inhibicijom tumorom inducirane angiogeneze (Kimura, 2008; Nainu i sar., 2021). Flavonoidi matične mliječi, kao što su naringenin, akacetin, apigenin, krizin, genistein, kumestrol, luteolin, hesperetin, formononetin, kempferol i drugi, te 10-hidroksi-2-decenska kiselina predstavljaju značajne bioaktivne komponente koje doprinose njenoj antitumorskoj aktivnosti (Botezan i sar., 2023).

Matična mliječ inhibira rast humanih MCF-7 ćelijskih linija karcinoma dojke, induciranih bisfenolom A (BPA). Bisfenol A predstavlja supstancu sličnu estrogenu, koja se veže za estrogenske receptore i na taj način stimuliše proliferaciju MCF-7 ćelija karcinoma dojke (Nakaya i sar., 2007). Prema istraživanjima Wang i Chen (2019) različite vrste ekstrakata matične mliječi pokazuju inhibiciju proliferacije leukemijske ćelijske linije U937. Imajući u vidu da je 10-hidroksi-2-decenska kiselina (10-HDA) jedinstveni sastojak matične mliječi, brojne studije usmjerne su na ispitivanje njenog antitumorskog efekta.

Jedno takvo istraživanje provedeno je na humanim ćelijskim linijma karcinoma pluća, pri čemu je 10-HDA pokazala inhibitorni efekat na proliferaciju tri ćelijske linije karcinoma pluća: A549, NCI-H23 i NCI-H460 (Lin i sar., 2020).

Matična mliječ, kao prirodni proizvod može se efikasno kombinovati sa hemoterapueticima, pri čemu može pojačati njihovo djelovanje, omogućiti lakši ulazak u ćelije, te smanjiti toksičnost i oštećenja DNK molekule (Salama i sar., 2022). Kombinovana primjena doksorubicina i matične mliječi pokazala je jači citotoksični efekat na ćelijsku liniju karcinoma prostate, PC3. Na taj način pojačano je djelovanje doksorubicina, što upućuje na potencijalno smanjenje doze lijeka i manju učestalost neželjenih efekata (Abandansari i sar., 2018).

Pored toga, nedavna studija potvrdila je da dodatak matične mliječi kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija, smanjuje učestalost neželjenih efekata terapije inhibitorima tirozin kinaze. Dolazi do poboljšanja kvaliteta života pacijenata, uz smanjenu toksičnost navedene terapije (Araki i sar., 2019; Miyata i sar., 2020). Istraživanja su potvrdila sinergističko djelovanje timokinona, kao antitumorskog agensa i matične mliječi. Kombinacija matične mliječi (5 µg/mL) i timokinona (10 µmol/L) tokom 24 sata dovodi do aktivacije kaspaza-3 apoptotskog puta, što posljedično uzrokuje smrt humanih ćelija karcinoma dojke (MDA-MB-231). Slični efekti su zabilježeni i na drugim ćelijskim linijama, bez štetnog uticaja na zdrave ćelije (Moubarak i sar., 2021).

Kliničkim istraživanjima potvrđen je i sinergistički efekat matične mliječi i cisplatina. Suplementacija matičnom mliječi u dozi od 5 g/dan, tokom 30 dana pokazala se efikasnom u prevenciji oralnog mukozitisa kod pacijenata sa karcinomom glave i vrata, koji su primali terapiju cisplatinom (Yamauchi i sar., 2014). U drugoj kliničkoj studiji, onkološki pacijenti su tokom terapije koristili

med sa matičnom mliječi (5 ml/dan) u trajanju od 30 dana, pri čemu su značajno smanjeni simptomi umora i iscrpljenosti koji se javljaju tokom terapije (Mofid i sar., 2016). Inkubacija humane ćelijske linije karcinoma debelog crijeva (HTC-116) sa smjesom matična mliječ/5-fluorouracil, rezultirala je značajnim smanjenjem vijabilnosti ćelija i smanjenom vrijednosti IC50 za 45 % u poređenju sa primjenom 5-fluorouracila bez matične mliječi (Kurdi i sar., 2019). Sinergistička interakcija matične mliječi i antitumorskih lijekova ostvaruje se putem dva mehanizma: povećanjem apoptoze u tumorskim ćelijama i smanjenjem citotoksičnosti u normalnim ćelijama (Salama i sar., 2022).

Antitumorsko djelovanje perge

Različita citotoksičnost zapažena u uzorcima perge je posljedica prisutnosti različitih koncentracija flavonoida, kao i drugih spojeva (Markiewicz-Žukowska i sar., 2013). Flavonoidi perge pokazuju antitumorsku aktivnost putem različitih mehanizama djelovanja, među kojima su pojačanje faktora nekroze tumora, apoptoza i supresija proliferacije ćelija (Jaganathan i Mandal, 2009; Carocho i Ferreira, 2013). Prethodno provedene studije na uzorcima perge identifikovale su HPLC analizom prisustvo različitih flavonoidnih spojeva, a dodatno GC-MS analizom utvrđeno je prisustvo linolne i oleinske kiseline. Nekoliko studija je izvijestilo o supresiji proliferacije ćelija izazvane oleinskom i ∝-linoleinskom kiselinom u različitim linijama tumorskih ćelija karcinoma prostate (Sobral i sar., 2017; Hughes-Fulford i sar., 2001).

Sobral i saradnici (2017) testirali su uzorke perge, sakupljene sa sjevero-istoka Portugala, korištenjem *in vitro* testova na različitim linijama humanih tumorskih ćelija: MCF-7 (adenokarcinom dojke), NCI-H460 (nemikrocelularni karcinom pluća), HeLa (karcinom grlića maternice) i HepG2 (hepatocelularni karcinom), kao i na netumorske ćelije jetre svinje-PLP2. Testirano je pet uzoraka perge koji su označeni kao: BB1, BB2, BB3, BB4 i BB5, a kao usporedni komercijalni uzorak u analizi korištena je perga iz druge geografske regije, dobivena iz druge vrste pčela i označena kao BBC. Uzorci su pokazali umjerenu antitumorsku aktivnost u navedenim ćelijama. BB1 i BB2 su bili aktivni protiv MCF-7 ćelija, BB3 je inhibirao rast svih testiranih linija ljudskih tumorskih ćelija i jedini je bio u stanju inhibirati rast HepG2. BBC je bio selektivan za ćelijsku liniju HeLa, a BB4 i BB5 protiv NCI-H460, te BB1, BB5 i uglavnom BB4 protiv HeLa. Na normalnim ćelijama jetre PLP2 nijedan od uzoraka nije izazvao toksične efekte. Fenolni spojevi koji su identificirani u ovoj studiji su derivati flavonola, kvercetin, kempferol, miricetin, izoramnetin i derivati herbacetrin glikozida.

Uzorci egipatske perge pokazali su, *in vitro*, umjereno citotoksično djelovanje, najviše na rast Caco-2 (ćelijske linije humanog kolorektalnog karcinoma), zatim PC-3 (ćelijska linija humanog adenokarcinoma prostate) i HepG-2 (ćelijska linija humanog hepatocelularnog karcinoma), a od normalnih ćelija korištena je WI-38 (normalna ćelijska linija pluća). Ovi rezultati potvrđuju potencijal perge kao anitumorskog sredstva, sa mogućom primjenom kao prirodni dodatak prehrani (Elsayed i sar., 2021).

Djelovanje etanolnih ekstrakata perge, dobivenih iz tri uzorka prikupljena u sjeveroistočnoj Poljskoj, ispitano je *in vitro* na ćelijskoj liniji glioblastoma (U87MG). Efekti različitih koncentracija ekstrakta (10, 20, 30, 50 i 100 µg/mL) na održivost ćelija analizirani su nakon 24, 48 i 72 sata inkubacije. Rezultati su pokazali da postoji vremenski zavisan inhibitorni efekat na održivost ćelijske linije U87MG, tretirane ekstaktom perge, pri čemu je najizraženiji rezultat zabilježen nakon 72 sata, kada je održivost ćelija smanjena na 49-66 % u odnosu na kontrolu (Markiewicz-Žukowska i sar., 2013).

Antitumorski efekti perge ispitani su i na ćelijskoj liniji karcinoma dojke (MDA-MB-231), samostalno i u kombinaciji s doksorubicinom i cisplatinom. U ispitivanim koncentracijama perga nije pokazala značajan citotoksični efekat na MDA-MB-231 ćelije. Međutim, u kombinaciji s navedenim lijekovima značajno je smanjila njihov antiproliferativni učinak. Istovremeno, perga je inhibirala migraciju MDA-MB-231 ćelija za približno 50 % nakon 72 sata inkubacije (Caner i sar., 2021).

ZAKLJUČAK

Brojna istraživanja potvrđuju farmakološke efekte pčelinjih proizvoda, među kojima su se kao najučinkovitije izdvojile matična mliječ i perga. Njihov složen biohemijski sastav, koji uključuje vodu, ugljikohidrate, proteine, masne kiseline, vitamine, enzime, hormone, fenolne spojeve i druge bioaktivne supstance, smatra se odgovornim za širok spektar terapijskog djelovanja. Također, *Bacillus* bakterijske vrste prisutne u pergi pružaju joj probiotičku aktivnost. Prema ispitivanjima antimikrobne aktivnosti, matična mliječ i perga pokazale su se efikasnom protiv različitih sojeva Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, sa jačim efektom na Gram-pozitivne bakterije. Pored inhibitornog efekta na bakterije, antimikrobno djelovanje ostvaruju na druge mikroorganizme poput virusa i gljivica.

Antioksidativni potencijal ovih visokovrijednih pčelinjih proizvoda u velikoj mjeri ovisi o sadržaju fenolnih spojeva, ali i drugih molekula kao što je 10-hidroksi-2-decenska kiselina, te glavni proteini matične mliječi. Potencijalno antitumorsko djelovanje matične mliječi i perge predmet je kontinuiranih naučnih istraživanja. Dosadašnja *in vitro* istraživanja potvrdila su antitumorski efekat na različitim humanim tumorskim ćelijskim linijama.

Važno je razmotriti i mogućnost kombinovanja matične mliječi ili perge sa hemoterapeuticima. Prema dostupnim kliničkim i eksperimentalnim podacima, matična mliječ pokazuje sinergistički efekat u kombinaciji sa antitumorskim lijekovima, pri čemu dolazi do pojačanja citotoksičnog djelovanja, uz istovremeno smanjenje pojave neželjenih efekata terapije. Nasuprot tome, u eksperimentalnim uslovima perga nije pokazala pojačanje djelovanja antitumorskih lijekova, što se može dovesti u vezu sa tipom tumorskih ćelija, eksperimentalnim uslovima, dozom, kao i drugim faktorima. S obzirom na mogućnost primjene ovih pčelinjih proizvoda kod onkoloških pacijenata, bilo kao monoterapije ili u kombinaciji sa antitumorskim lijekovima, navedeni rezultati predstavljaju osnovu za dalja eksperimentalna i klinička istraživanja, s ciljem potvrde njihove sigurnosti i efikasnosti tokom primjene.

REFERENCE

1. Abandansari RM, Parsian H, Kazerouni F, Porbagher R, Zabihi E, Rahimipour A (2018). Effect of simultaneous treatment with royal jelly and doxorubicin on the survival of the prostate cancer cell line (PC3): An in vitro study. International Journal of Cancer Management,11(4): e13780. DOI: 10.5812/ijcm.13780
2. Abouda Z, Zerdani I, Kalalou I, M Faid, Ahami MT (2011). The Antibacterial Activity of Moroccan Bee Bread and Bee-Pollen (Fresh and Dried) against Pathogenic Bacteria. Res. J.Microbiol., 6, 376–384.
1. Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J (2020). New Insights into the biological and pharmaceutical properties of royal jelly. International Journal of Molecular Sciences. 21(2): 382. DOI: 10.3390/ijms21020382

2. Akhir RAM, Bakar MFA, Sanusi SB (2017). Antioxidant and Antimicrobial Activity of Stingless Bee Bread and Propolis Extracts. In AIP Conference Proceedings. 1891(1): 020090. DOI: 10.1063/1.5005423
3. Al-Hatamleh, MAI, Hatmal MM, Sattar K, Ahmad S, Mustafa MZ, Bittencourt MDC, Mohamud R (2020). Antiviral and Immunomodulatory Effects of Phytochemicals from Honey against COVID-19: Potential Mechanisms of Action and Future Directions. Molecules 25, 5017. DOI: 10.3390/molecules25215017
4. Araki K, Miyata Y, Ohba K, Nakamura Y, Matsuo T, Mochizuki Y, Sakai H (2019). Oral intake of royal jelly has protective effects against tyrosine kinase inhibitor-induced toxicity in patients with renal cell carcinoma: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Medicines 6, 2. DOI: 10.3390/medicines6010002
5. Ares AM, Valverde S, Bernal JL, Nozal MJ, Bernal J (2018). Extraction and determination of bioactive compounds from bee pollen. J. Pharm. Biomed. Anal.147: 110–124. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.08.009
6. Baky MH, Abouelela MB, Wang K, Farag MA (2023). Bee Pollen and Bread as a Super-Food: A Comparative Review of Their Metabolome Composition and Quality Assessment in the Context of Best Recovery Conditions. *Molecules*. *28*:715. DOI: 10.3390/molecules28020715
7. Bakour M, Fernandes A, Barros L, Sokovic M, Ferreira ICFR (2019). Badiaa lyoussi Bee Bread as a Functional Product: Chemical Composition and Bioactive Properties. LWT Food Science and Technolgy. 109:276–282. DOI:10.1016/j.lwt.2019.02.00
8. Bakour M, Laaroussi H, Ousaaid D, Oumokhtar B, Lyoussi B (2021). Antioxidant and Antibacterial Effects of Pollen Extracts on Human Multidrug-Resistant Pathogenic Bacteria. J. Food Qual. 5560182. DOI: 10.1155/2021/5560182
9. Baltrušaitytė V, Venskutonis PR, Čeksterylė V (2007). Antibacterial Activity of Honey and Beebread of Different Origin Against S. Aureus and S. Epidermidis. Food Technol. Biotechnol. 45, 201–208.
10. Belina-aldemita MD, Opper C, Schreiner M, D. Amico S (2019). Nutritional composition of pot-pollen produced by stingless bees (Tetragonula biroi Friese) from the Philippines. J. Food Compos. Anal. 82:103215. DOI: 10.1016/j.jfca.2019.04.003
11. Botezan S, Baci GM, Bagameri L, Pasca C, Dezmirean D.S (2023). Current status of the bioactive properties of royal jelly: A comprehensive review with a focus on its anticancer, anti-inflammatory, and antioxidant effects. Molecules, 28(3): 1510. DOI: 10.3390/molecules28031510
12. Caner A, Onal MG, Silici S (2021). The effect of bee bread (Perga) with chemotherapy on MDA-MB-231 cells. Mol Biol Rep. 2021 Mar;48(3):2299-2306. DOI: 10.1007/s11033-021-06259-3
13. Carocho M, Ferreira IC (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. Food Chem. Toxicol, 51, 15–25. DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.021
14. Ciric J, Spiric D, Baltic T, Janjic J, Petronijevic R, Simunovic S, Djordjevic V (2019). Element Concentration and Fatty Acid Composition of Serbian Bee Bread; IOPConference Series Earth and Envromental Science. 333(1): 012050. DOI: 10.1088/1755-1315/333/1/012050
15. da Silva GR, da Natividade T.B, Camara C.A, da Silva E.M.S, dos Santos F.D.A.R, Silva T.M.S (2014). Identification of Sugar, Amino Acids and Minerals from the Pollen of Jandaíra Stingless Bees (Melipona subnitida). Food and Nutrition Science. 5:1015–1021. DOI: 10.4236/fns.2014.511112

16. De Oliveira Alves RM, Silva Sodré G, Carvalho CAL (2018). Chemical, microbiological and palynological composition of the 'Sambura' Melipona scutellaris pot pollen. In Pot-Pollen in Stingless Bee Melittology. pp. 349–360. DOI:10.1007/978-3-319-61839-5_25
17. Didaras NA, Dimitriou T, Daskou M, Karatasou K, Mossialos D (2021). In vitro assessment of the antiviral activity of Greek bee bread and bee collected pollen against enterovirus D68. J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci. 20, e4859. DOI: 10.55251/jmbfs.4859
18. Dimitriou, TG, Asoutis Didaras N, Barda C, Skopeliti D, Kontogianni K, Karatasou K, Skaltsa H, Mossialos D (2023). Antiviral Activity of Beebread, Bee-Collected Pollen and Artificially Fermented Pollen against Influenza A Virus. *Foods*, *12*, 1978. DOI: 10.3390/foods12101978
19. Dubey R, Sathiyanarayanan L, Rao L, Sankaran S (2023). Investigation of nutraceutical potential, in vitro antioxidant and free radical scavenging activity of Indian Royal Jelly. J Res Pharm: 27(3): 1289-1300. DOI: 10.29228/jrp.417
20. El-Guendouz S, Lyoussi B, Miguel MG (2020). Insight into the chemical composition and biological properties of Mediterranean royal jelly. Journal of Apicultural Research. 59(5): 1-20. DOI: 10.1080/00218839.2020.1744241
21. Elsayed N, El-Din HS, Altemimi AB, Ahmed HY, Pratap-Singh A, Abedelmaksoud TG. (2021). In Vitro Antimicrobial, Antioxidant and Anticancer Activities of Egyptian Citrus Beebread. *Molecules*. 26(9):2433. DOI: 10.3390/molecules26092433
22. Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A (2016). Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. Microb Res 192:130–141. DOI: 10.1016/j.micres.2016.06.007
23. Ghadimi-Garjan R, Javadi A, Jafarizadeh-Malmiri H, Anarjan N, Mirzaei H (2023). Lyophilized royal jelly preparation in nanoscale and evaluation of its physicochemical properties and bactericidal activity. Food Science & Nutrition. 11(3):3404-3413. DOI: 10.1002/fsn3.3330
24. Guo H, Kouzuma Y, Yonekura, M (2009). Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. Food Chemistry, 113(1), 238–245. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.06.081
25. Guo J, Wang Z, Chen Y, Cao Y, Tian W, Ma B, Dong Y (2021). Active components and biological functions of royal jelly. Journal of Functional Foods, 82(7): 104514. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104514
26. Hashem H (2020). In Silico Approach of Some Selected Honey Constituents as SARS-CoV-2 Main Protease (COVID-19) Inhibitors. Eur. J. Med. Oncol, 4, 196–200. DOI: 10.14744/ejmo.2020.36102
27. Hsu CK, Wang DY, Wu MC (2021). A Potential Fungal Probiotic Aureobasidium melanogenum CK-CsC for the Western Honey Bee, Apis mellifera. *Journal of Fungi*.7(7):508. DOI: 10.3390/jof7070508
28. Hughes-Fulford M, Chen Y, Tjandrawinata RR (2001). Fatty acid regulates gene expression and growth of human prostate cancer PC-3 cells. Carcinogenesis, 22, 701–707. DOI: 10.1093/carcin/22.5.701
29. Hu FL, Bilikova K, Casabianca H, Daniele G, Espindola FS, Feng M, Guan C, Han B, Krakova TK, Li JK *et al* (2017). Standard methods for *Apis mellifera* royal jelly research. *Journal of Apicultural Research*, 58 (1), pp. 1–68. DOI: 10.1080/00218839.2017.1286003
30. Ivanišová E, Kačániová M, Frančáková H, Petrová J, Hutková J, Brovarskyi V, Velychko S, Adamchuk L, Schubertová Z, Musilová J (2015). Bee Bread-Perspective Source of Bioactive Compounds for Future. Potravinarstvo 9, 592–598. DOI: 10.5219/558

31. Jaganathan SK, Mandal M (2009). Involvement of non-protein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. Investig. New Drugs 28, 624–633. DOI: 10.1007/s10637-009-9302-0
32. Jain AS, Sushma P, Dharmashekar C, Beelagi MS, Prasad SK, Shivamallu C, Prasad A, Syed A, Marraiki N, Prasad, KS (2021). In Silico Evaluation of Flavonoids as Effective Antiviral Agents on the Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2. Saudi J. Biol. Sci. 28, 1040–1051. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.11.049
33. Kaplan M, Karaoglu Ö, Eroglu N, Silici S (2016). Fatty acid and proximate composition of bee bread. Food Technology &Biotechnology. 54: 497–504. DOI: 10.17113/ftb.54.04.16.4635
34. Kausar SH, More VR (2019). Royal jelly: organoleptic characteristics and physicochemical properties. The Pharmaceutical and Chemical Journal. 6(2):20-24.
35. Khosla A, Gupta SJ, Jain A, Shetty DC, Sharma N (2020). Evaluation and comparison of the antimicrobial activity of royal jelly – a holistic healer – against periodontopathic bacteria. J. Indian Soc. Periodontol. 24, 221–226. DOI: 10.4103/jisp.jisp_486_19
36. Kieliszek M, Piwowarek K, Kot AM, Błażejak S, Chlebowska-Śmigiel A, Wolska I (2018). Pollen and bee bread as new health-oriented products: A review. Trends in Food Science & Technology.71(4):170-180 DOI:10.1016/j.tifs.2017.10.02
37. Kimura Y (2008). Antitumor and antimetastatic actions of various natural products. Stud. Nat. Prod. Chem. 34, 35–76. DOI: 10.1016/S1572-5995(08)80024-5
38. Komosinska-Vassev K, Olczyk P, Kaźmierczak J, Mencner L, Olczyk K (2015). Bee pollen: Chemical composition and therapeutic application. Evidence-Based Complementaryand Alternative Medicine. 2015(10):1-6. DOI:10.1155/2015/297425
39. Kostić AŽ, Barać MB, Stanojević SP, Milojković-Opsenica D, Tešić ŽL, Šikoparija B, Radišić P, Prentović M, Pešić MB (2015). Physicochemical composition and techno-functional properties of bee pollen collected in Serbia. LWT-Food Science and Technology. 62:301–309 DOI:10.1016/j.lwt.2015.01.031
40. Kunugi H, Mohammed Ali. A (2019). Royal jelly and its components promote healthy aging and longevity: From animal models to humans. International Journal of Molecular Sciences, 20(19), 4662. DOI: 10.3390/ijms20194662
41. Kurdi L, Alhusayni F (2019). Cytotoxicity effect of 5-fluorouracil and bee products on the HTC-116 human colon cancer cell line. Life Sci. J. 19, 56–61. DOI: 10.7537/marslsj160919.07.
42. Lima WG, Brito JCM, da Cruz Nizer WS (2020). Bee Products as a Source of Promising Therapeutic and Chemoprophylaxis Strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). Phytother. Res. 35, 743–750. DOI: 10.1002/ptr.6872
43. Lin X.M, Liu S.B, Luo Y.H, Xu W.T, Zhang, Y, Zhang T, Xue H, Zuo W.B, Li Y.N, Lu, B.X et al. (2020). 10-HDA Induces ROS-Mediated Apoptosis in A549 Human Lung Cancer Cells by Regulating the MAPK, STAT3, NF-κB, and TGF-β1 Signaling Pathways. Biomed. Res. Int. 1–15. DOI: 10.1155/2020/3042636
44. Machado De-Melo A.A, Almeida-MuradianL.B, Sancho MT, Pascual-Maté A (2018). Composition and Properties of Apis mellifera Honey: A Review. Journal of Apicultural Research. 57(1): 5–37. DOI: 10.1080/00218839.2017.1338444
45. Markiewicz-Żukowska R, Naliwajko SK, Bartosiuk E, Moskwa J, Isidorov V, Soroczyńska J, Borawska MH (2013). Chemical composition and antioxidant activity of beebread, and its influence on the glioblastoma cell line (U87MG). Journal of Apicultural Science. 57 (2): 147–157. DOI: 10.2478/jas-2013-0025

46. Miyata Y, Ohba K, Matsuo T, Mitsunari K, Sakai H (2020). A randomized, double-blinded clinical trial of royal jelly intake for anticancer effects and suppressing adverse events in renal cell carcinoma patients treated with tyrosine kinase inhibitors. J. Clin. Oncol. 38, 697. DOI: 10.3892/mco.2020.2099
47. Mofid B, Rezaeizadeh H, Termos A, Rakhsha A, Mafi A.R, Taheripanah T, Ardakani M.M, Taghavi S.M.E, Moravveji S.A, Kashi A.S.Y (2016). Effect of processed honey and royal jelly on cancer-related fatigue: A double-blind randomized clinical trial. Electron. Physician, 8, 2475–2482. DOI: 10.19082/2475
48. Mohammad SM, Mahmud-Ab-Rashid NK, Zawawi N (2020). Botanical Origin and Nutritional Values of Bee Bread of Stingless Bee (Heterotrigona itama) from Malaysia. Journal of Food Quality. 2020(2):1-12. DOI:10.1155/2020/2845757
49. Moubarak M.M, Chanouha N, Abou Ibrahim N, Khalife H, Gali-Muhtasib H (2021). Thymoquinone anticancer activity is enhanced when combined with royal jelly in human breast cancer. World J. Clin. Oncol. 2021, 12, 342–354. DOI: 10.5306/wjco.v12.i5.342
50. Muresan CI, Dezmirean DS, Marc BD, Suharoschi R, Pop OL, Buttstedt A (2022). Biological properties and activities of major royal jelly proteins and their derived peptides. Journal of Functional Foods. 98(11): 105286. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105286
51. Nainu F, Masyita A, Bahar M.A, Raihan M, Prova S.R, Mitra S, Bin Emran, T, Simal-Gandara (2021). J. Pharmaceutical prospects of bee products: Special focus on anticancer, antibacterial, antiviral, and antiparasitic properties. Antibiotics ,10, 822. DOI: 10.3390/antibiotics10070822
52. Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoshi A, Tachibana H, Yamada K (2007). Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. Biosci. Biotechnol. Biochem,71, 253–255. DOI: 10.1271/bbb.60453
53. Oltica S, Mărghitaş LA, Dezmirean D (2007). Examination of antioxidant capacity of beebread extracts by different complementary assays. In Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca; Animal Science & Biotechnologies; Academic Press: Cambridge, MA, USA 63,64.
54. Omar WAW, Yahaya N, Ghaffar ZA, Fadzilah NH (2019). GC-MS Analysis of Chemical Constituents in Ethanolic Bee Pollen Extracts from Three Species of Malaysian Stingless Bee. Journal of Apicultural Science. 62: 275–28. DOI: 10.2478/jas-2018-0022
55. Othman ZA, Noordin L, Wan Ghazali WS, Omar N, Mohamed M (2019). Nutritional, Phytochemical and Antioxidant Analysis of Bee Bread from Different Regions of Malaysia. Indian J. Pharm. Sci. 81, 955–960. DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.590
56. Özkök D, Silici S (2017). Antioxidant activities of honeybee products and their mixtures. Food Sci. Biotechnol. 26: 201–206 DOI: 10.1007/s10068-017-0027-0
57. Park MJ, Kim BY, Deng Y, Park HG, Choi YS, Lee KS, Jin BR (2020). Antioxidant capacity of major royal jelly proteins of honeybee (Apis mellifera) royal jelly. Journal of Asia-Pacific Entomology. 23(2), 445–448. DOI: 10.1016/j. aspen.2020.03.007
58. Pascoal A, Rodrigues S, Teixeira A, Feás X, Leticia M (2014). Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. Food and Chemical Toxicology. 63: 233–269. DOI: 10.1016/j.fct.2013.11.010
59. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH (2017). Honey, propolis, and royal jelly:a comprehensive review of their biological actions and health benefits. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017(8): 1259510. DOI: 10.1155/2017/1259510
60. Peykova-Shapkova I, Ivanova M, Tumbarski YD (2024). Royal jelly: chemical composition, health benefits and food applications: A review. Food Science and Applied Biotechnology, 8(1). DOI: 10.30721/fsab2025.v8.i1.456

61. Ramadan MF, Al-Ghamdi A (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. Journal of Functional Foods. 4(1):39-52. DOI: 10.1016/j.jff.2011.12.007
62. Romanelli A, Moggio L, Montella RC, Campiglia P, Iannaccone M, Capuano F, Pedone C, Capparelli R (2011). Peptides from royal jelly: studies on the antimicrobial activity of jelleins, jelleins analogs and synergy with temporins. Jurnal of Peptides Science. 17(1): 348-352. DOI: 10.1002/psc.1316
63. Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, Almeida-Muradian LBD (2009). Quality and standardisation of royal jelly. Journal of ApiProduct and ApiMedical Science. 1(1), 16–21. DOI: 10.3896/IBRA.4.01.1.04
64. Salama S, Shou Q, Abd El-Wahed A.A, Elias N, Xiao J, Swillam A, Umair M, Guo Z, Daglia M,Wang K, Khalifa S.A.M, El-Seedi H.R (2022). Royal jelly: beneficial properties and synergistic effects with chemotherapeutic drugs with particular emphasis in anticancer strategies. Nutrients 14 (19): 4166. DOI: 10.3390/nu14194166
65. Silva TMS, Camara CA, Lins ACS, de Fatima Agra M, Silva EMS, Reis IT, Freitas BM (2009). Chemical composition, botanical evaluation and screening of radical scavenging activity of collected pollen by the stingless bees Melipona rufiventris (Uruçu-amarela). An. Acad. Bras. Cienc. 81:173–178. DOI: 10.1590/S0001-37652009000200003
66. Sobral F, Calhelha RC, Barros L, Dueñas M, Tomás A, Santos-Buelga C, Vilas-Boas M, Ferreira ICFR (2017). Flavonoid Composition and Antitumor Activity of Bee Bread Collected in Northeast Portugal.Molecules. 22(2):248 DOI: 10.3390/molecules22020248
67. Sonmez E (2025). Royal Jelly in modern biomedicine: A review of its bioactive constituents and health benefits. Journal of Functional Foods.134**,** 107062. DOI: 10.1016/j.jff.2025.107062
68. Spanidi E, Athanasopoulou S, Liakopoulou A, Chaidou A, Hatziantoniou S, Gardikis K (2022). Royal jelly components encapsulation in a controlled release system-skin functionality, and biochemical activity for skin applications. Pharmaceuticals. 15(8):907. DOI: 10.3390/ph15080907
69. Takikawa M, Kumagai A, Hirata H, Soga M, Yamashita Y, Ueda M, Ashida H, Tsuda T (2013). 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a unique medium-chain fatty acid, activates 5'-AMP-activated protein kinase in L6 myotubes and mice. Molecular Nutrition & Food Research. 57(10), 1794–1802. DOI: 10.1002/mnfr.201300041
70. Tichý, J.; Novak, J (2000). Detection of Antimicrobials in Bee Products with Activity against Viridans Streptococci. J. Altern. Complement. Med. 2000, 6, 383–389. DOI: 10.1089/acm.2000.6.383
71. Toutiaee S, Mojgani N, Harzandi N, Moharrami M, Mokhberosafa L (2022). In-vitro Probiotic and Safety Attributes of Bacillus Spp. Isolated from Beebread, Honey Samples and Digestive Tract of Honeybees Apis mellifera. Letters in Applied Microbiology.74(5): 656-665 DOI: 10.1111/lam.13650
72. Vossler FG (2015). Broad Protein Spectrum in Stored Pollen of Three Stingless Bees from the Chaco Dry Forest in South America (Hymenoptera, Apidae, Meliponini) and Its Ecological Implications. Psyche. 13–15. DOI: 10.1155/2015/659538
73. Wang SY, Chen CW (2019). Effects of royal jelly extracts on growth inhibition, differentiation human leukemic U937 cells and its immunomodulatory activity. Biocell, 43(1-1): 29-41
74. Zhang H, Tsao R (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflamatory effects. Current Opinion in Food Science. 8: 33-42 DOI: 10.1016/j.cofs.2016.02.002

75. Zuluaga CM, Serratob JC, Quicazana MC (2015). Chemical, Nutritional and Bioactive Characterization of Colombian Bee-Bread. Chem. Eng. 43, 175–180. DOI: 10.3303/CET1543030
76. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Moro Y, Kohno N (2014). Effect of topical application of royal jelly on chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: A preliminary study. Int. J. Otolaryngol.2014, 974967. DOI: 10.1155/2014/974967
77. Yang YC, Chou WM, Widowati DA, Lin IP, Peng CC (2018). 10-hydroxy-2-decenoic acid of royal jelly exhibits bactericide and anti-inflammatory activity in human colon cancer cells. BMC Complementary Medicine and Therapies. 18(7): 202. DOI: 10.1186/s12906-018-2267-9

FARMAKOGENOMIKA U PERSONALIZIRANOJ ONKOLOŠKOJ TERAPIJI: SAVREMENI PRISTUPI I IZAZOVI

Selma Čolpa Tinjak, Nahida Srabović

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Farmakogenomika predstavlja ključni alat u personalizaciji onkološke terapije, s ciljem optimizacije sigurnosti i efikasnosti liječenja kod pacijenata sa različitim genotipovima. Cilj ovog rada je prikazati trenutno znanje o ulozi farmakogenomike u personalizovanoj onkološkoj terapiji, sa posebnim naglaskom na molekulske i biohemijske mehanizme djelovanja, kliničku primjenu farmakogenomskog testiranja, te izazove vezane za njegovu implementaciju u rutinsku kliničku praksu.

U ovom preglednom radu objedinjena su saznanja o uticaju genetskih varijacija na metabolizam lijekova, posebno enzima CYP450, TPMT, NUDT15, DPYD i UGT1A1. Poseban naglasak stavljen je na smjernice Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) i Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), koje pružaju preporuke za prilagođavanje doza i izbora terapije temeljem genotipizacije.

Ključne riječi: *farmakogenomika, onkologija, personalizirana terapija*

Autor za korespodenciju: Selma Čolpa Tinjak
E-mail: colpaselma@gmail.com

PHARMACOGENOMICS IN PERSONALIZED ONCOLOGY THERAPY: CONTEMPORARY APPROACHES AND CHALLENGES

Selma Čolpa Tinjak, Nahida Srabović

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

Pharmacogenomics represents a key tool in the personalization of oncology therapy, aiming to optimize the safety and efficacy of treatment in patients with different genotypes. The aim of this paper is to present the current understanding of the role of pharmacogenomics in personalized oncology therapy, with particular emphasis on molecular and biochemical mechanisms of action, the clinical application of pharmacogenomic testing, and the challenges associated with its implementation in routine clinical practice.

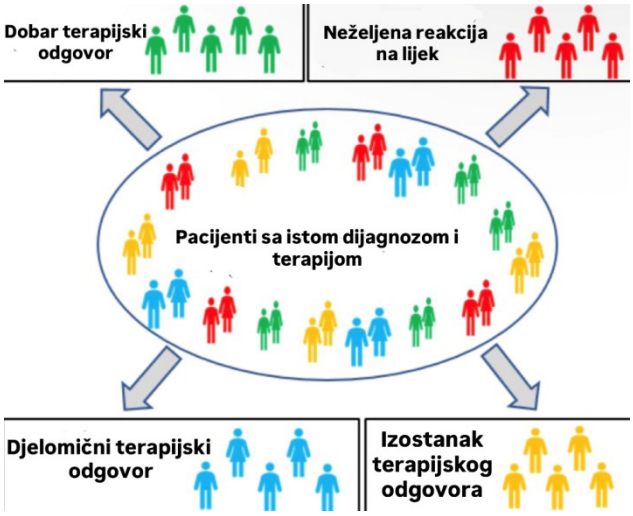
This review consolidates current knowledge on the impact of genetic variations on drug metabolism, with a particular focus on the enzymes CYP450, TPMT, NUDT15, DPYD, and UGT1A1. Special emphasis is placed on the guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) and the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), which provide recommendations for dose adjustments and therapy selection based on genotyping.

Keywords: *pharmacogenomics, oncology, personalized therapy*

Corresponding author: Selma Čolpa Tinjak
E-mail: colpaselma@gmail.com

UVOD

Farmakogenomika istražuje uticaj genoma kao cjeline u reakciji na lijekove. Odnosi se na spektar gena i genske sklopove koji u međusobnoj interakciji utiču na učinkovitost i neželjena djelovanja lijeka (Mujagić Z. i Mujagić H, 2012.). Farmakogenomika igra ključnu ulogu u razvoju personalizirane medicine proučavajući kako genetske varijacije mogu uticati na odgovor pojedinca na lijek. Analizom genetskih markera koji utiču na metabolizam lijekova, njihovu efikasnost i neželjena djelovanja, istraživači mogu odrediti koji će lijekovi najvjerovatnije biti učinkoviti za određenog pacijenta i prilagoditi doze prema potrebi pacijenta. Ovaj ciljani pristup terapiji ima potencijal poboljšanja ishoda liječenja, smanjenja nuspojava i optimizacije liječenja (Althagafi i sar., 2022). Više od 80% ekonomskih evaluacija farmakogenomskog testiranja pokazuje povoljan odnos troškova i koristi. U randomiziranoj studiji, Elliott i saradnici (2017.) uporedili su konvencionalne protokole propisivanja s farmakogenomski vođenim propisivanjem na temelju panela od šest farmakogena. Pacijenti u farmakogenomski vođenoj grupi pokazali su 50% smanjenje posjeta hitnoj službi i ponovnih hospitalizacija (Marques – Garcia i Martinez – Bravo, 2026). Genetski princip koji stoji iza farmakogenetike jeste prisustvo polimorfnih varijanti (alela) na svakom genetskom lokusu. Neki pojedinci metaboliziraju određeni hemijski spoj sporije ili brže od drugih, što je posljedica različitih aktivnosti enzima kodiranih genima sa različitim alelima. Posljedično, pojedinci se razlikuju u odgovoru na hemijske supstance koje se koriste u terapiji (Korf i Sathienkijkanchai, 2009).



Slika 1.: *Uticaj farmakogenomike na terapijski odgovor kod pacijenata sa različitim genotipovima (Gill i sar., 2021)*

U posljednjih nekoliko godina postalo je jasno da uobičajeni genetski polimorfizmi enzima za metabolizam lijekova značajno utiču na individualni odgovor. Genetski polimorfizmi dovode do različitih podgrupa u populaciji koje se razlikuju u sposobnosti obavljanja metaboličkih reakcija (Arshad i sar., 2018). S obzirom na sposobnost i brzinu metaboliziranja lijeka možemo razlikovati četiri specifična fenotipa koji se mogu odrediti fenotipizacijom ili genotipizacijom: spori metabolizator (engl. *Poor metabolizer*, PM), srednje brzi metabolizator (engl. *Intermediate metabolizer*, IM), brzi metabolizator (engl. *Extensive metabolizer*, EM), i vrlo brzi metabolizator (engl. *Ultrarapid metabolizer*, UM) (Božina i sar., 2009). Spori metabolizatori nemaju aktivne alele i mogu iskusiti više nuspojava pri prosječnim dozama. Osobe sa srednje brzim metaboličkim fenotipom mogu iskusiti u nešto manjem obimu nuspojave koje se javljaju u sporih metabolizatora. Brzi metabolizatori imaju

dva potpuno aktivna alela i pokazuju očekivani učinak pri primjeni prosječnih doza lijeka. Vrlo brzi metabolizatori su osobe koje imaju više od dviju kopija aktivnih gena. Kod njih, zbog ubrzanog metabolizma pri primjeni prosječnih doza lijeka može izostati postizanje njegovih terapijskih koncentracija i očekivana učinkovitost (Božina i Pejnović, 2013).

Enzimi metabolizma onkoloških lijekova

Citohrom P450 enzimi predstavljaju superfamiliju mikrosomskih enzima za metabolizam lijekova, koji se nalaze u endoplazmatskom retikulumu hepatocita i uglavnom su vezani za fazu I metabolizma lijekova. Ljudi posjeduju 57 funkcionalnih gena citohroma P450. Većina tih gena je grupisana prema sličnosti sekvence u 18 familija i 44 podfamilije. Familije CYP1, CYP2 i CYP3 predstavljaju glavne učesnike u metabolizmu lijekova i ksenobiotika (IngelmanSundberg, 2004). Iz ove familije za metabolizam onkoloških lijekova u literaturi se navode CYP2D6, CYP3A4 i CYP2C8. Genetičke varijacije u P450 enzimima zahvataju velike populacije i definiranje polimorfizma u genima koji kodiraju mnogobrojne enzime CYP familije jeste jedna od najvećih zadaća farmakogenetike (Mujagić Z. i Mujagić H. 2012,). CYP2A6 predstavlja ključni enzim u bioaktivaciji antitumorskog prolijeka tegafura u 5-florouracil (Komatsu i sar. 2000). Enzim CYP2C8 je odgovoran za metabolizam prirodnog antitumorskog lijeka paklitaksela (Kerb i sar. 2009). Biotransformacijski procesi faze II također pokazuju visoku interindividualnu varijabilnost. Od osobitog značenja za kliničku praksu imaju polimorfizmi enzima tiopurin-metil transferaze (TPMT), UDP-glukuronoziltransferaze (UGT1A), N-acetiltransferaze 2 (NAT2) i glutation S-transferaze (GST) (Evans i Relling, 1999).

Farmakogenomika u onkologiji

Tradicionalne terapije u onkologiji uključujući hemoterapiju, radioterapiju i hirurgiju, često su efikasne ali imaju značajna ograničenja, poput teških neželjenih efekata, nedostatka specifičnosti i varijabilnosti efikasnosti među pacijentima. Heterogenost u onkologiji – kako na nivou samog tumora, tako i u pogledu individualnog odgovora na terapiju jasno ukazuje na potrebu za personaliziranijim pristupom kako bi se poboljšali ishodi liječenja (Joshi, 2023).

U onkološkoj terapiji, farmakogenomski pristup posebno je relevantan iz tri razloga:

1. Visoka toksičnost lijekova: Mnogi onkološki lijekovi mogu izazvati teške nuspojave. Identifikacija genetskih determinanti ili prediktora takve toksičnosti može omogućiti smanjenje neželjenih efekata pri primjeni kemoterapije.
2. Velik značaj efikasnosti liječenja: U onkologiji, neefikasna terapija znači gubitak dragocjenog vremena, što može biti presudno za ishod liječenja.
3. Dva genoma: Farmakogenomska analiza u onkologiji uključuje germlajn (naslijeđeni) genom pacijenta i somatski (tumorski) genom. Germlajn varijacije utiču na interindividualne razlike u odgovoru na lijek, dok somatske promjene odražavaju molekularnu subkategorizaciju bolesti i često služe kao ciljevi za specifične terapijske intervencije (O'Donnell i Ratain, 2015).
   Ključni izvor informacija o farmakogenomici je Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Ovo tijelo daje preporuke zasnovane na dokazima o klinički značajnim genetskim varijantama koje zahtijevaju izmjene standardne terapije antineoplastičnim lijekovima. To je detaljno sadržano u bazi Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) (Fossuou-Tagne i sar., 2017).

Genetski biomarkeri za predviđanje efikasnosti i toksičnosti onkološke terapije

Dihidropirimidin dehidrogenaza - DPYD

Fluoropirimidini, uključujući 5-florouracil (5-FU), kapecitabin i tegafur, predstavljaju grupu lijekova koja se koristi za liječenje različitih tipova tumora poput tumora kolona i dojke. Enzim DPD je glavni enzim odgovoran za metabolizam fluoropirimidina i kodiran je genom DPYD. Gen DPYD je izrazito polimorfan, s više od 20 opisanih varijanti u kodirajućim regijama, ali za većinu njih učinak na aktivnost enzima DPD još uvijek nije poznat (Etianne-Grimaldi i sar.,2023). Pacijenti sa parcijalnim ili potpunim deficitom DPD-a imaju smanjenu sposobnost katabolizma 5-FU i izloženi su riziku od razvoja teških neželjenih efekata. Smatra se da deficit DPD-a uzrokuje 50-75% teških, a ponekad i po život opasnih toksičnosti povezanih sa primjenom 5-FU (Ciccolini i sar., 2010). Prema CPIC smjernicama, The Royal Dutch Pharmacists Association je 2018. godine je izdala preporuke za prilagođavanje doza za lijekove koji se metaboliziraju preko DPD. U preporukama je navedeno da se preporučuje alternativni lijek ili prilagodba doze za pacijente sa DPYD aktivnim skorom 0, 0.5, 1 i 1.5. 2019. godine u preporukama su naveli da se prije primjene navedenih lijekova preporučuje genotipizacija (PharmGKB, 2026). Institute for Safe Medication Practices preporučuje prospektivni skrining za sve pacijente koji se planiraju liječiti sa 5-FU (ISMP, 2021).

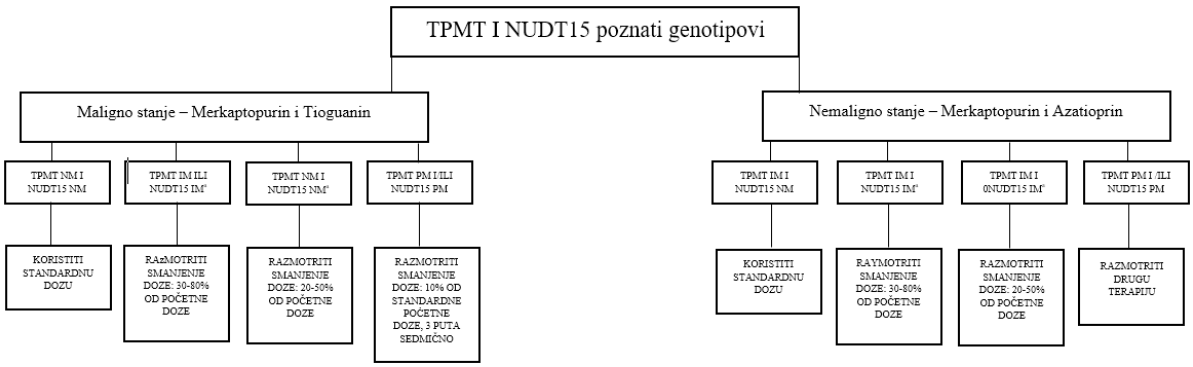
UDP – glukuronozil – transferaza porodica 1, član 1 - UGT1A1

UGT1A1 je enzim uključen u metabolizam brojnih lijekova, a poznat je po pretvaranju SN-38 (aktivnog metabolita irinotekana) u neaktivni spoj SN-38 glukuronid (Reizine O'Donnel, 2022). Irinotekan se koristi u liječenju kolorektalnog karcinoma i ima značajne dozno ovisne neželjene efekte kao što je neutropenija. Deficit enzima UGT1A1 povećava rizik od irinotekanom inducirane toksičnosti. Genetske varijante koje dovode do smanjene funkcije UGT1A1 enzima (npr. UGT1A1 *6, *28 I *37) mogu se koristiti za optimizaciju početne doze kod pojedinca, čime se nosiocima ovih alela sprječava razvoj toksičnosti. The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) preporučuje početno smanjenje doze od 70% kod pacijenata sa PM genotipom, dok kod pacijenata sa IM genotipom nije preporučeno smanjenje početne doze irinotekana. Na osnovu DPWG kliničkog implikacijskog skora genotipizacija UGT1A1 smatra se esencijalnom (Hulshof i sar., 2022). Multicentrična PREPARE studija izvedena u Italiji gdje su pacijenti dobivali prilagođene doze irinotekana i fluoropirimidina prema smjernicama DPWG je pokazala da su pacijenti imali 90% manji rizik od klinički relevantnih toksičnih efekata u poređenju sa kontrolnom grupom. Intenzitet terapije nije bio narušen te je broj hospitalizacija bio značajno niži. Kvalitet života je znatno poboljšan u intervencijskoj grupi (Roncanto i sar., 2024).

Tiopurin – S - metiltransferaza (TPMT) i Nudix – hidrolaza (NUDT15)

Germlajn varijante u genima za enzime metabolizma lijekova TPMT i NUDT15 povezane su sa rizikom od toksičnosti tiopurinskih lijekova poput azatioprina, merkaptopurina, i tioguanina. Enzimi tiopurin – S – metiltransferaza i Nudix hidrolaza 15 inaktiviraju tiopurine, a varijante bez funkcije povezane su sa mijelosupresijom izazvanom lijekovima. Multietnička studija iz 2024. godine preporučuje značajnije smanjenje doze merkaptopurina kako bi se terapija individualizirala i smanjila toksičnost kod pacijenata sa TPMT/NUDT15 IM/IM genotipom (Maillard i sar.,2024). Prema CPIC postoji snažna povezanost između TMPT i NUDT15 genotipa i fenotipske varijabilnosti odgovora na

tiopurine. Prethodna prilagodba doze na temelju TPMT genotipa smanjile su nuspojave tiopurina bez narušavanja antitumorskog ili imunosupresivnog učinka (PharmGKB, 2026).



Slika 2.: *Preporučene početne doze tiopurina na osnovu fenotipova TPMT I NUDT15 (Maillard i sar., 2024)*

Citohrom2D6 (CYP2D6)

Mnogi enzimi iz porodice CYP450 su identificirani kao potencijalni ciljevi personalizirane medicine, CYP2D6 ima posebnu ulogu u farmakoterapiji onkoloških pacijenata (Kuchinski i sar., 2024). Tamoksifen smanjuje stopu recidiva raka dojke za oko polovinu. On se pretvara u aktivnije metabolite pomoću enzima kodiranih polimorfnim genima, uključujući CYP2D6. Genetski polimorfizmi koji dovode do smanjene aktivnosti CYP2D6 ili istovremena upotreba lijekova koji inhibiraju CYP2D6 mogu smanjiti kliničku efikasnost tamoksifena (Cronin-Fenton i Damkier, 2018). Prema trenutnim smjernicama potrebno je održavati plazmatsku koncentraciju endoksifena od 5,97 ng/ml, a pacijenti sa smanjenom aktivnošću CYP2D6 usljed genetskih varijacija često ne dostignu taj nivo (Mudler i sar., 2021). Meta analiza koja je obuhvatila 4973 pacijenta s rakom dojke nije pokazala ukupnu povezanost između CYP2D6 genotipa i ishoda terapije tamoksifenom. Međutim varijante CYP2D6 PM bile su povezane sa smanjenom efikasnošću kod određenih pacijentica, uz lošije invazivno preživljavanje bez bolesti kod postmenopauzalnih pacijentica s estrogenskim receptor - pozitivnim rakom dojke koje su primale 20 mg tamoksifena dnevno tokom 5 godina uz godišnje praćenje (Province i sar, 2024). Polifarmacija je česta kod onkoloških pacijenata, a interakcije s istovremeno propisanim lijekovima također mogu biti značajne, povećavajući vjerovatnoću interakcija lijek-gen koje uključuju više lijekova i genetskih faktora. Na primjer, rizik od kliničkih komplikacija može se povećati ako pacijent već CYP2D6 PM ili IM genotip, a istovremeno mu se propiše lijek koji djeluje kao inhibitor ili induktor CYP2D6 enzima (Klein i sar., 2013).

Somatski biomarkeri za predviđanje efikasnosti i toksičnosti onkološke terapije

Prospektivno sekvenciranje tumora se sve više koristi, mijenjajući paradigmu raka od citotoksičnog liječenja specifičnog za mjesto, do molekularno ciljanog liječenja (Mac Conaill i sar., 2011). Međutim, svaki pacijent drugačije reaguje na ciljanu terapiju zbog jedinstvenog genetskog profila. Razvoj naprednih tehnologija, poput sekvenciranja nove generacije, omogućio je identifikaciju većeg broja djelotvornih molekulatnih ciljeva (Zhou i Li, 2022). U Tabeli 1 su prikazani najčešći somatski farmakogenomski markeri, zajedno sa pripadajućim lijekovima, očekivanim ishodom terapije, te podatkom da li je multi – tumor marker. Ovi markeri služe kao vodič za odabir ciljanih terapija i optimizaciju efikasnosti liječenja.

Tabela 1.: *Odabrani somatski farmakogenomski markeri (Filipski i sar., 2014)*

Farmakogenomski marker	Lijek	Ishod	Multi – tumor marker
ALK – Anaplastična limfom kinaza	Crizotinib	Efikasan	Da
BRAF – B – raf proto – onkogen	Vemurafenib	Efikasan	Da
EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta	Afatinib, Cetuximab, Erlotinib, Panitumumab, Vandetinib	Efikasan	Da
HER 2 – receptor epidermalnog faktora rasta 2	Lapatinib, Pertuzumab, Trastuzumab	Efikasan	Ne
KRAS – Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog	Cetuximab, Panitumumab	Efikasan	Da

Kliničke implikacije i izazovi

Potencijal farmakogenomike je ogroman, jer može pružiti veliki set molekularnih dijagnostičkih alata koji će postati rutinski instrumenti pomoću kojih farmaceuti i ljekari biraju odgovarajuće lijekove i doze za svakog pacijenta. Umjesto da se pacijentima započinje terapija sa „prosječnom dozom“ koja je pokazala sigurnost i efikasnost kod većine pacijenata u velikim kliničkim ispitivanjima, farmakogenomika ima potencijal pružiti podatke specifične za pacijenta na osnovu kojih se izbor lijekova i doza može individualizirati i optimizirati (Di Francia i sar., 2014). Rezultati farmakogenomskih testova trebaju se tretirati kao svaki drugi analitički rezultat, trebaju biti integrisani u ukupne kliničke informacije pacijenta. Trenutno raste broj projekata čiji je cilj implementacija farmakogenomike u kliničku praksu. U Evropi, projekt Ubiquitous pharmacogenomics (U-Pgx) promoviše preventivno genotipiziranje u javnim zdravstvenim sistemima, dok u Sjevernoj Americi Electronic Medical Records and Genomic Network (eMERGE-PGx) i IGNITE integrišu farmakogenomske rezultate u elektronske zdravstvene kartone radi povećanja sigurnosti i efikasnosti terapije (Marques-Garcia i Martinez-Bravo, 2026). Da bi se farmakogenomika efikasno integrirala u rutinsku onkološku praksu, moraju se razviti standardizovane kliničke smjernice. Ove smjernice bi osigurale da se farmakogenomsko testiranje provodi na odgovarajući način za svakog pacijenta na osnovu vrste raka, mogućnosti liječenja i dostupnih farmakogenomskih podataka. Pored toga, neophodni su jasni protokoli za tumačenje i primjenu farmakogenomskih rezultata u donošenju odluka. Ove smjernice bi također trebale obraditi pitanja kao što su politike nadoknade troškova, etička razmatranja i uloga genetskog savjetovanja. Integracija farmakogenomskih podataka u elektronske zdravstvene kartone (EHR) olakšat će kliničarima pristup rezultatima genetskih testova i njihovo uključivanje u odluke o liječenju. Rastuća uloga genetike u liječenju raka zahtijeva proširenje usluga genetskog savjetovanja. Kako farmakogenomsko testiranje postaje sve češće, genetski savjetnici će biti ključni u pomaganju pacijentima da razumiju implikacije rezultata testova, vođenju odluka o liječenju i rješavanju bilo kakvih etičkih ili psiholoških problema. Budućnost farmakogenomike u onkologiji obuhvata šire genetsko testiranje, te primjenu umjetne inteligencije za predviđanje odgovora na terapiju i otpornost na istu. Integracija podataka u elektronske zdravstvene kartone, razvoj smjernica i povećanje pristupa testiranju omogućit će precizniju i sigurniju personaliziranu terapiju (Joshi A, 2023).

ZAKLJUČAK

Kroz ovaj rad su prikazani osnovi farmakogenomike, njena primjena u onkologiji kroz ključne enzime, gene i lijekove, te trenutna klinička implikacija i budući trendovi. Primjena farmakogenomike u onkologiji omogućava optimizaciju personalizirane terapije, povećavajući efikasnost liječenja i smanjujući toksičnost na osnovu individualnog genetskog profila pacijenta i tumora. Smjernice koje objavljuje Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium imaju ključnu ulogu u standardizaciji kliničke primjene farmakogenomike u onkologiji, jer nude jasne preporuke za izbor i doziranje lijekova na osnovu genetskih varijacija. Iako je farmakogenomika transformisala pristup onkološkoj terapiji, njena puna klinička primjena je još uvijek ograničena regulatornim, infrastrukturnim i edukacijskim barijerama. Zbog toga su kontinuirana istraživanja i međunarodne smjernice ključni za njenu potpunu integraciju u standard liječenja.

LITERATURA

1. Althagafi EA, Almutairi FR, Baik DZ et al (2022) Impact of pharmacogenomics on personalized medicine: a comprehensive review. J Popul Ther Clin Pharmacol. 29(4):2824–2827.
2. Arshad S, Butt J, Ahmed R, Ijaz M (2018) Pharmacogenetics; mini review. J Anal Pharm Res. Mar;7(2):147–150.
3. Božina N, Bradamante V, Lovrić M (2009) Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. Arh Hig Rada Toksikol. Jun;60(2):217–242.
4. Božina N, Pejnović L (2013) Farmakogenetika u kliničkoj praksi – preporuke i smjernice. Paediatr Croat. Dec;57(4):318–329.
5. Ciccolini J, Gross E, Dahan L, Lacarelle B, Mercier C (2010) Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope? Clin Colorectal Cancer. Oct;9(4):224–228.
6. Cronin-Fenton DP, Damkier P (2018) Tamoxifen and CYP2D6: a controversy in pharmacogenetics. In: Brøsen K, Damkier P (eds) Pharmacogenetics, Vol. 83. Elsevier, Amsterdam, pp 65–91.
7. Di Francia R, Valente D, Pugliese S, Del Buono A, Berretta M (2014) What health professions in oncology needs to know about pharmacogenomics? WCRJ. 1(1):e90.
8. Etienne-Grimaldi MC, Pallet N, Boige V et al (2023) Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Eur J Cancer. Mar;181:3–17.
9. Evans WE, Relling MV (1999) Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science. Oct;286(5439):487–491.
10. Filipski KK, Mechanic LE, Long R, Freedman AN (2014) Pharmacogenomics in oncology care. Front Genet. Apr;5:73.
11. Fossuou-Tagne J, Dias TH, Biswas M, Newby D, Kerr KP, Milward AE (2017) An introduction to the pharmacogenomics of oncology drugs. Aust Pharm. Sep;36(5):44–49.
12. Gill PS, Yu FB Jr, Porter-Gill PA, Boyanton BL Jr et al (2021) Implementing pharmacogenomics testing: single center experience at Arkansas Children's Hospital. J Pers Med. May;11(5):394.
13. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ et al (2018) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. Clin Pharmacol Ther. May;103(5):770–777.

14. Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M et al (2023) Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. Eur J Hum Genet. Sep;31(9):982–987.
15. Ingelman-Sundberg M (2004) Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol Sci. Apr;25(4):193–200.
16. Joshi A (2023) Pharmacogenomics in oncology: revolutionizing cancer treatment with genetically guided therapies. Int Res J Commer Arts Sci. 14(11):267.
17. Kerb R, Fux R, Mörike K, Kremsner PG et al (2009) Pharmacogenetics of antimalarial drugs: effect on metabolism and transport. Lancet Infect Dis. Dec;9(12):760–774.
18. Klein DJ, Thorn CF, Desta Z, Flockhart DA et al (2013) PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics. Pharmacogenet Genomics. Nov;23(11):643–647.
19. Komatsu T, Yamazaki H, Shimada N et al (2000) Roles of cytochromes P450 1A2, 2A6, and 2C8 in 5-fluorouracil formation from tegafur, an anticancer prodrug, in human liver microsomes. Drug Metab Dispos. Dec;28(12):1457–1463.
20. Korf BR, Sathienkijkanchai A (2009) Introduction to human genetics. In: Robertson D, Williams GH (eds) Clinical and Translational Science. Academic Press, Amsterdam, pp 265–287.
21. Kuchinski K, King N, Driggers J, Lawson K et al (2024) Catalogue of somatic mutations in cancer database and structural modeling analysis of CYP2D6 mutations in human cancers. J Pharmacol Exp Ther. Dec;391(3):441–449.
22. MacConaill LE, Van Hummelen P, Meyerson M, Hahn WC (2011) Clinical implementation of comprehensive strategies to characterize cancer genomes: opportunities and challenges. Cancer Discov. Sep;1(4):297–311.
23. Maillard M, Schwab M, Whirl-Carrillo M et al (2026) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2025 update. Clin Pharmacol Ther. Apr;119(4):916–927.
24. Marques-Garcia F, Martinez-Bravo C (2026) A review of pharmacogenomics in the individualization of pharmacological treatment: present and future. J Lab Precis Med. Jan;11:6.
25. Mulder TAM, de With M, Del Re M, Danesi R, Mathijssen RHJ et al (2021) Clinical CYP2D6 genotyping to personalize adjuvant tamoxifen treatment in ER-positive breast cancer patients: current status of a controversy. Cancers. Feb;13(4):771.
26. Mujagić Z, Mujagić H (2012) Biohemija lijekova. Zlata Mujagić i Hamza Mujagić, Tuzla.
27. O'Donnell PH, Ratain MJ (2014) Pharmacogenomics. In: Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thompson CB (eds) The Molecular Basis of Cancer, 4th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 677–682.
28. ClinPGx (2026) DPYD gene variant information. ClinPGx. [https://www.clinpgx.org]. Accessed 25 February 2026.
29. Province MA, Goetz MP, Brauch H et al (2014) CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. Clin Pharmacol Ther. Feb;95(2):216–227.
30. Reizine NM, O'Donnell PH (2022) Modern developments in germline pharmacogenomics for oncology prescribing. CA Cancer J Clin. Jul-Aug;72(4):315–332.
31. Roncato R, Bignucolo A, Peruzzi E et al (2024) Clinical benefits and utility of pretherapeutic DPYD and UGT1A1 testing in gastrointestinal cancer: a secondary analysis of the PREPARE randomized clinical trial. JAMA Netw Open. Dec;7(12):e2449441.
32. Rubnitz JE, Pui CH (2003) Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cancer Treat Rev. Feb;29(1):31–44.
33. Zhou Z, Li M (2022) Targeted therapies for cancer. BMC Med. Mar;20:90.

SMJERNICE ZA PRIMJENU POJEDINIH ANTIKANCERSKIH LIJEKOVA KOD PACIJENATA SA GENSKIM POLIMORFIZMIMA ODGOVARAJUĆIH METABOLIČKIH ENZIMA

Amina Hasikić*

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Terapija raka zahtjeva individualizirani pristup pacijentima shodno značajnim interindividualnim razlikama u ishodu liječenja i toksičnosti kada se pacijentima daju standardne doze lijeka. Genski polimorfizmi metaboličkih enzima značajno utiču na farmakokinetiku antikancerskih lijekova, a time i na efikasnost i toksičnost primijenjenog lijeka. Farmakogenetičko probiranje i fenotipizacija specifična za lijek pacijenata koji su podobni za tretman antikancerskim lijekovima, a prije početka terapije, omogućava ranu identifikaciju pacijenata sa tumorima koji su rezistentni na date antikancerske lijekove. Također, identifikacija pacijenta s povećanim rizikom od razvoja toksičnosti omogućila bi prilagodbu doze ili primjenu drugih terapijskih režima. Genski polimorfizmi metaboličkih enzima poput CYP2D6, DPYD, TPMT i NUDT15 imaju veliki uticaj na farmakokinetiku pojedinih antikancerskih lijekova. Shodno tome izdate su smjernice CPIC-a za farmakogensko testiranje i njihovo adekvatno doziranje.

Ključne riječi: *genski polimorfizmi, metabolički enzimi, antikancerski lijekovi*

Autor za korespodenciju: mr.ph. Amina Hasikić, doktorant
E-mail: amina.hasikic@untz.ba

GUIDELINES FOR THE USE OF CERTAIN ANTICANCER DRUGS IN PATIENTS WITH GENE POLYMORPHISMS OF THE CORRESPONDING METABOLIC ENZYMES

Amina Hasikić*

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

SUMMARY

Cancer therapy requires an individualized approach to patients due to significant interindividual differences in treatment outcomes and toxicity when patients are given standard drug doses. Gene polymorphisms of metabolic enzymes significantly influence the pharmacokinetics of anticancer drugs, and thus the effectiveness and toxicity of the administered drug. Before starting therapy, pharmacogenetic screening and drug-specific phenotyping of patients eligible for treatment with anticancer medications enables early identification of patients with tumors resistant to given anticancer drugs. Also, the identification of a patient with an increased risk of developing toxicity would allow dose adjustment or the use of other therapeutic regimens. Gene polymorphisms of metabolic enzymes such as CYP2D6, DPYD, TPMT, and NUDT15 have a great influence on the pharmacokinetics of certain anticancer drugs. Accordingly, CPIC guidelines for pharmacogenetic testing and their adequate dosing were issued.

Keywords: *gene polymorphisms, metabolic enzymes, anticancer drugs*

Corresponding author: mr.ph. Amina Hasikić, PhD student
E-mail: amina.hasikic@untz.ba

UVOD

Razlike u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i ekskreciji rezultiraju interindividualnim varijacijama u farmakokinetici lijeka, ukoliko je pacijentima data jednaka doza lijeka. U hemoterapiji sa antikancerskim lijekovima, mogu nastati ozbiljne kliničke posljedice usljed i jako male promjene u metabolizmu i farmakokinetici, shodno činjenici da većina antikancerskih lijekova ima malu terapijsku širinu. Doziranje antikancerskih lijekova započinje Fazom 1 ispitivanja sa ciljem utvrđivanja maksimalne tolerišuće doze (MTD), pri čemu se pacijentima obično daje doza jednaka MTD ili doza u blizini MTD.

Noviji naučni radovi i istraživanja ukazuju na to da promjene u farmakokinetičkom profilu su rezultat primarnih promjena metabolizma lijeka koje proizlaze iz promjena gena koji kodiraju enzime odgovorne za metaboličke procese (Fujita, 2006; Rochat, 2005).

Metabolizam lijekova katalizira veliki broj enzima uključujući i enzime multienzimskog kompleksa citohroma P450. Citohromi su enzimi koji kao prostetsku grupu sadrže hem i kataliziraju reakcije oksidacije brojnih endogenih i egzogenih jedinjenja uključujući lijekove, kancerogene i druge ksenobiotike (Nelson, 1996). Aktivnost i efikasnost citohroma kao metaboličih enzima zavisi od nekoliko faktora: genetskih polimorfizama, fizioloških promjena kao što je dob ili individualna preosjetljivost, faktora sredine (Fujita, 2006).

Promjene u aktivnosti citohroma koje proizlaze iz ovih faktora mogu uzrokovati interindividualne varijacije u farmakokinetskom profilu antikancerskih lijekova (Rochat, 2005).

Osim Cyp enzima bitno je razmotriti i druge metaboličke enzime poput DPYD (dihidropirimidin dehidrogenaze), TPMT (tiopurin metiltransferaze) i NUDT15 (nukleozidne difosfataze). Genski polimorfizmi svih ovih enzima vode promjenama u metabolizmu lijekova koje rezultiraju toksičnim efektima lijeka ili izostanku terapijskog efekta lijeka.

Genetski polimorfizmi se mogu povezati sa nekoliko vrsta metaboličkog fenotipa:

1. Fenotip normalnog ili brzog metabolizma (EM)
2. Fenotip sporog ili slabog metabolizma (PM)
3. Fenotip umjereno brzog metabolizma (IM)
4. Fenotip izrazito brzog metabolizma (UEM) (Topić i Primorac, 2019).

Pacijenti koji su spori metabolizatori posjeduju reduciranu ili nikakvu sposobnost za inaktivaciju antikancerskih lijekova što rezultira većim koncentracijama u plazmi a samim time i toksičnim efektima. Istovremena primjena određenih lijekova i hrane također može mijenjati aktivnost CYP enzima (indukcija i inhibicija). Smanjenje metaboličke aktivnosti nastalo kao rezultat enzimske inhibicije vodi neželjenim reakcijama, dok povećanje metaboličke aktivnosti usljed enzimske indukcije rezultira tumor supresivnim efektima (Fujita, 2006; Topić i Primorac, 2019).

Prema podacima CPIC-a (eng. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) i PharmGKB (eng. *Pharmacogenomics Knowledge Base*) izdate su smjernice za nekoliko kombinacija lijek/gen za koje je potrebno farmakogensko testiranje. Antikancerski lijekovi za koje su izdate smjernice su: tamoksifen, tiopurini (azatioprin, 6-merkaptopurin, 6-tioguanin) i fluoropirimidini (5 – fluorouracil,

kapecitabin, tegafur). Ovi lijekovi su svrstani u najvišu kliničku evidencijsku razinu 1A (prema PharmGKB), sa visokom čvrstoćom dokaza i kategoriju A preporuka (prema CPIC-u).

Tamoksifen (Farmakogenetički profil CYP2D6)

Tamoksifen se koristi više od 25 godina za endokrini tretman svih stadija hormon/receptor-pozitivnih karcinoma dojke. Odobren je od strane FDA i za prevenciju karcinoma dojke kod žena koje se u povećanom riziku. Tamoksifen djeluje tako što u tkivu dojke sprečava djelovanje estrogena na specifične receptore i na taj način inhibiše transkripciju estrogen – zavisnih gena. Također, pokazuje kardioprotektivno djelovanje, dijelom zbog toga što štiti lipoproteine male gustine od oksidativnog stresa (Matišić, 2010).

Tamoksifen se metabolizira u jetri u primarne i sekundarne metabolite. N – desmetiltamoksifen kao 100 puta manje aktivan metabolit od tamoksifena, nastaje u reakciji koju predominantno katalizira CYP3A, dok 4 – hidroksitamoksifen i endoksifen nastaju u reakcijama kataliziranim od strane CYP2D6 (Bilušić, 2021).

Glavni genski polimorfizmi CYP2D6 udruženi s fenotipom PM dovode do potpunog nedostatka funkcionalnoga proteina. Dosad je opisano više od 60 nultih (potpuno nefunkcionalnih) alela od kojih su najčešći i stoga dijagnostički najvažniji: *3, *4, *5 te dodatne dvije varijante koje kodiraju proteinske produkte sa smanjenom katalitičkom aktivnošću: aleli *17 i *41, koji su obično udruženi s IM fenotipom. Među fenotipima PM najčešći je alel *4 (70 %), zatim alel *5 (26 %), te alel *3 (3 %). Fenotip UEM rezultira iz dupliciranja ili višestrukog umnožavanja alela *CYP2D6 (CYP2D6*1 i CYP2D6*2)*, što vodi prekomjernoj ekspresiji enzima CYP2D6. Produkt amplificiranoga gena ima funkcionalno istu, ali katalitički povećanu aktivnost (Topić, 2018; Topić i Primorac, 2019).

Na temelju većine ispitivanja, u bolesnika na terapiji s lijekovima koji su supstrati za enzim CYP2D6 preporučuje se probiranje na fenotip UEM s pomoću alela CYP2D6*2x2, koji ima 99 %-tnu osjetljivost, te na fenotip PM s pomoću alela *3, *4 i *5. Farmakogensko testiranje alela *3, *4 i *5 ima 75% osjetljivost u otkrivanju fenotipa PM. Preporuka je da se osobe koje su heterozigotne za te alele genotipiziraju i na ostale alele, čime se postiže 99 %-tna osjetljivost (Topić i Primorac, 2019).
Iako se tamoksifen primarno vezuje sa pozitivnim efektima u terapiji karcinoma dojke, pokazalo se da izaziva i popratne efekte poput karcinoma endometrija materice. α – hidroksitamoksifen (nastao preko CYP3A), može biti dalje metaboliziran sulfotransferazama do O-sulfo metabolita koji dovodi do stvaranja tamoksifen-DNA kompleksa. Ovi tamoksifen-DNA kompleksi su nađeni u ćelijama endometrija kod žena koje su uzimale tamoksifen, tako da se njemu pripisuju i kancerogeni efekti (Matišić, 2010).

Prema smjernicama CPIC-a i ocjenom najviše kliničke evidencijske razine (A i 1A), preporuka je da se u pacijentica u predmenopauzi i postmenopauzi na terapiji karcinoma dojke tamoksifenom odredi farmakogenetski fenotip (Goetz, 2008) **[Tabela 1.]**

Tabela 1.: *Preporuke CPIC - a za doziranje i propisivanje tamoksifena iz odnosa gen/lijek (Goetz, 2018; Bilušić, 2021)*

Fenotip CYP2D6	Aktivnost	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Vrlo brzi metabolizator (UM) *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	> 2,0	Terapijske koncentracije endoksifena.	Izbjegavati primjenu umjerenih i jakih inhibitora CYP2D6. Započeti terapiju standardnim dozama tamoksifena (20 mg/dan).	Snažna
Normalni metabolizator (NM) *1/*1, *1/*2, *1/*9, *1/*41, *2/*2	1,5 – 2,0	Terapijske koncentracije endoksifena.	Izbjegavati primjenu umjerenih i jakih inhibitora CYP2D6. Započeti terapiju standardnim dozama tamoksifena (20 mg/dan).	Snažna
Normalni metabolizator (NM) ili intermedijarni metabolizator (IM)* *41/*41, *1/*4, *1/*5	1,0 (bez alela *10)	Manje koncentracije endoksifena u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veći rizik recidiva raka dojke, lošije preživljenje bez događaja povezanih s bolesti i lošije preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s normalnim metabolizatorima.	Razmotriti uvođenje hormonske terapije poput inhibitora aromataze za žene u postmenopauzi, ili inhibitora aromataze uz ovarijsku supresiju kod žena u premenopauzi. Ovi pristupi smatraju se boljima od primjene tamoksifena neovisno o genotipu CYP2D6. Ako je primjena inhibitora aromataza kontraindicirana, razmotriti uvođenje veće doze tamoksifena (40 mg/dan). Izbjegavati primjenu jakih do slabih inhibitora CYP2D6.	Opcionalna
Normalni metabolizator (NM) ili intermedijarni metabolizator (IM) *41/*41, *1/*4, *1/*5	1,0 (uključujući alel *10)			Umjerena
Intermedijarni metabolizator (IM) *4/*10,*4/*41, *5/*9	0,5			Umjerena
Slabi/spori metabolizator (PM) 3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	**0**	Manje koncentracije endoksifena u usporedbi s normalnim metabolizatorima. Veći rizik recidiva raka dojke, lošije preživljenje bez događaja povezanih s bolesti i lošije preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s normalnim metabolizatorima.	Preporučuje se uvođenje hormonske terapije poput inhibitora aromataze za žene u postmenopauzi, ili inhibitora aromataze uz ovarijsku supresiju kod žena u premenopauzi. Ovi pristupi smatraju se boljima od primjene tamoksifena neovisno o genotipu CYP2D6, a pacijenti CYP2D6 PM koji prelaze s tamoksifena na anastrozol nemaju povećani rizik od recidiva. Povećanje doza tamoksifena (40 mg/dan) povećava, ali ne normalizira koncentraciju endoksifena te se može razmotriti njihovo uvođenje u pacijenata kod kojih je kontraindicirana terapija inhibitorima aromataze.	Snažna

Tiopurini (Farmakogenetički profil tiopurin metiltransferaze, TPMT)

Tri lijeka iz klase tiopurina se predominantno koriste u terapiji karcinoma: azatioprin (prodrug 6-merkaptopurina), 6-merkaptopurin i 6-tioguanin. Iako sva tri lijeka dijele zajedničke farmakološke efekte, 6-merkaptopurin i azatioprin se primarno koriste u terapiji nemalignih imunoloških poremećaja, dok 6-tioguanin nalazi primjenu kod mijeloidne leukemije. Azatioprin kao prodrug 6-merkaptopurina, također pokazuje identične interakcije sa tiopurin metiltransferazom (TPMT) (Rang, 2016; Relling, 2018).

Citotoksični efekti se zasnivaju na:

1. Inkorporiranju tio – deoksiguanosin trifosfata (TdGTP) u DNK;
2. Inkorporiranju TGTP u RNK;
3. Inhibiciji *de novo* sinteze purina od metilmerkaptopurin nukleotida;
4. Inhibiciji Rac1(eng. *Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*) preko TGTP (indukcija apoptoze T limfocita) (Relling, 2018).

Enzim TPMT katalizira S-metilaciju aromatskih i heterocikličnih sulfhidrilnih lijekova, koji imaju citotoksična i imunosupresivna svojstva, a koriste se u liječenju akutne limfoblastične leukemije, reumatoidnog artritisa, pri transplantaciji organa, autoimunosnih i upalnih bolesti. S-metilacija tih lijekova glavna je faza u njihovoj biotransformaciji kojom se kontrolira citotoksičnost u hematopoetskim tkivima (Topić i Primorac, 2019).

U slučaju genski uzrokovane deficijencije TPMT dolazi do odgođene razgradnje aktivne tvari, pri čemu može doći do teške, po život opasne supresije koštane srži. Poznate su varijante TPMT gena koje za posljedicu imaju smanjenu aktivnost enzima koja zahtjeva prilagodbu doze azatioprina kako bi se povećala podnošljivost terapije (Relling, 2018).

U bolesnika s nedostatkom TPMT stvara se više aktivnih nukleotida tiogvanina, koji se nakupljaju i dovode do potencijalno smrtonosne hematopoetske toksičnosti pri liječenju standardnim dozama tiopurina. Bolesnici koji imaju srednju aktivnost TPMT nakupljaju otprilike 50 % više nukleotida tiogvanina i time imaju povećan rizik hematopoetske toksičnosti. Pristup genetičkoga probiranja zasnovan je na identifikaciji alela TPMT*2, *3A, *3B, *3C i *4, koji su pokazali osjetljivost za prepoznavanje fenotipa lošeg metabolizatora (PM) veću od 95% (Topić i Primorac, 2019).

Prema smjernicama CPIC-a (A) i ocjenom najviše kliničke evidencijske razine PharmGKB (1A), bolesnici na terapiji azatioprinom, a koji su heterozigoti s rizičnim varijantama gena TPMT, početna doza trebala bi iznositi 30 – 80% normalne doze lijeka. U heterozigotnih varijanta recipročno/translokacijskog genotipa ili homozigota preporučena je promjena lijeka ili drastično reducirana doza (10-struko reducirana, isključivo do 3 dana/sedmično) **[Tabela 2.]**. Ista preporuka odnosi se i na bolesnike koji su predviđeni za liječenje s 6-tiogvaninom **[Tabela 3.]** ili 6-merkaptopurinom (Topić i Primorac, 2019; Goetz 2018).

NUDT15, nukleozidna difosfataza, enzim je koji katalizira konverziju citotoksičnog metabolita tiogvanin trifosfata (TGTP) u manje toksičan tiogvanin monofosfat. Genetske varijante u NUDT15 snažno utječu na toleranciju na tiopurine kod pacijenata koji boluju od akutne limfoblastične leukemije

(ALL) i upalnih bolesti crijeva. Smanjena aktivnost NUDT15 također za posljedicu ima akumulaciju toksičnih metabolita koji mogu dovesti do oštećenja funkcije koštane srži (mijelosupresija) s nuspojavama opasnim po život (Relling, 2018). Također se analiziraju najučestalije klinički relevantne varijante gena NUDT15 (*2, *3) koje kombinirane (združene) u heterozigota ili homozigota za posljedicu imaju djelomični ili potpuni gubitak aktivnosti enzima NUDT15 (Relling, 2018).

Tabela 2.: *Preporuke za liječenje azatioprinom u zavisnosti od TPMT/NUDT15 genotipa. (Relling, 2018); TGN – tiogvanin nukleotidi; MeTIMP – metiltioinozin monofosfat.*

TPMT genotip / fenotip	Aktivnost	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Divlji tip / Normalni metabolizator (*1/*1)	2.0	Niže koncentracije TGN metabolita, više MeTIMP, ("normalan" obrazac). Normalan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Terapija shodno uputama o lijeku (2–3 mg/kg/dan).	Snažna
Rizična varijanta, heterozigot / Intermedijarni metabolizator (*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4, *2/*8, *3A/*7)	1.0	Umjerene do visoke koncentracije TGN metabolita, niske koncentracije MeTIMP-a. Povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Početna doza trebala bi iznositi 30-80 % normalne doze lijeka u nemalignim stanjima (0.6–2.4 mg/kg/dan), potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije.	Snažna
Rizična varijanta, recipročni/ translokacijski heterozigoti ("compound heterozygous") ili homozigot / Spori metabolizator (*3A/*3A, *2/*3A, *3A/*3C, *3C/*4, *2/*3C, *3A/*4)	0.5 ili 0	Ekstremno visoke koncentracije metabolita TGN, fatalna toksičnost moguća bez smanjenja doze, nema metabolita MeTIMP-a. Znatno povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Za maligna stanja: drastična redukcija inicijalne doze (10-struko reducirana doza i samo 3 dana/sedmično), potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije. Za nemaligna stanja: razmotriti alternativnu imunosupresivnu terapiju koja nije iz skupine tiopurina.	Snažna
NUDT15 genotip / fenotip	**Aktivnost**	**Implikacije**	**Terapijske preporuke**	**Klasifikacija preporuke**
Divlji tip / Normalni metabolizator (*1/*1)	2.0	Uobičajeni rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Terapija shodno uputama o lijeku (2–3 mg/kg/dan).	Snažna
Rizična varijanta, heterozigot / Intermedijarni metabolizator (*1/*2, *1/*3, *2/*5, *3/*6)	1.0	Povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Početna doza trebala bi iznositi 30-80 % prosječne doze lijeka (0.6–2.4 mg/kg/dan), potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije.	Snažna

Rizična varijanta, recipročni/ translokacijski heterozigoti ("compound heterozygous") ili homozigot / Spori metabolizator (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	0.5 ili 0	Znatno povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Za malignitete: drastična redukcija početne doze (10-struko reducirana doza) Za nemaligna stanja: razmotriti alternativnu imunosupresivnu terapiju koja nije iz skupine tiopurina.	Snažna

Tabela 3.: *Preporuke za liječenje 6 – tiogvaninom u zavisnosti od TPMT/NUDT15 genotipa (Relling, 2018)*

TPMT genotip / fenotip	Aktivnost	Implikacije	Terapijske preporuke	Klasifikacija preporuke
Divlji tip / Normalni metabolizator (*1/*1)	2.0	Niže koncentracije metabolita TGN. Normalan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Terapija shodno uputama o lijeku (40–60 mg/m^2/dan).	Snažna
Rizična varijanta, heterozigot / Intermedijarni metabolizator (*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4, *2/*8, *3A/*7)	1.0	Umjerene do visoke koncentracije TGN metabolita, ali TGN metaboliti nakon tiogvanina su 5-10 × viši od TGN nakon merkaptopurina ili azatioprina. Povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Početna doza trebala bi iznositi 50-80 % normalne doze lijeka u nemalignim stanjima (20–48 mg/m^2/dan), potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije.	Umjerena
Rizična varijanta, recipročni/ translokacijski heterozigoti ("compound heterozygous") ili homozigot / Spori metabolizator (*3A/*3A, *2/*3A, *3A/*3C, *3C/*4, *2/*3C, *3A/*4)	0.5 ili 0	Ekstremno visoke koncentracije metabolita TGN, fatalna toksičnost moguća bez smanjenja doze. Znatno povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Za maligna stanja: drastična redukcija inicijalne doze (10-struko reducirana doza i samo 3 dana/tjedno), potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije. Za nemaligna stanja: razmotriti alternativnu imunosupresivnu terapiju koja nije iz skupine tiopurina.	Snažna
NUDT15 genotip / fenotip	**Aktivnost**	**Implikacije**	**Terapijske preporuke**	**Klasifikacija preporuke**
Divlji tip / Normalni metabolizator (*1/*1)	2.0	Uobičajeni rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Terapija shodno uputama o lijeku (40–60 mg/m^2/dan).	Snažna

Rizična varijanta, heterozigot / Intermedijarni metabolizator (*1/*2, *1/*3, *2/*5, *3/*6)	1.0	Povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Početna doza trebala bi iznositi 50-80 % prosječne doze lijeka (20–48 mg/m^2/dan), potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije.	Umjerena
Rizična varijanta, recipročni/ translokacijski heterozigoti ("compound heterozygous") ili homozigot / Spori metabolizator (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	0.5 ili 0	Znatno povećan rizik od leukopenije, neutropenije, mijelosupresije povezane s tiopurinom.	Za maligna stanja: Smanjenje doze na 25 % od normalne početne doze, potrebno je podešavanje doze s obzirom na stepen mijelosupresije. Za nemaligna stanja: razmotriti alternativnu imunosupresivnu terapiju koja nije iz skupine tiopurina.	Snažna

5 – fluorouracil i kapecitabin (Farmakogenetički profil dihidropirimidin dehidrogenaze, DPYD)

DPYD igra glavnu ulogu u razgradnji antikancerskih lijekova poput 5-fluorouracila i kapecitabina (CAP), koji se pomoću DPYD inaktiviraju hepatičkim putem. Dio populacije (< 5 %) ima deficijentan taj enzim te je kod njih značajno povišen rizik toksičnog i potencijalno letalnog djelovanja 5-fluorouracila i kapecitabina . Pronađeno je više od 50 mutacija na DPYD genu, a najčešći mutantni aleli su DPYD*2, DPYD*13 i DPYD*9B (Topić i Primorac, 2019).

Mutacije DPYD gena rezultiraju neaktivnim enzimom ili smanjenom aktivnosti enzima koja je povezana s povećanim rizikom teške ili fatalne toksičnosti u osoba na standardnoj dozi 5-fluorouracila, kapecitabina ili tegafura. Homozigotni ili heterozigotni nosioci mutiranih varijanti imaju povećan rizik za 5-fluorouracilom izazvanu toksičnost. Prema preporuci CPIC-a i ocjenom najviše kliničke evidencijske razine dokaza PharmGKB (A i 1A), heterozigotnim nosiocima rizičnih varijanti (aleli *2,*13 i *9B) potrebno je reducirati standardnu početnu dozu za 50 %, dok je za nosioce rizične varijante (recipročni/translokacijski aleli) potrebno započeti terapiju zamjenskim lijekom (Amstutz, 2018; Topić i Primorac, 2019) **[Tabela 4.]**.

Tabela 4.: *Preporuke za doziranje 5-fluorouracila i kapecitabina u zavisnosti od DPYD genotipa (Amstutz, 2017)*

DPYD genotip / fenotip	Aktivnost	Implikacije	Preporučena terapija	Klasifikacija preporuke
Divlji tip / Normalni metabolizator c.[=];[=], c.[85T>C];[=], c.[1627A>G];[=]	2.0	Normalna aktivnost DPYD-a i "normalni" rizik za toksičnost fluoropirimidina.	Korištenje shodno uputama o lijeku.	Snažna

Rizična varijanta, heterozigot / Intermedijarni metabolizator (smanjena aktivnost za 30-70%) c.[1905+1G>A];[=], c.[1679T>G];[=], c.[2846A>T];[=], c.[1129–5923C>G];[=], c.[1129–5923C>G];[1129–5923C>G], c.[2846A>T];[2846A>T]	1.0	Smanjena aktivnost DPYD-a (aktivnost DPYD-a leukocita smanjena za 30% do 70% u odnosu na normalnu populaciju) i povećani rizik od ozbiljne ili čak fatalne toksičnosti lijeka.	Potrebno je smanjiti standardnu-početnu dozu za 50 % i potom titrirati ovisno o toksičnosti.	Snažna
	1.5			Opcionalna
Nedostatak / Slab metabolizator c.[1905+1G>A];[1905+1G>A], c.[1679T>G];[1679T>G], c.[1905+1G>A];[2846A>T], c.[1905+1G>A]; [1129-5923C>G]	0.5 ili 0	Potpuni nedostatak DPYD-a i povećan rizik od ozbiljne ili čak smrtonosne toksičnosti lijeka.	Primjena 5-fluorouracila i kapecitabina se ne preporučuje, preporučuje se primjena zamjenskog lijeka.	Snažna

ZAKLJUČAK

Antikancerski lijekovi imaju usku terapijsku širinu što zahtjeva njihovo adekvatno doziranje kako bi se postigla maksimalna efikasnost, a izbjegli toksični efekti. Individualizirani pristup pacijentima i prilagodba doze podrazumijeva uvođenje farmakogenskog testiranja s ciljem identifikacije pacijenata sa genskim polimorfizmima odgovarajućih enzima koji učestvuju u metabolizmu antikancerskih lijekova. Karakterizacija genskih polimorfizama i njihovo razumijevanje omogućilo bi razvoj strategija kliničke prakse temeljenih na tačnom testiranju genotipa i olakšalo bi racionalan odabir lijeka i prilagodbu doze za svakog pojedinog pacijenta. Takav bi pristup omogućio optimizaciju liječenja i bolje terapijske ishode.

REFERENCE

1. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, Klein TE, McLeod HL, Caudle KE, Diasio RB, Schwab M (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 103(2):210-216. DOI:10.1002/cpt.911.
2. Bilušić P (2021). Genski polimorfizam CYP2D6 i metabolizam ksenobiotika. Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:029190.
3. Fujita K (2006). Cytochrome P450 and Anticancer Drugs. Current Drug Metabolism. 7:23-37. DOI: http://dx.doi.org/10.2174/138920006774832587.
4. Goetz MP et al (2008). Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. Clin Pharmacol Ther. 83 (1): 160–66. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100367.
5. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar H-J, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, Fraser Symmans W, McLeod HL, Ratain MJ, Zembutsu H, Gaedigk A, Schaik RH , Ingle JN, Caudle KE, Klein TE (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. Clin Pharmacol Ther. 103(5):770-777. DOI:10.1002/cpt.1007.

6. Matišić M (2010). Farmakogenetika: primjer individualiziranog liječenja raka dojke. Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno – matematički fakultet. https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:601908.
7. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC and Nebert DW (1996). Pharmacogenetics. 6(1):1-42.
8. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G (2016). Farmakologija, osmo izdanje. London: Elsevier.
9. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C-H, Stein CM, Moyer AM, Evans WE, Klein TE, Antillon-Klussmann FG, Caudle KE, Kato M, Yeoh AEJ, Schmiegelow K, Yang JJ (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. Clin Pharmacol Ther. 105(5):1095-1105. DOI: 10.1002/cpt.1304.
10. Rochat B (2005). Clin. Pharmacokinet. 44(4):349-366.
11. Topić E et al (2018). Farmakogenetika. U: Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. 2. Izd. Ur. Topić E et al. 655–679. Zagreb: Medicinska naklada.
12. Topić E, Primorac D (2019). Farmakogenomika: značenje za medicine u sljedećim desetljećima. Zbornik sveučilišta Libertas. 4:231-251. https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:536570.

MOLEKULARNI I BIOHEMIJSKI MEHANIZMI ANTITUMORSKOG DJELOVANJA KAEMPFEROLA I NJEGOV TERAPEUTSKI POTENCIJAL

Armina Bilalić Bukvić[1], Nahida Srabović[1], Maida Šljivić Husejnović[1], Enida Karić[1]

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8,
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Kaempferol, biološki aktivan flavonoid, privlači značajnu naučnu pažnju zbog svojih raznovrsnih bioaktivnih svojstava, naročito u kontekstu prevencije i terapije malignih oboljenja. Ovaj pregledni rad pruža sveobuhvatnu i sistematičnu sintezu savremenih saznanja o molekularnim i biohemijskim mehanizmima koji leže u osnovi njegovog antitumorskog djelovanja. Ovi mehanizmi obuhvataju regulaciju oksidativnog stresa, modulaciju ključnih signalnih puteva uključenih u ćelijsku proliferaciju, indukciju apoptoze, kao i inhibiciju angiogeneze i metastatskih procesa. Akumulirajući dokazi ukazuju na to da kaempferol pokazuje značajan inhibitorni i terapijski potencijal kod različitih tipova karcinoma, uključujući karcinom mokraćne bešike, dojke, glave i vrata te pluća. Poseban naglasak stavljen je na njegov farmakokinetički profil, budući da ove karakteristike u velikoj mjeri određuju njegovu biodostupnost i ukupnu terapijsku efikasnost. Nadalje, rezultati dobijeni iz *in vitro* i *in vivo* istraživanja kritički su analizirani s ciljem razjašnjavanja efekata kaempferola na različite modele karcinoma. Ova istraživanja dosljedno pokazuju izražene antiproliferativne i citotoksične efekte u malignim ćelijama. Uprkos ovim obećavajućim pretkliničkim nalazima, njegova primjena u kliničkoj praksi i dalje je ograničena. Stoga postoji jasna potreba za daljim istraživanjima, posebno kroz dobro dizajnirane kliničke studije, kako bi se preciznije definisali optimalni uslovi primjene, utvrdio sigurnosni profil te odredio stvarni terapijski potencijal ovog jedinjenja u oblasti onkologije.

Ključne riječi: *kaempferol, flavonoidi, antioksidativno djelovanje, antitumorsko djelovanje, apoptoza.*

Autor za korespondenciju: mr.ph. Armina Bilalić Bukvić
E-mail: armina_b@live.com

MOLECULAR AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF ANTI-TUMOR ACTIVITY OF KAEMPFEROL AND ITS THERAPEUTIC POTENTIAL

Armina Bilalić Bukvić[1], Nahida Srabović[1], Maida Šljivić Husejnović[1], Enida Karić[1]

Faculty of pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review article

SUMMARY

Kaempferol, a biologically active flavonoid, has garnered considerable scientific interest due to its diverse bioactive properties, particularly in the context of cancer prevention and therapy. This review provides a comprehensive and systematic synthesis of current knowledge regarding the molecular and biochemical mechanisms underlying its antitumor activity. These mechanisms encompass the regulation of oxidative stress, modulation of key signaling pathways implicated in cellular proliferation, induction of apoptosis, as well as the inhibition of angiogenesis and metastatic processes. Accumulating evidence indicates that kaempferol exhibits significant inhibitory and therapeutic potential across various cancer types, including bladder, breast, head and neck, and lung cancers. Special emphasis is placed on its pharmacokinetic profile, as these characteristics critically influence its bioavailability and overall therapeutic efficacy. Furthermore, findings derived from both *in vitro* and *in vivo* studies have been critically evaluated to elucidate the effects of kaempferol on diverse carcinoma models. These studies consistently demonstrate pronounced antiproliferative and cytotoxic effects in malignant cells. Despite these promising preclinical outcomes, the translation of kaempferol into clinical practice remains limited. Consequently, there is a clear need for further investigation, particularly through well-designed clinical trials, to more precisely define the optimal conditions for its application, establish its safety profile, and determine its true therapeutic potential within the field of oncology.

Keywords: *kaempferol, flavonoids, antioxidant activity, antitumor activity, apoptosis.*

Corresponding author: mr.ph. Armina Bilalić Bukvić
E-mail: armina_b@live.com

UVOD

Flavonoidi su sekundarni metaboliti biljaka koje karakteriše polifenolna struktura. Oni obuhvataju skupinu prirodnih proizvoda koji su bogato rasprostranjeni u povrću, voću i nekim vrstama pića. Posjeduju biohemijske, antiinflamatorne, antioksidativne i antimutagene efekte koji su odgovorni za liječenje različitih bolesti poput ateroskleroze, raka i Alzheimerove bolesti (Panche i sar., 2016; Burak i Imen, 1999). Flavonoidi imaju širok spektar svojstava zbog sposobnosti moduliranja funkcija ključnih ćelijskih enzima. Inhibiraju različite enzime poput lipooksigenaze, ciklooksigenaze, fosfoinozitid 3-kinaze i ksantin oksidaze (Metodiewa i sar., 1997). Iz biljaka je izoliran veliki broj flavonoida kao što su luteolin, nobiletin, tangeretin, apigenin, sinensetin, kvercetin i kaempferol (Manach i sar., 2004). Jedan od najčešće izoliranih flavonoida iz biljaka je tetrahidroksiflavon iz porodice flavonola, poznat kao kaempferol, kao i njegove potencijalno analogne strukture. Nalazi se u mnogim biljkama, posebno u onim jestivim ili medicinski značajnim (Calderon-Montano i sar., 2011). Nerastvorljiv je u vodi, ali je rastvorljiv u alkalnom eteru i etanolu. Zbog svoje difenil-propanske strukture kaempferol ima hidrofobni karakter (Ren i sar., 2019). Kaempferol predstavlja jedan od najčešće korištenih aglikonskih flavonoida u obliku glikozida. To je žuti tetrahidroksiflavon u kojem se četiri hidroksilne grupe nalaze na pozicijama 3,5,7 i 4 (Li i sar., 2015). Epidemiološke studije su pokazale da je visok unos kaempferola povezan sa smanjenom učestalošću različitih vrsta raka, među kojima su rak organa poput kože, jetre, debelog crijeva, jajnika, gušterače i mokraćnog mjehura (Pei i sar., 2017; Neuhouser, 2004). Zbog velikog broja neželjenih efekata uobičajenih tretmana u liječenju raka i otpornosti na lijekove, prirodni spojevi su razmatrani u prevenciji i liječenju raka, kao i u smanjenju nuspojava usljed kemo i radioterapije (Aung i sar., 2017; Housman i sar., 2014; Amjad i sar., 2022). Ove strukutre ciljaju tumorske ćelije reguliranjem puteva ćelijske smrti, uključujući apoptozu i autofagiju (Braicu i sar., 2020). Kaempferol ima sposobnost usporavanja ili potpunog inhibiranja rasta brojnih tumorskih ćelija putem mehanizama, kao što su indukcija programirane ćelijske smrti, zaustavljanje ćelijskog ciklusa u G2/M fazi, smanjenje signalnih puteva i puta fosfoinozitid 3-kinaze (PI3K)/protein kinaze B (AKT), te utiče na markere povezane sa epitelno-mezenhimskom tranzicijom (EMT) (Elsharkawy, 2017). U ovom radu prikazat cemo potencijal kaempferola u prevenciji i liječenju različitih vrsta raka, kao i diskusiju o tome da li se taj potencijal može iskoristiti u pretkliničkim i kliničkim istraživanjima.

Farmakokinetika kaempferola

Biološki i farmakološki efekti flavonoidnih struktura povezani su s njihovim originalnim karakterističnim mehanizmima djelovanja kao i aktivnošću njihovih metabolita zbog njihove široko rasprostranjene i brze biotransformacije (Karabin i sar., 2015; Barve i sar., 2009). *In vivo* i *in vitro* studije o farmakokinetici kaempferola, koji se obično unosi kao glikozid visoke polarnosti, otkrile su da se ovaj polifenol slabo apsorbira u poređenju sa aglikonima srednje polarnosti (Lehtonen i sar., 2010). Njegova lipofilnost omogućila mu je apsorpciju u tankom crijevu putem pasivne i olakšane difuzije ili aktivnog transporta (Crespy i sar., 2003). Nakon apsorpcije kaempferol podliježe metaboličkoj transformaciji u jetri (Yodogawa i sar., 2003) i tankom crijevu putem crijevnih konjugacijskih enzima (Crespy i sar., 2003), dajuću glukuronide i sulfokonjugate. Konjugirani oblici kaempferola stvaraju fenolne hemikalije u debelom crijevu, a kaempferol i njegovi derivati se eliminiraju urinom. Također, kaempferol i njegovi glikozidi se pod uticajem mikroflore debelog crijeva mogu hidrolozirati i pretvoriti u jednostavne fenole (npr. 4-metilfenol, floroglucinol i 4-hidroksifenil sirćetna kiselina) koji se apsorbuju i mogu dospjeti u sistemsku cirkulaciju ili se izlučuju putem urina i fecesa (Calderon-Montano i sar., 2011; Alam i sar., 2020). Da bi se prevladala niska bioraspoloživost kaempferola, njegovo

kombinovanje sa kvercetinom povećava njegovu biorasploživost, što za posljedicu ima poboljšanje njegove bioefikasnosti. Studije su dokazale da su i nanoformulacije (nanočestice, nanoemulzije, nanoekapsulacija) koje sadrže kaempferol izuzetno korisne u poboljšanju bioraspoloživosti, ali i efikasnosti i selektivnosti za mutirane ćelije, dok će njihov efekat na normalne ćelije biti ograničen (López-Lázaro i sar., 2010).

Antioksidativni potencijal kaempferola

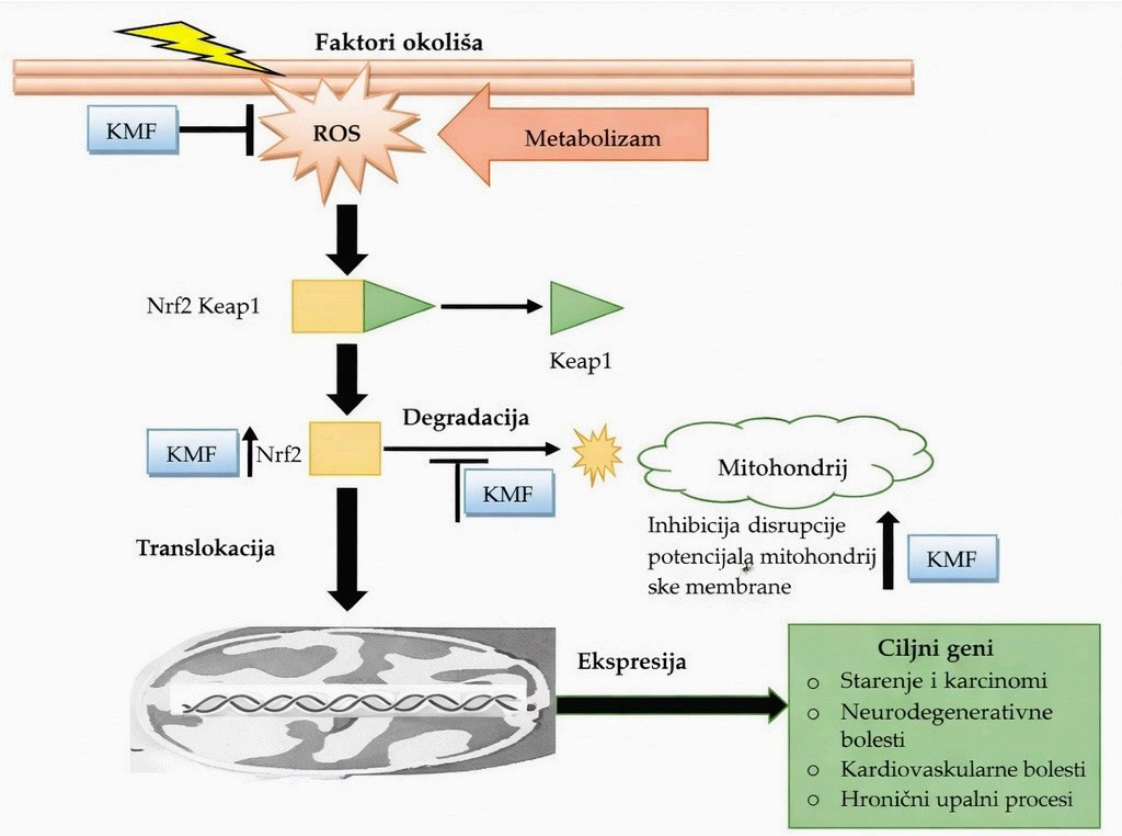
Slobodni radikali su dijelovi s jednim ili više nesparenih elektrona u atomskim ili molekularnim orbitalama koji nastaju tokom različitih biohemijskih reakcija i ćelijskih funkcija (Halliwell, 1999). Reaktivne vrste kisika (ROS) su aktivni metaboliti zdravih ćelija, koji uključuju slobodne radikale poput superoksida i hidroksil radikala, kao i neradikalske vrste, poput vodikovog peroksida (Ciccarone i sar., 2019). Sekvencijalna redukcija kisika dovodi do nastanka ovih vrsta. Iako je fiziološka koncentracija ROS-a neophodna za provođenje vitalnih ćelijskih procesa, uključujući proliferaciju, apoptozu, zaustavljanje ćelijskog ciklusa i starenje ćelija, s druge strane visok nivo ROS-a oštećuje ćelijske makromolekule, uključujući proteine, lipide i nukleinske kiseline (DNK i RNK) (Redza-Dutordoir i Averill-Bates, 2016). ROS također uzrokuje i mutacije te nekontrolisanu diobu ćelija, što rezultira oksidativnim stresom (OS). Produženi oksidativni stres odgovoran je za nepravilno savijanje proteina u endoplazmatskom retikulumu (ER), uzrokujući stresno stanje, ER stres (Sharma i sar., 2021). To može dovesti do razvoja raznih hroničnih bolesti, kao što su kardiovaskularne bolesti (Misra i sar., 2009), neurodegenerativne bolesti (Namygal i sar., 2020; Uttara i sar., 2009), alergije (Bowler i Crapo, 2002) i karcinogeneze (Klaunig i Kamendulis, 2004).

Promjene na kancerogenim ćelijama mogu biti uzrokovane reaktivnim vrstama kisika, koji su nastali kao produkti aerobnog metabolizma. Nakon toga, supresija proizvodnje ROS-a može preokrenuti fenotip agresivnih ćelija raka. Superoksid dismutaza (SOD) pretvara superoksidne anione u vodikov peroksid (H_2O_2), koji zatim može reagovati sa reduciranim metalnim jonima kao što su bakarni ili željezni joni, kako bi se proizvele visoko reaktivne hidroksilne radikalne grupe. S druge strane, superoksid dismutaza može reakcijom sa dušikovim oksidom proizvesti peroksinitrit. Obje nastale visoko reaktivne vrste, hidroksilni radikal i peroksinitrit mogu oštetiti DNK, proteine i lipide (Sharifi-Rad i sar., 2018). Pri submikromolarnim koncentracijama kaempferol djeluje kao „hvatač" hidroksilnih radikala, superoksidnog aniona i peroksinitrita. Osim toga, kaempferol inhibira prooksidativne enzime poput ksantin oksidaze te aktivira antioksidativne enzime poput hem-oksigenaza-1, superoksid dismutaze i katalaze, pa čak i zaustavlja proizvodnju hidroksilnih radikala heliranjem željeznog ili bakarnog jona (Egbuna i sar., 2021; Awuchi i Twinomuhawezi, 2021). Antioksidativna ili prooksidativna svojstva flavonoida pretežno zavise od broja i položaja supstituentnih hidroksilnih grupa, zajedno s njihovom povezanom sposobnošću heliranja redoks-aktivnih metalnih jona poput onih iz bakra i željeza (Jomova i sar., 2017). Pri ispitivanju antioksidativnih i prooksidativnih svojstava kaempferola rezultati su pokazali da koordinacija kaempferola sa Cu(II) jonima rezultira smanjenjem stvaranja hidroksilnih radikala za 80% (Simunkova i sar., 2021). Osim toga, kaempferol posjeduje hidroksilne grupe na C3, C4 i C5, kao i okso grupu na C4 i dvostruku vezu između C2 i C3, koje doprinose antioksidativnim svojstvima kaempferola (Wang i sar., 2006).

Nrf2 je glavni regulator ćelijske odbrane putem antioksidativnog mehanizma (Raghunath i sar., 2018). U normalnim ćelijama jetre, Nrf2 ima protektivnu ulogu protiv oksidativnog stresa, dok u tumorskim ćelijama može imati štetne efekte jer podstiče proliferaciju u preživljavanje malignih ćelija (Shin i

sar., 2013). U fiziološkim uslovima Nrf2 i KEAP1 (protein 1 sličan Kelch-ECH) koordiniraju Nrf2-zavisni odgovor na oksidativni stres i održavaju homeostazu. Pri dugotranoj izloženosti stresu KEAP1 se razgrađuje u citoplazmi . Istovremeno dolazi do fosforilacije Nrf2, nakon čega se on translocira u jedro, gdje formira heterodimer sa transkripcionim faktorom Maf. Ovaj kompleks se veže za sekvencu antioksidativnog odgovora elementa (ARE) i aktivira ekpresiju endogenih antioksidanasa, enzima faze II detoksikacije i transportnih proteina (Haque i sar., 2020).

Zaključno je da kaempferol ima potencijal u prevenciji raka putem svojih antioksidativnih i protuupalnih efekata, obnavljanjem redoks homeostaze ćelija inhibiranjem NF-kB puta i stimuliranjem transkripcijskog puta Nrf2 prikazano na slici 1 (Imran i sar., 2019).



Slika 1.: *Antioksidativni mehanizmi djelovanja kaempferola (Imran i sar., 2019)*

Kaempferol može modulirati Nrf2/Keap1 signalni put, koji ima važnu ulogu u odgovoru ćelije na oksidativni stres. Smanjenjem oksidativnog opterećenja i ometanjem interakcije Nrf2 i Keap1, kaempferol doprinosi stabilizaciji Nrf2 i njegovoj translokaciji u jedro. Nakon ulaska u jedro, Nrf2 aktivira ekspresiju gena uključenih u antioksidativnu i citoprotektivnu odbranu ćelije. Istovremeno, kaempferol može doprinijeti očuvanju funkcije mitohondrija i smanjenju oksidativnog oštećenja. Ovi mehanizmi mogu biti značajni u zaštiti ćelija od posljedica oksidativnog stresa i hronične upale (KMF: Kaempferol; Nrf2: Nuklearni faktor srodan eritroidnom faktoru 2; Keap1: Protein 1 sličan Kelch-ECH; ROS: reaktivne vrste kisika).

Antikancerogeni potencijal kaempferola

Abnormalan i nekontrolisan rast ćelija ili tkiva koji rezultira rakom je fatalan i predstavlja ozbiljan zdravstveni rizik. Tumori imaju visoku stopu smrtnosti i izuzetno su složeni. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije oko 84 miliona ljudi širom svijeta umre od raka svake godine. Trenutni tretmani i lijekovi koji se koriste imaju mnogo nedostataka kao što su neželjeni efekti, selektivnost i neefikasnost (Govindaraju i sar., 2019). Gotovo polovina smrtnih slučajeva među ljudima sa dijagnosticiranim rakom širom svijeta, mogla bi se izbjeći primarnom prevencijom i poboljšanjima u ranom otkrivanju i liječenju raka (Langselius i sar., 2026). Ograničeno finansiranje profilaktičkih mjera (uključujući profilaksu protiv neoplastičnih bolesti) zbog niskog budžeta predstavlja problem kako na nivou Europe, tako i širom svijeta (Kubina i sar., 2021). Upotreba prirodnih spojeva u liječenju različitih bolesti rasprostranjena je od davnina, danas oko 80% ljudi širom svijeta koristi neke od prirodnih spojeva i uveliko zavise od njih (El-Saadony i sar., 2021). Flavonoidi, prema brojnim podacima istraživanja, posjeduju biološke aktivnosti usmjerene protiv mnogih bolesti uključujući i maligne (Kubina i sar., 2021). Ove strukture ciljaju tumorske ćelije reguliranjem puteva ćelijske smrti, uključujući apoptozu i autofagiju (Braicu i sar., 2020). Studije pokazuju da kaempferol, jedan od najčešćih flavonoida prisutan u biljkama, ima potencijal kao antitumorski agens (Imran i sar., 2019; Li i sar., 2019). Dokazno je da kaempferol može regulisati različite mehanizme uključene u proces nastanka tumora (onkogenezu) te povećati osjetljivost tumorskih ćelija na hemoterapijske lijekove. Osim toga, kaempferol može pokrenuti mehanizme koji narušavaju preživljavanje tumorskih ćelija (Park i sar., 2021; Sengupta i sar., 2022; Wu i sar., 2022; Zheng i sar., 2022).

Karcinom dojke

Karcinom dojke je jedan od najopasnijih i najsmrtonosnijih vrsta karcinoma za žene u razvijenim zemljama. Kaempferol svoje efekte protiv karcinoma dojke može ispoljavati na tri načina: sprečavanjem rasta ćelija karcinoma dojke, uzrokujući smrt ćelija karcinoma dojke i sprečavanjem migracija i invazivnosti ćelija karcinoma dojke (Akram i sar., 2017). Kaempferol usporava kretanje ćelija tumora dojke MDA-MB-453 tako što zaustavlja ćelijski ciklus u G2/M fazi (prijelaz iz druge pripremne faze u mitozu). Slični rezultati su zabilježeni i kod trostruko negativnih malignih ćelija raka dojke. U istraživanju je utvrđeno da se nakon tretmana kaempferolom značajno smanjio udio ćelija u G1 fazi (prvoj pripremnoj fazi) ćelijskog ciklusa (sa 85,48% na 51,35%), dok se istovremeno znatno povećao broj tumorskih ćelija u G2 fazi (drugoj pripremnoj fazi) (sa 9,27% na 37,5%). Ovi rezultati ukazuju da kaempferol može zaustaviti ćelijski ciklus, čime inhibira rast i proliferaciju tumorskih ćelija (Wang i sar., 2019). Kaempferol može indukovati apoptozu malignih ćelija dojke. Aktivira kaskadni signalni sistem kaspaze, enzima u centru ćelijske apoptoze, potiskujući rast ćelija raka dojke (MCF-7) i pospješuje proces apoptoze u navedenim ćelijama (Diantini i sar., 2012). Kaempferol sprečava migraciju i invaziju ćelija raka dojke. Smatra se da je epitelno-mezenhimska tranzicija (EMT) jedan od glavnih faktora u nastanku i progresiji raka dojke. Ćelije karcinoma dojke koje prolaze EMT često razvijaju otpornost na hemoterapiju, čime se smanjuje njena efikasnost ili ona može postati potpuno neučinkovita. Istraživanja su pokazala da kaempferol može efikasno inhibirati djelovanje egzogenih supstanci, kao što su estradiol (E2), metastatski proteini i triclosan, koji mogu inducirati EMT proces. Kaempferol također može smanjiti metastatsku ekspresiju ćelija karcinoma dojke izazvanu endogenim estrogenom (Wang i sar., 2019). Konjugovani oblik 1-deoksinojirimicina i kaempferola, povezan undekanskim lancem, pokazao je značajnu lipofilnost, kao i antiproliferativnu i anti-α-glukozidaznu aktivnost. Ovaj novi derivat doveo je do smanjenja ekspresije COX-2, inhibirao je migraciju ćelija,

smanjio intracelularni nivo reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) i kalcijumovih kationa, smanjio ekspresiju proteina Bcl-2, te povećao ekspresiju proteina Bax u MCF-7 ćelijama raka dojke (Zhang i sar., 2021). Ovaj spoj je inhibirao ekspresiju i pIRS1, pAkt i pMEK1/2 izazvanu 17β-estradiolom i triklosanom. Kaempferol inducira prekomjernu mitohondrijalnu fisiju i mitofagiju putem aktivacije PTEN-induciranog puta putativne kinaze 1 (PINK1)/Parkin signalnog puta, što dovodi do smanjenja mitohondrijalne mase u ćelijama. Ovaj proces doprinosi inhibiciji rasta prekanceroznih lezija dojke *in vitro* i *in vivo*. Ovi rezultati ukazuju na potencijalnu ulogu kaempferola u prevenciji raka dojke i njegovu moguću kliničku primjenu (Cao i sar., 2023).

Karcinom mokraćne bešike i prostate

Kaempferol ima preventivne i terapijske efekte kod karcinoma mokraćne bešike u humanim EJ ćelijama. Značajno smanjuje proliferaciju ćelija raka i njihovu migraciju. Mehanizam apoptoze koji pokreće kaempferol povezan je sa PTEN- tumor supresorskim genom putem PI3K/Akt signalnog puta (Xie i sar., 2013). MTT test proveden na dvije ćelijske linije raka mokraćne bešike (5637 i T24) pokazao je da kaempferol povećava citotoksičnost što dovodi do oštećenja tumorskih ćelija. Analize pomoću protočne citometrije, DNK ladder i TUNEL testova pokazale su značajno povećanje apoptoze i zaustavljanje ćelijskog ciklusa djelovanjem kaempferola. *In vivo* istraživanja na mišjim modelima sa potkožno transplantiranim tumorima potvrdili su rezultate dobijene *in vitro* u laboratorijskim uslovima. Životinje tretirane kaempferolom pokazale su manje stvaranje tumora, dok su markeri apoptoze bili povećani. Dalja istraživanja su pokazala da kaempferol može suzbiti rast tumorskih ćelija smanjenjem aktivnosti c-Met/p38 signalnog puta (Dang i sar., 2015). Utvrđeno je i da kaempferol mijenja metilaciju DNK, stvarajući 103 genetski specifične lokacije diferencijalne metilacije DNK (dDMPs). Ovaj efekat zabilježen je u istraživanjim na ćelijskim linijama 5637 i T24, kao i u 31-dnevnom *in vivo* eksperimentu na „nude“ miševima sa rakom mokraćne bešike (Qiu i sar., 2017). Utvrđeno je da kaempferol može inhibirati rast androgen-senzitivnih LNCaP ćelija za 33% pri 5 µmol-a, oko 60% pri 10 µmol-a i oko 100% pri 15 µmol-a. Dihidrotestosteron (DHT) je uzrokovao IC-50 za kaempferol u PC-3 ćelijama, RWPE-1 ćelijama i u LNCaP ćelijama. Kaempferol je indukovao dozno zavisnu apoptozu u LNCaP ćelijama sa DHT, a i test luciferaze pokazao je značajnu inhibiciju mehanizma aktivacije androgenih receptora sa DHT. Kaempferol je tokom *in vitro* studije smanjio vaskulogenu mimikriju PC-3 ćelijskih linija. Ovi rezultati ukazuju na to da bi kaempferol mogao biti potencijalno terapeutsko sredstvo za smanjenje raka prostate (Lenis i sar., 2020). Kaempferol pokazuje androgenu aktivnost i djeluje kao selektivni modulator androgenih receptora, imajući ulogu u rastu benigne hiperplazije prostate povezanom sa androgenima (Wang i sar., 2021). Istraživanja pokazuju da kaempferol ima sposobnost uklanjanja slobodnih radikala u eritrocitima oštećenim kisikom. Podstiče aktivnost antioksidativnih enzima, inhibira stvaranje ROS-a i lipidnu peroksidaciju te sprečava pojavu hemolize. Pokazuje snažan inhibitorni efekat na rast ćelija raka mokraćne bešike induciranjem apoptoze i zaustavljanjem S faze, kao i visoku sigurnost za normalne ćelije mokraćne bešike (Wu i sar., 2018).

Karcinom kostiju

Kaempferol na ćelijske linije osteosarkoma djeluje putem dva mehanizma. Jednim mehanizmom povećava ekspresiju Box proteina i smanjuje Bcl-2 protein, smanjuje potencijal mitohondrijske membrane i povećava aktivnost kaspaze-3,-7 i -9 u ćelijskoj liniju U-2 OS, dovodeći do apoptoze putem mitohondrijskog mehanizma nezavisnog od kaspaze. Drugi mehanizam djelovanja ispoljava putem stresa endoplazmatskog retikuluma. *In vivo* rezultati istraživanja na mišjim modelima potvrdili

su antitumorske efekte kaempferola kod ove vrste raka (Huang i sar., 2010). Prema rezultatima istraživanja kaempferol inhibira metastaze ćelija u U-2 OS ćelijama inhibirajući različite signalne puteve (ERK, AP-1, JNK i p38) (Chen i sar., 2013). Brojne su studije koje pokazuju sposobnost kaempferola u zaštiti kostiju putem uticaja na nekoliko signalnih puteva kao što su signalni putevi nuklearnog faktora-kapa B (NF-κB), receptora estrogena, mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK), morfogenetskog proteina kostiju (BMP-2) i signalni putevi meta sisara za rapamicin (mTOR), reguliše osteogenezu i antiosteoporotske efekte kaempferola kao osteoprotektivnog spoja (Salehi Namini i sar., 2025).

Karcinom glave i vrata

Anti-kancerogeno djelovanje kaempferola ispitano je na tri različite ćelijske linije karcinoma glave i vrata: SCC-1483, SCCQLLI i SCC-25 . Pri izloženosti različitim koncentracijama kaempferola u ovim ćelijama indukuje se kaspaza-3 zavisna apoptoza čiji efekat zavisi i od doze kaempferola. Nadalje, dokazano je da kaempferol sprečava migraciju i invaziju SCC4 ćelija, zavisno od doze i da je uzrok inhibicije transdukcije enzima MMP-2 do 53% pri maksimalnoj dozi kaempferola (tj 100 μM). Ispitivanja su pokazala da kaempferol ima negativan uticaj na količinu proteina TIMP-2, kao i da značajno suzbija ekspresiju mRNA MMP-2 zavisnu od koncentracije (Kang i sar., 2010). Kaempferol suzbija impresiju MMP-2 blokiranjem ERK1/2 signalnog puta kako bi spriječio migraciju SCC4 ćelija, ali ima mali učinak na akivaciju p38 i JNK1/1 puteva (Imran i sar., 2019).

Tumori centralnog nervnog sistema

Studija provedena o učincima kaempferola na karcinome pločastih ćelija glave i vrata otkrila je da ovaj spoj može inhibirati brzinu potrošnje kisika i smanjiti sadržaj unutar-ćelijskog ATP-a u tumorskim ćelijama, što može izazvati antiproliferativne aktivnosti i apoptozu tumorskih ćelija, a također može inhibirati sposobnost migracije. Nadalje, rezultati su pokazali da kombiniranje ovog bioflavonoida i cisplatina može poboljšati ograničavanje otpornosti na cisplatin u spomenutim stanicama raka (Catalan i sar., 2021). Kaempferol povećava ROS i smanjuje potencijal mitohondrijske membrane u ćelijama glioma (Chen i sar., 2020). Visoke razine ROS-a induciraju autofagiju i pokreću piroptozu ćelija glioma. Ove ćelije preusmjeravaju metaboličke procese prema korištenju glutamina u ciklusu trikarboksilne kiseline kako bi ublažile oštećenje ćelija uzrokovano ROS-om i održale stabilnu ćelijsku redoks ravnotežu. Prema rezultatima istraživanja kaempferol (KPF) suzbija rast i migraciju ćelija glioma kada se doda nano emulziji (KPF-NE) i mukoadhezivnoj nano emulziji (KPF-MNE), smanjenjem aktivnosti superoksid dismutaze i koncentracije tioredoksina . Osim toga, KPF-MNE smanjuje održivost ćelija glioma C6 indukcijom apoptoze u većoj mjeri nego slobodni KPF ili KPF-NE. Mukoadhezivna nanoemulzija razvijena za intranazalnu primjenu može biti obećavajući sistem za dostavu u mozak, a KPF-MNE kandidat za daljnja ispitivanja protiv glioma (Colombo i sar., 2018). Istraživanje provedeno na ćelijama IMR32 i Neuro2A (ćelijske linije ljudskog i mišjeg neuroblastoma) pokazalo je da ova flavonolna struktura inducira diferencijaciju neuroblastoma, smanjuje vijabilnost stanica, potiče apoptozu, modulira ekspresiju IRE1α (enzima jedan alfa koji zahtijeva inozitol) i aktivira endoribonukleazu IRE1α (Abdullah i sar., 2019).

Karcinom želuca

Postoji nekoliko studija o uticaju kaempferola na različite ćelije karcinoma želuca. Dokazano je da kaempferol potiče apoptozu i zaustavljanje staničnog ciklusa u G2/M fazi u ćelijskim linijama raka

želuca, uključujući MKN-28 i SGC-7901, ali nema uticaja na standardne ćelijske linije želučanog epitela (GSE-1). Kaempferol je inhibirao rast tumorskih ksentografta bez značajnog uticaja na jetru, slezenu ili tjelesnu težinu. Razine ekspresije faktora regulacije ćelijskog ciklusa G2/M, ciklina B1, Cdk1 i Cdc25C, bile su značajno smanjene. Osim toga, tretman kaempferolom značajno je smanjio razinu Bcl-2 istodobno s povećanjem ekspresije Bax-a, što je rezultiralo pojačanom ekspresijom cijepane kaspaze-3 i -9, što je potaknulo cijepanje PARP-a. Ćelije tretirane kaempferolom također su dovele do smanjenja razina ekspresije p-Akt, p-ERK i COX-2 (Song i sar., 2015). Prema rezultatima istraživanja grupe korejskih naučnika, kaempferol aktivira IRE1-JNK-CHOP signalizaciju od citosola do jezgre, a inhibicija G9a aktivira autofagnu ćelijsku smrt u ćelijama karcinoma želuca (Kim i sar., 2018).

Ostali oblici karcinoma

Rezultati ispitivanja na tumorskim ćelijama jetre pokazuju da kaempferol zaustavlja ćelijski ciklus i uzrokuje smrt stanica u fazi G2/M, što zaustavlja migraciju i invaziju stanica (Seydi i sar., 2018). Dokazano je da kaempferol štiti jetru od oksidativnog stresa izazvanog alkoholom i termički oksidiranim polinezasićenim masnim kiselinama (Shakya i sar., 2014). Dok kaempferol i kaempferid (kaempferol 4'-metil eter) imaju značajan uticaj na prevenciju i liječenje nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD), što bi moglo uzrokovati neke nekroinflamatorne reakcije poput nealkoholnog steatohepatitisa i posljedično raka (Tie i sar., 2021; Yang i sar., 2021).

Studija sprovedena na *in vivo* i *in vitro* modelima pokazala je da kaempferol može uspješno suzbiti rak gušterače tako što inducira ROS-ovisnu apoptozu u ćelijama raka gušterače putem TGM2-posredovane Akt/mTOR signalizacije (Wang i sar., 2021). *In vitro* ispitivanja na ćelijama raka gušterače kod ljudi (Miapaca-2, Panc-1 i SNU-213) pokazala su da kaempferol inhibira rast i migraciju stanica raka gušterače blokadom EGFR-povezanog puta (Lee i Kim, 2016).

In vitro ispitivanjima pokazano je da kaempferol indukuje oštećenje DNK i inhibira ekspresiju proteina povezanih s popravkom DNK u ćelijama ljudske promijelocitne leukemije HL-60 (Wu i sar., 2015). Flavonoidi kaempferol i kvercetin inhibiraju proliferaciju THP-1 ćelija ljudske leukemije pojačavanjem ekspresije pro-apoptotičkog proteina Bax i kaspaze 3/8, te smanjuju ekspresije anti-apoptotičkih proteina Bcl-2, Bcl-xl i Mcl-1 (Hamid Reza Ghaderi i sar., 2021).

Otkriveno je da kaempferol specifično inhibira proliferaciju ćelija raka grlića materice kod ljudi, na primjer, ćelija raka grlića materice otpornih na lijekove, HeLa, SiHa i KB-V1. Indukuje apoptozu i zastoje ćelijskog ciklusa u G2/M stadiju, a ovi efekti su bili povezani sa smanjenom aktivnošću (hTERT) reverzne transkriptaze ljudske telomeraze PI3K, ispitivanjima ciklina B1, Pgp, Rh123 efluksa, CDK1, NF-B, nuklearne transpozicije Bcl-2 i povećanom aktivnošću p53 s poremećajem potencijala mitohondrijske ćelijske membrane (Kashafi i sar., 2017). Kaempferol indukuje apoptozu i autofagiju inhibiranjem PI3K/AKT/mTOR puta u ljudskim ćelijama raka grlića materice, empirijski pokazujući antikancerogene efekte kaempferola i time ga predstavljajući kao potencijalno antikancerogeno terapijsko sredstvo (Choi i sar., 2024).

Kaempferol može inhibirati karcinogenezu djelovanjem na međusobno povezane molekularne signalne puteve koji učestvuju u regulaciji proliferacije, apoptoze i upalih procesa u ćelijama raka grlića materice kod ljudi, HeLa (Afroze i sar., 2022).

Ovaj flavonoidni spoj inhibira razvoj Ishikawa i HEC-265 ćelija (ćelijska linija humanog endometrijalnog adenokarcinoma pozitivne na estrogenski receptor), što indukuje G2/M fazu i suprimira G1 fazu. Ova bioflavonoidna struktura dovela je do apoptotičke ćelijske smrti u ćelijama raka Ishikawa i HEC-265 smanjenjem nivoa endoplazmatskog retikuluma (ER), survivina i Bcl-2 i povećanjem ekspresije p53 i PARP (Chuwa i sar., 2018).

Kaempferol indukuje apoptozu u ćelijama raka jajnika A2780 (158%) te smanjuje vijabilnost (53,17%) i proliferaciju (49,17%). Istovremeno, povećao je nivoe proteina GRP78, PERK, ATF6, IRE-1, LC3II, beclina 1 i kaspaze 4, što ukazuje na aktivaciju citotoksične autofagije. Ovo je posredovano povećanjem intracelularnih nivoa Ca^{+2}. Povećava osjetljivost A2780 ćelija na cisplatin aktivacijom citotoksične endoplazmatskim retikulumom posredovane autofagije i inhibicijom protein kinaze B (Choi i sar., 2024).

Prema istraživanju uočeno je značajno poboljšanje citotoksičnosti ćelija raka debelog crijeva kada se tretiraju kombinacijom kaempferola i cisplatina u poređenju sa pojedinačnim tretmanima. Ovaj sinergijski efekat je dalje karakteriziran povećanjem apoptoze, što je dokazano morfološkim promjenama i biohemijskim markerima apoptoze i ćelijskog ciklusa. Pored toga, sinergijski efekat je povezan sa inhibicijom proliferacije ćelija i indukcijom zaustavljanja ćelijskog ciklusa (Haroon i sar., 2024).

Kaempferol značajno inhibira proliferaciju ćelija nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC). Također promoviše autofagiju ćelija NSCLC-a, što dovodi do njihove smrti. Zanimljivo je da je faktor tranzicije mezenhimalnog epitela (Met) značajno inhibiran i na nivou proteina i na nivou mRNA. U međuvremenu, signalni put PI3K/AKT/mTOR je shodno tome inhibiran. Nadalje, prekomjerna ekspresija Met-a je značajno poništila učinak kaempferola na održivost ćelija NSCLC-a i autofagiju ćelija (Wang i sar., 2023).

ZAKLJUČAK

Na osnovu dostupnih literaturnih podataka, kaempferol pokazuje značajna antioksidativna i antitumorska svojstva. Njegovo djelovanje obuhvata širok spektar molekularnih i biohemijskih mehanizama, uključujući modulaciju signalnih puteva uključenih u proliferaciju, apoptozu i autofagiju, angiogenezu i metastaziranje tumorskih ćelija. Rezultati brojnih *in vitro* i *in vivo* studija ukazuju na njegov potencijal u inhibiciji rasta različitih tipova karcinoma. Međutim, uprkos obećavajućim eksperimentalnim rezultatima, klinička primjena kaempferola je još uvijek ograničena. Ključni izazovi uključuju njegovu biodostupnost, farmakokinetičke osobine i nedostatak dovoljno opsežnih kliničkih studija koje bi potvrdile efikasnost i sigurnost kod ljudi. U kontekstu profilakse, postoje indicije da redovan unos kaempferola putem ishrane može doprinijeti smanjenju rizika od razvoja određenih maligniteta, što se dovodi u vezu s njegovim antioksidativnim i antiinflamatornim djelovanjem. Ipak, ovi efekti zahtijevaju dodatnu potvrdu kroz dugoročne epidemiološke i kliničke studije. Kada je riječ o terapijskom potencijalu, kaempferol pokazuje obećavajuće rezultate kao mogući adjuvant u onkološkoj terapiji, posebno u kombinaciji sa konvencionalnim citostaticima, gdje može pojačati njihovu efikasnost i potencijalno smanjiti nuspojave. Ipak, za njegovu eventualnu primjenu u kliničkoj praksi neophodna su dalja istraživanja usmjerena na optimizaciju doziranja, načina primjene i razumijevanje dugoročnih efekata. Iako trenutni naučni dokazi ukazuju na značajan

profilaktički i terapijski potencijal kaempferola, njegova stvarna primjena u kliničkoj onkologiji zahtijeva dodatne validacije kroz rigorozna klinička ispitivanja.

LITERATURA

1. Abdullah A, Talwar P, d'Hellencourt CL, Ravanan P (2019). IRE 1α is critical for Kaempferol-induced neuroblastoma differentiation. FEBS J. 286(7):1375–92. DOI: 10.1111/febs.14776
2. Afroze N, Pramodh S, Almutary AG, Rizvi TA, Rais N, Raina R, Faiyazuddin M, Alnuqaydan AM, Hussain A (2022). Kaempferol Regresses Carcinogenesis through a Molecular Cross Talk Involved in Proliferation, Apoptosis and Inflammation on Human Cervical Cancer Cells, HeLa. Applied Sciences. 12(6):3155. DOI: 10.3390/app12063155
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 50(1):33. DOI:10.1186/s40659-017-0140-9
4. Alam W, Khan H, Shah MA, Cauli O, Saso L (2020). Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing. Molecules. 25(18):4073. DOI: 10.3390/molecules25184073
5. Amjad E, Sokouti B, Asnaashari S (2022). An investigation of 6-Shogaol effects on MCF7 cell lines through a systems biology approach. Egypt J Med Hum Gene. 23(1):60. DOI: 10.1186/s43042-022-00276-y
6. Aung TN, Qu Z, Kortschak RD, Adelson DL (2017). Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. Int J Mol Sci. 18(3):656. DOI: 10.3390/ijms18030656
7. Awuchi CG, Twinomuhwezi H (2021). The Medical, Pharmaceutical, and Nutritional Biochemistry and Uses of Some Common Medicinal Plants. Int J Med Aromat. 1–32.
8. Barve A, Chen C, Hebbar V, Desiderio J, Saw CLL, Kong AN (2009). Metabolism, oral bioavailability and pharmacokinetics of chemopreventive kaempferol in rats. Biopharm Drug Disp. 30(7):356–65. DOI: 10.1002/bdd.677
9. Bowler RP, Crapo JD (2002). Oxidative stress in allergic respiratory diseases. J Allergy Clin Immunol. 110(3):349-356. DOI: 10.1067/mai.2002.126780
10. Braicu C, Zanoaga O, Zimta AA, Tigu AB, Kilpatrick KL, Bishayee A, Nabavi SM, Berindan-Neagoe I (2020). Natural compounds modulate the crosstalk between apoptosis-and autophagy-regulated signaling pathways: controlling the uncontrolled expansion of tumor cells. Semin Cancer Biol. 80:218-236. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.05.015
11. Burak M, Imen Y (1999). Flavonoids and their antioxidant properties. TürkiyeKlin Tip Bild. 19: 296–304.
12. Calderon-Montano JM, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, LópezLázaro M (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. Mini Rev Med Chem. 11(4):298–344. DOI: 10.2174/138955711795305335
13. Cao J, Ma X, Yan X, et al. (2023). Kaempferol induces mitochondrial dysfunction and mitophagy by activating the LKB1/AMPK/MFF pathway in breast precancerous lesions. Phytother Res. 37(8):3602-3616. DOI: 10.1002/ptr.7838
14. Catalán M, Rodríguez C, Olmedo I, et al. (2021). Kaempferol Induces Cell Death and Sensitizes Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines to Cisplatin. Adv Exp Med Biol. 1326:95-109. DOI: 10.1007/5584_2020_603
15. Chen HJ, Lin CM, Lee CY, Shih NC, Peng SF, Tsuzuki M, Amagaya S, Huang WW, Yang JS (2013). Kaempferol suppresses cell metastasis via inhibition of the ERK-p38-JNK and

AP-1 signaling pathways in U-2 OS human osteosarcoma cells. Oncol Rep. 30(2):925–32. DOI: 10.3892/or.2013.2490

16. Chen S, Ma J, Yang L, et al. (2020). Anti-glioblastoma Activity of Kaempferol via Programmed Cell Death Induction: Involvement of Autophagy and Pyroptosis. Front Bioeng Biotechnol. 8:614419. DOI: 10.3389/fbioe.2020.614419
17. Choi EY, Han EJ, Jeon SJ, et al. (2024). Kaempferol Inhibits Cervical Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Autophagy via Inactivation of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. Anticancer Res. 44(7):2961-2972. DOI: 10.21873/anticanres.17108
18. Chuwa AH, Sone K, Oda K, Tanikawa M, Kukita A, Kojima M, Oki S, Fukuda T, Takeuchi M, Miyasaka A (2018). Kaempferol, a natural dietary flavonoid, suppresses 17β-estradiol-induced survivin expression and causes apoptotic cell death in endometrial cancer. Oncol Lett. 16(5):6195–201. DOI: 10.3892/ol.2018.9340
19. Ciccarone F, Castelli S, Ciriolo MR (2019). Oxidative stress-driven autophagy acROSs onset and therapeutic outcome in hepatocellular carcinoma. Oxidative Med. Cell. Longev. 6050123. DOI: 10.1155/2019/6050123
20. Colombo M, Figueiró F, de Fraga Dias A, Teixeira HF, Battastini AMO, Koester LS (2018). Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro. Int J Pharm. 543(1-2):214-223. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.055
21. Crespy V, Morand C, Besson C, et al. (2003). The splanchnic metabolism of flavonoids highly differed according to the nature of the compound. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 284(6):980-988. DOI: 10.1152/ajpgi.00223.2002
22. Dang Q, Song W, Xu D, Ma Y, Li F, Zeng J, Zhu G, Wang X, Chang LS, He D (2015). Kaempferol suppresses bladder cancer tumor growth by inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis. Mol Carcinog. 54(9):831–840. DOI: 10.1002/mc.22154
23. Diantini A, Subarnas A, Lestari K, Halimah E, Susilawati Y, Supriyatna S, Julaeha E, Achmad TH, Suradji EW, Yamazaki C (2012). Kaempferol-3-Orhamnoside isolated from the leaves of Schima wallichii Korth. inhibits MCF-7 breast cancer cell proliferation through activation of the caspase cascade pathway. Oncol Lett. 3(5):1069–1072. DOI: 10.3892/ol.2012.596
24. Egbuna C, Awuchi CG, Kushwaha G, et al. (2021). Bioactive Compounds Effective Against Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Curr Top Med Chem. 21(12):1067-1095. DOI: 10.2174/1568026621666210509161059
25. El-Saadony MT, Zabermawi NM, Zabermawi NM, Burollus MA, Shafi ME, Alagawany M, Yehia N, Askar AM, Alsafy SA, Noreldin AE (2021). Nutritional aspects and health benefits of bioactive plant compounds against infectious diseases: a review. Food Rev Int. DOI: 10.1080/87559129.2021.1944183
26. Elsharkawy ER (2017). Isolation of Phytoconstituents and Evaluation of Anticancer and Antioxidant Potential of Launaea Mucronata (Forssk.) Muschl. Subsp. Pak. J. Pharma. Sci. 30(2): 411–417.
27. Govindaraju S, Roshini A, Lee MH, Yun K (2019). Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anticancer therapeutics to A549 lung cancer cells. Int J Nanomedicine. 14:5147-5157. DOI: 10.2147/IJN.S209773
28. Halliwell B (1999). Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning). Free Radic. 31: 261–272. DOI: 10.1080/10715769900300841
29. Hamid Reza Ghaderi J, Sedigheh S, Abbas Zakeri B (2021). Flavonoids kaempferol (KAE) and quercetine (QUE) inhibited proliferation of human leukemia THP-1 cells by up regulation of pro-apoptotic protein Bax and caspase 3/8 expression and down regulation of anti-apoptotic

proteins Bcl-2, Bcl-xl and Mcl-1 expression. Ann Cancer Res Ther. 29(1):41–6. DOI: 10.4993/acrt.29.41

30. Haque E, Karim MR, Salam Teeli A, et al. (2020). Molecular Mechanisms Underlying Hepatocellular Carcinoma Induction by Aberrant NRF2 Activation-Mediated Transcription Networks: Interaction of NRF2-KEAP1 Controls the Fate of Hepatocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 21(15):5378. DOI: 10.3390/ijms21155378
31. Haroon M, Kang SC (2024). Kaempferol Synergistically Enhances Cisplatin-induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Colon Cancer Cells. J Cancer Prev. 29(3):69-87. DOI: 10.15430/JCP.24.013
32. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N, Sarkar S (2014). Drug resistance in cancer: an overview. Cancers (Basel). 6(3):1769–92. DOI: 10.3390/cancers6031769
33. Huang WW, Chiu YJ, Fan MJ, Lu HF, Yeh HF, Li KH, Chen PY, Chung JG, Yang JS (2010). Kaempferol induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathway in human osteosarcoma U-2 OS cells. Mol Nutr Food Res. 54(11):1585–95. DOI: 10.1002/mnfr.201000005
34. Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. (2019). Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential. Molecules. 24(12):2277. DOI: 10.3390/molecules24122277
35. Jomova K, Lawson M, Drostinova L, et al. (2017). Protective role of quercetin against copper(II)-induced oxidative stress: A spectroscopic, theoretical and DNA damage study. Food Chem Toxicol. 110:340-350. DOI: 10.1016/j.fct.2017.10.042
36. Kang JW, Kim JH, Song K, Kim SH, Yoon JH, Kim KS (2010). Kaempferol and quercetin, components of Ginkgo biloba extract (EGb 761), induce caspase-3-dependent apoptosis in oral cavity cancer cells. Phytother Res. 24 Suppl 1:77-82. DOI: 10.1002/ptr.2913
37. Karabin M, Hudcova T, Jelinek L, Dostalek P (2015). Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. Biotechnol Adv. 33(6):1063–90. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2015.02.009
38. Kashafi E, Moradzadeh M, Mohamadkhani A, Erfanian S (2017). Kaempferol Increases Apoptosis in Human Cervical Cancer HeLa Cells via PI3K/AKT and Telomerase Pathways. Biomed. Pharmacother. 89:573–577. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.061
39. Kim TW, Lee SY, Kim M, Cheon C, Ko S-G (2018). Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells. Cell Death Dis. 9(9):1–14. DOI: 10.1038/s41419-018-0930-1
40. Klaunig JE, Kamendulis LM (2004). The role of oxidative stress in carcinogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 44:239-267. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851
41. Kubina R, Iriti M, Kabała-Dzik A (2021). Anticancer Potential of Selected Flavonols: Fisetin, Kaempferol, and Quercetin on Head and Neck Cancers. Nutrients. 13(3):845. DOI: DOI: 10.3390/nu13030845
42. Langselius O, Rumgay H, Vignat J, et al. (2026). Avoidable deaths through the primary prevention, early detection, and curative treatment of cancer worldwide: a population-based study. Lancet Glob Health. 14(3):356-366. DOI: 10.1016/S2214-109X(25)00494-2
43. Lee J, Kim JH (2016). Kaempferol Inhibits Pancreatic Cancer Cell Growth and Migration through the Blockade of EGFR-Related Pathway In Vitro. PLoS One. 11(5):e0155264. Published 2016 May 13. DOI: 10.1371/journal.pone.0155264
44. Lehtonen HM, Lehtinen O, Suomela JP, Viitanen M, Kallio H (2010). Flavonol glycosides of sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides ssp. sinensis*) and lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*) are bioavailable in humans and monoglucuronidated for excretion. J Agric Food Chem. 58(1):620-627. DOI: 10.1021/jf9029942

45. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, MSHS M (2020). Bladder Cancer: A Review. Jama. 324(19):1980–1991. DOI: 10.1001/jama.2020.17598
46. Li H, Ji HS, Kang JH, et al. (2015). Soy Leaf Extract Containing Kaempferol Glycosides and Pheophorbides Improves Glucose Homeostasis by Enhancing Pancreatic β-Cell Function and Suppressing Hepatic Lipid Accumulation in db/db Mice. J Agric Food Chem. 63(32):7198-7210. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b01639
47. Li Q, Wei L, Lin S, Chen Y, Lin J, Peng J. (2019). Synergistic effect of kaempferol and 5fluorouracil on the growth of colorectal cancer cells by regulating the PI3K/Akt signaling pathway. Mol Med Rep. 20(1):728-734. DOI: 10.3892/mmr.2019.10296
48. López-Lázaro M (2010). A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. Mol. Med. 16:144–153. DOI: 10.2119/molmed.2009.00162
49. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. Am. J. Clin. Nutr. 79:727–747. DOI: 10.1093/ajcn/79.5.727
50. Metodiewa D, Kochman A, Karolczak S (1997). Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N-Diethylaminoethyl ethers of flavaone oximes: A comparison with natural polyphenolic flavonoid rutin action. Biochem Mol Biol Int. 41(5):1067-1075. DOI: 10.1080/15216549700202141
51. Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, Tuteja R, Tuteja N (2009). Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. Med Sci Monit. 15(10):209-219.
52. Namgyal D, Ali S, Mehta R, Sarwat M (2020). The neuroprotective effect of curcumin against Cd-induced neurotoxicity and hippocampal neurogenesis promotion through CREB-BDNF signaling pathway. Toxicology. 442:152542. DOI: 10.1016/j.tox.2020.152542
53. Neuhouser ML (2004). Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. Nutr Cancer. 50(1):1-7. DOI: 10.1207/s15327914nc5001_1
54. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR (2016). Flavonoids: An overview. Journal of Nutritional Science. 5:e47. DOI: 10.1017/jns.2016.41
55. Park J, Lee GE, An HJ, et al. (2021). Kaempferol sensitizes cell proliferation inhibition in oxaliplatin-resistant colon cancer cells. Arch Pharm Res. 44(12):1091-1108. DOI:10.1007/s12272-021-01358-y
56. Pei J, Chen A, Zhao L, Cao F, Ding G, Xiao W (2017). One-Pot Synthesis of Hyperoside by a Three-Enzyme Cascade Using a UDP-Galactose Regeneration System. J Agric Food Chem. 65(29):6042-6048. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b02320
57. Qiu W, Lin J, Zhu Y, Zhang J, Zeng L, Su M, Tian Y (2017). Kaempferol modulates DNA methylation and downregulates DNMT3B in bladder cancer. Cell Physiol Biochem. 41(4):1325–1335. DOI: 10.1159/000464435
58. Raghunath A, Sundarraj K, Arfuso F, Sethi G, Perumal E (2018). Dysregulation of Nrf2 in Hepatocellular Carcinoma: Role in Cancer Progression and Chemoresistance. Cancers (Basel). 10(12):481. DOI: 10.3390/cancers10120481
59. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. Biochim. Biophys. Acta -Mol. Cell Res. 1863:2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012
60. Ren JIE, Lu Y, Qian Y, Chen B, Wu TAO, Ji G (2019). Recent Progress Regarding Kaempferol for the Treatment of Various Diseases. Exp. Ther. Med. 18(4):2759–2776. DOI: 10.3892/etm.2019.7886
61. Salehi Namini M, Mohandesnezhad S, Mohandesnezhad S, Mansouri V, Tayebi L, Beheshtizadeh N (2025). Enhancing bone regeneration using kaempferol as an osteoprotective

compound: signaling mechanisms, delivery strategies, and potential applications. J Biol Eng. 19(1):74. DOI: 10.1186/s13036-025-00545-5
62. Sengupta B, Biswas P, Roy D, et al. (2022). Anticancer Properties of Kaempferol on Cellular Signaling Pathways. Curr Top Med Chem. 22(30):2474-2482. DOI: 10.2174/1568026622666220907112822
63. Seydi E, Salimi A, Rasekh HR, Mohsenifar Z, Pourahmad J (2018). Selective Cytotoxicity of Luteolin and Kaempferol on Cancerous Hepatocytes Obtained from Rat Model of Hepatocellular Carcinoma: Involvement of ROS-Mediated Mitochondrial Targeting. Nutr Cancer. 70(4):594-604. DOI: 10.1080/01635581.2018.1460679
64. Shakya G, Manjini S, Hoda M, Rajagopalan R (2014). Hepatoprotective role of kaempferol during alcohol-and ΔPUFA-induced oxidative stress. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 25(1):73–79. DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0051
65. Sharifi-Rad J, Sharifi-Rad M, Salehi B, Iriti M, Roointan A, Mnayer D, Afshari A, Afshari A (2018). In vitro and in vivo Assessment of Free Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Veronica Persica Poir. Cell. Mol. Biol. 64(8):57–64. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.8.9
66. Sharma N, Biswas S, Al-Dayan N, Alhegaili AS, Sarwat M (2021) Antioxidant Role of Kaempferol in Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Antioxidants. 10(9):1419. DOI: 10.3390/antiox10091419
67. Shin SM, Yang JH, Ki SH (2013). Role of the Nrf2-ARE pathway in liver diseases. Oxid Med Cell Longev. 2013:763257. DOI: 10.1155/2013/763257
68. Simunkova M, Barbierikova Z, Jomova K, Hudecova L, Lauro P, Alwasel SH, Alhazza I, Rhodes CJ, Valko M (2021). Antioxidant vs. Prooxidant Properties of the Flavonoid, Kaempferol, in the Presence of Cu(II) Ions: A ROS-Scavenging Activity, Fenton Reaction and DNA Damage Study. Int J Mol Sci. 22(4):1619. DOI: 10.3390/ijms22041619
69. Song H, Bao J, Wei Y, Chen Y, Mao X, Li J, Yang Z, Xue Y (2015). Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: an in vitro and in vivo study. Oncol Rep. 33(2):868–74. DOI: 10.3892/or.2014.3662
70. Tie F, Ding J, Hu N, Dong Q, Chen Z, Wang H (2021). Kaempferol and Kaempferide Attenuate Oleic Acid-Induced Lipid Accumulation and Oxidative Stress in HepG2 Cells. Int J Mol Sci. 22(16):8847. DOI: 10.3390/ijms22168847
71. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. Curr Neuropharmacol. 7(1):65-74. DOI: 10.2174/157015909787602823
72. Wang F, Wang L, Qu C, Chen L, Geng Y, Cheng C, Yu S, Wang D, Yang L, Meng Z (2021). Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling. BMC Cancer. 21(1):1–11. DOI: 10.1186/s12885-021-08158-z
73. Wang L, Tu YC, Lian TW, Hung JT, Yen JH, Wu MJ (2006). Distinctive antioxidant and antiinflammatory effects of flavonols. J Agric Food Chem. 54(26):9798-9804. DOI: 10.1021/jf0620719
74. Wang R, Deng Z, Zhu Z, et al. (2023). Kaempferol promotes non-small cell lung cancer cell autophagy via restricting Met pathway. Phytomedicine. 121:155090. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155090
75. Wang X, Yang Y, An Y, Fang G (2019). The mechanism of anticancer action and potential clinical use of kaempferol in the treatment of breast cancer. Biomed Pharmacother. 117:109086. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109086
76. Wang X, Zhu J, Yan H, et al. (2021). Kaempferol inhibits benign prostatic hyperplasia by resisting the action of androgen. Eur J Pharmacol. 907:174251. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174251

77. Wu H, Du J, Li C, Li H, Guo H, Li Z (2022). Kaempferol Can Reverse the 5-Fu Resistance of Colorectal Cancer Cells by Inhibiting PKM2-Mediated Glycolysis. Int J Mol Sci. 23(7):3544. DOI: 10.3390/ijms23073544
78. Wu LY, Lu HF, Chou YC, et al. (2015). Kaempferol induces DNA damage and inhibits DNA repair associated protein expressions in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. Am J Chin Med. 43(2):365-382. DOI: 10.1142/S0192415X1550024X
79. Wu P, Meng X, Zheng H, Zeng Q, Chen T, Wang W, Zhang X, Su J (2018). Kaempferol Attenuates ROS-Induced Hemolysis and the Molecular Mechanism of Its Induction of Apoptosis on Bladder Cancer. Molecules. 23(10):2592. DOI: 10.3390/molecules23102592
80. Xie F, Su M, Qiu W, Zhang M, Guo Z, Su B, Liu J, Li X, Zhou L (2013). Kaempferol promotes apoptosis in human bladder cancer cells by inducing the tumor suppressor, PTEN. Int J Mol Sci. 14(11):21215–21226. DOI: 10.3390/ijms141121215
81. Yang G, Xing J, Aikemu B, Sun J, Zheng M (2021). Kaempferol exhibits a synergistic effect with doxorubicin to inhibit proliferation, migration, and invasion of liver cancer. Oncol Rep. 45(4):1–10. DOI: 10.3892/or.2021.7983
82. Yodogawa S, Arakawa T, Sugihara N, Furuno K (2003). Glucurono- and sulfo-conjugation of kaempferol in rat liver subcellular preparations and cultured hepatocytes. Biol Pharm Bull. 26(8):1120-1124. DOI: 10.1248/bpb.26.1120
83. Zhang R, Zhang Y, Xin X, Huang G, Zhang N, Zeng Q, Tang L, Attaribo T, Lee KS, Jin BR (2021). Dual-targeting antiproliferation hybrids derived from 1-deoxynojirimycin and kaempferol induce MCF-7 Cell apoptosis through the mitochondria-mediated pathway. J Nat Prod. 84(5):1534-1543. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c00014
84. Zheng X, Pan Y, Yang G, et al. (2022). Kaempferol impairs aerobic glycolysis against melanoma metastasis via inhibiting the mitochondrial binding of HK2 and VDAC1. Eur J Pharmacol. 931:175226. DOI:10.1016/j.ejphar.2022.175226

KOŽA KAO METABOLIČKI ORGAN U ONKOLOGIJI

Enisa Redžić[1], Nahida Srabović[1], Merima Ibišević[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Kao najveći organ ljudskog tijela, koža predstavlja metabolički i farmakološki aktivan sistem sa značajnim kapacitetom za biotransformaciju lijekova i drugih bioaktivnih molekula. Njena složena struktura, koju čine epidermis, dermis i potkožno tkivo, omogućava koordiniranu interakciju ćelijskih komponenti, ekstracelularnog matriksa i lokalnih biohemijskih puteva, čime se regulišu lokalni i sistemski biološki odgovori. Koža sadrži brojne enzimske i biohemijske puteve koji mogu imati značaj u metaboličkoj regulaciji tumorskog mikrookruženja. Osim što predstavlja primarno mjesto razvoja melanoma i nemelanomskih karcinoma kože, koža je često pogođena različitim onkološkim nuspojavama nastalim usljed primjene sistemskih ili lokalnih antineoplastičnih agenasa. Razumijevanje njene metaboličke i funkcionalne uloge može doprinijeti preciznijem predviđanju farmakokinetičkih i toksikoloških efekata lijekova, smanjenju dermatološke toksičnosti i razvoju optimiziranih terapijskih pristupa. Cilj ovog preglednog rada je prikazati kožu iz perspektive metabolički aktivnog organa i razmotriti značaj njenih metaboličkih i biohemijskih procesa u tumorskoj biologiji. Proveden je narativni pregled literature dostupne u bazama PubMed i Google Scholar, pri čemu su prvenstveno analizirani recenzirani radovi objavljeni tokom posljednje tri godine, uz uključivanje starijih relevantnih publikacija. Literatura je odabrana prema relevantnosti i naučnom kvalitetu. Savremena literatura ukazuje na značaj metaboličke aktivnosti kože u modulaciji tumorskog mikrookruženja i metaboličkoj adaptaciji malignih ćelija, kao i na potencijal lokalne primjene antitumorskih agenasa putem kože. Ovakav pristup pruža osnovu za daljnje istraživanje njihove efikasnosti i potencijalne kliničke primjene.

Ključne riječi: *koža, metabolički organ, biotransformacija lijekova, tumorsko mikrookruženje, onkološke nuspojave*

Autor za korespodenciju: mr ph. Enisa Redžić
E-mail: redzicenisa8@gmail.com

SKIN AS A METABOLIC ORGAN IN ONCOLOGY

Enisa Redžić[1], Nahida Srabović[1], Merima Ibišević[1]

[1]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Review paper

ABSTRACT

As the largest organ of the human body, the skin is regarded as a highly active metabolic and pharmacological system with a significant capacity for the biotransformation of drugs and other bioactive molecules. The complex structure of the skin, comprising the epidermis, dermis, and subcutaneous tissue, enables coordinated interactions among cellular components, the extracellular matrix, and local biochemical pathways, thereby regulating both local and systemic biological responses. The skin also harbors complex enzymatic and biochemical pathways that contribute to the metabolic regulation of the tumor microenvironment. In addition to being the primary site for the development of melanoma and non-melanoma skin cancers, the skin is frequently affected by various treatment-related adverse effects resulting from systemic or local administration of antineoplastic agents. Understanding metabolic and functional skin roles may contribute to more accurate prediction of the pharmacokinetic and toxicological effects of drugs, reduction of dermatological toxicity, and development of optimized therapeutic approaches. The aim of this review is to examine the skin as a metabolically active organ and to consider the significance of its metabolic and biochemical processes in tumor biology. A narrative review of literature available through PubMed and Google Scholar was conducted, focusing primarily on peer-reviewed studies published within the last three years, with selected older relevant publications also included. Literature was selected based on relevance and scientific quality. The reviewed literature suggests that skin metabolic activity plays a significant role in modulating the tumor microenvironment and metabolic adaptation of malignant cells, while also supporting the potential for topical application of antitumor agents**.**. This approach provides a basis for further research into their efficacy and potential clinical application.

Keywords: *skin, metabolic organ, drug biotransformation, tumor microenvironment, oncological adverse effects*

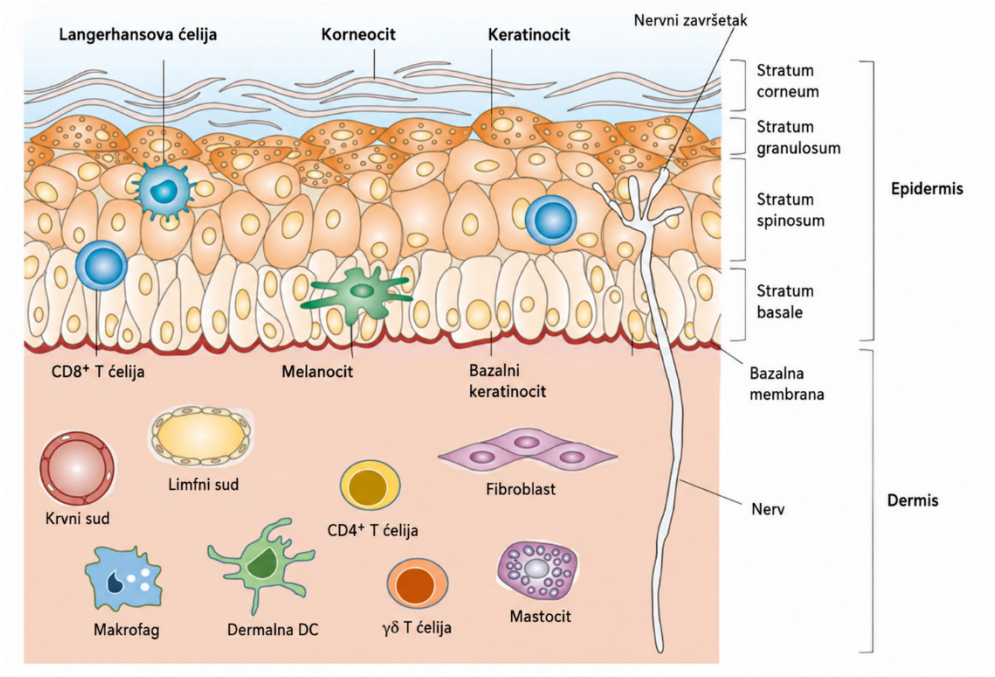
Corresponding author: mr ph. Enisa Redžić
E-mail: redzicenisa8@gmail.com

UVOD

Kao najperiferniji organ ljudskog tijela, koža ne predstavlja samo pasivnu fizičku barijeru, već dinamičnu i imunološki aktivnu posredničku strukturu između organizma i spoljašnje sredine. Pored mehaničke zaštitne funkcije, koža detektuje i obrađuje spoljašnje antigene te aktivno učestvujući u regulaciji lokalnog i sistemskog imunološkog odgovora. Putem složene mreže urođenih i stečenih imunoloških mehanizama, koža inicira efektivne odgovore na patogene mikroorganizme, čime doprinosi zaštiti organizma od infekcija. Istovremeno, održava imunološku homeostazu razvijanjem tolerancije prema fiziološkim spoljašnjim antigenima i komenzalnoj mikrobioti (Maranduca i sar., 2020). Koža također učestvuje u prepoznavanju i eliminaciji malignih ćelija. Ćelije kože, uključujući Langerhansove ćelije (LC)i dermalne dendritične ćelije (DDC), prezentiraju tumorske antigene T-limfocitima i na taj način pokreću antitumorski imunološki odgovor (Egawa i sar., 2021)

IMUNOLOŠKA FUNKCIJA KOŽE

Koža je anatomski građena od tri vrste tkiva: epidermis – vanjski slojeviti nevaskularizirani epitel, dermis – temeljno vezivo tkivo i hipodermis – potkožno tkivo koje se sastoji od masnog vezivnog tkiva (Arda i sar., 2014)



Slika 1.: *Građa kože i ćelijske komponente imunološkog sistema (Nestle i sar., 2009)*

Epidermis

Epidermis je neprestano keratinizirajući stratificirani epitel koji se sastoji od četiri glavna sloja stratum corneum (SC), stratum granulosum (SG), stratum spinosum (SS) i stratum basale (SB). Najvećim dijelom u eidermisu se nalaze ćelije koje proizvode keratin – *keratinociti,* koji su različito zastupljeni u svakom sloju (približno 30% u SB a čak do 80 % u SC). Svaki keratinocit u bazalnom

sloju prolazi proces sazrijevanja i diferencijacije te se postepeno pretvara u keratiniziranu ćeliju koja učestvuje u izgradnji čvrstog površinskog sloja epidermisa. Funkciju barijere u potpunosti osigurava SC organiziran u *engl.'brick-and-mortar'* nizove (korneociti u predstavljaju "cigle"- *brick*, okruženi intercelularnim lipidima *mortar* – „malter", stvarajući kompaktnu, funkcionalnu barijeru koja sprječava transepidermalni gubitak vode i penetraciju štetnih supstanci) (Rajkumar i sar., 2023). Ovaj proces predstavlja završnu fazu diferencijacije epidermalnih keratinocita, a ćelije dobivaju dodatnu mehaničku otpornost zahvaljujući visoko umreženoj kornificiranoj ovojnici (CE). Barijerna fukcija zavisi o transglutaminazom (TGaza) posredovanom umrežavanju strukturnih proteina i lipida tokom završnih faza diferencijacije keratinocita. Ovi enzimi stvaraju postranslacijske modifikacije stvaranjem izopeptidnih veza između proteina ili vezivanjem primarnih amina za glutaminske ostatke. Tako nastaju proteini velike molekularne mase koji su izrazito otporni na mehanička oštećenja i razgradnju. Mutacije u genima koji kodiraju strukturne komponente zaštitnog sloja (poput proteina i lipida kornificirane ovojnice), kao i enzime uključene u njihovu obradu, mogu dovesti do razvoja različitih kožnih oboljenja. U membranama epidermalnih ćelija nalaze se i endogeno proizvedene masne kiseline koje osiguravaju pravilu strukturu i funkciju epidermisa, učestvuju u diferencijaciji keratinocita i signalnim procesima tokom rasta i na taj način podržavajući imunološki odgovor kože (Tobin, 2006)

Langerhansove ćelije (LC) predstavljaju ključne imunološke ćelije koje djeluju kao antigen – prezentirajuje ćelije (*engl. antigen presenting cells - APC*) i čine oko 3 -5 % svih nuklearnih ćelija epidermisa. One su višeslojne u svom fenotiopu, ontogenezi i fukciji, pokazujući karakteristike makrofaga koji naseljavaju tkivo, dok istovremeno djeluju kao APC sa dendritičnim osobinama. LC reaguju na različite vanjske i unutrašnje podražaje, modulirajući imunološku aktivaciju ili toleranciju, te imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze kože i njenoj patofiziologiji (Zhu i sar., 2024)

U epidermisu CD8+ T ćelije imaju rezidentni fenotip tzv. **$CD8^+$ T_{RM}** (*engl. Tissue-resident memory T cell*) i ne cirkulišu sistemski. Obilježene su ekspresijom površinskih markera CD103 i CD69 što im omogućava brzu imunološku reakciju na ponovo pojavljivanje antigena i dugotrajnu lokalnu prisutnost. Pružaju lokalnu zaštitu protiv virusnih infekcija (Herpes simplex virusa), tumorskih ćelija (melanom) ili drugih patogena koji dolaze u kontakt sa kožom (Emmanuel i sar., 2021)

Dermis

Neposredno ispod slojevitog epidermisa nalazi se dermis koji se može podijeliti na papilarni i retikularni sloj. Iako većeg volumena, dermis sadrži znatno manji broj ćelija za razliku od epidermisa, a umjesto toga veći dio njegove mase čini vlaknasti amorfni vanćelijski matriks (*engl. extracellular matrix* - ECM) (Tobin, 2006). Najvažnija vrsta ćelija u dermisu su fibroblasti koji imaju višestruku ulogu. Sintetiziraju i održavaju vanćelijski matriks, izlučuju citokine (inteleukini, faktor tumorske nekroze - *engl. Tumor necrosis factor* - TNF) i faktore rasta (vaskularni endotelni faktor rasta - *engl. Vascular endothelial growth factor* - VEGF, transformirajući faktor rasta - *engl. Transforming growth factor* - TGF), stupaju u interakciju sa drugim vrstama ćelija i učestvuju u remodeliranju tkiva, zacjeljivanju rana, fibrozi i patološkim procesima poput karcinogeneze (Boraldi i sar., 2024)

Makrofagi (M) su specijalizirane fagocitne ćelije urođenog imunog sistema koji učestvuju u imunološkom nadzoru i metaboličkim procesima. Dva glavna fukncionalna podtipa makrofaga su: M1 (proinflamatorni) – imunostimulatorna, antikancerogena i antiangiogena svojstva; i M2 (reparativni)

– patološki mogu poticati rast tumora i angiogenezu. Zajedno sa mastocitima mogu izazvati alergijske reakcije izlučivanjem bioaktivnih medijatora poput histamina (Liu i sar., 2024).

Dermalne dendritične ćelije su strateški smještene u dermisu, koje povezuju urođeni i adaptivni imunitet hvatajući antigene i proizvodeći citokine i prezentuju antigen CD4+ ćelijama (Afrashteh Nour i sar., 2025).

Koža također posjeduje niz enzima uključenih u biotransformaciju lijekova i drugih ksenobiotika, čime predstavlja važan element lokalnog metaboličkog sistema i dodatnu zaštitnu barijeru organizma. Enzimi biotransformacije u koži mogu se podijeliti na enzime faze I i faze II. U fazi I najznačajniju ulogu imaju enzimi citohroma P450 (CYP), koji kataliziraju oksidacijske reakcije poput hidroksilacije, epoksidacije i dealkilacije, zatim flavin-monooksigenaze (FMO) i esteraze koje učestvuju u hidrolizi različitih lijekova i prolijekova. Enzimi faze II, među kojima su glutation-S-transferaze (GST), UDP-glukuronoziltransferaze (UGT), sulfotransferaze (SULT) i N-acetiltransferaze (NAT), kataliziraju reakcije konjugacije kojima se metaboliti nastali u fazi I lakše elimišu. Iako je aktivnost ovih enzima u koži uglavnom niža nego u jetri, njihova prisutnost omogućava lokalni metabolizam i može uticati na aktivnost, bioraspoloživost i potencijalnu toksičnost topikalno primijenjenih lijekova (Kazem i sar., 2019) (Oesch i sar., 2014).

Angiogeneza

Fiziološka dioba vaskularnih endotelnih ćelija i angiogeneza izraženije su tokom embrionalnog razvoja, prilikom zacjeljivanja rana, u endometriju tokom menstrualnog ciklusa i tokom placentarnog razvoja. Inače, vaskularne endotelne stanice jako rijetko se dijele, čak manje od jednom u deset godina, zbog čega su neoplazme ograničene veličinom (~ 1,0 mm) dok ne uspostave vaskularizaciju. Rast tumora i drugih i drugih tkiva podstiče se angiogenezom, koja uključuje proliferaciju endotelnih ćelija i njihovu integraciju u nove kapilare. Angiogeneza djelom proizlazi iz povećane proizvodnje vaskularnih endotelnih faktora rasta. VEGF porodica sastoji se od VEGF A/B/C/D i faktora rasta posteljice (*engl. Placental Growth Factor* - PIGF) a porodica receptora VEGF sastoji se od tri protein-kinaze VEGFR1/2/3 i dva neproteinska kinazna receptora neuropilin 1/2. Semaforini 3A-F/4A-G/5 A/B/6A-G/7 A su regulatorni ligandi koji stupaju u interakciju sa svojim neuropilinskim i pleksinskim receptorima i reguliraju angiogenezu. Angiopoietin 1/2/4 stupaju u interakciju sa svojim Tie1/2 receptorom protein-tirozin kinazama kako bi modulirali vaskulogenezu i angiogenezu. Efrinski ligandi i efrinski receptori, faktorom rasta dobiveni trombociti (*engl*. *Platelet Derived Growth Factor* - PDGF), fibroblastni faktori rasta (*engl. Fibroblast Growth Factor* - FGF) također su faktori koji utiču na angiogenezu. Zbog važnosti angiogeneze u rastu i progresiji tumora, inhibicija angiogene signalizacije predstavlja atraktivnu i važnu terapijsku strategiju u liječenje karcinoma (Roskoski, 2025).

MELANOM

Maligni melanom (MM) je maligni tumor koji nastaje mutacijama u melanocitima kože i sluznicama. MM je jedan od najagresivnijih metastatskih karcinoma i može se proširiti sa relativno malog primarnog tumora na razne organe uključujući pluća, jetru, mozak, limfne čvorove i kosti, a stopa preživljavanja za metastatski MM od pet godina iznosi samo 10%. Napredovanje od benignih melanocitnih nevusa do

malignog melanoma i metastaza uključuje međudjelovanje genetskih faktora i oštećenja uzrokovanih UV zračenjem. Melanocitni nevusi, obično benigni, mogu evoluirati u melanom putem mutacija, prvenstveno BRAFV600E (specifična mutacija gena *BRAF*, pri kojoj dolazi do zamjene valina glutaminskom kiselinom na poziciji 600) u običnim nevusima kao i različitih mutacija uključenih u mitogenom aktivirani protein-kinazni put (engl. *mitogen-activated protein kinase pathway*, MAPK), TERT (reverzna transkriptaza telomeraze) promotoru i CDKN2A (inhibitor ciklin-zavisne kinaze 2A) u displastičnim nevusima (Kim HJ i sar., 2024). Kod melanoma, prezentacija antigena od strane DDC događa se i u sekundarnim limfoidnim organima, poput limfnih čvorova, kao i unutar tercijarnih limfoidnih struktura (TLS) koje nastaju u tumorskom mikrookruženju (TME) (Afrashteh Nour i sar., 2025)

Tablica 1.: *Ključne genetske mutacije kod nastanka melanoma*

BRAF mutacije	Više od 50% melanoma. Povezano s UV zračenjem. V600E mutacija aktivira MAPK/ERK signalni put (pokretač prolifracije i preživljavanja ćelija u melanomu)
NRAS mutacije	15–20% melanoma. Aktivira MAPK put; obično se ne javlja zajedno s BRAF mutacijama
GNAQ/GNA11 mutacije	Česte u uvealnom melanomu. Niži broj mutacija tumora i manji broj UV uzrokovanih mutacija
c-KIT mutacije	Pronađene u melanomima na sluznicama, akralnim dijelovima i koži oštećenoj hroničnoj izloženosti suncu

Skraćenice: NRAS = protoonkogen koji kodira signalni protein RAS porodice; GNAQ/GNA11 = geni koji kodiraju α-podjedinice G-proteina uključenih u ćelijsku signalizaciju; c-KIT = KIT proto-onkogen, receptor tirozin-kinaza.

MAPK/ERK (kinaza regulisana ekstracelularnim signalom) je centralni put za razvoj melanoma, a promjene u njegovoj signalizaciji mogu pokrenuti kancerogenezu. Ovaj put ključan je za regulaciju ćelijske proliferacije (Kim HJ i sar., 2024)

DERMATOLOŠKE MANIFESTACIJE IMUNOLOŠKE I CILJANE ONKOLOŠKE TERAPIJE

Koža je organ sa brzom proliferacijom ćelija i veoma je bogata faktorima rasta i to je čini jako osjetljivom na molekulske terapije. Ciljane terapije inhibiraju signalne puteve u fiziološkim i malignim ćelijama, a epidermalne i dermalne homeostatske funkcije su posebno pogođene. Razvoj ciljanih terapija rapidno napreduje i došlo je do revolucionarnih rezultata za nekoliko vrsta tumora, međutim mehanizmi djelovanja putem kojih ovi lijekovi postižu svoje terapijske efekte također su doveli do pojave širokog spektra nuspojava, od kojih je veliki broj upravo dermatološke prirode (Huynh Dagher i sar., 2021)

Tablica 2.: *Dermatološke nuspojave izazvane ciljanim terapijama (Huynh Dagher i sar., 2021)*

Ciljana terapija / Nuspojava	EGFRi	C-kit inhibitori BCR–ABLi	Agensi za angiogenezu	FGFRi	BRAFI	MEKi	mTORi PI3Ki	HHi	JAKi	PARPi
Papulopustularna erupcija	✓					✓				

Egzantema (nespecifični osip)		✓			✓	✓				
Proliferacija keratinocita Erupcija Benigne i maligne neoplazme		✓	✓		✓ ✓		✓		✓	
Reakcija kože ruka–stopalo			✓	✓	✓					
Promjene kose (alopecija, trihomegalija, hirzutizam, uvijanje)	✓		✓	✓						
Promjene na noktima i parokhije piogenog granuloma Oniholiza	✓			✓		✓				
Kseroza/pukotine	✓			✓		✓				
Oralni mukozitis Stomatitis Disgeuzija Kserozomija	✓			✓			✓	✓		
Hipopigmentacija		✓	✓							
Fotosenzitivna reakcija	✓				✓					✓
Panniculitis					✓					
Promjene melanocitnih lezija					✓					

Skraćenice: EGFRi = inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta; BCR–ABLi = gen klasterske regije breakpointa – Abelsonov proto-onkogen; FGFRi = inhibitori receptora fibroblastnog faktora rasta; MEKi = mitogenom aktivirani inhibitori ekstracelularnih kinaza; mTORi = meta inhibitora rapamicina kod sisavaca; PI3Ki = inhibitori fosfatidilinozitol-3-kinaze; *HHi = inhibitori Hedgehog signalnog puta, JAKi = Janus kinaza inhibitori; PARPi = inhibitori poli-ADP ribozne polimeraze*

Cilj liječenja u ovoj fazi je spriječiti smanjenje doze ili prekid terapije. Liječenje je fokusirano na smanjenje upale kože, infekcija i narušavanja kožne barijere poput kseroza. Zbog toga bi ljekari i farmaceuti trebali edukovati pacijente o preventivnim mjerama, poput izbjegavanja alkoholnih losiona i iritanasa, korištenja blagih sredstava za čišćenje, redovne upotrebe emolijenasa i hidratantnih krema, mjere zaštite od sunca i poboljšati nutritivni sastav ishrane (Lacouture i sar., 2021; Huynh Dagher i sar., 2021)

Imunoterapija je bazirana na mehanizmima koji inhibiraju imunološko izbegavanje tumora i na taj način omogućavaju imunološkom sistemu da prepozna i selektivno napadne tumorske ćelije. Ovakve terapije aktiviraju endogene imunološke odgovore, koji mogu dovesti do značajnog smanjenja ili

eliminacije tumorskih masa. Imunoterapija kroz različite oblike liječenja koristi monoklonska antitijela, različite modulatore imunološkog sistema, vakcine, adoptivnu imunoterapiju i terapiju kimernim antigenskim receptorima (CAR)-T ćelijama. Prethodna istraživanja dokazala su da se dermatološke nuspojave manifestuju kod gotovo polovine pacijenata oboljelih od karcinoma koji su bili podvrgnuti imunoterapiji. Spektar dermatoloških toksičnosti kreće se od blagih, samoograničavajućih reakcija do teških, po život opasnih stanja, uključujući makulopapularni osip, svrbež, depigmentaciju sličnu vitiligu, psorijazoidnu erupciju, lihenoidnu erupciju, bule, fotosenzitivnost, gubitak kose, promjene noktiju, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Vaez-Gharamaleki i sar., 2025)

IZAZOVI TOPIKALNIH FORMULACIJA U ONKOLOGIJI

Karcinom kože sa svim svojim varijacijama je najčešći tip karcinoma u svijetu. U slučajevima kada se sistemsko liječenje može izbjeći, lokalna primjena antineoplastika je atraktivan izbor terapije. Međutim penetracija ovih lijekova kroz kožu dosta je otežana, prvenstveno zbog hemijskih svojstava lijekova (topivost, jonizacija, molekulska masa) i barijerne funkcije SC. Optimizacija topikalnih terapija je sve više predmet istraživanja upravo zbog jednostavnije primjene i ograničenja sistemskih nuspojava. Uzimajući u obzir sve prepreke i faktore uključene u upravljanje transportom antineoplastičnih lijekova kroz kožu, najvažniji izazov terapije je poboljšanje apsorpcije, odnosno prolazak aktivne ljekovite supstance kroz dublje slojeve kože, unutar kancerogenih stanica. Jedna od tehnika za povećanje penetracije je korištenje "pojačivača penetracije". poput etanola, azona, masnih alkohola, glikola i dimetilsulfoksida (DMSO). Oni uglavnom narušavaju lipidni dvosloj kože, interagirajući s međućelijskim proteinima. Voda također posjeduje osobine pojačivača, jer je difuzija lijeka veća kroz hidratiziranu kožu, pa je zbog toga okluzija nužna za poboljšanu terapiju (Slavkova i sar., 2023)

Nanoformulacije su lijekovi ili terapijski sistemi koji mogu riješiti problem topivosti aktivne farmaceutske supstance i na taj način omogućavaju kontrolisano otpuštanje lijekova i mogućnosti isporuke većih molekula ili hidrofilnih spojeva. Međutim, direktna primjena nanočestica može biti ograničena zbog nestabilnosti i kratkog vremena zadržavanja. Poboljšanje terapijske učinkovitosti uz smanjenje nuspojava moguće je ciljanom isporukom aktivne supstance ćelijama raka. Ciljanje može biti pasivno ili aktivno: Pasivno ciljanje koristi pojačanu permeaciju i efekat zadržavanja (*engl. Enhanced Permeability and Retention Effect - EPR*). Tumorske ćelije pokazuju pretjeranu angiogenezu, što stvara velike praznine u krvnim sudovima. Uz slabiju limfnu drenažu, nanočestice veličine 20–200 nm prodiru i zadržavaju se u tumoru. Aktivno ciljanje podrazumijeva funkcionalizaciju liganda na površini nanočestica, koji se veže za receptore ili proteine prekomjerno izražene na kancerogenim stanicama, što omogućava endocitozu i unutarćelijsku dostavu. Primjeri mogućih ciljanih receptora u karcinomima kože uključuju: folni receptor α, transferinski receptor 1 (TfR1), površinske markere CD44 i druge proteine (Yu i sar., 2025)

Prolijekovi su biološki inertne molekule koji svoj terapijski učinak ostvaruju nakon enzimske aktivacije. U onkologiji su prolijekovi istraživani radi poboljšanja biološke aktivnosti, poboljšanju efikasnosti i minimiziranja sistemske toksičnosti hemoterapijskih sredstava. Prolijekovi aktivirani enzimima jedinstvenim za mikrookruženje tumora mogu značajno povećati ciljanu isporuku hemoterapijskih lijekova.

Tablica 3.: *Prolijekovi za lokalno liječenje kožnih ili prekanceroznih lezija. (Ivanova, 2025)*

Lijek	Prolijek(ovi)	Terapijski efekat
Temozolomid	Temozolomid heksil ester	Melanom (in vitro i in vivo studije na životinjama)
Proto-Porfirin IX	5-aminolevulinska kiselina; Metil-5-aminolevulinat; Butil-5-aminolevulinat; Heksil-5-aminolevulinat	U fotodinamičkoj terapiji (PDT), Aktinična keratoza (AK), Bazocelularni karcinom (BCC)
5-Fluorouracil (5-FU)	1-Alkilaminokarbamil 5-FU; N-aciloksimetil derivati 5-FU	AK BCC Planocelularni karcinom (SCC)
Nikotinska kiselina	Tetradecil nikotinat	Prevencija raka kože
Imiquimod	Imiquimod-oleinska kiselina	AK BCC SCC Melanom

5-Fluorouracil (5-FU)

Jedan od najstarijih antikancerogenih lijekova širokog spektra, smatra se zlatnim standardom API-ja u lokalnoj hemoterapiji kožnih preneoplastičnih lezija i karcinoma. Topikalni 5-FU proizvodi kreću se u aktivnim koncentracijama od 0,5% do 5% i službeno su odobreni za liječenje AK i površinskog BCC-a. Međutim, brojne studije pokazale su efikasnost 5-FU i protiv drugih vrsta raka kože, uključujući SCC i melanom. 5-FU je antimetabolit koji ometa sintezu timidina i replikaciju DNA. 5-FU je BCS (Biopharmaceutics Classification System) lijek klase III, a ključni nedostaci konvencionalne topikalne terapije proizlaze iz ograničene penetracije kroz kožne slojeve (Ivanova, 2025). Nakon lokalne primjene, otprilike 6% doze apsorbira se u sistemskoj cirkulaciji. Fluorouracil slabo prodire u normalne ćelije kože, koje su manje osjetljive na fluorouracil od ćelija koje brzo proliferuju. Profil sistemskih nuspojava lokalno primijenjenog fluorouracila minimalan je zbog ograničene apsorpcije. Najčešća nuspojava lokalne primjene fluorouracila je lokalizirana iritacija kože, što dovodi do ulkusa i predisponira pacijente za infekciju. Ostali neželjeni efekti topikalne fluorouracil terapije uključuju svrbež, bol, eritem, krastanje, eschar i ekcematozne reakcije na koži. (Casale, 2025)

Imiquimod (IMQ)

IMQ je lokalno aktivan imunomodulator, naročito efikasan protiv površinskog BCC-a. Imiquimod formulacije za kožnu upotrebu također su indicirane za liječenje AK i genitalnih bradavica (Jadhav i sar., 2024). Primarni mehanizam djelovanja IMQ-a temelji se na interakciji s Toll-like receptorima 7 i 8, prema kojima djeluje kao agonist. Na taj način stimuliše upalni odgovor imunoloških ćelija (npr. neutrofila, makrofaga, dendritičnih ćelija) i inducira apoptozu u tumorskim ćelijama. Zbog svoje

lipofilne prirode i nedovoljne topivosti u vodi, penetracija API-a je jako ograničena kod nodularnih i invazivnih tumora kože (Ivanova, 2025).

Diklofenak

Diklofenak, nesteroidni antiinflamatorni lijek, konvencionalno se koristi kao analgetik i antiinflamatorik kod mišićno-koštanih oboljenja. Kao inhibitor ciklooksigenaze 2 (COX-2), API blokira sintezu prostaglandina E2 (PGE2), što pojašnjava dokazane farmakološke efekte lokalne terapije diklofenakom u liječenju prekenceroznih lezija i tumora na koži karakteriziranih prekomjernom ekspresijom enzima COX-2 i povišenim vrijednostima PGE2. Antitumorski efekti lijeka također su dokazani podacima koji pokazuju aktivaciju mitohondrijskih apoptoznih puteva modulacijom ekspresije BCL-2 (*engl. B-cell lymphoma 2*) proteina. Do sada je dokazano da lokalna primjena diklofenaka 3% sprječava napredovanje AK u SCC i smanjuje opterećenje tumora u lezijama SCC-a i površinskim BCC (Ivanova, 2025).

Iako konvencionalni lijekovi poput 5-FU, IMQ i diklofenaka do sada služe kao klinički standardi, njihova ograničenja (npr. penetracija kože, hemijska stabilnost, lokalna podnošljivost itd.) naglašavaju potrebu za inovativnijim pristupima terapije. Različiti nanotehnološki pristupi omogućavaju bolju penetraciju i permeaciju, poboljšanu stabilnost lijekova, ciljanu isporuku i smanjenu sistemsku izloženost. Brojne i varijabilne nanoformulacije za ciljanu isporuku, uključujući vezikularne sisteme, sentinelne limfne čvorove (SLN), nanostruktuirane lipidne nosače (NLC), polimerne, hibridne i neorganske nano-nosače, pokazale su obećavajuće pretkliničke i kliničke inovacije u liječenju AK, SCC, BCC i melanoma. Svakako izazovi poput sigurnosne validacije, industrijske proizvodnje i dozvole za stavljanje u promet i dalje postoje. Kao i u drugim terapijskim oblastima, klinička implementacija laboratorijskih nalaza zahtijeva čvrsto utemeljenu naučnu osnovu i rigorozna kontrolisana klinička ispitivanja kako bi se potvrdili sigurnosni i terapijski efekti (Ivanova, 2025).

TRANSLACIJSKA ISTRAŽIVANJA I TERAPIJSKI NAPREDAK

Kombinacija ciljane terapije i imunoterapije

Trenutni istraživački napori usmjereni su na integraciju BRAF i MEK inhibitora, vrsta ciljanih terapija, sa imunoterapijskim sredstvima. Razlog ove strategije je kombinovanje direktnog djelovanja ciljane terapije, koja se bavi specifičnim genetskim mutacijama u ćelijama, sa širokim djelovanjem imunoterapije za jačanje sposobnosti imunološkog sistema u borbi protiv raka. Cilj je potencijalno povećati efikasnost liječenja i prevenirati terapijsku rezistenciju. Jedan primjer takvog istraživanja je kliničko ispitivanje koje istražuje kombinaciju dabrafeniba (BRAF inhibitor) i trametiniba (MEK inhibitor) s pembrolizumabom, anti-PD-1 terapijom (Ferrucci i sar., 2020). Dodatno, ispitivanje SECOMBIT koje proučava sekvencijalnu primjenu ciljane terapije i imunoterapije kod metastatskog melanoma s BRAF V600E/K mutacijom, pokazalo je da sekvencijalna imunoterapija (nivolumab plus ipilimumab) i ciljana terapija (encorafenib plus binimetinib) pružaju klinički značajne koristi u preživljavanju kod pacijenata s melanomom s BRAF-mutacijom (Ascierto i sar., 2023).

Neoantigenske vakcine

Personalizirane neoantigenske vakcine prilagođene su svakom apcijentu pojedinačno i ciljaju jedinstvene tumor-specifične antigene koji nastaju mutacijama. Klinička ispitivanja neoantigenskih vakcina u melanomu pokazala su da su sigurna i sposobna izazvati specifične imunološke odgovore protiv ovih jedinstvenih tumorskih antigena. Ove vakcine se personaliziraju na osnovu jedinstvenih tumorskih mutacija, identifikovanih primjenom naprednih tehnologija sekvenciranja, čime se omogućava precizno usmjeravanje imunog odgovora protiv tumorskih ćelija. Trenutna klinička ispitivanja testiraju različite platforme vakcina, uključujući dendritične ćelije, virusne vektore, RNA i peptide. Cilj je procijeniti kliničku efikasnost ovih vakcina, posebno u kombinaciji s drugim imunoterapijama poput inhibitora imunoloških kontrolnih tačaka (ICI) (Carreno i sar., 2015).

Nanotehnologija

Značaj nanotehnološkog pristupa nije samo u liječenju karcinoma, već i na područjima poput dijagnostike, genske terapije, stvaranja biomarkera, ciljane terapije i vizualizacije tumora. Biološka svojstva nanočestica omogućavaju im precizno ciljanje ćelija raka uz minimiziranje djelovanja na zdrava tkiva. U hemoterapiji, nanočestice se istraživaju zbog svog potencijala da direktno dostave hemoterapijske agense ćelijama melanoma. Ova metoda smanjuje sistemsku toksičnost i degradaciju lijekova. Konkretno, karbonske nanocijevi korištene su za direktnu isporuku doksorubicina, hemoterapijskog sredstva, ćelijama melanoma Ovaj pristup pokazao je impresivne rezultate, pri čemu karbonske nanocijevi napunjene doksorubicinom povećavaju smrt ćelija za 90% induciranjem umjerenog zastoja faze G2-M (17,7 ± 1,1%) i značajnim smanjenjem veličine tumora kod miševa s melanomom B16–F10 (Chaudhuri i sar., 2010; Kim HJ i sar., 2024) U imunoterapiji, nanovakcine poput DGBA-OVA-CpG (guanidinobenzojeva kiselina-ovalbumin-citozin-guanin dinukleotidi) nanovakcine pokazale su potencijal za povećanje stvaranja citotoksičnih T-limfocita i smanjenje rasta melanoma u kombinaciji s inhibitorima kontrolnih tačaka (Xu i sar., 2019). U jednoj studiji razvijen je gel na bazi nanoemulzije s imikvimodom (IMQ-NBG) sa upola manjom koncentracijom IMQ-a (2,5 %) u odnosu na komercijalnu kremu (5%), uz inkorporaciju Carbopol Ultrez 10NF, što je omogućilo odgovarajuće oticanje gela pri niskom pH. Formulacija je pokazala poboljšano in vitro otpuštanje lijeka, veću citotoksičnost u odnosu na Imiquad kremu te izostanak kožne iritacije. In vivo studije su potvrdile su značajno smanjenje veličine, mase i volumena tumora, dok stabilnost formulacije na 25–30 °C ukazuje na dobru fizičku stabilnost (Jadhav i sar., 2024).

ZAKLJUČAK

Na osnovu šire kliničke i naučne perspektive, koža nije samo pasivna barijera, već dinamički organ čije funkcionalne i metaboličke sposobnosti oblikuju lokalni i sistemski odgovor na antineoplastične terapije. Njena uloga u imunološkoj regulaciji, u kombinaciji sa kapacitetom za biotransformaciju lijekova, čini je ključnim medijatorom u nastanku dermatoloških nuspojava i važnim indikatorom terapijskog odgovora. Ovakav konceptualni okvir omogućava razvoj ciljanih terapijskih sistema, uključujući kombinovane terapije, vakcine i nanotehnološke sisteme, koji omogućavaju selektivnost terapijskog djelovanja uz smanjenje sistemske toksičnosti. Razumijevanje kože kao funkcionalno aktivnog biološkog sistema u onkološkom procesu predstavlja teorijsku osnovu za razvoj inovativnih terapijskih strategija i naglašava njen potencijal u personaliziranom liječenju pacijenata.

LITERATURA

1. Afrashteh Nour M, Rajabivahid M, Seyed Mehdi MS, Tahmasebi S, Nasirzadeh Dashtgol S, Dehghani-Ghorbi M, Ghorbani Vanan A, Ghorbaninezhad F (2025). A new era in melanoma immunotherapy: focus on DCs metabolic reprogramming. Cancer Cell Int. 25:149. doi:10.1186/s12935-025-03781-3
2. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y, (2014) Basic histological structure and functions of facial skin. Clin Dermatol. 32(1):3–13. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.021
3. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, Arance A, Guida M, Maiello E, Gogas H i sar. (2023) Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. J. Clin. Oncol. Jan 10 41(2):212-221. doi: 10.1200/JCO.21.02961
4. Boraldi F, Lofaro FD, Bonacorsi S, Mazzilli A, Garcia-Fernandez M, Quaglino D (2024) The role of fibroblasts in skin homeostasis and repair. Biomedicines. Jul 17;12(7):1586. doi:10.3390/biomedicines12071586.
5. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, Kaabinejadian S, Hundal J, Petti AA, Ly A, Lie WR, Hildebrand WH, Mardis ER i sar. (2015) Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. Science, Maj 15, 348(6236):803-8. doi: 10.1126/science.aaa3828.
6. Casale J, Patel P. (2025) Fluorouracil. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID:31747215. ID police: NBK549808
7. Chaudhuri P, Soni S, Sengupta S (2010) Single-walled carbon nanotube-conjugated chemotherapy exhibits increased therapeutic index in melanoma. Nanotechnology. 21, 025102
8. Egawa G, Kabashima K (2021) Skin Immunity: A new player in the dermis. eLife. 10:e68979. doi:10.7554/eLife.68979.
9. Emmanuel T, Mistegård J, Bregnhøj A, Johansen C, Iversen L (2021) Tissue-Resident Memory T Cells in Skin Diseases: A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci. 22(16), 9004; doi.10.3390/ijms22169004
10. Ferrucci, P.F, Di Giacomo A.M, Del Vecchio M. Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, Queirolo P, Long GV, Stephens R, Svane IM. I sar, KEYNOTE-022 part 3 (2020) A randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J. Immunother. Cancer. Dec 8(2):e001806. doi: 10.1136/jitc-2020-001806
11. Huynh Dagher S, Blom A, Chabanol H, Funck-Brentano E. (2021) Cutaneous toxicities from targeted therapies used in oncology: Literature review of clinical presentation and management. Int J Womens Dermatol. 7(5):615–624. doi:10.1016/j.ijwd.2021.09.009.
12. Ivanova N (2025) Local chemotherapy of skin pre-neoplastic lesions and malignancies from the perspective of current pharmaceutics. Pharmaceutics. 17(8):1009. doi:10.3390/pharmaceutics17081009
13. Jadhav ST, Salunkhe VR, Bhinge SD, Honmane SM, Jadhav AS (2024) Development and evaluation of imiquimod-loaded nanoemulsion-based gel for the treatment of skin cancer. Future J Pharm Sci. 10:93. doi:10.1186/s43094-024-00660-y.
14. Kazem S, Linssen EC, Gibbs S. (2019) Skin metabolism phase I and phase II enzymes in native and reconstructed human skin: a short review. Drug Discov Today. 24(9):1899-1910. doi:10.1016/j.drudis.2019.06.002.
15. Kim HJ, Kim YH (2024) Molecular Frontiers in Melanoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Advances. Int. J. Mol. Sci. 25(5), 2984; https://doi.org/10.3390/ijms25052984

16. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, Jahn F, Jordan K; (2021) Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. Feb;32(2):157-170. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.005.
17. Liu SH, Zhang J, Zuo Y-G (2024) Macrophages in inflammatory skin diseases and skin tumors. Front Immunol. Dec 5;15:1430825. doi: 10.3389/fimmu.2024.1430825
18. Lu X, Zhu Y, Qin T, Shen Y. (2024) The role of immune metabolism in skin cancers: implications for pathogenesis and therapy. Transl Cancer Res. Jul 31;13(7): 3898-3903 doi:10.21037/tcr-24-695. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39145080
19. Maranduca MA, Hurjui LL, Branisteanu DC, Serban DN, Branisteanu DE, Dima N, Serban IL (2020) Skin - a vast organ with immunological function (Review). Exp Ther Med. 20(1):18–23. doi:10.3892/etm.2020.8619.
20. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. (2009) Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. 9(10):679-691. doi:10.1038/nri2622.
21. Oesch F, Fabian E, Guth K, Landsiedel R. (2014) Xenobiotic-metabolizing enzymes in the skin of rat, mouse, pig, guinea pig, man, and in human skin models. Arch Toxicol. 88(12):2135-2190. doi:10.1007/s00204-014-1382-8.
22. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM (2008) The skin: an indispensable barrier. Exp Dermatol. 17(12):1063–1072. doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x. PMID:19043850.
23. Rajkumar J, Chandan N, Lio P, Shi V. (2023) The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair. Skin Pharmacol Physiol. 36(4):174–185. doi:10.1159/000534136.
24. Roskoski R Jr (2025)Vascular endothelial cells and angiogenesis. Pharmacol Res. Nov:221:107983. doi:10.1016/j.phrs.2025.107983
25. Slavkova M, Tzankov B, Popova T, Voycheva C (2023) Gel formulations for topical treatment of skin cancer: A Review. Gels. 9(5):352. doi:10.3390/gels9050352.
26. Tobin DJ. (2006) Biochemistry of human skin — our brain on the outside. Chem Soc Rev. 35(1):52–67. doi:10.1039/B505793K
27. Xu J, Wang H, Xu L, Chao Y, Wang C, Han X, Dong Z, Chang H, Peng R, Cheng Y i sar. (2019) Nanovaccine based on a protein-delivering dendrimer for effective antigen cross-presentation and cancer immunotherapy. Biomaterials 207, 1–9.
28. Vaez-Gharamaleki Y, Akbarzadeh MA, Jadidi-Niaragh F, Mahmoodpoor A, Sanaie S, Hosseini M-S (2025) Dermatologic toxicities related to cancer immunotherapy. Toxicol Rep. 14:102021. doi:10.1016/j.toxrep.2025.102021..
29. Yu HP, Hsu CY, Fang JY, Lin ZC (2025) Nanotechnology in Skin Cancer Therapy: Recent Progress in Targeted Delivery. Kaohsiung J Med Sci. 42(1): e70130. doi:10.1002/kjm2.70130
30. Zhu R, Yao X, Li W. (2024) Langerhans cells and skin immune diseases. Eur J Immunol. 54(10):e2250280. doi:10.1002/eji.202250280.

BIOMARKERI OKSIDATIVNOG STRESA U ONKOLOGIJI I TERAPIJSKI POTENCIJAL APITOKSINA

Merjem Pustahija[1], Esmeralda Dautović[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Ovaj pregledni rad ispituje ulogu biomarkera oksidativnog stresa u onkologiji i procjenjuje terapijski potencijal prirodnih bioaktivnih spojeva, s posebnim naglaskom na apitoksin i njegove primarne sastojke (fosfolipaza A2, melitin i apamin). Rad ima za cilj predstaviti najznačajnije biomarkere oštećenja tkiva koji su relevantni za onkološku dijagnostiku i terapijsko praćenje, sistematizirati trenutno razumijevanje mehanizama oksidativnog stresa u biologiji tumora, te ispitati farmaceutski aspekt primjene pčelinjeg otrova kao adjuvansa ili ciljanog terapijskog sredstva. Rad se temelji na analizi naučnih publikacija objavljenih u posljednjih deset godina, uključujući radove o stvaranju nanoformulacija apitoksina, kliničke preglede i eksperimentalna *in vitro* i *in vivo* istraživanja. Istraživanja oksidativnog stresa u mikrookruženju tumora, tehnike identifikacije biomarkera poput 8-OHdG i izoprostana, te studije o citotoksičnim, pro-apoptotskim i redoks modulatornim efektima melitina i drugih komponenti pčelinjeg otrova, sve su uključene u literaturu. Pregled dostupnih studija pokazao je da su biomarkeri oksidativnog stresa važni prediktori rasta tumora, odgovora na liječenje i remodeliranja mikrookoline tumora. Istraživanja su pokazala da apitoksin i njegovi derivati uzrokuju apoptozu tumorskih ćelija, mijenjaju signalne puteve povezane sa oksidativnim stresom i čine tumorske ćelije podložnijim tradicionalnom liječenju. Dodatno, otkriveno je da upotreba nano-nosača značajno poboljšava sigurnosni profil i selektivnost ovih spojeva.

Ključne riječi: *biomarkeri oksidativnog stresa, onkologija, apitoksin, melitin, nanoformulacije*

Autor za korespondenciju: Merjem Pustahija
E-mail: merjempustahija123@gmail.com

BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN ONCOLOGY AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF APITOXIN

Merjem Pustahija[1] Esmeralda Dautović[1]

[1]Faculty of Pharmacy, Univeristy of Tuzla,Urfeta Vejzagića, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review article

ABSTRACT

This review examines the role of oxidative stress biomarkers in oncology and evaluates the therapeutic potential of natural bioactive compounds, with special emphasis on apitoxin and its main components (phospholipase A2, melittin, and apamin). The aim of this paper is to present the most significant biomarkers of tissue damage relevant to oncological diagnostics and therapeutic monitoring, to systematize the current understanding of oxidative stress mechanisms in tumor biology, and to explore the pharmaceutical aspects of bee venom application as an adjuvant or targeted therapeutic agent. The review is based on the analysis of scientific publications published within the last ten years, including studies on apitoxin nanoformulations, clinical reviews, and experimental in vitro and in vivo investigations. Research on oxidative stress in the tumor microenvironment, biomarker identification techniques such as 8-OHdG and isoprostanes, as well as studies investigating the cytotoxic, pro-apoptotic, and redox-modulating effects of melittin and other bee venom components, were included in the literature analysis. The available evidence indicates that oxidative stress biomarkers are important predictors of tumor growth, treatment response, and tumor microenvironment remodeling. Studies have shown that apitoxin and its derivatives induce apoptosis in tumor cells, modulate signaling pathways associated with oxidative stress, and increase tumor cell sensitivity to conventional therapies. Furthermore, the use of nanocarriers has been shown to significantly improve the safety profile and selectivity of these compounds.

Keywords: *oxidative stress biomarkers, oncology, apitoxin, melittin, nanoformulations*

Corresponding author: Merjem Pustahija
E-mail: merjempustahija123@gmail.com

UVOD

Jedan od glavnih patofizioloških mehanizama koji stoje iza razvoja i toka malignih bolesti je oksidativni stres. Oštećenje lipida, proteina i DNK nastaje zbog neravnoteže između antioksidativnih sistema tijela i proizvodnje reaktivnih kisikovih supstanci. Ova neravnoteža podstiče mutagene promjene, proliferaciju tumorskih ćelija i preoblikovanje mikrookoline tumora (Liang i sar., 2025; Lee i sar., 2025). Dijagnostička i prognostička vrijednost biomarkera oksidativnog stresa istaknuta je njihovom sve većom upotrebom u savremenoj onkologiji kao pokazatelja napredovanja bolesti, odgovora na liječenje i prognoze. Sa druge strane sve je veći interes za prirodne bioaktivne spojeve kao moguće adjuvanse ili ciljane terapijske agense u liječenju kancerogenih bolesti. Pčelinji otrov poznat i kao apitoksin, složena je biološki aktivna smjesa različitih molekula uključujući amine, enzime, peptide i druge bioaktivne komponente. Melitin, apamin i fosfolipaza A2 često se ističu kao najviše proučavane komponente u znanstvenoj literaturi, ali nisu jedine komponente apitoksina, niti su sve jednako odgovorne za moguće biološke i antitumorske učinke. Iz biokemijske perspektive, apitoksin se sastoji od nekoliko molekularnih skupina. Melitin, apamin i adolapin ističu se među peptidima zbog svojih raznolikih farmakoloških svojstava, koja uključuju citotoksične, imunomodulatorne i protuupalne učinke. Osim peptida, apitoksin također sadrži enzime poput hijaluronidaze i fosfolipaze A2 koji razgrađuju fosfolipide stanične membrane i povećavaju propusnost tkiva, dok su u sastavu prisutni i drugi peptide i enzimi, uključujući adolapin i hujaluronidazu. Biogeni amini, poput histamina, dopamine i noradrenalina, dodatno doprinose lokalnim i sistemskim reakcijama nakon izlaganja pčelinjem otrovu (Pandey i sar., 2023; Cui i sar., 2024). Važno je naglasiti da svaka komponenta apitoksina nema istu razinu antitumorske aktivnosti. Melitin, apamin i fosfolipaza A2 među su ključnim molekulama koje uzrokuju citotoksične i pro-apoptotske učinke u tumorskim stanicama, prema ranijim istraživanjima. Ti elementi mogu uzrokovati oksidativni stres, uzrokovati nestabilnost membrane tumorskih stanica i pokrenuti apoptotske signalne puteve. Zbog toga se u savremenim farmaceutskim i biomedicinskim istraživanjima ove molekule najčešće ispituju kao mogući antitumorski agensi.

Ovaj pregled, iz farmaceutske perspektive s fokusom na apitoksin, nastoji povezati dva važna aspekta: terapijski potencijal prirodnih bioaktivnih spojeva i ulogu biomarkera oksidativnog stresa u onkologiji. Glavna istraživačka pitanja rada su: Koji je farmakološki potencijal apitoksina u regulaciji oksidativnih i tumorskih procesa, i u kojoj mjeri biomarkeri oksidativnog stresa mogu služiti kao dijagnostički i terapijski vodič u onkologiji? Uloga oksidativnog stresa i relevantnih biomarkera u biologiji tumora obrađena je u prvom dijelu. Drugi dio ispituje prirodne bioaktivne spojeve, s poseb nim fokusom na mehanizme djelovanja apitoksina. U završnom dijelu razmatra se farmaceutska perspektiva, uključujući savremene formulacijske pristupe, sigurnosne aspekte i mogućnosti primjene u personaliziranoj terapiji raka. Takva struktura omogućava sistematski i multidisciplinarni pristup temi te pruža pregled aktuelnih istraživanja i potencijalnih pravaca budućeg razvoja.

MATERIJALI I METODE

Rad je koncipiran kao pregled literature s ciljem analize značaja biomarkera oksidativnog stresa u onkologiji i procjene dostupnih dokaza o antitumorskom potencijalu apitoksina i njegovih bioaktivnih komponenti. Pretraga relevantne naučne literature provedena je u bibliografskim bazama PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science i ScienceDirect, uz dodatni pregled referenci identificiranih publikacija radi pronalaženja relevantnih izvora. Pretraga je provedena kombinovanjem ključnih

pojmova koji se odnose na oksidativni stres, biomarkere oksidativnog stresa, onkologiju i apitoksin, uključujući: „oksidativni stres“, „biomarkeri oksidativnog stresa“, „rak“, „onkologija“, „8-hidroksi-2’-deoksiguanozin (8-OHdG)“, „izoprostani“, „pčelinji otrov“, „apitoksin“, „melitin“, „apamin“, „fosfolipaza A_2“, „antitumorsko djelovanje“, „reaktivne kisikove vrste“, „nanoformulacije“ i „ciljana isporuka“, kao i odgovarajuće termine na engleskom jeziku. Pojmovi su, prema potrebi, kombinovani Booleovim operatorima AND i OR. U analizu su uključeni originalni in vitro i in vivo istraživački radovi, sistematski pregledi i meta-analize koji se odnose na ulogu oksidativnog stresa i njegovih biomarkera u malignim bolestima, antitumorsko djelovanje apitoksina i njegovih komponenti te farmaceutske pristupe usmjerene na poboljšanje njihove selektivnosti i sigurnosti. Prednost je data publikacijama iz posljednjih deset godina i radovima dostupnim u punom tekstu na engleskom jeziku. Isključeni su radovi koji nisu bili direktno povezani s istraživačkim pitanjima, prikazi slučajeva, nenaučni izvori i publikacije koje nisu pružale dovoljno podataka za procjenu razmatranih biomarkera, mehanizama djelovanja ili terapijskih pristupa. Odabrana literatura analizirana je kvalitativno i narativno. Rezultati istraživanja upoređivani su prema ispitivanim biomarkerima, eksperimentalnim modelima, predloženim mehanizmima djelovanja, antitumorskim efektima, sigurnosnim ograničenjima i pristupima ciljanoj isporuci. Posebna pažnja posvećena je razlikama između prekliničkih i kliničkih dokaza. Zbog heterogenosti istraživačkih modela, ispitivanih ishoda i metodoloških pristupa, kvantitativna meta-analiza nije provedena.

REZULTATI I DISKUSIJA

Oksidativni stres danas se ne posmatra samo kao posljedica metabolizma tumorskih ćelija, već kao važan faktor u nastanku i napredovanju malignih bolesti. Poremećaj redoks ravnoteže može doprinijeti aktivaciji proliferativnih signalnih puteva, genomskoj nestabilnosti i promjenama u tumorskoj mikrookolini, ali i uticati na odgovor tumora na terapiju (Liang i sar., 2025; Lee i sar., 2025). U tom kontekstu, biomarkeri oksidativnog stresa mogu pružiti informacije o stepenu oksidativnog oštećenja i imati potencijalnu prognostičku vrijednost i značaj u praćenju terapijskog odgovora. Međutim, rezultati dostupnih istraživanja nisu uvijek direktno uporedivi. Graille i sar. (2020a) ukazali su na potencijalnu primjenjivost 8-hidroksi-2’-deoksiguanozina (8-OHdG) kao biomarkera oksidativnog stresa, ali i na značajne razlike u načinu uzorkovanja i korištenim analitičkim metodama. Sličan problem uočen je kod određivanja 8-izoprostana, gdje izbor analitičke metode značajno utiče na dobijene rezultate (Graille i sar., 2020b). Ova metodološka heterogenost predstavlja jednu od prepreka široj primjeni biomarkera oksidativnog stresa u kliničkoj praksi. Prognostički značaj 8-OHdG dodatno potvrđuje meta-analiza 21 studije koja je obuhvatila 2.121 pacijenta sa solidnim tumorima. Povišena ekspresija 8-OHdG bila je povezana s lošijim ukupnim preživljenjem, ali rezultati nisu bili jednaki za sve vrste tumora (Qing i sar., 2019). Osim toga, povećane vrijednosti biomarkera oksidativnog stresa mogu se javiti i u drugim stanjima praćenim metaboličkim stresom i sistemskom upalom. Zbog toga njihovu vrijednost u onkologiji treba posmatrati u kombinaciji s drugim kliničkim i molekularnim pokazateljima, a ne kao samostalne dijagnostičke parametre. Kada je riječ o apitoksinu, najveći broj istraživanja usmjeren je na melitin, dok se antitumorski potencijal ispituje i za fosfolipazu A_2 i apamin. Preklinička istraživanja pokazuju da ove komponente mogu djelovati na membrane tumorskih ćelija, podstaći apoptozu i uticati na signalne puteve povezane s proliferacijom i redoks homeostazom (Cui i sar., 2024; Gajski i sar., 2024; Laurindo i sar., 2024). Posebno su značajni rezultati Duffy i sar. (2020), koji su pokazali djelovanje pčelinjeg otrova i melitina na triple-negativne i HER2-obogaćene ćelije karcinoma dojke. Melitin je uticao na signalizaciju povezanu s receptorima EGFR i HER2, a ispitivana

je i njegova kombinacija s docetakselom. Ovi nalazi pružaju dodatnu osnovu za istraživanje melitina u kombinovanim terapijskim pristupima, ali je važno naglasiti da se radi o prekliničkim rezultatima koji se ne mogu direktno prenijeti na liječenje pacijenata. Jedan od mogućih mehanizama antitumorskog djelovanja apitoksina povezan je s promjenama u stvaranju reaktivnih kisikovih vrsta. Tumorske ćelije često su izložene većem bazalnom oksidativnom opterećenju, pa njegovo dodatno povećanje može, u određenim uslovima, premašiti njihov antioksidativni kapacitet i doprinijeti aktivaciji ćelijske smrti (Cui i sar., 2024; Laurindo i sar., 2024). Ipak, odnos između oksidativnog stresa i tumorskih ćelija nije jednostavan. Umjereno povećanje reaktivnih kisikovih vrsta može pogodovati proliferaciji i prilagođavanju tumorskih ćelija, dok njihovo prekomjerno stvaranje može oštetiti i zdravo tkivo (Lee i sar., 2025; Gajski i sar., 2024). Zbog toga se terapijsko djelovanje apitoksina ne može zasnivati samo na povećanju oksidativnog stresa, već zahtijeva precizno doziranje i ciljanu isporuku aktivnih komponenti. Upravo je nedovoljna selektivnost jedan od najvećih problema potencijalne primjene melitina. Njegova sposobnost oštećenja ćelijskih membrana doprinosi antitumorskom djelovanju, ali istovremeno može uzrokovati hemolizu i oštećenje normalnih ćelija (Gajski i sar., 2024; Cui i sar., 2024). Zbog toga su novija istraživanja sve više usmjerena na razvoj nanoformulacija i drugih sistema kontrolisane isporuke. Polimerni sistemi za isporuku melitina pokazali su mogućnost smanjenja njegove neselektivne hemolitičke aktivnosti i poboljšanja sigurnosnog profila u prekliničkim modelima (Jia i sar., 2021; Lv i sar., 2021). Istražuju se i drugi sistemi, uključujući nanonosače i vezikule, s ciljem povećanja koncentracije aktivne komponente u tumorskom tkivu i smanjenja izloženosti zdravih ćelija (Jadhav i sar., 2025; Zhang i sar., 2023). Ovakav pristup pokazuje da farmaceutska formulacija može imati ključnu ulogu u budućem razvoju melitina kao potencijalnog antitumorskog agensa. Uprkos ohrabrujućim rezultatima, najveći dio dostupnih dokaza o antitumorskom djelovanju apitoksina i dalje potiče iz in vitro istraživanja i životinjskih modela. Klinički podaci su ograničeni, a dodatni problem predstavljaju mogućnost alergijskih reakcija, hemolitičko djelovanje i sistemska toksičnost (Gajski i sar., 2024; Cui i sar., 2024). Zbog toga su potrebna daljnja translacijska i klinička istraživanja prije donošenja zaključaka o efikasnosti apitoksina u liječenju malignih bolesti. Analizirana literatura pokazuje da biomarkeri oksidativnog stresa imaju potencijalnu prognostičku vrijednost i mogu biti korisni u praćenju terapijskog odgovora, ali njihovu širu primjenu trenutno ograničavaju nedovoljna specifičnost i nedostatak standardizacije (Graille i sar., 2020a; Graille i sar., 2020b; Qing i sar., 2019). S druge strane, apitoksin, posebno melitin, pokazuje antitumorski potencijal u prekliničkim modelima, ali pitanja selektivnosti, sigurnosti i načina isporuke ostaju otvorena. Povezivanje validiranih biomarkera oksidativnog stresa sa ciljano formuliranim komponentama apitoksina zato predstavlja zanimljiv pravac budućih istraživanja, posebno u kontekstu razvoja preciznijih i individualiziranih terapijskih pristupa.

ZAKLJUČAK

Biomarkeri oksidativnog stresa imaju potencijalnu dijagnostičku i prognostičku vrijednost u onkologiji te mogu doprinijeti boljem razumijevanju biologije tumora i praćenju terapijskog odgovora. Dostupni dokazi ukazuju da apitoksin, posebno njegove bioaktivne komponente melitin i fosfolipaza A_2, pokazuje antitumorski potencijal kroz različite mehanizme, uključujući modulaciju redoks homeostaze i indukciju apoptoze tumorskih ćelija.

Međutim, potencijalna klinička primjena apitoksina još uvijek je ograničena zbog neselektivne citotoksičnosti, mogućih toksičnih i alergijskih reakcija te nedostatka kvalitetnih kliničkih studija. Razvoj nanoformulacija i drugih sistema ciljane isporuke predstavlja obećavajući farmaceutski pristup povećanju selektivnosti i sigurnosti njegovih bioaktivnih komponenti.

Na osnovu analizirane literature, povezivanje validiranih biomarkera oksidativnog stresa s ciljano formuliranim komponentama apitoksina može se izdvojiti kao potencijalni pravac budućih istraživanja u području personalizirane onkološke terapije. Neriješena pitanja prvenstveno se odnose na standardizaciju i kliničku validaciju biomarkera, standardizaciju sastava i doziranja bioaktivnih komponenti apitoksina te procjenu njihove sigurnosti i efikasnosti u kliničkim uslovima. Buduća istraživanja trebaju biti usmjerena na rješavanje ovih pitanja kroz odgovarajuća translacijska i kontrolisana klinička ispitivanja.

LITERATURA

1. Cui Z, Zhou Z, Sun Z, Duan J, Liu R, Qi C, Yan C (2024) Melittin and phospholipase A2: Promising anti-cancer candidates from bee venom. Biomed Pharmacother 179:117385
2. Duffy C, Sorolla A, Wang E et al (2020) Honeybee venom and melittin suppress growth factor receptor activation in HER2-enriched and triple-negative breast cancer. NPJ Precis Oncol 4:24
3. Gajski G, Leonova E, Sjakste N (2024) Bee venom: Composition and anticancer properties. Toxins 16:117
4. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB (2020a) Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: A systematic literature review and meta-analysis. Int J Mol Sci 21:3743
5. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB (2020b) Urinary 8-isoprostane as a biomarker for oxidative stress: A systematic review and meta-analysis. Toxicol Lett 328:19–27
6. Jadhav V, Bhagare A, Roy A, Lokhande D, Pardeshi S, Aher J (2025) Bee venom loaded nanomaterials for cancer therapy: A novel approach. Discov Mater 5:92
7. Jia F, Chen P, Wang D et al (2021) Bottlebrush polymer-conjugated melittin exhibits enhanced antitumor activity and better safety profile. ACS Appl Mater Interfaces 13:42533–42542
8. Laurindo LF, de Lima EP, Laurindo LF, Rodrigues VD, Chagas EFB, Goulart R de A, Araújo AC, Guiguer EL, Pomini KT, Rici REG, Maria DA, Direito R, Barbalho SM (2024) The therapeutic potential of bee venom-derived apamin and melittin conjugates in cancer treatment: A systematic review. Pharmacol Res 209:107430
9. Lee E, Yang D, Hong JH (2025) Prominent naturally derived oxidative-stress-targeting drugs and their applications in cancer treatment. Antioxidants 14:49
10. Liang X, Weng J, You Z, Wang Y, Wen J, Cheng Q (2025) Oxidative stress in cancer: From tumor and microenvironment remodeling to therapeutic frontiers. Mol Cancer 24:219
11. Lv S, Sylvestre M, Song K, Pun SH (2021) Development of D-melittin polymeric nanoparticles for anti-cancer treatment. Biomaterials 277:121076
12. Pandey P, Khan F, Khan MA, Kumar R, Upadhyay TK (2023) An updated review summarizing the anticancer efficacy of melittin from bee venom in several models of human cancers. Nutrients 15:3111
13. Qing X, Shi D, Lv X et al (2019) Prognostic significance of 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. BMC Cancer 19:997
14. Zhang J, Liu X, Xia Y et al (2023) Genetically engineered nano-melittin vesicles for multimodal synergetic cancer therapy. Bioeng Transl Med 8(6):e10482

NANOČESTICE KAO SISTEMI ZA CILJANU ISPORUKU LIJEKOVA U ONKOLOŠKOJ TERAPIJI

Šejla Haseljić, Merima Ibišević

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Konvencionalna onkološka terapija posjeduje brojne nedostatke, poput niske terapijske učinkovitosti i loše farmakokinetike lijekova, slabe bioraspoloživosti, citotoksičnosti te pojave višestruke rezistencije na lijekove. Primjena nanotehnologije, preciznije nanočestica poput liposoma, kao sistema za ciljanu isporuku lijekova omogućava da se prevaziđu navedeni nedostaci primjenom mehanizama aktivnog i pasivnog ciljanja tumorskih ćelija, što smanjuje sistemsku toksičnost. Cilj ovog rada jeste sistematizacija dosadašnjih podataka o dizajnu, fizičko-hemijskim osobinama i kliničkom potencijalu ključnih nanosistema u onkologiji. U radu su detaljno analizirani liposomi, polimerne i čvrste lipidne nanočestice, dendrimeri, ugljikove nanocjevčice, zlatne nanočestice te mezoporozne silika nanočestice. Rezultati analize literature ukazali su na brojne biološke izazove, poput nedostupnosti svih tumorskih ćelija, *in vivo* nestabilnosti te pojave rezistencije na lijekove, koji ograničavaju primjenu nanosistema u onkološkoj terapiji. Poseban naglasak je bio stavljen na trenutni status nanočestičnih formulacija za ciljanu isporuku lijekova, uz podatke o odobrenim i dostupnim formulacijama (Doxil i NanoTherm) uprkos regulatornoj nesigurnosti i ekonomskim ograničenjima.

Ključne riječi: *onkološka terapija, nanotehnologija, nanonosači, ciljana isporuka lijekova*

Autor za korespondenciju: Šejla Haseljić
E-mail: sejla.haseljic@untz.ba

NANOPARTICLES AS SYSTEMS FOR TARGETED DRUG DELIVERY IN ONCOLOGICAL THERAPY

Šejla Haseljić, Merima Ibišević

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

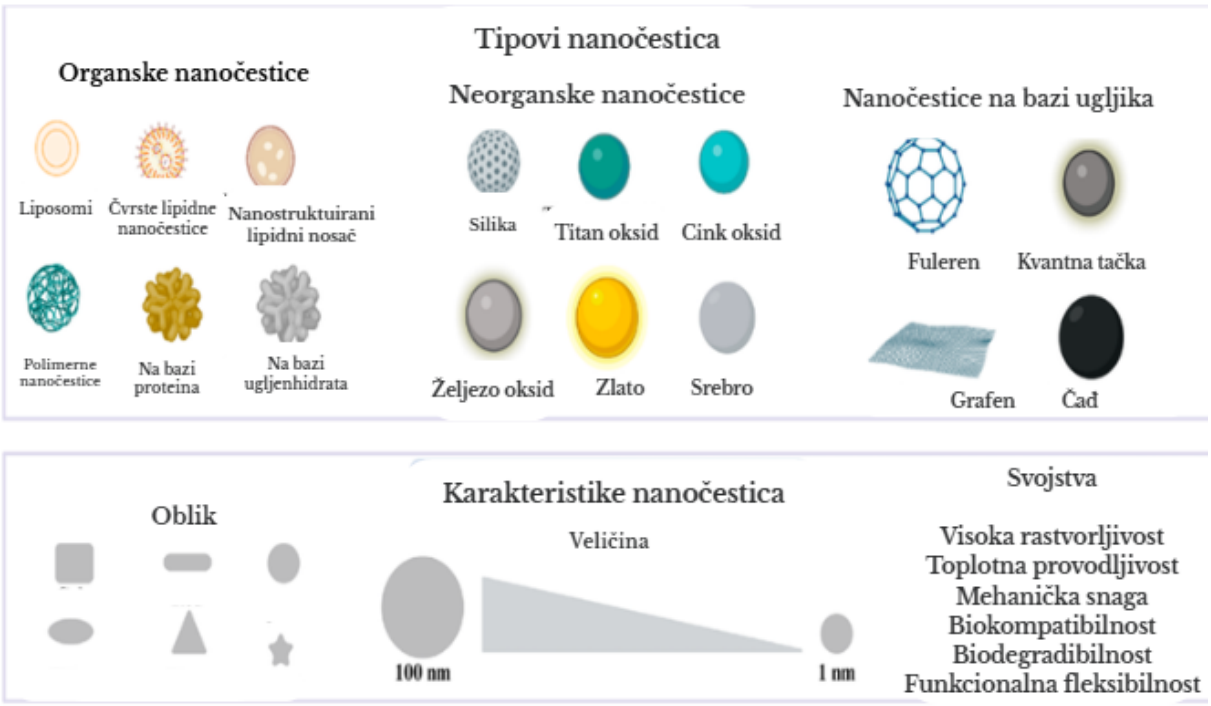
Conventional oncology therapy has numerous disadvantages, such as low therapeutic efficacy and poor pharmacokinetics of drugs, poor bioavailability, cytotoxicity and the emergence of multiple drug resistance. The use of nanotechnology, more precisely nanoparticles such as liposomes, as a system for targeted delivery of drugs allows to overcome the mentioned shortcomings by applying mechanisms of active and passive targeting of tumor cells, which reduces systemic toxicity. The aim of this paper is to systematize the data so far on the design, physico-chemical properties and clinical potential of key nanosystems in oncology. Liposomes, polymer and solid lipid nanoparticles, dendrimers, carbon nanotubes, gold nanoparticles and mesoporous silica nanoparticles were analyzed in detail. The results of the literature analysis indicated numerous biological challenges, such as the unavailability of all tumor cells, *in vivo* instability and the development of drug resistance, which limit the application of nanosystems in oncology therapy. Special emphasis was placed on the current status of nanoparticulate formulations for targeted drug delivery, with data on approved and available formulations (Doxil and NanoTherm) despite regulatory uncertainty and economic constraints.

Keywords*: oncological therapy, nanotechnology, nanocarriers, targeted drug delivery*

Corresponding author: Šejla Haseljić
E-mail: sejla.haseljic@untz.ba

UVOD

Rak je složena bolest karakterizirana heterogenošću koja izbjegava imuni sistem. Predstavlja jedan od glavnih uzroka smrti širom svijeta (Sivanand i sar., 2025; Fernandes i sar., 2023). Konvencionalna terapija raka uključuje hemoterapiju, samostalno ili u kombinaciji s drugim oblicima terapije. Međutim, brojni nedostaci i izazovi konvencionalne terapije raka (niska terapijska učinkovitost, slaba bioraspoloživost, neželjeni efekti, nedostatak rastvorljivosti lijekova u vodi, neselektivnost, citotoksičnost, razvoj multiple rezistencije na lijekove, loša farmakokinetika) otvorili su put novim tehnologijama, poput nanotehnologije, da se unaprijedi liječenje ove bolesti (Fernandes i sar., 2023; Sivanand i sar., 2025; Shaheen i sar., 2025; Dong i sar., 2019). Nanotehnologija je područje usmjereno na korištenje nanomaterijala, u dijagnozi, prognozi i liječenju raka (Fernandes i sar., 2023), čiji je primarni cilj je razvoj nanočestica za poboljšanu efikasnost i siguronosni profil konvencionalnih antineoplastika (Sher i sar., 2024). Najviše klinički ispitani oblici nanočestica su liposomi, dendrimeri, polimerne nanočestice, ugljikove nanocjevčice, zlatne nanočestice, mezoporozne silika nanočestice. Primjenjuju se kao nosači lijekova za ciljanu i kontroliranu isporuku, uz veliki broj prednosti ali i ograničenja, ponajviše ekonomskih i regulatornih.



Slika 1.: *Klasifikacija i karakteristike nanočestica (Eker i sar., 2024)**

PREGLED I USPOREDBA NAJČEŠĆE ISPITIVANIH NANOČESTICA

Nanočestice mogu biti različite strukture, od polimernih nanočestica, nosača na bazi lipida (liposomi, čvrste lipidne nanočestice, micele), dendrimere, ugljikovih nanocjevčica do zlatnih nanočestica (Chehelgerdi i sar., 2023), koji su ukratko opisani u tabeli 1. Razlikuju se organske, neorganske nanočestice i nanočestice na bazi ugljika.

U neorganske nanočestice spadaju materijali poput silicija, zlata i magnetnih nanočestica, kao i kvantne tačke (Oluwasevi i Enoch, 2024; Chehelgerdi i sar., 2023). Ovaj tip nanočestica pruža magnetske i optičke osobine koje omogućavaju istovremeno snimanje i ciljanu terapiju (Oluwaseyi i Enoch, 2024). Međutim nedostatak jeste da čvrsta jezgra može dovesti do brze razgradnje konjugovanih terapijskih molekula unutar tijela (Chehelgerdi i sar., 2023).

U organske nanočestice spadaju lipidne nanočestice, poput liposoma. Iako su manje stabilne u odnosu na neorganske nanočestice, prednost im je visoka biokompatibilnost i mogućnost funkcionalizacije lijekova na svojoj površini ili u svojoj unutrašnjosti (Chehelgerdi i sar., 2023).

Tabela 1.: *Opisi, značajne karakteristike primjena i ograničenja određenih tipova nanočestica*

TIP NP	**OPIS**	**ZNAČAJNE KARAKTERISTIKE**	**PRIMJENA I OGRANIČENJA**	**Ref.**
Liposomi	Sferne vezikule izgrađene od lipidnog dvosloja koji okružuje središnji vodeni prostor, veličine od 30 nm do nekoliko mikrona.	Površinske karakteristike se mogu modifikovati polimerima, što omogućava integraciju makromolekularnih lijekova Niska toksičnost Biokompatibilni i biorazgradivi	Ugradnja hidrofilnih i hidrofobnih terapijskih sredstava za ciljanu isporuku lijekova, produžena liberacija Ograničenja: Brzo uklanjanje iz cirkulacije, nestabilnost, nepredvidiva sklonost želatinizaciji, visoka cijena, kratak poluživot	Moafa i Hegaig, 2025 Sher i sar., 2024 Adamus-Grabicka i sar., 2024 Yusuf i sar., 2023
Polimerne nanočestice	Koloidne čestice sastavljene od hidrofobne jezgre (spremnik za antineoplastike) i hidrofilne ljuske za stabilizaciju u vodenoj sredini, veličine 10-1000 nm.	Prilagodljiv dizajn Izrađene od biokompatibilnih i biorazgradivih polimera Reaguju na specifične podražaje (pH, temperatura) Visok kapacitet punjenja lijekovima	Isporuka slabo rastvorljivih lijekova, istovremena isporuka više lijekova, isporuka cjepiva, tkivno inžinjerstvo Ograničena skalabilnost, regulatorne prepreke	Sharma i sar., 2014 Sharma i sar., 2018 Moafa i Hegaig, 2025 Sivanand i sar., 2025 Yusuf i sar., 2023
Dendrimeri	Sastoje se od jezgre, unutrašnjih slojeva i vanjskog sloja, kojeg čine polivalentne funkcionalne grupe.	Transformabilna svojstva Precizan dizajn Precizna kontrola veličine površine Prolaze krvno-moždanu barijeru	Isporuka lijekova u oralnim, plućnim, lokalnim i transdermalnim sistemima, snimanje u dijagnostičke svrhe, nosači antigena za poboljšano formuliranje cjepiva Potencijalna citotoksičnost, troškovi sinteze, nedovoljno stabilni	Moafa i Hegaig, 2025 Sharma i sar., 2018 Sivanand i sar., 2025 Gangadhar i Subburaj, 2025 Dans i sar., 2025

Čvrste lipidne nanočestice	Sadrže lipidnu jezgru za inkapsulaciju lijeka, veličine od 50-1000 nm. Poznate i kao liposfere.	Svojstva podesiva za kontrolirano oslobađanje lijeka Jezgra održava biorazgradivost makromolekula	Sistemi za kontrolirano i ciljano oslobađanje lijekova Ograničena stabilnost	Sharma i sar., 2018 Sivanand i sar., 2025
Ugljikove nanocjevčice	Sastavljene od grafitnih listova smotanih u cilindrične strukture.	Šuplja jezgra omogućava integraciju značajne količine lijeka Mogu da prođu ćelijske membrane Provode toplinu	Ciljana isporuka hemoterapeutika, potencijalna primjena kao biomarkeri za dijagnozu melanoma kože Potencijalna citotoksičnost, stabilnost, skalabilnost	Fernandes i sar., 2023 Sivanand i sar., 2025 Sharma i sar., 2014 Adamus-Grabicka i sar., 2024
Zlatne nanočestice	Sastoje se od zlatne jezgre sa pričvršćenim površinskim ligandima.	Biokompatibilnost Relativno netoksične Ne stupaju u interakciju s fiziološkim molekulama Neimunogenost Antimikrobna, katalitička, optička, elektronička svojstva Apsorbuju blisku infracrvenu svjetlost	Kontrastna sredstva Nosači lijekova Ograničenja: teško osiguravanje uniformnosti veličine i oblika, biološka nestabilnost u fiziološkom okruženju, moguća citotoksičnost	Sharma i sar., 2018 Moura i sar., 2019 Sharma i sar., 2014 Georgeous i sar., 2024
Mezoporozne silika nanočestice	Vektori na bazi silicijevog dioksida, sa prisutnim mezoporama (pore prečnika 2-50 nm).	Velika specifična površina Prilagodljiva porozna struktura Jednostavna funkcionalizacija površine Inherentna biokompatibilnost Netoksičnost Povećana apsorptivnost Plastičnost	Nosači za ciljanu i kontroliranu isporuku lijekova, sredstva za inkorporiranje kontrastnih sredstava Ograničenja: loš dizajn može da dovede do lize membrane, nastanka reaktivnih kisikovih radikala	Marjolein i Timo, 2023 Florensa i sar., 2022 Li i sar., 2024 Dang i sar., 2024

PRIMJENA NANOČESTICA KAO NANONOSAČA U SISTEMSKOJ ONKOLOŠKOJ TERAPIJI

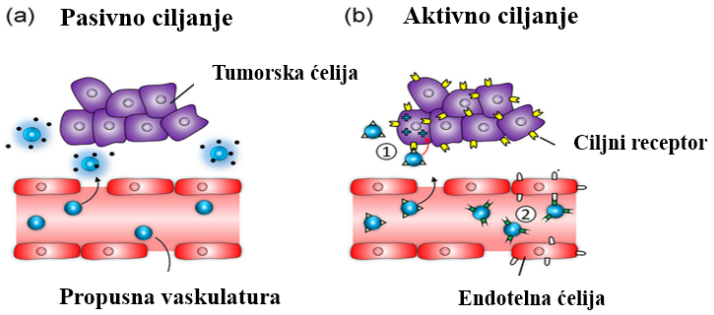
Veliki problem citostatika ili antineoplastika jeste loša farmakokinetika *in vivo* i mala selektivnost. Rješenje leži u primjeni nanočestica kao sistema za isporuku lijekova, čime se postiže ciljana, kontrolirana i efikasnija isporuka terapijske supstance (Yusuf i sar., 2023). Na ovaj način eliminiraju se brojni nedostaci konvencionalne onkološke terapije (poboljšano je ciljanje ćelija raka, smanjenja je sistemska toksičnost, potencijal za prevladavanje multiple rezistencije na lijekove) (Fernandes i sar., 2023; Shaheen i sar., 2025). Ciljanje tumora postiže se nanočesticama koje se, ulaskom u krvotok, učinkovito asimiliraju u tumor (Fernandes i sar., 2023), što se postiže pomoću dva mehanizma:

- **Pasivno ciljanje** – temelji se na akumulaciji prevladavajuće količine lijeka u ćelijama raka uz postizanje poboljšane vaskularne propusnosti i efekta zadržavanja (EPR efekat) (Klochov i sar.,

2021). Isporuka nanočestica zavisi o veličini, obliku, površinskom naboju i karakteristikama mikrookruženja (Sharma i sar., 2018).

- **Aktivno ciljanje** – uključuje modificiranje površine nanonosača specifičnim molekulama za ciljanje (npr. peptidima ili antitijelima) koje se vežu za receptore na ćelijama raka (Chehelgerdi i sar, 2023).

Veličina nanočestica određuje njihovu akumulaciju i cirkulaciju u krvotoku. EPR efekat omogućava nanočesticama veličine 100-200 nm akumulaciju u tumorskom tkivu, dok nanočestice veličine 2-6 nm su učinkovitije u prodiranju u ćelije (Klochov i sar., 2021).



Slika 2.: *Mehanizam pasivnog (a) i aktivnog (b) ciljanja (Aghebadi-Maleki i sar., 2019)**

Tabela 2.: *Usporedba različitih tipova nanonosača u onkološkoj terapiji (Sivanand i sar., 2025)**

Tip nanonosača	Kapacitet punjenja lijekovima	Kinetika liberacije	Efikasnost ciljanja	Biokompatibilnost
Liposomi	Umjeren do velik (za hidrofilne i hidrofobne lijekove)	Zavisno od kompozicije, kontrolirano oslobađanje	Umjereno, moguće poboljšanje funkcionalizacijom površine	Visoka
Polimerne nanočestice	Velik (pogotovo za hidrofobne lijekove)	Podesiva	Visoka, moguća modifikacija za ciljanje specifičnog tumora	Dobra, zbog biorazgradivih i biokompatibilnih polimera
Dendrimeri	Veoma velik	Visoko kontrolisana	Veoma visoka	Umjerena do slaba, potencijalno toksični u visokim dozama
Čvrste lipidne nanočestice	Umjeren (hidrofobni lijekovi)	Sporo oslobađanje	Umjerena, može se poboljšati funkcionalizacijom	Visoka
Ugljikove nanocjevčice	Velik (hidrofobni lijekovi)	Brzo oslobađanje ukoliko se ne modifikuje sa prevlakom	Visoka	Umjerena, moguća toksičnost
Zlatne nanočestice	Umjereno do velik (hidrofobni lijekovi)	Kontrolirano oslobađanje	Visoka	Visoka Inertne, no potencijalno toksične u visokim dozama
Mezoporozne silika nanočestice	Velik (hidrofobni i hidrofilni lijekovi)	Podesiva	Umjereno do visoka	Visoka

Od analiziranih tipova nanonosača, liposomi su se pokazali visoko efikasnim, kompatibilnim i za hidrofilne i za hidrofobne lijekove, sa mogućnošću poboljšavanja efikasnosti ciljanja tumorskih ćelija, uz minimalne neželjene efekte. Za razliku od liposoma, primjena dendrimera i zlatnih nanočestica kao nanonosača je značajno ograničena potencijalnom toksičnošću koja je dozno ovisna.

PREDNOSTI PRIMJENE NANOČESTICA KAO NOSAČA LIJEKOVA

Potrebno je optimizirati dizajn nanosača da se osigura bolja učinkovitost i sigurnost lijekova (Chehelgerdi i sar., 2023), bez štetnih efekata na ljudski organizam (Dang i sar., 2024). Nanočestice kao nanonosači s visokom preciznošću ciljaju izmijenjene ćelije, poboljšavaju isporuku hidrofilnih lijekova, kao i farmakokinetičke osobine citostatika uz povećanu efikasnost a smanjenu toksičnost; omogućavaju postizanje dugotrajnog imunološkog odgovora protiv raka budući da nanočestice nose visoke koncentracije lijekova protiv raka, prirodnih ćelija ubica i T-ćelija; različita aplikacije (oralna, nazalna, parenteralna, intraokularna, itd.), personalizirani pristup terapiji, čime se poboljšava preciznost liječenja (Sharma i sar., 2018; Dong i sar., 2019; Barani i sar., 2021; Chehelgerdi i sar., 2023; Krishna i sar., 2024; Sher i sar., 2024; Hakim i sar., 2025).

OGRANIČENJA I IZAZOVI PRIMJENE NANONOSAČA U ONKOLOŠKOJ TERAPIJI

Najveći izazov predstavlja ekonomska opravdanost proizvodnje nanočestica, budući da visoki troškovi sirovina i proizvodnog procesa čine nanočestive vrlo skupima. Potrebna su dodatna ispitivanja toksikoloških efekata nanomaterijala (Rodrigues i sar., 2024). Ograničenja primjene nanočestica kao nosača lijekova uključuju i: nedovoljno razumijevanje biologije raka, nedostupnost svih ćelija raka, heterogenost nivoa ekspresije ciljnog receptora u različitim područjima tumora (što može dovesti i do razvoja otpornosti), nedovoljan uvid u stabilnost nanočestica i mehanizme emisije lijeka iz formulacije *in vivo*, regulatorna nesigurnost, varijabilnost u odgovoru pacijenata (Sharma i sar., 2018; Chehelgerdi i sar., 2023; Dans i sar., 2025; Sivanand i sar., 2025).

TRENUTNI STATUS NANOTERAPEUTSKIH SISTEMA ZA ISPORUKU LIJEKOVA

Određen broj nanoterapeutskih sistema za isporuku lijekova uspješno je prešao na faze II i III kliničkih ispitivanja, poput ThermoDox®-a (liposomalni oblik doksorubicina) i Opaxio™-a (polimerni nanosistem paklitaksela i poli-glutaminske kiseline) (Bajaj i Davu, 2024), dok je znatan broj dobio regulatorno odobrenje za stavljanje na tržište od strane Evropske agencije lijekova (EMA) i Agencije za hranu i lijekove (FDA) (Sivanand i sar., 2025), što je predstavljeno u tabeli 3.

Tabela 3.: *Pregled trenutno odobrenih i dostupnih nanoterapeutskih sistema za isporuku lijekova u terapiji raka, s podacima o načinu primjene i doziranju (Rodrigues i sar., 2024)**

Nanostruktura	**Naziv proizvoda (lijek)**	**Indikacije**	**Način primjene i doziranje**	**Godina dobijanja dozvole, od koje agencije**
Liposomi	Doxil (doksorubicin)	Kaposijev sarkom, rak jajnika, mijelom	Intravenski, 20 – 30 mg/m^2	1995, FDA
	Caelyx (doksorubicin)	Metastatski rak dojke, rak jajnika, Kaposijev sarkom	Intravenski, 20 mg/m^2	1996, EMA
	DaunoXome (daunorubicin)	Kaposijev sarkom	Intravenski, 40 mg/m^2	1996, FDA
	Myocet (doksorubicin)	Metastatski rak dojke	Intravenski, 60 – 75 mg/m^2	2000, EMA
	Mepact (mifamurtid)	Osteosarkom	Intravenski, 2 mg/m^2	2009, EMA
	Ameluz (5-aminolevulinska kiselina)	Karcinom bazalnih ćelija	Dermalno	2011, EMA
	Marqibo (vinkristin)	Akutna limfoidna leukemija	Intravenski, 2,25 mg/ m^2	2012, FDA
	Onivyde (irinotekan)	Rak gušterače, kolorektalni rak	Intravenski	2015, FDA
	Vyxeos (daunorubicin, citarabin)	Akutna mijeloidna leukemija	Intravenski, u početku 44 mg/m^2 (daunorubicin) i 100mg/m^2 (citarabin), nakon prve indukcije doze se smanjuju	1994, FDA
Metalne (neorganske) nanočestice	NanoTherm	Glioblastom, rak prostate, rak gušterače	Doziranje zavisi od veličine karcinoma	2013, EMA

Analiza trenutnog statusa nanoformulacija ukazala je na dominantnu zastupljenost liposomalnih nanonosača na tržištima Europe i Sjeverne Amerike, prvenstveno zbog njihove visoke biokompatibilnosti i uspješne redukcije sistemske toksičnosti citostatika. Međutim veliki izazov određenih liposoma, poput termoosjetljivog ThermoDox®-a, jeste heterogenost vaskulature tumora (Tak i saradnici, 2018), što otežava praktičnu primjenu takvih nanonosača. Kroz brojne radove i studije prijelaz sa *in vitro* stabilnosti na *in vivo* učinkovitost se pokazao kao osnovnim problemom brojnih nanoformulacija koji onemogućava prijelaz sa kliničkih studija na primjenu u onkološkoj medicini.

ZAKLJUČAK

Nanotehnologija omogućava da se zaobiđu mnogobrojni problemi konvencionalne onkološke terapije. Danas se nanoterapeutski sistemi za isporuku lijekova temeljito ispituju u *in vitro* uslovima ali i u kliničkim testovima, a određen broj sistema je dobio odobrenje za stavljanje na tržište od strane

agencija EMA i FDA. Nanonosači lijekova, poput liposoma, dendrimera, čvrstih lipidnih nanočestica, ugljikovih nanocjevčica, zlatnih nanočestica, mezoporoznih silika nanočestica svojom strukturom i osobinama su omogućili da se uveliko poboljša onkološka terapija, međutim postoje i izazovi koje je potrebno prevladati, poput visoke cijene proizvodnje i regulatorne nesigurnosti.

LITERATURA

1) Adamus-Grabicka AA, Hikisz P, Sikora J (2024) Nanotechnology as a Promising Method in the Treatment of Skin Cancer. Int J Mol Sci 25(4):2165. https://doi.org/10.3390/ijms25042165
2) Aghebati-Maleki A, Dolati S, Ahmadi M, Baghbanzhadeh A, Asadi M, Fotouhi A, Yousefi M, Aghebati-Maleki L (2020) Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers. J Cell Physiol 235(3):1962–1972. https://doi.org/10.1002/jcp.29126
3) Bajaj G, Davu G (2024) Nanotechnology based drug delivery in cancer treatment: enabling controlled and targeted release of medications. International Journal of Research in Medical Sciences 12:3522–3527. https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20242641
4) Barani M, Bilal M, Sabir F, Rahdar A, Kyzas GZ (2021) Nanotechnology in ovarian cancer: Diagnosis and treatment. Life Sci 266:118914. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118914
5) Chehelgerdi M, Chehelgerdi M, Allela OQB, Pecho RDC, Jayasankar N, Rao DP, Thamaraikani T, Vasanthan M, Viktor P, Lakshmaiya N, Saadh MJ, Amajd A, Abo-Zaid MA, Castillo-Acobo RY, Ismail AH, Amin AH, Akhavan-Sigari R (2023) Progressing nanotechnology to improve targeted cancer treatment: overcoming hurdles in its clinical implementation. Mol Cancer 22(1):169. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01865-0
6) Dang BN, Kwon TK, Lee S, Jeong J, Yook S (2024) Nanoparticle-based immunoengineering strategies for enhancing cancer immunotherapy. Journal of Controlled Release 365:773–800. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.12.007
7) Dans M, Toquero C, Alampah L (2025) Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Targeted Cancer Therapy. International Journal of Clinical Inventions and Medical Sciences (IJCIMS) 7:93–102. https://doi.org/10.36079/lamintang.ijcims-0702.911
8) Dong P, Rakesh KP, Manukumar HM, Mohammed YHE, Karthik CS, Sumathi S, Mallu P, Qin HL (2019) Innovative nano-carriers in anticancer drug delivery-a comprehensive review. Bioorg Chem 85:325–336. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.019
9) Eker F, Duman H, Akdaşçi E, Bolat E, Sarıtaş S, Karav S, Witkowska AM (2024) A Comprehensive Review of Nanoparticles: From Classification to Application and Toxicity. Molecules 29(15):3482. https://doi.org/10.3390/molecules29153482
10) Fernandes Q, Therachiyil L, Khan AQ, Bedhiafi T, Korashy HM, Bhat AA, Uddin S (2023) Shrinking the battlefield in cancer therapy: Nanotechnology against cancer stem cells. European Journal of Pharmaceutical Sciences 191:106586. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106586
11) Florensa M, Llenas M, Medina-Gutiérrez E, Sandoval S, Tobías-Rossell G (2022) Key Parameters for the Rational Design, Synthesis, and Functionalization of Biocompatible Mesoporous Silica Nanoparticles. Pharmaceutics 14(12):2703. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122703
12) Gangadhar L, Subburaj S (2025) Nanotechnology advances for biomedical applications. Frontiers in Nanotechnology 7. https://doi.org/10.3389/fnano.2025.1639506

13) Georgeous J, AlSawaftah N, Abuwatfa WH, Husseini GA (2024) Review of Gold Nanoparticles: Synthesis, Properties, Shapes, Cellular Uptake, Targeting, Release Mechanisms and Applications in Drug Delivery and Therapy. Pharmaceutics 16(10):1332. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16101332
14) Hakim T, Tabassum A, Lim C (2025) Advancement and applications of nanotechnology in breast surgery: a comprehensive literature review. International Surgery Journal. https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20253734
15) Krishna V, Swathi L, Lakshmi S (2024) Integrating Immunotherapy and Nanotechnology in Advanced Drug Delivery Systems for Precision Cancer Therapy. Journal of Clinical and Pharmaceutical Research. https://doi.org/10.61427/jcpr.v4.i1.2024.119
16) Li W, Jiang Y, Lu J (2023) Nanotechnology-enabled immunogenic cell death for improved cancer immunotherapy. Int J Pharm 634:122655. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122655
17) Moafa A, Hegaig F (2025) The Role Of Nanotechnology In Improving Drug Delivery For Lung Cancer. Journal of Academic Research 29:121–130. https://doi.org/10.65540/jar.v29i1.1141
18) Moura RP, Sousa F, Almeida A, Pinto S, Sarmento B (2019) Theranostic Biomaterials for Regulation of the Blood-Brain Barrier. In: Micro and Nano Technologies, Theranostic Bionanomaterials. Elsevier, 303–319. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815341-3.00013-4
19) Priester MI, ten Hagen TLM (2023) Image-guided drug delivery in nanosystem-based cancer therapies. Advanced Drug Delivery Reviews 192:114621. https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114621
20) Rodríguez F, Caruana P, De la Fuente N, Español P, Gámez M, Balart J, Llurba E, Rovira R, Ruiz R, Martín-Lorente C, Corchero JL, Céspedes MV (2022) Nano-Based Approved Pharmaceuticals for Cancer Treatment: Present and Future Challenges. Biomolecules 12(6):784. https://doi.org/10.3390/biom12060784
21) Shaheen N, Gajani A, Shaheen K, Abbas M, Burki S, Ahmad A, Ashraf S (2025) Nanotechnology in cancer treatment: advancements and future directions - analyzing the impact of nano-based drug delivery in oncology-systematic review. Insights-Journal of Health and Rehabilitation 3. https://doi.org/10.71000/vttdj854
22) Sharma D, Kumar D, Singh G, Singh M, Singh R (2014) A review on current advances in nanotechnology approaches for the effective delivery of anti-cancer drugs. Journal of Drug Delivery and Therapeutics 4(1):1–10. https://doi.org/10.22270/jddt.v0i0.882
23) Sharma M, Pandey C, Sharma N, Kamal M, Sayeed U, Akhtar S (2018) Cancer Nanotechnology - An Excursion on Drug Delivery Systems. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 18(11):1510–1520. https://doi.org/10.2174/1871520618666180720164015
24) Sher EK, Alebić M, Marković Boras M, Boškailo E, Farhat EK, Karahmet A, Pavlović B, Sher F, Lekić L (2024) Nanotechnology in medicine revolutionizing drug delivery for cancer and viral infection treatments. International Journal of Pharmaceuticals 660:124345. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124345
25) Sivanand R, Selvakumar P, Sharma N (2025) Nanotechnology Applications in Cancer Drug Delivery Systems: A Review. Journal of Environmental Nanotechnology 14:458–470. https://doi.org/10.13074/jent.2025.06.2511221
26) Tak WY, Lin SM, Wang Y, Zheng J, Vecchione A, Park SY, Chen MH, Wong S, Xu R, Peng CY, Chiou YY, Huang GT, Cai J, Abdullah BJJ, Lee JS, Lee JY, Choi JY, Gopez-Cervantes J, Sherman M, Finn RS, Omata M, O'Neal M, Makris L, Borys N, Poon R, Lencioni R (2018) Phase III HEAT Study Adding Lyso-Thermosensitive Liposomal Doxorubicin to

Radiofrequency Ablation in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Lesions. Clin Cancer Res 24(1):73–83. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-2433

27) Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Aldughaim MS (2023) Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. Polymers 15(7):1596. https://doi.org/10.3390/polym15071596

POTENCIJALNA PRIMJENA TETRODOTOKSINA (TTX) U LIJEČENJU BOLI UZROKOVANE KARCINOMOM

Amila Beširović, Šejla Haseljić, Maida Šljivić Husejnović

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Tetrodotoksin (TTX) je termostabilan neurotoksin izolovan iz riba napuhača, ali i iz drugih životinjskih vrsta. Spada među najpotentnije poznate neurotoksine i u vrlo malim količinama može dovesti do letalnog ishoda. TTX je blokator naponski kontroliranih natrijevih kanala (VGSC) čime onemogućava difuziju natrijevih jona u unutrašnjost ćelije i posljedično inhibira nervnu signalizaciju, što se ispoljava progresivnom paralizom mišića. Iako izuzetno toksičan, njegova sposobnost prekida prijenosa signala predstavlja osnovu za moguću primjenu u terapijske svrhe, prvenstveno u terapiji karcinoma. Trenutno se provode brojna predklinička i klinička istraživanja radi utvrđivanja efikasnosti i opravdanosti primjene TTX-a u onkološkoj terapiji, kao analgetika i anestetika. Ovaj rad obuhvata relevantne podatke o osobinama, mehanizmu djelovanja, toksičnosti, terapiji trovanja, te potencijalnim terapijskim osobinama tetrodotoksina.

***Ključne riječi**: bol povezana sa karcinomom, mehanizam djelovanja, terapijska primjena, toksičnost*

Autor za korespondenciju: Šejla Haseljić
E-mail: sejla.haseljic@untz.ba

POTENTIAL APPLICATION OF TETRODOTOXIN (TTX) IN THE TREATMENT OF CANCER – RELATED PAIN

Amila Beširović, Šejla Haseljić, Maida Šljivić Husejnović

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

Tetrodotoxin (TTX) is a thermostable neurotoxin isolated from pufferfish as well as other animal species. It is among the most potent known neurotoxins and can cause lethal effects even at very low doses. TTX acts as a blocker of voltage-controlled sodium channels (VGSCs), preventing the diffusion of sodium ions into the the cell and consequently inhibiting neural signaling, which manifests as progressive muscle paralysis. Although highly toxic, its ability to disrupt signal transmission forms the basis for potential therapeutic applications, primarily in cancer therapy. Currently, numerous preclinical and clinical studies are being conducted in to determine the efficacy and justification for the use of TTX in oncology, both as an analgesic and an anesthetic. This paper presents relevant data on the properties, mechanism of action, toxicity, management of TTX poisoning, and potential therapeutic applications of tetrodotoxin.

***Keywords*:** *mechanism of action, toxicity, therapeutic use, cancer-related pain*

Corresponding author: Šejla Haseljić
E-mail: sejla.haseljic@untz.ba

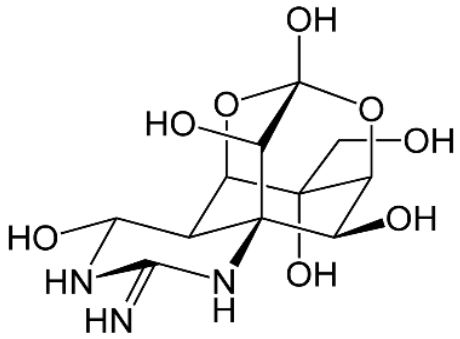
UVOD

Tetrodotoksin (TTX) je potentan neproteinski neurotoksin koji remeti prijenos signala tako što specifično blokira naponski kontrolirane natrijeve kanale (VGSC – *voltage-gated sodium channels*) (Huerta i sar., 2023), koji su smješteni na neuronskoj membrani (Lyu, 2024). Ovaj smrtonosni neurotoksin se nalazi u jajnicima, jetri i koži ribe napuhače (Fugu), kao i kod raznih morskih životinja i nekih bakterija (Grigoryan i sar., 2025; Lorentz i sar., 2016).

Hemijski gledano, TTX je slabo bazičan, bezbojan i bez mirisa aminoperhidrohinazolon (Bane i sar., 2014), rastvorljiv u vodi (pH 3-7), a nerastvorljiv u apsolutnom etanolu, eteru i benzenu (Kosker, 2016; Šimac, 2020; Mi i Liu, 2024). Njegova termostabilnost objašnjava povećanje toksičnosti prilikom kuhanja (Bane i sar., 2014; Šimac, 2020).

Ciljno mjesto djelovanja su VGSC kanali, smješteni u plazma membrani ekscitabilnih ćelija, sa najvećom gustinom u aksonskom početnom segmentu i Ranvierovim čvorovima, gdje imaju ključnu ulogu u inicijaciji i propagaciji akcionog potencijala. To su transmembranski proteini sastavljeni od velike α-podjedinice (220-260 kDa) i jedne ili više manjih pomoćnih β-podjedinica (33-36 kDa). Kod ljudi se razlikuje 9 podtipova, označeni $Na_v1.1$ – $Na_v1.9$. Dijele se na TTX-senzitivne, koji su blokirani nanomolarnim koncentracijama TTX-a, i TTX-rezistentne oblike ($Na_v1.5$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$), koje blokiraju mikromolarne koncentracije TTX-a (Nißl i sar., 2025). VGSC kanali su ključni za nervnu signalizaciju i za percepciju boli, što je ukazalo na potencijalnu primjenu u medicini.

Selektivno blokiranje VGSC kanala omogućava TTX-u da smanji nociceptivnu i neuropatsku bol, što ga čini perspektivnim analgetikom u terapiji bola uzrokovanog karcinomom. Subkutana primjena od 30 μg dva puta dnevno tokom četiri dana može pružiti analgeziju koja traje više od dvije sedmice, uz relativno povoljan sigurnosni profil, iako varijabilnost pacijenata značajno utiče na podnošljivost i terapijski odgovor (Cho i sar., 2015; Gonzales-Cano i sar., 2021; Huerta i sar., 2023).

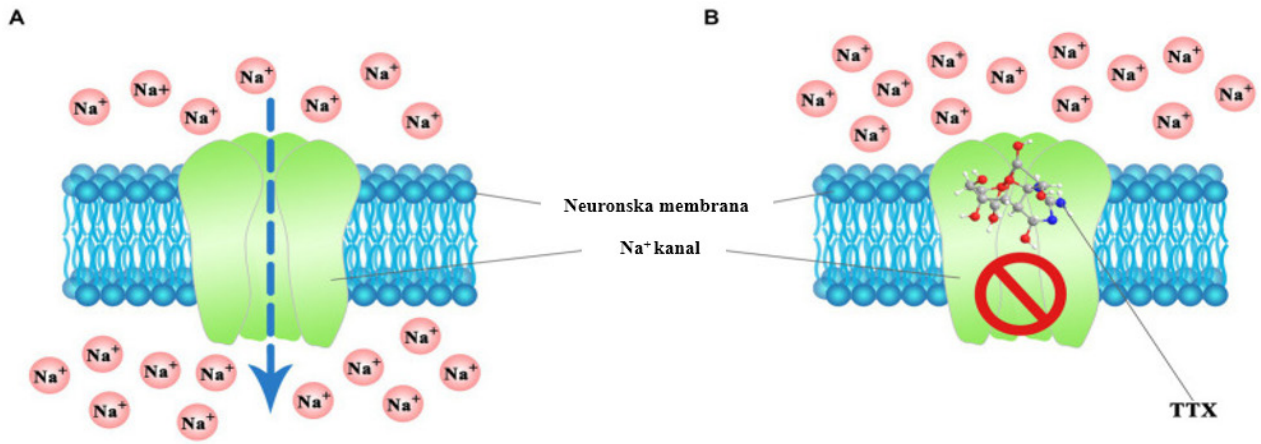


Slika 1.: *Struktura tetrodotoksina (TTX)*

MEHANIZAM DJELOVANJA

Jaka neurotoksična aktivnost TTX-a proizlazi iz njegove sposobnosti da selektivno blokira VGSC kanale (Wang i Zheng, 2023). TTX se veže na ektracelularnu poru α-podjedinice kanala; pozitivno nabijena gvanidinska grupa ostvaruje elektrostatičke interakcije s negativno nabijenim ostacima, dok hidroksilne grupe dodatno stabilizuju kompleks (Lyu, 2024; Mi i Liu, 2024).

Vezanjem TTX-a sprječava se ulazak Na^+ jona, što blokira depolarizaciju i formiranje akcijskog potencijala, čime se onemogućava prijenos nervnih signala (Slika 2) (Wang i Zheng, 2023). Budući da je percepcija boli zavisna od nervne signalizacije, TTX smanjuje osjećaj bola, što predstavlja osnovu njegovog potencijala u terapiji (Grigoryan i sar., 2025). Ipak, sistemska blokada VGSC kanala može dovesti do paralize mišića i respiratornog zatajenja, što potencijalno završava smrću ako se ne primijeni hitna medicinska intervencija (Lyu, 2024).



Slika 2.: *Mehanizam djelovanja TTX-a na naponski kontroliranim natrijevim kanalima. (A) Normalan prolaz Na^+ jona. (B) Blokada uzrokovana vezanjem TTX-a.*
****Izvor:*** *(Mi i Liu, 2024)*

TOKSIČNOST I TERAPIJSKI PRISTUP U SLUČAJU INTOKSIKACIJE

TTX u ljudski organizam može ući oralno, parenteralno, inhalacijom ili preko ogrebotina na koži (Wang i Zheng, 2023; Bane i sar., 2014; Lorentz i sar., 2016). Poslije apsorpcije se brzo širi krvotokom (Wang i Zheng, 2023; Liu i sar., 2013) i izlučuje putem urina (Liu i sar., 2013), uz mogućnost akumuliranja u jetri (Wang i Zheng, 2023). Biotransformacija u organizmu sisara i dalje se proučava (Bane i sar., 2014), mada je pokazano da se ne razgrađuje lako enzimskim putem (Mi i Liu, 2024). U krvi se može detektovati unutar 24 h, a u urinu i do 4 dana nakon gutanja (Bane i sar., 2014).

Tetrodotoksin se odlikuje svojom izrazitom toksičnošću, s letalnom oralnom dozom za ljude od 1,5 - 3 mg (nivo u krvi 9 ng/ml) (Bucciarelli i sar., 2021) i preko hiljadu puta većom toksičnošću od cijanida (Bane i sar., 2014; Mi i Liu, 2024). Klinički se stepen trovanja klasificira pomoću ljestvice ocjenjivanja u četiri stepena (Tabela 1).

Tabela 1.: *Simptomi trovanja tetrodotoksinom, poredanih po stepenima od 1-4 (Fukuda i Tani, 1941; Wang i Zheng, 2023).*

STEPEN	SIMPTOMI
1	Neuromuskularni simptomi: perioralna utrnulost, parestezija oko usta, glavobolja, znojenje, suženje zjenica Mogući blagi gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, hipersalivacije, hiperemeze, hematemeze, hipermotiliteta, proljeva, abdominalnih bolova

2	Parestezija se širi na trup i ekstremitete, rana motorička paraliza, nedostatak koordinacije, nerazgovijetan govor sa normalnim refleksima
3	Generalizovana mlitava mišićna paraliza sa afonijom, dizartrija, disfagija, afagija, letargija, ataksija, osjećaj plutanja, paraliza kranijalnih nerava, mišićne fascikulacije, hipotenzija ili hipertenzija, vazomotorna blokada, srčane aritmije, cijanoza, bljedilo, dispneja Mogu se javiti i sljedeći dermatološki simptomi: eksfolijativni dermatitis, petehije, stvaranje plikova
4	Oštećeno stanje svijesti, hipoksija, respiratorna paraliza, teška hipotenzija, srčana aritmija

Simptomi trovanja obično se javljaju 10–45 minuta nakon konzumacije kontaminirane hrane i ovise o dozi, vremenu do intervencije, hidrataciji i zdravstvenom stanju pacijenta. Određena stanja, poput uremije ili dijabetičke neuropatije, mogu pojačati toksične efekte (Bane i sar., 2014; Xu, 2024). Trenutno ne postoji specifičan antidot za trovanje TTX-om. Liječenje je uglavnom simptomatsko i uključuje respiratornu podršku, atropin za hipotenziju i bradikardiju, te davanje tečnosti za održanje elektrolitske ravnoteže. Iako je njihova efikasnost upitna, u terapiji se i dalje primjenjuju neostigmin i drugi antiholinesterazni lijekovi. Kod pacijenata s uremijom, hemodijaliza može biti korisna. Brzo nastupanje simptoma ograničava terapijskih prozor (Bane i sar., 2014; Li, 2023; Xu, 2024) a oporavak može trajati od nekoliko sedmica do nekoliko mjeseci (Xu, 2024). Precizno doziranje TTX-a istražuje se zbog njegovog potencijala kao analgetika, iako je njegova toksičnost i dalje ključni izazov (Liu i sar., 2013).

POTENCIJALNA MEDICINSKA PRIMJENA TETRODOTOKSINA

Neuralni podtipovi VGSC kanala osjetljivi na TTX (TTX-S), uključujući $Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$, $Na_V1.6$ i $Na_V1.7$, ravnomjerno su raspoređeni po centralnom i perifernom nervnom sistemu i povezani su sa nastankom ili širenjem boli. Značajno je da TTX u terapijskim dozama nema afinitet za $Na_V1.5$, čija je primarna lokalizacija srčani mišić. Svi ovi faktori su povećali interes za primjenu TTX-a u terapiji. Međutim, problem sistemske primjene TTX-a je nizak terapijski indeks (obično 3-5 kod intravenske ili intramuskularne injekcije) (Bucciarelli i sar., 2021), te ograničena efikasnost kod metastaza (Grigoryan i sar., 2025). Ipak, nekoliko studija je pokazalo da istovremena primjena sa vazokonstriktorima, lokalnim anesteticima ili putem oralnih peleta značajno povećava terapijski indeks, uz ukupnu efikasnost TTX-a (Bucciarelli i sar., 2021).

Iako je primarni fokus ovog rada usmjeren na potencijalnu primjenu tetrodotoksina u onkološkoj terapiji, dostupni podaci ukazuju na njegov znatno širi terapijski potencijal. Eksperimentalne i kliničke studije sugeriraju da TTX ispoljava neuroprotektivne efekte u stanjima akutne cerebralne i globalne ishemije, uključujući moždani udar i srčani zastoj, pri čemu može reducirati obim nepovratnog ćelijskog i tkivnog oštećenja izazvanog hipoksijsko-ishemijskim procesima (Bucciarelli i sar., 2021).

Analgetičko djelovanje TTX-a u terapiji boli povezana sa karcinomom

Patofiziologija boli povezane sa karcinomom je vrlo složena i teško ju je klasificirati, što otežava liječenje (Xu, 2024). Bol uzrokovana karcinomom ima različitu etiologiju: sam karcinom, hemoterapija i komorbiditeti poput zatvora, nepokretnosti i tromboflebitisa koji nisu povezani sa karcinomom (Bucciarelli i sar., 2021). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO – *World Health Organization*)

i nekoliko kliničkih smjernica preporučuju upotrebu paracetamola i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) za blagu bol, slabih opioida za blagu do umjerenu bol te jakih opioida za liječenje umjerenog do jakog bola uzrokovanog karcinomom (Ono i sar., 2013; Li, 2023; Liu i sar., 2023). Iako opioidi mogu pružiti adekvatnu analgeziju, proizvode teške nuspojave sa velikim utjecajem na kvalitet života pacijenata koje je teško kontrolirati (Salas i sar., 2015).

Smatra se da je terapija boli povezane sa malignim promjenama najperspektivnije područje za istraživanje medicinske primjene TTX-a. Kao analgetik testiran je na životinjskim modelima, ali i na ljudima. Studija na štakorima iz 2015. godine pokazala je da lokalna injekcija TTX-a blago, ali značajno smanjuje neuropatsku bol izazvanu oksaliplatinom. Nakon 4 dana, doze od 0,1µg/20 µl ili više povećavaju mehanički nociceptivni prag, s maksimalnom efikasnošću pri 1µg/20 µl. Nakon 15 dana ova doza je i dalje nastavila da značajno povećava mehanički nociceptivni prag, smanjujući pri tom neuropatsku bol izazvanu hemoterapijom (Bucciarelli i sar., 2021).

Od 2007. godine analgetsko djelovanje TTX-a ispituje se i kod ljudi. Kliničke studije pokazuju da subkutana primjena 30 µg TTX-a dva puta dnevno tokom 4 dana značajno smanjuje intenzitet boli i produžava analgetički efekat kod pacijenata s umjerenom do jakom boli povezanom s karcinomom (prosječan analgetski odgovor od 56,7 dana naspram 9,9 dana za placebo). Nuspojave su uglavnom blage do umjerene i prolazne, dok su teške nuspojave rijetke (Tabela 2), pri čemu se najčešće bilježe mučnina, perioralni trnci i utrnulost usne šupljine. Zaključeno je da TTX može da pruži klinički važnu analgeziju kod pacijenata sa umjerenom do jakom boli uzrokovanom karcinomom, sa većom efikasnošću u odnosu na paracetamol i NSAIL, bez stvaranja ovisnosti (Bucciarelli i sar., 2021; Lyu, 2024; Hagen i sar. 2007; 2008; 2011; Huerta i sar., 2023).

Tabela 2.: *Pregled studija primjene tetrodoksina na ljudima u terapiji boli povezane sa karcinomom sa podacima o načinu primjene, dozama, ishodima i prijavljenim neželjenim efektima*

TIP BOLI	ADMINISTRIRANA DOZA	ISHODI	NEŽELJENI EFEKTI	REFERENCA
Jaka bol povezana sa karcinomom	intramuskularne injekcije od 7.5, 15, 22.5 ili 30 µg TTX 2 ili 3 puta na dan, 4 dana	Došlo do redukcije intenziteta boli za ≥33% kod 17 od 31 pacijenta	Blagi efekti poput parestezije, hipestezije, mučnine. Teški neželjeni efekti, poput ataksije, zapaženi kod 3 pacijenta.	Hagen i sar., 2007
Umjerena do jaka bol uzrokovana karcinomom	Subkutane injekcije od 30 µg TTX-a ili placeba 2 puta na dan 4 dana	TTX doveo do ublažavanja boli kod 17 od 38 pacijenata, u odnosu na 8 od 38 pacijenata u slučaju placeba	Blagi neželjeni efekti: prolazni senzorni simptomi (utrnulost, trnci). 3 pacijenta prekinula upotrebu TTX-a zbog: razvoja maligne epiduralne kompresije kičmene moždine; ili razvoja prolazne umjerene disfagije ili zbog ataksije.	Hagen i sar., 2008
Umjerena do jaka bol uzrokovana karcinomom	Subkutane injekcije od 30 µg TTX-a 2 puta na dan, 4 dana	Poslije prvog ciklusa davanja TTX-a, analgetičko djelovanje trajalo u prosjeku 21 dan	Skoro polovina pacijenata prijavila perioralne trnce ili utrnulost, a trećina pacijenata prijavila prolaznu mučninu. Od težih neželjenih efekata, prijavljena hipertenzija i vrtoglavica.	Hagen i sar., 2011

Umjerena do jaka bol uzrokovana karcinomom	Subkutane injekcije od 30 µg TTX-a ili placeba, dva puta na dan, 4 dana	Analgetički efekat TTX-a je trajao 56.7 dana, a kod placeba 9.9 dana	Blagi do umjereni neželjeni efekti: mučnina, oralna utrnulost, iritacija na mjestu administracije. Teški neželjeni efekti: ataksija, nistagmus, neurotoksičnost, aspiraciona pneumonija.	Hagen i sar., 2017

Uticaj TTX-a na invaziju i metastazu tumorskih ćelija

U nekoliko vrsta karcinoma, natrijevi kanali osjetljivi na TTX učestvuju u regulaciji različitih koraka unutar metastatske kaskade. Prekomjerna ekspresija i ekscitacija naponski kontroliranih jonskih kanala povezana je s povećanim metastatskim potencijalom tumorskih ćelija, posebno u pogledu migracije i invazije (Tabela 3). Istraživanja ukazuju na potencijalnu ulogu tetrodotoksina u inhibiciji ovih procesa. TTX nije od značajne koristi u IV stadiju karcinoma, jer je tada već potpuno metastazirao (Bucciarelli i sar., 2021; Grigoryan i sar., 2025).

Tabela 3.: *Uticaj TTX-a na tumorske ćelije u in vitro uslovima (Bucciarelli i sar., 2021)*

TIP ISTRAŽIVANJA	VRSTE KARCINOMA	Na_V	EFEKAT TTX-a
In vitro	Karcinom pluća (H460)	$Na_V1.7$	Smanjuje invaziju ćelija za 50% (H460), a ne utiče na neivazivne ćelije normalnog tipa.
In vitro	Karcinom grlića maternice	$Na_V1.6$	Smanjuje invaziju karcinomskih ćelija za 20%, ali nema uticaj na metastazu ili proliferaciju.
In vitro	Karcinom jajnika (Caov-3, SKOV-3)	$Na_v1.1$-1.4, $Na_V1.7$	Doza od 30 µM značajno smanjuje migraciju i invaziju, ali ne i proliferaciju. Niže doze ne pokazuju zadovoljavajuće rezultate.

Anestetičko djelovanje TTX-a

Mogućnost korištenja TTX-a kao lokalnog anestetika je vrlo obećavajuća. Lokalni anestetici i TTX djeluju protiv bolova tako što inhibiraju prijenos signala boli. Razlika je u tome što TTX može da poništi i druge osjećaje pored boli. Jedan od nedostataka lokalnih anestetika jeste moguća srčana toksičnost, dok TTX u terapijskim koncentracijama ne djeluje na VGSC kanale u srčanom mišiću. Pored toga, anestetički efekat TTX-a je dugotrajniji u odnosu na tradicionalne lokalne anestetike na bazi amida (Lyu, 2024). Prekomjerne doze tradicionalnih lokalnih anestetika mogu uzrokovati neurološku ili srčanu toksičnost. Nasuprot tome, toksičnost TTX-a je obično posljedica paralize dijafragme ili respiratorne paralize, što se može spriječiti primjenom respiratorne potpore (Bucciarelli i sar., 2021).

U ranim studijama o lokalnoj primjeni otkriveno je da TTX proizvodi dugotrajan anestetički efekat na rožnjači oka zeca, koji traje do 8 sati, bez znakova sistemske toksičnosti, iritacije ili zadebljanja

rožnjače, a da pri tom ne ometa zacjeljivanje epitela u zahvaćenom tkivu. TTX se pokazao efikasnim lokalnim anestetikom, posebno u kombinaciji s adrenalinom ili bupivakainom. Za stvaranje blokade išijadičnog nerva potrebna je toksična doza TTX-a, ali kada se kombinuje sa 1,1 μM adrenalina, on povećava srednju letalnu dozu TTX-a uz smanjenje sistemske toksičnosti. Kombinacija TTX sa bupivakainom i adrenalinom značajno produžava trajanje nervne blokade (Bucciarelli i sar., 2021). Literatura navodi da je injekcija od 30 μM TTX-a najefikasnija za preciznu lokalnu anesteziju, a kombinacija sa 0,5% bupivakainom dodatno poboljšava efikasnost i sigurnost primjene (Lyu, 2024).

ZAKLJUČAK

Iako je tetrodotoksin (TTX) izuzetno opasan otrov, putem djelovanja na naponski kontrolirane natrijeve kanale u terapijskim dozama ostvaruje značajne farmakološke efekte, koji predstavljaju osnovu za potencijalnu primjenu tetrodotoksina kao analgetika kod onkoloških pacijenata. Dosadašnja istraživanja su ukazala i na sposobnosti tetrodotoksina da smanji invaziju i migracije tumorskih ćelija, djelujući preko naponski ovisnih natrijevih kanala. Tetrodotoksin se pokazao posebno efektivnim kod boli izazvane karcinomom gdje klasični analgetici često nisu dovoljni, a za razliku od opioida ne izaziva ovisnost. Takođe, TTX u terapijskim dozama ne pokazuje afinitet prema srčanom $Na_V1.5$ kanalu, što smanjuje rizik od neželjenih efekata na kardiovaskularni sistem. Uprkos obećavajućim rezultatima, primjena TTX-a u terapiji i dalje je ograničena zbog uskog terapijskog indeksa, nedostatka kliničkih podataka i izazova u sintezi. Komercijalno dostupan TTX dobija se iz morskih životinja, a ne laboratorijskom sintezom zbog niskog prinosa. Da bi TTX postao komercijalno dostupan lijek, potrebna su dodatna istraživanja radi potvrde sigurnosti i efikasnosti terapije.

LITERATURA

1) Bane V, Lehane M, Dikshit M, O'Riordan A (2014) Tetrodotoxin: Chemistry, Toxicity, Source, Distribution and Detection. Toxins 6(2):693–755. https://doi.org/10.3390/toxins6020693
2) Bucciarelli GM, Lechner M, Fontes A, Kats LB, Eisthen HL, Shaffer HB (2021) From Poison to Promise: The Evolution of Tetrodotoxin and Its Potential as a Therapeutic. Toxins 13(8):517. https://doi.org/10.3390/toxins13080517
3) Cho YE, Lee S, Yoon KH, Lim JS, Lee SH, Choi DY, Lee JD (2015) The Antitumor Mechanism and Effects of Tetrodotoxin: a Literature Review. J Acupunct Res 32(1):97–107. https://doi.org/10.13045/acupunct.2015009
4) Fukuda A, Tani A (1941) Records of puffer poisonings report 3. Nippon Igaku Oyobi Kenko Hoken 3525:7–13
5) González-Cano R, Ruiz-Cantero MC, Santos-Caballero M, Gómez-Navas C, Tejada MÁ, Nieto FR (2021) Tetrodotoxin, a Potential Drug for Neuropathic and Cancer Pain Relief? Toxins, 13(7):483.
6) Grigoryan A, Karayan H, Bagdasaryan S, Evadzhyan T, Ghukasyan P, Melkumyan M, Babayan B (2025) Therapeutic utilization of tetrodotoxin for treating carcinomas: a comparative molecular docking and dosage adjustment study. Bioactive Compounds in Health and Disease 8(10):422–431. https://doi.org/10.31989/bchd.v8i10.1788
7) Hagen NA, Fisher KM, Lapointe B, du Souich P, Chary S, Moulin D, Sellers E, Ngoc AH, Canadian Tetrodotoxin Study Group (2007) An Open-Label, Multi-Dose Efficacy and Safety Study of Intramuscular Tetrodotoxin in Patients with Severe Cancer-Related Pain. J Pain

Symptom Manage 34(2):171–182. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.11.008
8) Hagen NA, du Souich P, Lapointe B, Ong-Lam M, Dubuc B, Walde D, Love R, Ngoc AH (2008) Tetrodotoxin for Moderate to Severe Cancer Pain: A Randomized, Double Blind, Parallel Design Multicenter Study. J Pain Symptom Manage 35(4):420–429. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.05.011
9) Hagen NA, Lapointe B, Ong-Lam M, Dubuc B, Walde D, Gagnon B, Love R, Goel R, Hawley P, Ngoc AH, du Souich P (2011) A multicentre open-label safety and efficacy study of tetrodotoxin for cancer pain. Curr Oncol 18(3):109–116. https://doi.org/10.3747/co.v18i3.732
10) Hagen NA, Cantin L, Constant J, Haller T, Blaise G, Ong-Lam M, du Souich P, Korz W, Lapointe B (2017) Tetrodotoxin for Moderate to Severe Cancer-Related Pain: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Trial. Pain Res Manag 2017:7212713. https://doi.org/10.1155/2017/7212713
11) Huerta MÁ, de la Nava J, Artacho-Cordón A, Nieto FR (2023) Efficacy and Security of Tetrodotoxin in the Treatment of Cancer-Related Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. Mar Drugs 21(5):316. https://doi.org/10.3390/md21050316
12) Kosker AR, Özogul F, Durmus M, Ucar Y, Ayas D, Regenstein JM, Özogul Y (2016) Tetrodotoxin levels in pufferfish (Lagocephalus sceleratus) caught in the Northeastern Mediterranean Sea. Food Chem 210:332–337. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.122
13) Li S (2023) Treatment of Tetrodotoxin Poisoning. Theoretical and Natural Science 4:370–376. https://doi.org/10.54254/2753-8818/4/20220599
14) Liu Y, Nie C, Xia C (2023) Tetrodotoxin Toxicology and Its Therapeutic Uses. Highlights in Science, Engineering and Technology 65:89–92. https://doi.org/10.54097/hset.v65i.11262
15) Lorentz MN, Stokes AN, Rößler DC, Lötters S (2016) Tetrodotoxin. Current Biology 26(19):870–872. https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.05.067
16) Lyu X (2024) Application of Tetrodotoxin for Anesthetic and Pain Management. Transactions on Materials, Biotechnology and Life Sciences 7:830–833. https://doi.org/10.62051/2zqrbx31
17) Mi W, Liu S (2024) Tetrodotoxin and the state-of-the-art progress of its associated analytical methods. Frontiers in Microbiology 15. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1413741
18) Nißl B, Mülbaier M, Grisoni F, Trauner D, Bermudez M, Dialer C, Konrad D (2025) The Chemistry and Biology of the Tetrodotoxin Natural Product Family. Angewandte Chemie International Edition 64:e202502404. https://doi.org/10.1002/anie.202502404
19) Ono T, Hayashida M, Tezuka A, Hayakawa H, Ohno Y (2013) Antagonistic effects of tetrodotoxin on aconitine-induced cardiac toxicity. J Nippon Med Sch 80(5):350–361. https://doi.org/10.1272/jnms.80.350
20) Salas MM, McIntyre MM, Petz LN, Korz W, Wong D, Clifford JL (2015) Tetrodotoxin suppresses thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat full thickness thermal injury pain model. Neuroscience Letters 607:42–46. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.09.031
21) Šimac F (2020) Otrovi morskih organizama. Zavod za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
22) Wang Z, Zheng H (2023) The Therapeutic Value of Tetrodotoxin. Theoretical and Natural Science 4:673–677. https://doi.org/10.54254/2753-8818/4/20220678
23) Xu Y (2024) Toxic mechanism and detection methods of tetrodotoxin. MATEC Web of Conferences. https://doi.org/10.1051/matecconf/202440404011
24) Zhang X (2024) The toxic mechanism and application of tetrodotoxin (TTX). MATEC Web of Conferences 404:04001. https://doi.org/10.1051/matecconf/202440404001

PRIMJENA LIZOZIMA U PACIJENATA SA ORALNIM MUKOZITISOM UZROKOVANIM RADIOTERPIJOM I HEMOTERAPIJOM – REZULTATI OPSERAVACIJSKIH STUDIJA

Monika Rustemović Čorbić[1], Dejana Požegić[2], Kenan Osmančević[3]

[1]Univerzitetski klinički centar Tuzla, Trnovac bb, Tuzla

[2]Tuzla-farm d.o.o., Rudarska 71, Tuzla

[3]PZU "O.S. Pharm", Prnjavor bb, Kalesija

Pregledni rad

SAŽETAK

Humani lizozim (N-acetilmuraminska hidrolaza) je bazični globulin sa polipetidnim lancem dužine 130 aminokiselinskih sekvenci, molekulske mase 14kDa. Zbog svog mehanizama dejstva naziva se još i prirodnim enzibiotikom te predstavlja jedan od najvažnijih faktora nespecifične lokalne otpornosti. Zahvaljujući anitbakterijskom, antivirusnom, antifungalnom, antiinflamatornom, imunomodulacijkom i antitumorskom djelovanju lizozima provedena su dodatna istraživanja na području Bosne i Hercegovine s ciljem poboljšanja kvaliteta života u pacijenata s oralnim mukozitisom uzrokovanim hemoterapijom i radioterapijom. U studijama koje su uključivale 686 pacijenata na području Bosne i Hercegovine ispitana je efikasnost i sigurnost lizozima u sastavu Lysobact pastila (20 mg lizozim hidrohlorid + 10 mg piridoksin hidrohlorid) i Lysobact complete spreja (20 mg/ml lizozim hidrohlorid + 1,5 mg/ml cetilpiridin hlorida + 0,5 mg/ml lidokain hidrohlorid) farmaceutske kompanije Bosnalijek d.d. u tretmanu oralnog mukozitisa. U dvije opservacijske studije poredili su se efikasnost i sigurnost Lysobact preprata u odnosu na kombinovane preparate bikarbonata za lokalnu primjenu u liječenju oralnog mukozitisa uzrokovanog hemo i radioterapijom, dok se u trećoj studiji poredila efikasnost i sigurnost Lysobact preprata u odnosu na kombinovane preparate gentamicina, deksametazona i lidokaina u liječenju oralnog mukozitisa uzrokovanog radioterapijom. U tri provedene studije dokazana je veća efikasnost Lysobact preparata u odnosu na lokalne spojeve na bazi bikarbonata ili kombinovane preparate gentamicina, deksametazona i lidokaina u smislu smanjenja intenziteta bola prilikom govora i unosa čvrste i meke hrane te smanjenje prosječne gustoće ulceracija usne šupljine bez pojave neželjnih dejstava.

Ključne riječi: *lizozim, enzibiotik, oralni mukozitis, radioterapija, hemoterapija.*

Autor za korespodenciju: Dr.sci. Monika Rustemović Čorbić, mr.ph.
E-mail: monika.rustemovic@gmail.com

APPLICATION OF LYSOZIM IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSITIS CAUSED BY RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY – RESULTS OF OBSERVATIONAL STUDIES

Monika Rustemović Čorbić[1], Dejana Požegić[2], Kenan Osmančević[3]

[1]*University Clincal Centre Tuzla, Trnovac bb, Tuzla,*

[2]*Tuzla-farm Ltd, Rudarska 71, Tuzla*

[3]*PHI "O.S. Pharm", Prnjavor bb, Kalesija*

Review paper

ABSTRACT

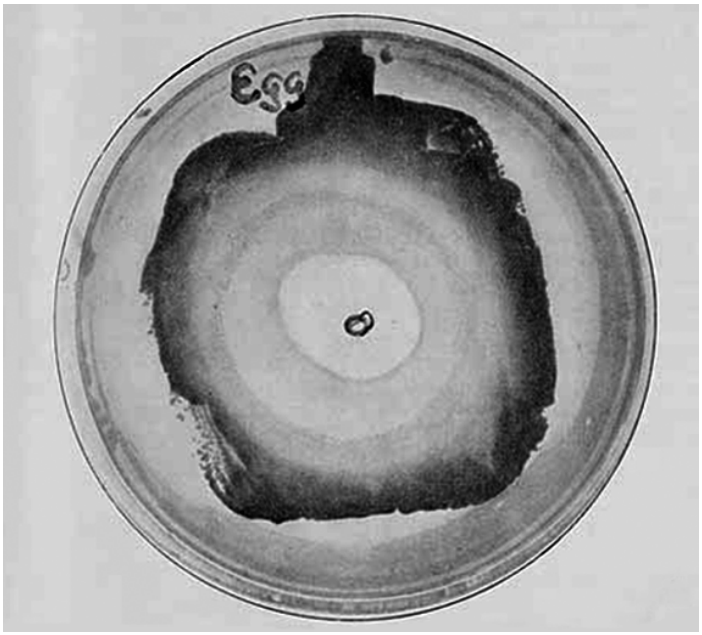
Human lysozyme (N-acetylmuramine hydrolase) is a basic globulin with a polypeptide chain of 130 amino acid sequences, with a molecular weight of 14 kDa. Due to its mechanism of action, it is also called a natural enzibiotic and is one of the most important factors of non-specific local resistance. Thanks to the antibacterial, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, immunomodulatory and antitumor effects of lysozyme, additional research has been conducted in BiH with the aim of improving the quality of life in patients with oral mucositis caused by chemotherapy and radiotherapy. Studies involving 686 patients from Bosnia and Herzegovina examined the efficacy and safety of lysozyme in the composition of Lysobact lozenge (20 mg lysozyme hydrochloride + 10 mg pyridoxine hydrochloride 10mg) and Lysobact complete spray (20 mg/ml lysozyme hydrochloride + 1.5 mg/ml cetylpyridinium chloride + 0.5 mg/ml lidocaine hydrochloride) of the pharmaceutical company Bosnalijek JSC in the treatment of oral mucositis caused by radio and chemotherapy. Two observational studies compared the efficacy and safety of Lysobact products in treatment oral mucositis caused by radio and chemotherapy with combined bicarbonate preparations for local use while the third study compared efficacy and safety of Lysobact products with combined preparations of gentamicin, dexamethasone and lidocaine in treatment oral mucositis caused by radiotherapy. Three studies have demonstrated greater efficacy of Lysobact compared to bicarbonate based local compounds or combined preparations of gentamicin, dexamethasone and lidocaine in terms of reducing the intensity of pain during speech and intake of solid and soft food, and reducing the average density of oral ulcers without the occurrence of adverse effects.

Keywords: ***l****ysozyme, enzibiotic, oral mucositis, radiotherapy, chemotherapy.*

Corresponding author: Ph.D. Monika Rustemović Čorbić, Mpharm
E-mail: monika.rustemovic@gmail.com

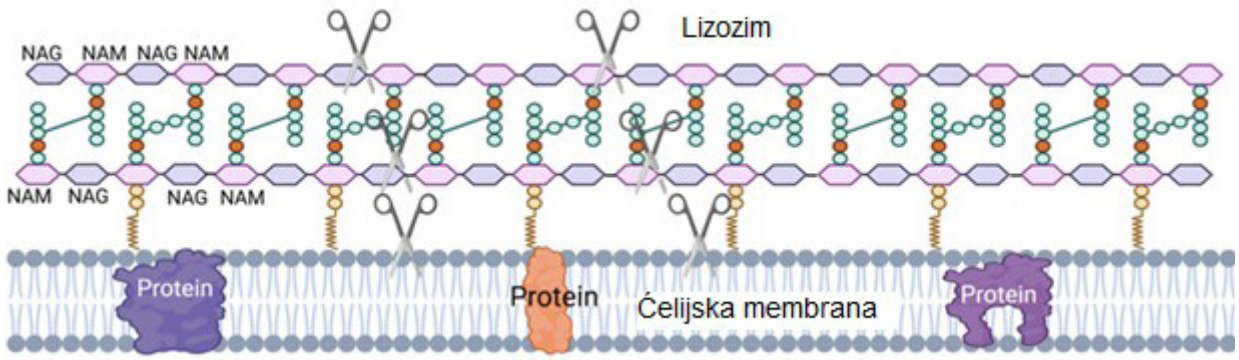
UVOD

U novembru 1921. godine nobelovac Alexander Fleming je slučajno otkrio djelovanje lizozima radeći na već pripremljenim bakterijskim kulturama, kada mu je kap infektivnog sekreta iz nosa kapnula u Petrijevu zdjelicu. Nakon pregleda Petrijevih zdjelica Fleming je primjetio da je jedna od zdjelica bila prekrivena zlatno žutnim kolonijama bakterija, ali da nije bilo bakterija tamo gdje se nalazila kapljica sekreta nosa (Helal, 2011). Nakon ovog otkrića Fleming je nastavio istraživanje te je naziv i osnovne karakteristike lizozima, uključujući antibakterijsko djelovanje kao i fizičko-hemijske karakteristike objavio u radu pod nazivom "*O izvanrednom bakteriolitičkom elementu koji se nalazi u tkivima i izlučevinima*" (eng. *On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions* (Fleming, 1922). Rezultati prvih ispitivanja koja su se bavila antibakterijskim djelovanjem lizozima prezetirani su 1964. godine u Milanu. Antibakterijska aktivnost lizozima je određena korištenjem sojeva Micrococcus sp., koji je poslužio kao supstrat za vizualizaciju aktivnosti turbidimetrijom (Slika 1). Danas je test Micrococcus sp zlatni standard za mjerenje lizozomske aktivnosti (Šukalo i sar., 2025).



Slika 1.: *Antibakterijsko djelovanje lizozima – inhibicija rasta i liza centralnog dijela bakterijske kulture (Šukalo i sar., 2025.)*

Antibakterijsko djelovanje lizozima zasniva se na enzimskom cijepanju peptidoglikana u zidovima bakerijskih ćelija katalizirajući hidrolizu α-(1,4)-glikozidne veze između N-acetilglukozamina (NAG) i N-acetilmuraminske kiseline (NAM) (Slika 2) (Wohlkönig i sar., 2010). Ove veze su ključne za otpornost bakterija na osmotski stres, te njihova hidroliza dovodi do gubitka ćelijske membrane i trenutne smrti ćelije uzrokovane lizom (Nam i sar., 2022).



Slika 2.: *Mehanizam antibakterijskog djelovanja lizozima – hidroliza α-(1,4)-glikozidne veze između NAM i NAG (Miao i sar., 2024).*

Pretpostavlja se da lizozim ostvaruje antibakterijsko dejstvo i neenzimskim putem, vezujući se kao polikation za polianionske molekule poput teihoinske i lipoteihoinske kiseline u zidu bakterijskih ćelija oslobađajući autolizine koji dovode do lize ćelije. Također lizozim može uticati i na oslobađanje Mg^{2+} i Ca^{2+} iz bakterijskih membrana što dovodi do njihove destabilizacije (Dozić, 2016). Pored antibakterijskog djelovanja lizozim posjeduje i antifungalno, antivirusno, anitiinflamatorno, mukoprotektivno, imunomodulacijsko i anitumorsko djelovanje, što ga čini jednim od najvažnijih faktora nespecifične lokalne otpornosti (Šukalo, 2025).

Prisustvo lizozima dokazano je u mnogim ćelijama: neutrofili, retikuloendotelijalnim ćelijama, monocitima/makrofazima, Kupferovim ćelijama jetre. Lizozim je također prisutan u tjelesnim tekućinama i sekretima poput pljuvačke, suza, majčinog mlijeka i u urinu, te u tkivima jetre, hrskavice i kože (Villa, 2009). Na osnovu svoje aminokiseinske sekvence lizozim dijele na: tip C (pileći ili konvekcionalni tip), tip G (guščji tip), tip I (beskičmenjački tip). Također, u prirodi postoje i phage tip, bakterijski tip i biljni tip (Nam, 2022).

Humani i lizozim izoliran iz bjelanceta jajeta spadaju u C tip. Humani lizozim je bazični globulin s polipetidnim lancem dužine 130 aminokiselinskih sekvenci molekulske mase 14 kDa. Aminokiselinska sekvenca s aspekta primarne strukture humanog lizozima sadrži 59% homologije s lizozimom izoliranog iz bjelanceta kokošijeg jajeta, dok su sekundarne strukture potpuno homologne, a strukture u kristalnoj formi potpuno slične. Bez obzira na sličnost, antibakterijsko djelovanje humanog lizozima je tri puta veća od antibakterijskog djelovanja lizozima izoliranog iz bjelancenta kokošijeg jajeta (Šukalo i sar., 2025; Ferraboschi i sar., 2021).

Farmaceutska kompanija Bosnalijek najveći je proizvođač preprata na bazi lizozima na području jugoistočne Evrope i jedan od najvećih u svijetu. Brend Lysobact podrazumjeva niz preparata iz grupe oralnih antiseptika, nazalnih sprejeva i kreme. Lizozim u ovim preparatima porijeklom je iz bjelanceta jajeta (Šukalo, 2025). Obzirom na sva dokazana djelovanja lizozima, rađena su dodatna istraživanja u kojima bi se ispitalo djelovanje lizozima u pacijenata s oralnim mukozitisom (OM).

Skale procjene orlanog mukozitisa (OM)

Oralni mukozitis je česta komplikacija kod pacijenata koji primaju radioterapiju glave i vrata, hemoterapiju za solidne tumore ili limfome i visoke doze mijeloablativne hemoterapije prije

transplatacije hematpoetskih ćelija (Sonis i sar., 2004). Oralni unos može biti otežan zbog bola, što može dovesti do potrebe za parenteralnom prehranom. Oralne lezije nadalje mogu dovesti do oštećenja sluznice što može dovesti do lokalne ili sistemske infekcije (Lalla i sar., 2008).

Postoji nekoliko skala procjene oralnog mukozitisa. Dvije najčešće korištene sakle su skala svjetske zdravstvene organizacije *(World Health Organisation – WHO)* (Tabela 1) i Nacionalnog instituta za rak *(National Cancer Institute - NCI*) Zajednički kriteriji za neželjene događaje (*Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*) skala (Tabela 2) (Peterson i sar., 2011).

Tabela 1.: *WHO skala oralnog mukozitisa*

Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 5
Bez promjena	Osjetljivost/eritem	Ulceracije/ mogućnost jedenja čvrste hrane	Ulceracije/mogućnost uzimanja isključivo tekuće hrane	Prehrana na usta nije moguća

Tabela 2.: *NCI CTCAE skala oralnog mukozitisa*

Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 5
Asimptomatski ili blagi simptomi/ intervencija nije potrebna	Umjerena bol/ ne interferira za oralnim unosom, ali je potrebna modifcirana prehrana	Izražena bol/ interferira sa oralnim unosom	Posljedice opasne po život/ potrebna hitna intervencija	Smrt

Pored navedenih postoje i OMAS (*Oral Mucositis Assessment Scale*) i PROMS (*Patiend-Reported Oral Mucosits Symptom*) skale. PROMS skala predstavlja standardizirane upitnike kojima pacijent sam procjenjuje svoje simptome, funkcionalnost, kvalitet života i/ili zadovoljstvo liječenjem (Tabela 3). OMAS skala uz klinički nalaz oralne sluznice bilježi i funkciju slinovnica, protok i kvalitet sline, mogućnost gutanja, kvalitet glasa i nalaz oralne higijene (Cidon, 2017; Piredda i sar., 2017).

Tabela 3.: *PROMS (Patiend-Reported Oral Mucosits Symptom)*

Lokalizacija	Ulceracije*	Eritem**
Usna (gornja/donja)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Sluznica (desno/lijevo)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Jezik (desno/lijevo)	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Sublingualno područje	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
Nepce	0, 1, 2, 3	0, 1, 2
	*0=bez, 1 =<1cm^2, 2 = >1cm^2, 3 =3 cm^2 **– bez, 1 nije ozbiljno, 2 ozbiljno	
Subjektivni podaci pacijenta o bolu i poteškoćama gutanja prilikom konzumiranja hrane		

U 41,5% pacijenata koji su podvrgnuti radioterapiji razvija se OM i češći je kod muškaraca (78,2 %), dok u pacijenata koji su podvrgnuti hemoterapiji OM se kreće 16,7% - 40%. Hemoterapeutski agensi koji oštećuju DNA sintezu (S-fazu) poput 5-fluorouracila, metotreksata, cirarabina imaju

visoku učestalost pojavu OM (Peterson i sar., 2011). Lizozim kao prirodni protein osim što ima zaštitno i anitmikrobno djelovanje može izazvati i lizu tumorskih ćelija te uz ostale imunoglobuline ima značajnu ulogu u zaštiti oralnog epitela (Šukalo i sar., 2025).

Zbog navedenih osobina lizozima sprovedena su dodatna istraživanja u upotrebi preparata na bazi lizozima kako bi se utvrdila učinkovitost navedenih preparata u liječenju OM u pacijenata koji su podvrgnuti radioterapiji ili hemoterapiji kako bi se poboljšao kvalitet života i omogućio brži oporavak pacijenata s OM. Prema smjernicama Multinacionalo udruženje za suportivnu terapiju karcinoma / Internacionalno društvo za oralnu onkologiju (*Multinational Association of Supportive Care in cancer / International Society of Oral Oncology - MASCC/ISOO)* osnovu prevencije i zbrinjavanja OM čine adekvatna oralna njega i simptomatsko liječenje, uz primjenu pojedinih intervencija zavisno od vrste onkološkog oboljenja. Za prevenciju OM kod odraslih pacijenata koji primaju radioterapiju glave i vrata, dok se ispiranje fiziološkim rastvorom ili rastvorom natrijum bikarbonata može koristiti kao dio oralne njege. preporuke (Elad i sar., 2020). Ispiranje holorheksidinom korisno je kod liječenja OM izazvanog hemoterapijom dok kod OM izazvanog i radioterapijom i hemoterapijom korisna je pažljiva upotreba povidone joda lokalano kao i primjena antifugalnih lijekova sistemski (Naidu i sar, 2024; Mallick i sar, 2016).

Prospektivne opservacijske studije o primjeni lizozima u liječenju OM

Opservacijska klinička studija pod nazivom ”*Efikasnost i sigurnost lokalne primjene lizozima u pacijenata s oralnim mukozitisom nakon hemoterapije i radioterapije*” (eng. *Efficacy and safety of local lysozyme treatment in patients with oral mucositis after chemotherapy and radiotherapy*) autora Eminagić i sar. provedena 2019. godine sastojala se od dvije podstudije. Studije su provedene u Kantonalnoj bolnici Zenica i Univerzitetskom kliničkom centru Tuzla. U prvoj podstudiji (n=166) poredili su se samo preparati lizozima gdje su pacijentima ordinirani Lysobact pastile (20 mg lizozim hidrohlorid + 10 mg piridoksin) tokom prvih 7 dana, a potom Lysobact complete sprej (20 mg/ml lizozim hidrohlorid, 1,5 mg/ml cetilpiridin hlorid + 0,5 mg lidokain/ml) tokom narednih 14 dana. U prvoj podstudiji 92 pacijenta su bili na hemoterapiji dok su 74 pacijenta bili na radioterapiji. Druga podstudija bila komparativna (n=275) i poredila je preparate lizozima (Lysobact pastille + Lysobact complete sprej) s lokalnim prepratima na bazi bikarbonata na zacjeljivanje OM tokom radio i heomoterapije. U drugoj podstudiji 151 pacijent je bio na hemoterapiji dok su 124 pacijenta bila na radioterapiji. Pacijenti su praćeni 28 dana. U prvoj nekompartivnoj studiji mjerenja su vršena na 1., 7., 21. i 28. dan. Najprije je praćen broj ulceracija u usnoj šupljini, zatim kvalitet života procjenjen prema PROMS skali kao i neželjeni efekti primjena lizozima prema SPC-u lijeka (Eminagić i sar., 2019).

U studiji pod nazivom: ”*Efikasnost i sigurnost fiksne kombinacije lizozima, cetipridiniuma i lidokaina u tretmanu oralnog mukozitisa induciranog hemoterapojom i radioterapijom: Pilot studija*” (eng. *Efficacy and Safety of Lysozyme, Cetylpyridinium and Lidocaine Fixed Combination for Treatment of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: a Pilot Study*) autora Rašić i sar., također je ispitivana efikasnost lizozima u liječenju OM u okviru fiksne kombinacije Lysobact complete spreja (lizozim, cetilpiridinium i lidokain) u pacijenta koji su podvrgnuti hemo i radioterapiji u odnosu na složene standardizirane lijekove na bazi bikarbonata koji su spravljani u apotekama. Studija je uključivala pacijente koji su stariji od 18 godina s neoplazmama koji su tretirani radioterapijom ili hemoterapijom prema sljedećim protokolima na bazi fluorouracila ili kapecitabina/taksana/

antraciklina/cisplatina. Studija je obuhvatala ukupno 89 pacijenata koji su podvrgnuti hemoterapiji i 100 pacijenata koji su podvrgnuti radioterapiji. Studija je obuhvatala 4 podgrupe od čega su 2 grupe pacijenata na hemoerapiji, gdje je jedna grupa primala preparate na bazi lizozima, dok je druga primala standardizirane složene pripravke na bazi bikarbonata. Pacijenti su praćeni 21 dan (Rešić i sar., 2019).

U studiji pod nazivom "*Preparati na bazi lizozima u terapiji oralnog mukositisa uzrokovanog radioterapijom*" (eng. *Lysozyme-based spray for treatment of radiotherapy-induced oral mucositis*) autora Gojkovića i sar. prezentirani su rezultati fiksne kombinacije Lizozima u vidu Lysobact complete spreja u odnosu na fiksnu kombinaciju + gentamicin + deksametazon lidokain u liječenju oralnog mukozitisa. Studija je obuhvatala ukupno 56 pacijenata koji su bili povdrgnuti radioterapiji glave i vrata od čega je 26 pacijenata liječeno Lysobact complete sprejem (Lysobact grupa) dok je preostalih 30 bilo u kontrolnoj grupi. Pacijenti su pregledani na 7., 14. i 21. dan. Pacijenti su klinički procjenjeni na OM prema Skali WHO za oralnu toksičnost dok je 2. pristup bio opservacija ljekara na intenzitet bola tokom konzumiranja čvrst i meke hrane kao i prilikom govora koje su pacijenti ocjenjivali razinom bola o 0-10 (Gojković i sar., 2025).

Navedene tri studije provedne su u periodu od 2019. - 2024. godine na području Bosne i Hercegovine (UKC Tuzla, Kantonalna bolnica Zenica, UKC RS, UKC Sarajevo, Univerzitetska bolnica Mostar).

Rezultati i diskusija opservacijskih studija

Gustoća ulceracija se znatno smanjila nakon tretmana lizozima u obje podstudije Eminagić i sar., a naročito u pacijenata povrgnutim radioterapiji, gdje se dokazana veća efikasnost preparata lizozima u odnosu na preparate bikarbonata. Također intenzitet bola prilikom konzumiranja čvrste hrane u pacijenata povrgnutim hemoterapijom kao i intenzitet bola prilikom konzumiranja tečne hrane i govora u pacijenata podvrgnutim radioterapiji je značajno snižen prilikom upotrebe preparate lizozima u odnosu na preparate bikarbonata (Eminagić i sar., 2019). U studiji autora Rašić i sar. rezultati su pokazali da je Lysobact complete sprej bio efikasniji u liječenju OM u pacijenata podvrgnutih hemoterapiji u odnosu na kombinovane lijekove spravljene u apotekama kada su u pitanju lokalni pregledi usni, obraza, jezika i nepceta. Prosječan broj ulkusa na oralnoj sluznici također je bio značajno smanjen u pacijenata koji su koristili Lysobact complete sprej u odnosu na pacijente koji su liječeni kombinovanim lijekovima. Prosječni intenzitet bola prilikom konzumiranja čvrste i meke hrane također je bio niži u pacijenata koji su koristili Lysobact complete sprej u odnosu na pacijente koji su koristili kombinovane lijekove. Kada su u pitanju pacijenti podvrgnuti radioterapiji, lokalni nalazi na obrazima su bili poboljšani u pacijenta koji su koristili Lysobact sprej, na usnama, nepcetu i jeziku nije bilo signifaktnih poboljšanja u poređenju sa stanjem prije upotrebe Lysobact complete spreja, dok upotreba kombinovanih lijekova nije dala signifikantnih poboljšanja na posmatranim dijelovima usne šupljine. Prosječan broj ulcera na sluznici usne šupljine bio je niži u pacijenata koji su koristili Lysobact complete sprej u odnosu na pacijente koji su koristili kombinovane lijekove lokalnim pregledom na 14. i 21. dan. Intenzitet bola prilikom konzumiranja čvrste i meke hrane bila je znatno niži na 21. dan u pacijenata koji su koristili Lysobact complete sprej u odnosu na pacijente koji su koristili kombinovane lijekove (Rešić i sar., 2019). Rezultati studije autora Gojković i sar. pokazali su smanjenje intenziteta bola prilikom konzumiranja čvrste hrane u Lysobact grupi u odnosu na kontrolnu grupu koja je liječena magistralnim pripravkom koji je sadržavao gentamicin, deksametazon i lidokain (Gojković i sar., 2025).

ZAKLJUČAK

Lizozim (N-acetilmuraminska hidrolaza) kao komponenta urođenog imuniteta sa dokazanim antibakterijskim, antifungalnim, anivirusnim, antiinflamatornim, imunomomodulatornim, antitumorskim, proreregenerativnim i antiplak djelovanjem u sastavu Lysobact pastila i Lysobact complete spreja doprinijeli su različitim mehanizimima djelovanja većem smanjenju intenziteta bola prilikom govora i konzumiranja čvrste i meke hrane, smanjenju broja ulceracija na različitim dijelovima usne šupljine što je u konačnici doprinijelo poboljšanju kvaliteta života u pacijenata sa OM koji su bili podvrgnuti hemo ili radioterapiji u odnosu na konvencionalne preparate (složeni preparati bikarbonata) koji se koriste u tretmanu OM bez pojave neželjenih dejstava. U navedene tri studije obuhvaćeno je ukupno 686 pacijenata od čega je 354 pacijenta imalo OM uzrokovan radioterapijom, dok je 332 pacijenta dobilo OM kao posljedica hemoterapije. Lizozim kao prirodni enzibiotik pokazao se potpuno siguran i efiksan u liječenju OM uzrokovanog hemoterapijom i radioterapijom.

LITERATURA

1. Cidon EU (2018) Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. Chin Clin Oncol. 7(1): 6.
2. Dozić I, Todorović T (2005) Antimikrobni proteini pljuvačke, Serbian Dental Journal, 52 208-216.
3. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV et al. (2020) "MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the menagment of mucositis secondary to cancer therapy", Cancer, 126(19), pp. 4423-4431
4. Eminagić D, Lokvančić A, Hasanbegović B et al (2019) Efficacy and safety of local lysozyme treatment in patients with oral mucositis after chemotherapy and radiotherapy. Acta Pharm. 1;69(4), 695-704. doi: 10.2478/acph-2019-0053.
5. Ferraboschi P, Ciceri S, Grisenti P (2021) Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic. Antibiotics. 14;10(12), 1534. doi: 10.3390/antibiotics10121534.
6. Fleming A, Wright AE (1922) On a remarkable bacterioloytic element found in tissues and secretions. Proceedings of the Royal Society of London Series B, Conteining Papers od a Biological Character, 93(563), 306-317.
7. Gojković Z, Rožić J, Gašpar N et al (2025) Lysozyme-based spray for treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. Explor Drug Sci. 2025;3:100886)
8. Helal R (2011) Biopharmaceutical investigations of the effects of immunemodulatory plant extracts and phytochemicals on lysozyme expression in human cells. Inaugural-Dissertation to obtain the academic degree Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) Pharmacy. Berlin.
9. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE (2008) Management of oral mucositis in patients who have cancer. Dental Clinics of North America 52(1), 61-77.
10. Mallick S, Benson R, Rath GK (2016) Radiation induced oral mucositis:a review of current literature on prevention and management. Eur Arch OtoRhinoLaryngol. 273(9), 2285-2293.)
11. Miao X, Zhao Y, Zhu L et al (2024) The Equilibrium of Bacterial Microecosystem: Probiotics, Pathogenic Bacteria, and Natural Antimicrobial Substances in Semen. Microorganisms 12, 2253
12. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU et al (2004) Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. Neoplasia. 6(5), 423-431.

13. Nam KH (2022) Crystal Structure of Human Lysozyme Complexed with *N*-Acetyl-α-d-glucosamine. Applied Sciences. 12(9), 4363 https://doi.org/10.3390/app12094363
14. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F (2011) Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 22(suppl 6) 78-84.
15. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V et al (2017) Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy:A pilot randomised controlled trial. Eur J Cancer Care, 26(6).
16. Rasic A, Kapo B, Avdicevic A, Mekic-Abazovic A et al (2019) Efficacy and Safety of Lysozyme, Cetylpyridinium and Lidocaine Fixed Combination for Treatment of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: a Pilot Study. Mater Sociomed. 31(3), pp. 166-171. doi: 10.5455/msm.2019.31.166-171.
17. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et (2004) Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. 100(9 Suppl): 1995-2025.
18. Šukalo A, Glamočija A, Mehić M, et al (2025a) Mehanizmi djelovanja lizozima i farmakodinamski učinci. In: Šukalo A, (ed). Lizozim: Enzim budućnosti. Sarajevo: Bosnalijek dd 269-270.
19. Šukalo A, Glamočija A, Mehić M, et al (2025b). Lizozim od otrkića do danas. In: Šukalo A, editor. Lizozim: Enzim budućnosti. Sarajevo: Bosnalijek dd;2025 pp 9-11.
20. Šukalo A, Glamočija A, Mehić M, et al (2025c) .Lijekovi i drugi preprati na bazi lizozima. In: Šukalo A (ed) Lizozim: Enzim budućnosti. Sarajevo: Bosnalijek dd; 399-400.
21. Šukalo A, Glamočija A, Mehić M, et al (2025d) Perspektive upotrebe oralnih antiseptika na bazi lizozima u terapiji različitih obololjenja. In: Šukalo A, editor. Lizozim: Enzim budućnosti. Sarajevo: Bosnalijek dd, 393-394.
22. Villa TG, Crespo PV (2010) Enzybiotics: Antibiotic Enzymes as Drugs and Therapeutics. John Wiley & Sons
23. Wohlkönig A, Huet J, Looze Y et al (2010) Structural relationships in the lysozyme superfamily: significant evidence for glycoside hydrolase signature motifs. PLoS One, 5(11), :e15388. doi: 10.1371/journal.pone.0015388.

SINTEZA I PRIMJENA BIOLOŠKI ZNAČAJNIH RADIOFARMACEUTIKA

Meldina Hrnjadović[1], Amra Džambić[1], Demir Bjelošević[1]

[1]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Onkološka oboljenja predstavljaju jedan od najvećih izazova savremene medicine, pri čemu farmaceuti imaju sve značajniju ulogu u multidisciplinarnom pristupu od rane dijagnostike do ciljane terapije. Radiofarmaceutici zauzimaju centralno mjesto u nuklearnoj medicini jer omogućavaju funkcionalnu i molekularnu karakterizaciju tumora, precizno određivanje stadijuma bolesti i individualizirani terapijski pristup. Ovaj rad se bazira na pregledu sinteze i primjene radiofarmaceutika, s posebnim naglaskom na kliničku primjenu biološki značajnih radiofarmaceutika u dijagnostici i terapiji. U radu su predstavljene osnovne komponente radiofarmaceutika te opisani ključni koraci u procesu njihove sinteze. Poseban fokus rada stavljen je na ulogu jednofotonske emisione kompjuterizovane tomografije (SPECT) i pozitronske emisione tomografije (PET) u detekciji malignih promjena, određivanju stadijuma bolesti i procjeni terapijskog odgovora, kao i značaju ciljane radionuklidne terapije u liječenju odabranih onkoloških pacijenata. Posebna pažnja posvećena je teranostičkom pristupu, koji omogućava individualiziranu terapiju zasnovanu na prethodnoj molekularnoj dijagnostici. Analizirana je i uloga najznačajnijih radionuklida, posebno ^{99m}Tc (tehnecijum-99m), ^{131}I (jod-131), FDG (18- fluorodeoksiglukoza) i PSMA (prostata specifični membranski antigen) te njihova primjena u kliničkoj praksi.

Ključene riječi: *radiofarmaceutici, sinteza, dijagnostika, SPECT, PET, terapija, ^{99m}Tc, FDG, PSMA, teranostika*

Autor za korespondenciju: Meldina Hrnjadović
E-mail: meldina.hrnjadovic@untz.ba

SYNTHESIS AND APPLICATION OF BIOLOGICALLY SIGNIFICANT RADIOPHARMACEUTICALS

Meldina Hrnjadović[1], Amra Džambić[1], Demir Bjelošević[1]

[1]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

ABSTRACT

Oncological diseases represent one of the greatest challenges of modern medicine, with pharmacists playing an increasingly important role in the multidisciplinary approach from early diagnosis to targeted therapy. Radiopharmaceuticals occupy a central position in nuclear medicine, as they enable functional and molecular characterization of tumors, precise disease staging, and an individualized therapeutic approach.This paper is based on a review of the synthesis and application of radiopharmaceuticals, with particular emphasis on the clinical use of biologically significant radiopharmaceuticals in diagnosis and therapy. The fundamental components of radiopharmaceuticals are presented, and the key steps in their synthesis process are described. Special focus is placed on the role of single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) in detecting malignant changes, determining disease stage, and assessing therapeutic response, as well as on the importance of targeted radionuclide therapy in the treatment of selected oncology patients. Particular attention is given to the theranostic approach, which enables individualized therapy based on prior molecular diagnostics. The role of the most significant radionuclides—especially ^{99m}Tc (technetium-99m), ^{131}I (iodine-131), FDG (fluorodeoxyglucose), and PSMA (prostate-specific membrane antigen) and their application in clinical practice are also analyzed.

Keywords: *radiopharmaceuticals, synthesis, diagnostics, SPECT, PET, therapy, ^{99m}Tc, FDG, PSMA, theranostics*

Corresponding author: Meldina Hrnjadović
E-mail: meldina.hrnjadovic@untz.ba

UVOD

Radiofarmaceutici predstavljaju ključnu komponentu savremene nuklearne medicine, jer omogućavaju istovremenu primjenu dijagnostičkih i terapijskih principa zasnovanih na molekularnom ciljanju. Sastoje se od radionuklida povezanog s biološki aktivnom molekulom, čime se postiže selektivna distribucija u određenim ćelijama, tkivima, organima i patološkim procesima. Za razliku od klasičnih lijekova, njihovo djelovanje zasniva se na emisiji zračenja koje se koristi za detekciju ili terapijski efekat (Jadvar, 2017).

Njihova primjena obuhvata funkcionalnu dijagnostiku putem SPECT i PET metoda, kao i ciljanu radionuklidnu terapiju. Poseban značaj ima teranostički pristup, koji integriše molekularnu dijagnostiku i personalizovanu terapiju.

Razvoj i sinteza radiofarmaceutika zahtijevaju precizan izbor radionuklida, kontrolu kvaliteta te poštovanje strogih standarda sigurnosti. U kliničkoj praksi oni imaju važnu ulogu u ranom otkrivanju, određivanju bolesti i praćenju različitih oboljenja, naročito malignih. Radiofarmaceutici su složeni preparati koji se sastoje od tri osnovne komponente:

1. **Radionuklid** je nestabilni izotop koji emituje jonizujuće zračenje i predstavlja ključnu funkcionalnu komponentu radiofarmaceutika. Radionuklidi (nestabilni atomi) spontano prolaze u stabilnije stanje emisijom alfa čestica, beta čestica, ponekad protona ili neutrona, te gama i X zraka (Kilbourn i Scott, 2021). U zavisnosti od vrste emitovanog zračenja, radiofarmaceutici se koriste u dijagnostičke svrhe (gama i pozitron emiteri) ili u terapijske svrhe (α i β emiteri) (Vanlić-Razumenić, 1998; Kilbourn i Scott, 2021). Poluživot radionuklida mora biti dovoljno dug da omogući pripremu i izvođenje dijagnostičkog ili terapijskog postupka, ali istovremeno dovoljno kratak da smanji ukupnu izloženost pacijenta zračenju.
2. **Ligand** je biološki aktivna molekula (peptid, hormon, protein, antitijelo) koja omogućava specifično vezivanje radiofarmaceutika za ciljano tkivo, receptor ili metabolički proces. On određuje biodistribuciju preparata i osigurava selektivnu akumulaciju u željenom organu ili patološkom tkivu. Za efikasnu primjenu, ligand mora imati visok afinitet i selektivnost prema ciljnoj strukturi, povoljne farmakokinetičke osobine, hemijsku i radiohemijsku stabilnost te minimalnu toksičnost. Najčešće korišteni ligandi su: FDG (18-fluorodeoksiglukoza), DOTATATE – (DOTA-tirozin-3-oktreotat - peptid) i PSMA (Prostata specifični membranski antigen).
3. **Helator** (kompleksant) ima ulogu stabilnog povezivanja metalnog radionuklida s ligandnom. On mora obezbijediti visoku termodinamičku i kinetičku stabilnost kompleksa, spriječiti oslobađanje radionuklida u organizmu i ne smije narušiti biološku aktivnost liganda niti farmakokinetiku preparata. Najčešće korišteni helatori su: DOTA (1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-tetraoctena kiselina), NOTA (1,4,7-triazaciklononan-1,4,7-trioctena kiselina) i DTPA (dietilentriaminpentaoctena kiselina).

Idealan radiofarmaceutik karakteriše jednostavna i ekonomična proizvodnja, visoka čistoća i stabilnost, odgovarajući poluživot radionuklida, selektivna akumulacija u ciljnom tkivu te metabolička inertnost do momenta postizanja cilja (Kilbourn i Scott, 2021). Hemijske osobine radionuklida trebaju omogućiti lako i stabilno obilježavanje bez promjene bioloških karakteristika molekule. Ove osobine su ključne za sigurnu i efikasnu primjenu radiofarmaceutika u kliničkoj praksi (Neves i sar., 2002).

SINTEZA RADIOFARMACEUTIKA

Sinteza radiofarmaceutika predstavlja skup hemijskih i tehnoloških postupaka kojima se radionuklid povezuje s odgovarajućim ligandom, direktno ili putem helatora, s ciljem dobijanja stabilnog i biološki funkcionalnog preparata za dijagnostičku ili terapijsku primjenu. Proces mora osigurati visoku radiohemijsku čistoću, stabilnost kompleksa i minimalno radioaktivno opterećenje pacijenta (Jeong, 2019).

Osnovne faze sinteze obuhvataju:

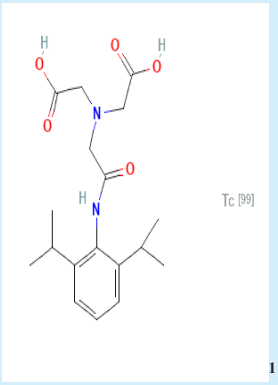
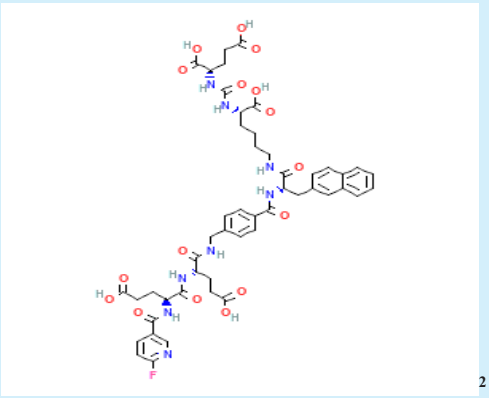
1. **Izbor radionuklida** – zavisi od vrste zračenja (α, β, γ), poluživota, dostupnosti (reaktor, ciklotron ili generator) i kliničke primjene.
2. **Pripremu liganda (prekursora)** – biološki aktivne molekule koja omogućava selektivnu akumulaciju u ciljnom tkivu.
3. **Radiooznačavanje** – može biti direktno (neposredno vezivanje radionuklida za ligand nakon redukcije) ili indirektno (uz primjenu helatora poput DOTA ili DTPA, koji formiraju stabilan kompleks s metalnim radionuklidom).
4. **Prečišćavanje i kontrolu kvaliteta** – provjera radionuklidne i radiohemijske čistoće, pH vrijednosti, sterilnosti i endotoksina, u skladu s farmakopejskim propisima.

Radionuklidi se proizvode u nuklearnim reaktorima (neutronske reakcije i fisija), ciklotronima (reakcije sa ubrzanim naelektrisanim česticama) ili se dobijaju iz generatora radionuklida, koji omogućavaju kontinuiranu dostupnost kratkoživećih izotopa. Danas se sve više upotrebljavaju reakcije u ciklotronima. U njima se lako stvaraju izotopi kratkog poluživota, posebno emiteri pogodni za kompjuterizovnu tomografiju (Grozdev i sar., 2023).

U procesu obilježavanja važni su kontrolisani uslovi reakcije (pH, temperatura, vrijeme, koncentracija reagensa), kao i primjena pomoćnih supstanci poput redukcionih sredstava, pufera i antioksidansa, koji osiguravaju stabilnost i efikasnost formiranja kompleksa.

Sinteza radiofarmaceutika zahtijeva strogu primjenu standarda dobre proizvođačke prakse i radiološke zaštite, kako bi se obezbijedila sigurnost i efikasnost preparata u kliničkoj primjeni.

Tabela 1.: *Pregled ključnih faza sinteze i obilježavanja radiofarmaceutika za dijagnostičku primjenu*

Faza	**Struktura ^{99m}Tc**  [1]	**Struktura ^{18}F-PSMA**  [2]
1. Dobijanje radionuklida	Eluacija iz ^{99}Mo/^{99m}Tc (Molibden-99/Tehnicijum-99m) radionuklidni generatora; eluira se kao natrijum-pertehnetat ($Na^{99m}TcO_4$).	Proizvodnja u ciklotronu: ^{18}O (oksigenovana) voda bombardovana protonima → $^{18}F^-$ jon.
2. Priprema liganda	Ligand u liofiliziranom „kitu“ (MDP, DTPA, sestamibi).	PSMA ligand sa aktivnom funkcionalnom grupom (tosilat/mesilat prekursor).
3. Redukcija / aktivacija radionuklida	Pertehnetat redukuje $SnCl_2$ (Kalaj(II) hloridom)→ Tc^{4+}/Tc^{3+}, sposoban za vezivanje.	$^{18}F^-$ se aktivira u organskom rastvaraču, često uz K_2CO_3 (Kalijum karbonat) / kriptofiks, za nukleofilnu supstituciju.
4. Radiooznačavanje	**Direktno:** Tc se veže na –SH (sulfhidrilna), -NH_2 (Amino), -COOH (Karboksilna) grupe liganda. **Indirektno**: Tc se veže na helator (DOTA, DTPA) → helator-ligand kompleks.	Nukleofilna supstitucija: $^{18}F^-$ zamjenjuje funkcionalnu grupu na prekursoru → formira stabilan ^{18}F-PSMA kompleks.
5. Kontrola uslova reakcije	pH, temperatura, vrijeme, koncentracija $SnCl_2$, inertna atmosfera.	pH, temperatura, vrijeme, koncentracija prekursora i aktiviranog ^{18}F.
6. Prečišćavanje	Uklanjanje nevezanog Tc, nusprodukata, koloida; često TLC (Tankoslojna hromatografija) ili HPLC (Visokoefikasna tečna hromatografija).	Polupropusne kolone / HPLC za uklanjanje nevezanog ^{18}F i nusprodukata.
7. Formulacija i finalna kontrola	Sterilan, apirogeni rastvor, odgovarajući pH; provjera radiohemijske čistoće, radionuklidne čistoće, sterilnosti i endotoksina.	Sterilan, apirogeni rastvor, kontrola radiohemijske čistoće, sterilnosti i endotoksina; pripremljen za intravensku primjenu.

1 ***Slika 1.:*** *Struktura ^{99m}Tc radiofarmaceutika.*
Izvor: *National Center for Biotechnology Information (2026) PubChem Compound Summary for CID 11430828. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Pristupljeno 19. 2. 2026.*

2 ***Slika 2.:*** *Struktura ^{18}F-PSMA.*
Izvor: *National Center for Biotechnology Information (2026) PubChem Compound Summary for CID 134159760. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Pristupljeno 20. 2. 2026*

PRIMJENA RADIOFARMACEUTIKA

Radiofarmaceutici su radioaktivna jedinjenja ili elementi namijenjeni humanoj primjeni, prvenstveno u dijagnostičke svrhe (oko 95% svih radiofarmaceutika), a u manjoj mjeri u terapijske i teranostičke svrhe. Većina dijagnostičkih radiofarmaceutika nema farmakološko djelovanje i primjenjuje se u tragovima (Lindsley i sar., 2022).

Radiofarmaceutici spadaju u grupu lijekova, i mogu se klasificirati prema farmaceutskom obliku (rastvori, koloidi, suspenzije, kapsule, radioaktivni gasovi) i prema načinu primjene (peroralno, intravenski, intramuskularno, subkutano, inhalaciono) (Vanlić-Razumenić, 1998). Izbor načina primjene zavisi od dijagnostičkih ciljeva i fizičko-hemijskih osobina radioizotopa (Milenković i sar., 2024).

Primjena može biti:

- ***In vivo***, kada se radioaktivni materijal unosi u organizam ključni zahtjevi uključuju netoksičnost, sterilnost (ako je parenteralna primjena), optimalni pH, izotoničnost te visoku radiohemijsku i radionuklidnu čistoću. Biodistribuciju u organizmu određuju faktori poput radiohemijske čistoće, naelektrisanja i veličine molekula, vezivanja za plazmatske proteine, rastvorljivosti i prisutnosti specifičnih receptora u tkivima. Zbog smanjenja izloženosti zračenju, u dijagnostici se uglavnom koriste izotopi kratkog poluživota.
- ***In vitro***, kada se biološki materijal iz organizma dovodi u kontakt sa radioaktivnim materijalom, npr. u radioimunološkim metodama (RIA) za precizno određivanje hormona i enzima u vrlo niskim koncentracijama. Ova metoda je zasnovana na specifičnoj reakciji antigen-antitijelo (Rhodes i Croft, 1978).

Kombinacija biološki aktivnih molekula i radioizotopa omogućava neinvazivni uvid u molekulske procese na ćelijskom nivou. Dijagnostičke metode poput PET-a, SPECT-a i scintigrafije koriste radiofarmaceutike za rano otkrivanje bolesti, dok ciljane radionuklidne terapije omogućavaju preciznu isporuku radioaktivnih supstanci u oboljela tkiva. Ovi pristupi povećavaju efikasnost liječenja, smanjuju oštećenje zdravih tkiva i poboljšavaju ishode za pacijente. Razumijevanje apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije radiofarmaceutika ključno je za oblikovanje sigurnih i efikasnih kliničkih protokola (Milenković i sar., 2024).

Dijagnostička primjena

Radiofarmaceutici koji emituju gama ili pozitron zrake se koriste za snimanje organa i tkiva putem SPECT i PET kamera, omogućavajući procjenu metabolizma, protoka krvi, receptorske ekspresije i funkcije organa. Svaki organ selektivno apsorbuje određene tvari, npr. štitna žlijezda jod, mozak glukozu, kosti kalcij, taj fenomen radiofarmaceutici koriste za snimanje ciljanih organa. Nakon primjene radiofarmaceutika, radionuklidi se ciljano nakupljaju u specifičnim organima nakon čega se može vršiti detekcija. Idealni dijagnostički radionuklidi imaju kratko vrijeme poluraspada i emitiraju gama zračenje; najčešće korišten je tehnecijum-99m (^{99m}Tc, poluživot 6,02 h). Prvobitno je bio namjenjen za vizualizaciju kostiju, a zatim se pokazao kao preparat koji je u stanju da se akumulira u srčanom mišiću na mjestu infarkta mioakrda, jer se vezuje za mikrokristale hidroksiapatita koji se stvaraju nakon infarkta miokarda (Vanlić-Razumenić, 1998).

Metode nuklearne medicine:

- **Statička scintigrafija** – prikazuje morfologiju i funkciju organa nakon određene doze radiofarmaceutika. Daje prikaz "jedne fotografije" organa. Dužina snimanja zavisi od vrste radiofarmaceutika i od upotrebljene doze.
- **Dinamička scintigrafija** – niz snimaka u određenim intervalima za praćenje kinetike radiofarmaceutika. Posebne pretrage se mogu sinhronizirati s EKG-om (Elektrokardiogramom).
- **Scintigrafija cijelog tijela** – prikazuje distribuciju radionuklida u cijelom tijelu, korisna u onkologiji, endokrinologiji i ortopediji.

Tomografske pretrage:

- **SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)** omogućava trodimenzionalni prikaz funkcionalnih procesa u organizmu. Gama-kamera se kreće oko pacijenta i prikuplja snimke iz više uglova, a računar rekonstruira poprečne presjeke organa. Variacije uključuju **SPECT/EKG** za procjenu srčane perfuzije i funkcije (sihronizacija sa srčanim ciklusom) te **SPECT/CT** (Jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija - Kompjuterizovana tomografija), hibridnu metodu koja povezuje funkcionalne podatke s preciznom anatomskom lokalizacijom, povećavajući dijagnostičku tačnost, te smanjujući lažno pozitivne/negativne rezultate.
- **PET (Positron Emission Tomography)** prikazuje metaboličke i funkcionalne procese pomoću radiofarmaceutika obilježenih pozitronskim emiterima (^{18}F -radioaktivni izotop elementa fluora , ^{11}C - radioaktivni izotop elementa ugljika, ^{68}Ga - radioaktivni izotop elementa galijuma). Pozitroni anihiliraju s elektronima, stvarajući dva gama-fotona koja se detektuju simultano. Računar rekonstruiše trodimenzionalne slike raspodjele radionuklida. Ova metoda ima visoku osjetljivost i prostornu rezoluciju za morfologiju i funkcioniranje organa. **PET/CT** kombinuje funkcionalne i anatomske podatke, omogućavajući preciznu lokalizaciju patoloških procesa, posebno u onkologiji, neurologiji i kardiologiji.
  FDG najčešće korišten klinički PET radiofarmaceutik, autori su sintetisali ^{18}F (radioaktivni izotop elementa fluora) markirane disaharide sa radiometrijskim prinosima korigovanim na raspad do 96% (Grozdev i sar., 2023).

Scintigrafski nalazi:

- **Hladna područja** – smanjena funkcija ili odsustvo tkiva (npr. ciste).
- **Topla područja** – povećana metabolička aktivnost (npr. toksični adenom štitne žlijezde).

Ove metode omogućavaju rano otkrivanje bolesti, praćenje terapije i precizno planiranje medicinskih intervencija.

Terapijska primjena

Radiofarmaceutici se u terapiji koriste za ciljanu isporuku zračenja oboljelim ćelijama, najčešće tumorima, uz minimalno oštećenje zdravog tkiva. Za razliku od dijagnostičkih radiofarmaceutika, terapijski preparati koriste radionuklide koji emituju čestice visoke energije (beta, alfa ili Augerove elektrone) koje direktno uništavaju ciljne ćelije.

Ovi spojevi omogućavaju preciznu, lokaliziranu terapiju, čime se povećava efikasnost liječenja, smanjuju nuspojave i štiti okolno zdravo tkivo. Terapija radiofarmaceuticima može imati kurativni ili palijativni cilj:

- **Kurativna primjena** usmjerena je na uništavanje malignih tumora ili metastaza.
- **Palijativna primjena** pomaže u ublažavanju simptoma, kao što je bol uzrokovan koštanim metastazama, kada bolest nije izlječiva.

Izbor radiofarmaceutika i radionuklida zavisi od vrste bolesti, veličine tumora, biodistribucije i tipa zračenja. Idealni terapijski radiofarmaceutik koncentrira se u oboljelom tkivu, zadržava se dovoljno dugo da djeluje terapijski i minimalno oštećuje zdrave ćelije. Samim tim u poređenju sa gotovo svim ostalim sistemskim opcijama liječenja raka,terapija radiofarmaceuticima je pokazala efikasnost uz minimalnu toksičnost (Sgouros i sar., 2020).

Terapijska efikasnost radiofarmaceutika zavisi od njihove sposobnosti da precizno dosegnu oboljelo tkivo. Postoje dvije osnovne strategije:

1. **Pasivno ciljanje** - ova strategija koristi prirodne karakteristike tumorskog tkiva. Tumorski krvni sudovi su često nepravilni i prohodni, a drenažni sistem je slabije razvijen. To omogućava radiofarmaceuticima da se nakupljaju u tumoru i zadrže duže vrijeme, dok se u zdravom tkivu brzo eliminišu. Pasivno ciljanje minimizira štetu po okolna tkiva i omogućava kontinuiranu terapijsku djelotvornost (Milenković i sar., 2024).
2. **Aktivno ciljanje** - uključuje specifične molekule, poput antitijela, peptida ili malih liganada, koje su vezane za radioizotop. Ove molekule prepoznaju i vežu se za receptore ili strukture koje su prisutne samo na ćelijama raka. Na taj način radiofarmaceutik direktno dostavlja zračenje u oboljele ćelije, povećavajući efikasnost terapije i smanjujući toksičnost po zdravo tkivo (Milenković i sar., 2024).

Teranostička primjena

Teranostika predstavlja integraciju dijagnostike i terapije u nuklearnoj medicini, koristeći radiofarmaceutike koji istovremeno omogućavaju preciznu detekciju i ciljanu terapiju bolesti. Ovaj pristup temelji se na konceptu " vidjeti i tretirati ", gdje isti molekulski cilj – receptor, enzim ili metabolički put – služi i za snimanje i za liječenje, čime se poboljšava preciznost i učinkovitost intervencija (Królicki i Kunikowska, 2021).

U praksi, teranostički radiofarmaceutici sadrže dva ključna elementa: biološki aktivnu molekulu koja selektivno prepoznaje ciljano tkivo i radioizotop koji se može koristiti za dijagnostičko snimanje (gama ili pozitron emitirajući) ili terapijsku primjenu (beta, alfa ili Augerovo zračenje). Takvi spojevi omogućavaju neinvazivno praćenje biodistribucije, akumulacije u tumorima ili drugim oboljelim tkivima, te simultanu primjenu terapijskog efekta na precizno odabranoj lokaciji.

Trenutno je razvijen veliki broj radiofarmaceutika usmjerenih ka različitim metama. Oni posjeduju ligande kao što su fibroblastni aktivacioni protein (FAP), prostata-specifični membranski antigen (PSMA), somatostatinski receptor 2 (SSTR2), C-X-C hemokinski receptor tipa 4 (CXCR4), humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) i integrin αvβ3, a neki od njih su već uspješno primenjeni u kliničkoj praksi (Hu i sar., 2025).

PSMA (Prostata specifični membranski antigen) je pouzdan tkivni marker, a njegova ekspresija je u snažnoj korelaciji sa gradusom tumora, patološkim stadijumom i progresijom tumora (Kilbourn i Scott, 2021). Koristi se za dijagnostiku i terapiju karcinoma prostate, prilikom tih procesa se vezuje za različit radionuklid.

Prednost teranostičke primjene nalazi se u personaliziranom pristupu liječenju, gdje se terapija prilagođava individualnoj biodistribuciji i specifičnosti tumora, smanjujući toksičnost po zdravo tkivo i povećavajući terapijski efekat (Pascual i sar., 2024). Ovaj koncept povezuje farmakokinetiku, molekularnu selektivnost i radionuklidnu fiziku, čime otvara nove mogućnosti za preciznu, ciljanu i sigurnu nuklearnu medicinu.

Tabela 2.: *Klinički značaj radiofarmaceutika: primjena u dijagnostici, terapiji i teranostici (Lindsley i sar., 2022).*

Namjena	Radiofarmaceutik	Cilj / Primjena	Način djelovanja / Napomena
Dijagnostika	^{99m}Tc-MDP (Tehnicijum-99m metilendifosfonat)	Scintigrafija kostiju, otkrivanje metastaza	Akumulira se u područjima povećanog osteoblasta; prikazuje promjene u kostima
Dijagnostika	^{18}F-FDG	PET snimanje tumora, procjena metaboličke aktivnosti	Analog glukoze; akumulira se u metabolički aktivnim tkivima (tumori)
Dijagnostika	^{99m}Tc-MIBI (Tehnicijum-99m metoksiizobutilizonitril)	Procjena perfuzije srca	Lipofilni kation; koncentriše se u aktivnim ćelijama miokarda
Dijagnostika	^{68}Ga-DOTATATE	PET dijagnostika neuroendokrinih tumora	Veže se za somatostatin receptore na tumoru
Dijagnostika	^{68}Ga-PSMA	PET dijagnostika karcinoma prostate	Selektivno veže PSMA receptore, otkriva primarne i metastatske lezije
Terapija	^{131}I (jod-131)	Liječenje hipertireoze i karcinoma štitne žlijezde	Akumulira se u štitnjači, emitira beta čestice koje uništavaju oboljele ćelije
Terapija	^{177}Lu-DOTATATE (Lutecijum-177 DOTATATE)	PRRT (Peptidna receptorska radionuklidna terapija) neuroendokrinih tumora	Veže se za somatostatin receptore; emituje beta zračenje za selektivno uništavanje tumora
Terapija	^{225}Ac-PSMA (Aktinijum-225 PSMA)	Liječenje metastatskog karcinoma prostate	Selektivno vezivanje za PSMA receptore; ciljano zračenje tumorskih stanica
Teranostika	^{68}Ga-DOTA-peptid ^{177}Lu-DOTA-peptid	Dijagnostika i PRRT neuroendokrinih tumora	PET/CT identifikacija receptora + terapija istim radiofarmaceutikom
Teranostika	^{68}Ga-PSMA ^{177}Lu-PSMA	Dijagnostika i liječenje metastatskog karcinoma prostate	PET/CT selekcija pacijenata + ciljano zračenje tumora

ZAKLJUČAK

Radiofarmaceutici predstavljaju ključni element moderne nuklearne medicine, omogućavajući preciznu dijagnostiku, ciljanu terapiju i sve značajniju primjenu u teranostici. Njihova sposobnost selektivnog nakupljanja u ciljanim organima i tkivima omogućava neinvazivno praćenje metaboličkih, funkcionalnih i receptorskih procesa, što poboljšava rano otkrivanje bolesti i planiranje liječenja.

Dijagnostički radiofarmaceutici, poput ^{99m}Tc-MDP, ^{18}F-FDG i ^{68}Ga-DOTATATE, omogućavaju detaljnu procjenu kostiju, tumora i neuroendokrinih promjena, dok terapijski radiofarmaceutici, kao što su ^{131}I, ^{177}Lu-DOTATATE i ^{177}Lu-PSMA, ciljano uništavaju oboljele ćelije uz minimalno oštećenje zdravog tkiva. Teranostički pristup, koji objedinjuje dijagnostičke i terapijske funkcije u jednom radiofarmaceutiku, dodatno povećava preciznost i efikasnost liječenja, posebno kod neuroendokrinih tumora i metastatskog karcinoma prostate.

Razumijevanje farmakokinetike, biodistribucije i mehanizama ciljanog djelovanja radiofarmaceutika ključ je za optimizaciju dijagnostičkih i terapijskih protokola. Dalji razvoj radiofarmaceutika i kombinacija inovativnih dijagnostičkih i terapijskih pristupa obećava značajno unapređenje personalizovane medicine, s potencijalom za povećanje ishoda liječenja i smanjenje nuspojava.

LITERATURA

1. Grozdev K, Atanasova M, Balzen K, et al (2023) Recent Advances in Radiopharmaceuticals for Targeted Therapy and Diagnosis. *Diagnostics (Basel)* 13(21):3352. doi:10.3390/diagnostics13213352.
2. Hu M, Zhang C, Fan D, Yang R, Bai Y, Shi H (2025) Advances in Preclinical Research of Theranostic Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. *ACS Appl Mater Interfaces* 17(3):4337–4353. doi:10.1021/acsami.4c20602.
3. Jadvar H (2017) Targeted Radionuclide Therapy: An Evolution in Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine* 58(Suppl 2):1S-9S. doi:10.2967/jnumed.116.186874.
4. Jeong JM (2019) Radiopharmaceutical Chemistry. *J Nucl Med* 60(12):1833.
5. Kilbourn MR, Scott PJH (2021) *Handbook of radiopharmaceuticals: methodology and applications*. 2nd edn. Wiley, Hoboken (NJ).
6. Królicki L, Kunikowska J (2021)Theranostics – present and future. *Bio-Algorithms Med-Syst* 17(4):213–220. doi:10.1515/bams-2021-0169.
7. Lindsley CW, Müller CE, Bongarzone S (2022) Diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. *ACS Pharmacol Transl Sci* 5(10):835–837. doi:10.1021/acsptsci.2c00173.
8. Milenković S, Radović J, Đorđević M, et al (2024) Current Status and Future Perspectives of Radiopharmaceuticals in Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.*25(1):123. doi:10.3390/ijms25010123.
9. National Center for Biotechnology Information (2026) *PubChem Compound Summary for CID 11430828* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [pristupljeno: 19. 2. 2026.]. Dospstupno na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Technetium-tc-99m-disofenin
10. National Center for Biotechnology Information(2026) *PubChem Compound Summary for CID 134159760* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [pristupljeno: 20. 2. 2026.]. Dospstupno na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134159760
11. National Center for Biotechnology Information (2026) PubChem Compound Summary for CID 11430828. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Pristupljeno 19. 2. 2026.

12. National Center for Biotechnology Information (2026) PubChem Compound Summary for CID 134159760. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Pristupljeno 20. 2. 2026.
13. Neves M, Kling A, Lambrecht RM (2002) Radionuclide production for therapeutic radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 57(5):657–664. doi:10.1016/S0969-8043(02)00180-X.
14. Pascual TNB, Paez D, Iagaru A, et al (2024) Guiding principles on the education and practice of theranostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 51(8):2320–2331. doi:10.1007/s00259-024-06657-2.
15. Rhodes BA, Croft BY(1978) *Basics of radiopharmacy*. Mosby, Saint Louis.
16. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR (2020) Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 19(9):589–608. doi:10.1038/s41573-020-0073-9.
17. Vanlić-Razumenić N (1998) *Radiofarmaceutici - sinteze, osobine i primena*. Velarta, Beograd.

IMUNOLIPOSOMI-CILJANA ONKOLOŠKA TERAPIJA

Dejana Požegić[1], Monika Rustemović Čorbić[2], Merima Ibišević[3], Esmeralda Dautović[3]

[1]Tuzla-farm doo, Rudarska 71

[2]UKC Tuzla, Trnovac bb

[3]Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8

Pregledni rad

SAŽETAK

Imunoliposomi predstavljaju napredne nanofarmaceutske sisteme za ciljanu isporuku lijekova koji kombinuju svojstva liposoma kao nosača lijeka sa specifičnošću antitijela ili njegovih fragmenata. Modifikacijom površine liposoma ciljajućim molekulama omogućava se prepoznavanje specifičnih antigena na ćelijama,čime se potencijalno povećava selektivnost terapije i smanjuje izloženost zdravih tkiva. Posebna pažnja posvećena je primjeni imunoliposoma u onkologiji,gdje se istražuje za ciljanu isporuku citostatika,nukleinskih kiselina i drugih terapijskih molekula. Najčešći ciljevi uključuju HER2, EGFR,CD19,CD20 i GD2. Pored konvencionalnih liposoma,razvijaju se i stimuli-responsivni sistemi kod kojih se oslobađanje lijeka može kontrolisati promjenom pH,temperaturom,enzimima ili spoljašnjim stimulusima. Posljednjih dvadesetak godina intenzivno se istražuje njihova primjena u liječenju malignih bolesti,ali i autoimunih,infektivnih i neurodegenerativnih oboljenja. Uprkos obećavajućim pretkliničkim rezultatima,klinička translacija imunoliposoma i dalje ostaje izazov. Izbor ciljnog antigena,heterogenost tumora,veličina i sastav čestica,način konjugacije antitijela,farmakokinetika,proizvodnja i regulatorni zahtjevi predstavljaju ključne prepreke. Najnoviji pregled iz 2026. godine pokazuje da se razvoj imunoliposoma usmjerava prema „pametnim“ sistemima sa preciznijim ciljanjem i kontrolisanim oslobađanjem lijeka. Brojna pretklinička istraživanja pokazala su značajno veću efikasnost imunoliposoma u odnosu na konvencionalne liposome,dok su kliničke studije potvrdile dobru sigurnost,ali i ukazale na izazove u postizanju značajnog kliničkog benefita. Ovaj pregledni rad prikazuje građu,metode pripreme,karakterizaciju,mehanizam djelovanja i najvažnije pretkliničke i kliničke studije o imunoliposomima, uz kritički osvrt na njihov budući razvoj u farmaceutskoj tehnologiji.

Ključne riječi: *imunoliposomi, liposomi, ciljana isporuka lijekova, monoklonska antitijela, nanomedicina, onkologija, ciljano liječenje,HER2*

Autor za korespodenciju: mr.ph. Dejana Požegić ,spec FMM
E-mail: dejanafilipovic@hotmail.com

IMMUNOLIPOSOMES – TARGETED ONCOLOGY THERAPY

Dejana Požegić[1], Monika Rustemović Čorbić[2], Merima Ibišević[3], Esmeralda Dautović[3]

[1]Tuzla-farm doo, Rudarska 71

[2]UKC Tuzla, Trnovac bb

[3]Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

SUMMARY

Immunoliposomes are advanced nanopharmaceutical systems for targeted drug delivery that combine the properties of liposomes as drug carriers with the specificity of antibodies or their fragments. Modification of the liposome surface with targeting molecules enables the recognition of specific antigens on cells, which potentially increases the selectivity of therapy and reduces exposure to healthy tissues. Special attention is paid to the application of immunoliposomes in oncology, where they are being investigated for the targeted delivery of cytostatics, nucleic acids and other therapeutic molecules.The most common targets include HER2, EGFR, CD19, CD20 and GD2. In addition to conventional liposomes, stimuli-responsive systems are also being developed in which drug release can be controlled by changing Ph, temperature, enzymes or external stimuli. In the last twenty years, their application in the treatment of malignant diseases, as well as autoimmune, infectious and neurodegenerative diseases has been intensively investigated. Despite promising preclinical results, the clinical translation of immunoliposomes remains challenging. The choice of target antigen, tumor heterogeneity, particle size and composition, antibody conjugation method, pharmacokinetics, manufacturing and regulatory requirements represent key obstacles. The latest review from 2026 shows that the development of immunoliposomes is directed towards “smart” systems with more precise targeting and controlled drug release. Numerous pretclinical studies have shown significantly higher efficacy of immunoliposomes compared to conventional liposomes, while clinical studies have confirmed good safety, but also pointed out challenges in achieving significant clinical benefit. This review paper presents the structure, preparation methods, characterization, mechanism of action and the most important pretclinical and clinical studies on immunoliposomes, with a critical review of their future development in pharmaceutical technology.

Keywords: *immunoliposomes, liposomes, targeted drug delivery, monoclonal antibodies, nanomedicine, oncology, targeted therapy, HER2*

Corresponding author: mr.ph. Dejana Požegić, spec.FMM
E-mail: dejanafilipovic@hotmail.com

UVOD

Razvoj savremenih sistema za isporuku lijekova usmjeren je prema povećanju terapijske efikasnosti uz istovremeno smanjenje neželjenih efekata. Ovaj problem je naručito izražen u onkologiji,gdje konvencionalni citostatici djeluju na veliki broj ćelija i mogu izazvati značajnu sistemsku toksičnost. Liposomi predstavljaju jednu od najviše istraživanih grupa nanonosača građenih od jednog ili više fosfolipidnih dvosloja. Zahvaljujući svojoj strukturi, mogu inkapsulirati hidrofilne lijekove u unutrašnjoj vodenoj fazi,dok se lipofilne supstance mogu ugraditi u lipidni dvosloj. Time se omogućava promjena farmakokinetičkog profila lijeka,njegova zaštita i potencijalno kontrolisano osobađanje. Zbog svoje biokompatibilnosti, biorazgradivosti i mogućnosti inkapsulacije hidrofilnih i lipofilnih lijekova,liposomi se već decenijama koriste kao nosači aktivnih supstanci (Park JW i sar.2004). Iako su konvencionalni liposomi omogućili produženo vrijeme cirkulacije i smanjenu toksičnost brojnih citostatika,njihova sposobnost selektivnog ulaska u tumorske ćelije ostala je ograničena. Kako bi se prevazišao ovaj nedostatak,slijedeći korak u razvoju liposomske tehnologije bilo je uvođenje aktivnog ciljanja. U tu svrhu je zaključeno da se na površinu liposoma mogu vezati različiti ligandi,uključujući monoklonska antitijela i njihove fragmente. Takvi sistemi nazivaju se imunoliposomi. Oni omogućavaju specifičnu interakciju sa antigenima koji se nalaze na ciljanim ćelijama. Imunoliposomi se posebno intenzivno istražuju u terapiji malignih bolesti,ali njihov potencijal obuhvata i inflamatorne,infektivne,autoimune,kardiovaskularne i neurodegenerativne bolesti. Najveći broj istraživanja usmjeren je na razvoj imunoliposoma za liječenje karcinoma dojke sa povećanom ekspresijom HER2 receptora,karcinoma pluća,kolorektalnog karcinoma i drugih solidnih tumora (Sullivan i sar.1986).

LIPOSOMI

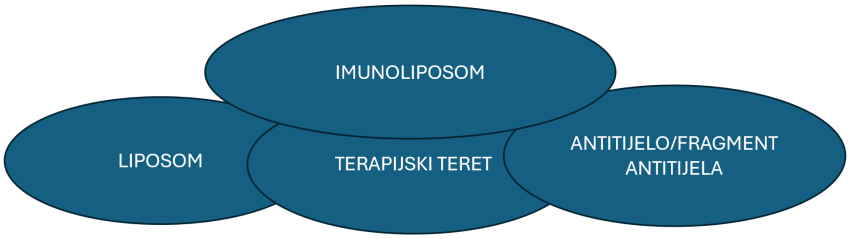
Liposomi su mikroskopske ili nanosistemske vezikule građene od jednog ili više lipidnih dvoslojeva koji okružuju vodenu jezgru. Njihova struktura omogućava istovremenu inkorporaciju hidrofilnih i lipofilnih molekula. Zbog toga liposomi predstavljaju jedan od najuspješnijih sistema za kontrolisanu isporuku lijekova. Najčešće korišteni fosfolipidi uključuju fosfatidilholin,fosfatidiletanolamin i sfingomijelin,dok se dodatkom holesterola povećava stabilnost membrane. Uvođenjem polietilen-glikola (PEG) na površinu nastaju tzv. pegilirani ili *„stealth*“ liposomi, koji imaju produženo vrijeme cirkulacije jer izbjegavaju brzo uklanjanje od strane ćelija mononuklearnog fagocitnog sistema. Osnovne prednosti liposoma su te da imaju mogućnost inkapsulacije različitih aktivnih supstanci,mogu zaštititi lijek od degradacije,mogu promijeniti distribuciju lijeka,mogu produžiti cirkulaciju lijeka,smanjiti izloženost određenih zdravih tkiva,imaju mogućnost kontrolisanog oslobađanja i mogućnost površinske funkcionalizacije. Liposomska tehnologija već je dovela do klinički primijenjenih lijekova,što potvrđuje da liposomi predstavljaju tehnološki i regulatorno relevantnu platformu za razvoj nanofarmaceutika. Međutim,konvencionalni liposom nije nužno sposoban da prepozna specifičnu ćeliju. Zbog toga je razvijena strategija aktivnog ciljanja pomoću liganda (Slika 3). Zahvaljujući ovim karakteristikama,nekoliko liposomalnih lijekova je već registrovano za kliničku primjenu,uključujući pegilirani liposomalni doksorubicin (Doxil), liposomalni amfotericin B (AmBisome) i liposomalni irinotekan (Onivyde),koji su pokazali značajne prednosti u odnosu na konvencionalne formulacije (Barenholz 2012). Za razliku od klasičnih liposoma, imunoliposomi na svojoj površini nose monoklonska antitijela ili njihove fragmente koji prepoznaju specifične receptore na ciljnoj ćeliji.

Liposomi se mogu klasificirati prema veličini,broju lipidnih dvoslojeva i površinskim modifikacijama. Prema broju lipidnih dvoslojeva razlikuju se:unilamelarni liposomi (SUV)

LUV); oligolamelarni liposomi i multilamelarni liposomi (MLV). Prema veličini, liposomi se dijele na male (20-100 nm),velike (100-1000 nm) i gigantske vezikule (veće od 1000 nm) (Akbarzahed i sar.2013). Sa aspekta farmaceutske tehnologije, posebno su značajni: konvencionalni liposomi, pegilirani *(stealth)* liposomi;kationski liposomi; stimuli-responzivni liposomi i imunoliposomi (Akbarzahed i sar., 2013).

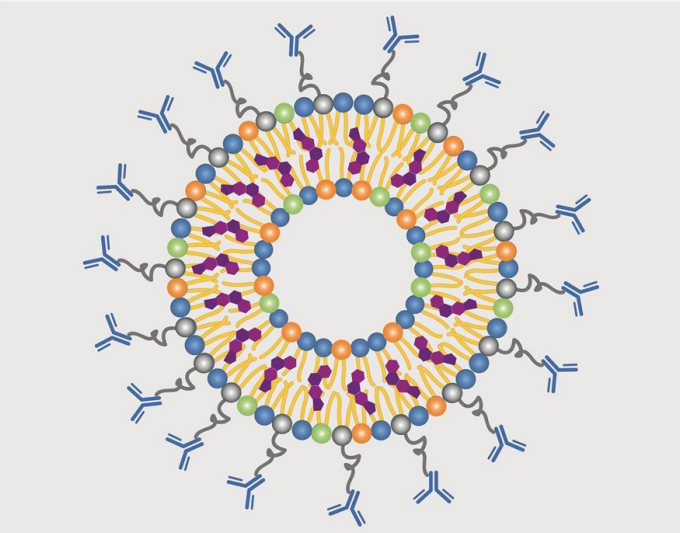
IMUNOLIPOSOMI

Imunoliposomi su liposomi čija je površina funkcionalizovana antitijelima ili fragmentima antitijela (Slika 1).



Slika 1.: *Funkcionalni sastav imunoliposoma*

Izrada imunoliposoma predstavlja složen tehnološki proces koji podrazumijeva pripremu liposoma odgovarajućih fizičko-hemijskih karakteristika,inkapsulaciju aktivne farmaceutske supstance i naknadnu konjugaciju ciljnih molekula,najčešće monoklonskih antitijela ili njihovih fragmenata (Slika 2). Cilj razvoja ovih nanosistema jeste postizanje visoke efikasnosti inkapsulacije,stabilnosti formulacije, produženo vrijeme cirkulacije i selektivno vezivanje za ciljnu ćeliju (Sullivan i sar.1986).



Slika 2.: *Izgled imunoliposoma (Sullivan i sar.1986)*

Sam proces pripreme imunoliposoma se može podijeliti u četiri osnovne faze:priprema liposoma, inkapsulacija aktivne supstance,vezivanje antitijela na površinu liposoma, pročišćavanje i karakterizacija formulacije. Antitijelo ima ulogu ciljajuće komponente,dok liposom služi kao nosač terapijskog tereta. Nakon primjene,imunoliposom prolazi kroz krvotok i dolazi u kontakt sa ćelijama različitih tkiva (Sullivan i sar.1986). Ukoliko ciljna ćelija eksprimira odgovarajući antigen,antitijelo na površini imunoliposoma može ostvariti specifično vezivanje. Nakon vezivanja može uslijediti endocitoza posredovana receptorom i intracelularno oslobađanje lijeka. Zbog toga imunoliposomi predstavljaju kombinaciju nanonosača,aktivnog ciljanja i terapijskog efekta (Slika 3.)



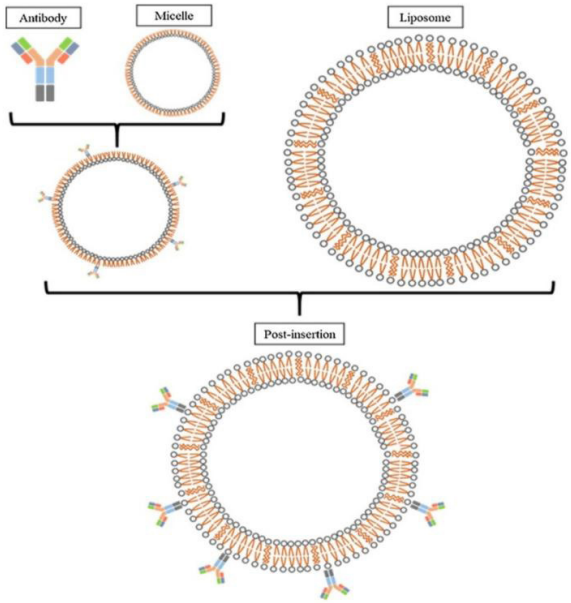
Slika 3.: *Efekat svrhe imunoliposoma*

Važno je naglasiti da aktivno ciljanje ne znači automatski da će se veća ukupna količina lijeka akumulirati u tumoru. Ciljanje može prvenstveno povećati interakciju i internalizaciju imunoliposoma u ciljnjim ćelijama. Ova razlika između akumulacije u tumoru i ćelijske internalizacije predstavlja jedan od važnih aspekata savremenog razvoja imunoliposoma (Allen i sar., 2013). Tipični imunoliposom može sadržavati:lipidni dvosloj, hidrofilnu unutrašnjost,inkapsulirani lijek,PEG- lipide,antitijelo ili fragment antitijela. Sastav lipidnog dvosloja utiče na veličinu,stabilnost,fluidnost,inkapsulaciju i oslobađanje lijeka. Najčešće se koriste fosfolipidi u kombinaciji sa holesterolom i funkcionalizovanim lipidima. Najčešće korišteni fosfolipidi u izradi imunoliposoma su hidrogenizirani sojin fosfatidilholin (HSPC), distearoilfosfatidilholin (DSPC),holesterol i PEG-modifikovani fosfolipidi kao što je DSPE-PEG 2000. PEG-lipid može formirati hidofilni sloj na površini liposoma. PEG-ilacija može povećati vrijeme cirkulacije i uticati na interakciju čestice sa proteinima plazme i ćelijama retikuloendotelnog sistema.PEG omogućava izbjegavanje prepoznavanja od strane mononuklearnog fagocitnog sistema i produžava vrijeme cirkulacije u krvi (Sullivan i sar., 1986). Antitijelo predstavlja ključni element aktivnog ciljanja. Kao antitijela mogu se koristiti:kompletna monoklonska antitijela,Fab,fragmenti,F(ab)2,fragmenti,scFv fragmenti. Izbor odgovarajućeg fragmenta zavisi od cilja,afiniteta,veličine,stabilnosti i farmakokinetičkih karakteristika. Efikasnost imunoliposoma u velikoj mjeri zavisi od uspješne inkapsulacije aktivne supstance. Za inkapsulaciju lijeka se najčešće koriste sljedeće metode: pasivna inkapsulacija-gdje se lijek dodaje tokom formiranja liposoma i pogodna je za: hidrofilne molekule,peptide i proteine. Međutim,efikasnost inkapsulacije često je relativno niska sa ovim tipom inkapsulacije,te je aktivna inkapsulacija koja koristi jonske gradijente(najčešće amonijum-sulfatni gradijent) mnogo efikasnija jer omogućava gotovo potpuno punjenje liposoma doksorubicinom. Efikasnost inkapsulacije često prelazi 90% zbog čega se ova metoda koristi u proizvodnji pegiliranog liposomalnog doksorubicina (Barenholz i sar., 2012).

FUNKCIONALIZACIJA IMUNOLIPOSOMA

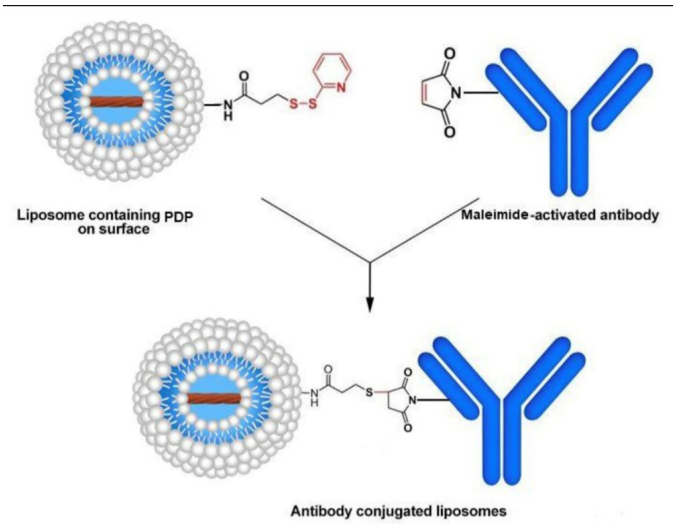
Funkcionalizacija površine predstavlja jedan od najvažnijih tehnoloških koraka. Antitijela mogu biti vezana za liposome različitim metodama: kovalentnim vezama,nekovalentnim interakcijama,hidrofobnim interakcijama,elektrostatskim interakcijama,hemijskim povezivanjem

preko funkcionalnih grupa. Najčešće korištene metode vezivanja uključuju: maliemid-tiol, reakcije, NHS-ester, reakcije, klik-hemiju i metoda naknadne ugradnje/inkorporacije liganda u liposome *(Post-insertion metoda). Post-insertion* metoda se smatra jednom od najefikasnijih jer omogućava vezivanje antitijela nakon formiranja liposoma, čime se smanjuje rizik od gubitka inkapsuliranog lijeka i očuva biološka aktivnost lijeka (Eloy i sar., 2017) (Slika 4)



Slika 4.: *Inkapsulacija lijeka post-insertion metodom (Eloy i sar,2017)*

Pored *post-insertion* metode također su opisane različite hemijske strategije,uključujući tiolaciju i stvaranje stabilnih veza između funkcionalnih grupa antitijela i lipida. Poseban problem predstavlja orijentacija antitijela. Ukoliko je vezivanje izvedeno na način koji blokira ili sterički ometa mjesto za vezivanje antigena, može doći do smanjenja ciljajuće aktivnosti (Slika 5). Zbog toga kvalitet imunoliposoma ne zavisi samo od količine vezanog antitijela,već i od njegove dostupnosti i funkcionalnosti (Koshkaryev i sar., 2013).



Slika 5.: *Funkcionalizacija Imunoliposoma (Allen TM i sar 2013.)*

Nakon proizvodnje imunoliposoma neophodno je izvršiti detaljnu kontrolu kvaliteta dobijene formulacije koja podrazumijeva karakterizaciju fizičko-hemijskih, farmaceutsko tehnoloških i mikrobioloških parametara. Veličine čestica (optimalna veličina imunoliposoma za intravensku primjenu iznosi približno 80-150 nm-čestice ove veličine duže cirkulišu u krvi, efikasnije prolaze kroz tumorske kapilare i pokazuju bolji EPR (*Enhanced permeability and retention)* efekat. Mjerenje veličine čestica se najčešće vrši metodom dinamičkog raspršenja svjetlosti (DLS), dok nam polidisperzni index (PDI) pokazuje homogenost raspodijele veličine čestica. Za farmaceutsku primjenu poželjne su što niže vrijednosti PDI jer ukazuju na ujednačen kvalitet formulacije. Zeta potencijal je pokazatelj površinskog električnog naboja i indirektno govori o fizičkoj stabilnosti nanosistema. Vrijednosti veće od ±30 mV obično ukazuju na dobru stabilnost međusobnog odbijanja čestica, dok efikasnost inkapsulacije određuje procenat lijeka uspješno zadržanog unutar liposoma. Kod savremenih formulacija efikasnost inkapsulacije doksorubicina često prelazi 90%, što predstavlja jedan od ključnih pokazatelja kvaliteta proizvoda. Stabilnost formulacije (ispituje se:fizička stabilnost tokom skadištenja, hemijska stabilnost fosfolipida, očuvanje aktivnosti antitijela, brzina oslobađanja lijeka, sterilnost i endotoksini. Navedeni parametri su od velikog značaja za prelazak iz laboratorijskog istraživanja u kliničku primjenu i industrijsku proizvodnju (Maeda, 2000).

CILJAJUĆI ANTIGENI

Razvoj imunoliposoma započeo je krajem 20. stoljeća s ciljem poboljšanja selektivnosti antitumorske terapije. Prve studije bile su usmjerene na dokazivanje da vezivanje monoklonskih antitijela za površinu liposoma povećava unos citostatika u tumorske ćelije. Kasnija istraživanja obuhvatila su različite receptore pri čemu su najbolji rezultati ostvareni kod HER2-pozitivnog karcinoma dojke (MacLean i sar.1997). Najveći napredak u razvoju imunoliposoma ostvaren je u onkologiji, gdje je osnovni cilj povećati koncentraciju citostatika u tumorskom tkivu uz smanjenje izloženosti zdravih ćelija. Kako bi to postigli, imunoliposomi kombinuju dva mehanizma ciljanja: pasivno i aktivno. Pasivno ciljanje kao prvi korak ima nakupljanje liposoma u tumorskom tkivu putem EPR efekta. Tumorski krvni sudovi imaju povećanu propustljivost, što omogućava prolazak nanočestica u tumorsko tkivo. Istovremeno je limfna drenaža tumora slabo razvijena, pa se liposomi duže zadržavaju na mjestu djelovanja. Međutim, danas je poznato da EPR efekat nije podjednako izražen kod svih tumora niti kod svih pacijenata, zbog čega samo pasivno ciljanje nije dovoljno za optimalan odgovor. Aktivno ciljanje predstavlja drugi korak gdje je aktivno vezivanje antitijela na specifične receptore tumorske ćelije. Nakon vezivanja dolazi do aktivacije receptora, receptorom posredovane endocitoze,ulaska imunoliposoma u ćeliju, oslobađanje citostatika unutar ćelije i povećane citotoksičnosti. Ovaj mehanizam omogućava znatno veću koncentraciju lijeka u tumorskoj ćeliji uz smanjenu izloženost zdravog tkiva (Cheng, 2010). Najpoznatiji ciljevi u oblasti imunoliposoma su HER2 koji predstavlja jedan od najznačajnijih ciljeva za razvoj ciljanih nanonosača u karcinomu dojke. Anti-HER2 imunoliposomi mogu prepoznati ćelije sa povećanom ekspresijom HER2 i omogućiti receptor-posredovanu internalizaciju. Jedan od prvih značajnih koraka u razvoju imunoliposoma bila je studija Parka i saradnika iz 1995. godine, u kojoj su razvijeni anti-p185 HER2 imunoliposomi konjugovani s humanizovanim anti-HER2 antitijelom. Istraživanje je pokazalo specifično vezivanje za HER2 -pozitivne ćelije karcinoma dojke i efikasnu intracelularnu dostavu lijeka,čime je postavljen temelj za dalji razvoj ciljane liposomalne terapije. Dvije godine kasnije Park i saradnici dokazali su da anti-HER2 imunoliposomi ostvaruju produženo vrijeme cirkulacije i efikasno nakupljanje u HER2-pozitivnim tumorskim ksenograftima kod miševa, uz bolju penetraciju u tumorsko tkivo u odnosu na

konvencionalne liposome. Eksperimentalna istraživanja pokazala su da anti-HER2 imunoliposomi mogu ostvariti intercelularnu isporuku terapijskog tereta, dok se netargetirani liposomi više zadržavaju u stromi ili ih preuzimaju makrofagi. Jednu od najznačajnijih pretkliničkih studija objavili su Park i saradnici (2002. godine). U istraživanju su korišteni imunoliposomi sa doksorubicinom konjugovani anti-HER2 antitijelima. Studija je provedena na miševima sa HER2-pozitivnim humanim tumorskim ksenograftima. Rezultati su pokazali da su anti-HER2- pozitivni imunoliposomi postigli značajno veće smanjenje tumorske mase u odnosu na slobodni doksorubicin, pegilirani liposomalni doksorubicin i trastuzumab primjenjeni zasebno. U pojedinim ekperimentalnim grupama zabilježeno je potpuno povlačenje tumora kod približno 50% životinja, dok takav učinak nije postignut niti u jednoj od kontrolnih terapija. Ova studija predstavljala je jasan dokaz da aktivno ciljanje može značajno povećati efikasnost liposomalne terapije. Novija istraživanja nastavljaju razvijati anti-HER2 imunoliposome sa različitim terapijskim teretima (Koshkaryev i sar., 2013).Drugi najpoznatiji istraženi cilj je EGFR koji je eksprimiran kod različitih solidnih tumora i predstavlja značajan cilj za aktivno ciljane liposomske sisteme.Anti-EGFR imunoliposomi su među najviše istraživanim sistemima,uključujući klinička ispitivanja kod uznapredovalih maligniteta. Mamot i saradnici pokazali su da imunoliposomi usmjereni prema EGFR receptoru povećavaju efikasnost različitih citostatika u eksperimentalnim modelima malignih tumora. U poređenju sa nekonjugovanim liposomima postignuta je veća inhibicija rasta tumora i efikasnija intracelularna akumulacija lijeka (Koshkaryev i sar., 2013). Noviji pregled iz 2024. godine analizira različite GD2-imunoliposomske sisteme,uključujući izbor nanočestica, terapijskog tereta i način konjugacije antitijela (Koshkaryev i sar., 2013). Nakon toga razvijeni su brojni modeli imunoliposoma usmjerenih prema EGFR receptorima kod karcinoma pluća i kolorektalnog karcinoma. U većini pretkliničkih studija uočena je veća intracelularna akumulacija lijeka, izraženija inhibicija rasta tumora i niža sistemska toksičnost u poređenju sa konvencionalnim liposomima (MacLean i sar., 1997).

Manje istraženi ciljevi,ali ne i manje značajni,su CD19 i CD20 koji predstavljaju značajne površinske markere B-ćelijskih maligniteta. Njihova ekspresija omogućava razvoj imunoliposoma usmjerenih ka limfomima i leukemijama (Koshkaryev i sar. 2013). Još jedan cilj koji se učestalo ispituje jeste GD2 koji je gangliozid koji predstavlja važan marker neuroblastoma.Anti-GD2 imunoliposomi posebno su interesantni u istraživanju ciljane terapije neuroblastoma (Koshkaryev i sar., 2013). Noviji pregled iz 2024. godine analizira različite GD2-imunoliposomske sisteme, uključujući izbor nanočestica,terapijskog tereta i način konjugacije antitijela (Berot i sar., 2024)

Prelazak imunoliposoma iz pretkliničkih istraživanja u kliničku praksu bio je znatno sporiji nego što se očekivalo. Najviše podataka dostupno je za lijek MM-302, pegilirani imunoliposom sa doksorubicinom konjugovan anti-HER1 antitijelima. Prvo kliničko ispitivanje objavljeno je 2018. godine. U studiju je uključeno 69 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim HER2-pozitivnim karcinomima dojke. Cilj istraživanja bio je procijeniti sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku MM-302 kao monoterapiju i u kombinaciji sa transtuzumabom. Najčešće prijavljene nuspojave bile su umor, mučnina i neuropatija. Maksimalna podnošljiva doza nije dostignuta,što je ukazalo na dobar sigurnosni profil. U drugoj fazi studije poznatoj pod nazivom HERMIONE, lijek MM-302 u kombinaciji s transuzumabom upoređivan je sa standardnom hemoterapijom uz transtuzumab kod prethodno liječenih pacijenata sa HER2-pozitivnim metastatskim karcinomom dojke. Primarni cilj je bio produženje preživljavanja bez progresije bolesti. Međutim,tokom razvoja nije potvrđena očekivana klinička prednost u odnosu na standardnu terapiju, pa je daljni razvoj programa zaustavljen. Uprkos tome studija je pokazala da je imunoliposomska platforma sigurna i izvodljiva za kliničku primjenu, što

je otvorilo mogućnost razvoja novih generacija aktivno ciljanih liposoma. Analiza dostupnih studija pokazuje da imunoliposomi predstavljaju jedan od najperspektivnijih sistema za ciljanu isporuku lijekova. Pretklinički rezulatati su dosljedno pokazali značajno poboljšanje terapijeske efikasnosti u odnosu na konvencionalne liposome (Park i sar., 2004).

DISKUSIJA

Imunoliposomi predstavljaju jednu od najnaprednijih platformi za ciljanu isporuku lijekova u savremenoj farmaceutskoj tehnologiji. Njihov razvoj zasniva se na kombinaciji prednosti pegiliranih liposoma i specifičnosti monoklonskih antitijela,čime se postiže aktivno usmjeravanje lijeka prema ciljnom tkivu. Brojna pretklinička ispitivanja pokazala su da imunoliposomi ostvaruju veću intracelularnu akumulaciju citostatika, bolju inhibiciju rasta tumora i nižu sistemsku toksičnost u odnosu na konvenkcionalne liposome. Posebno su ohrabrujući rezultati zabilježeni kod HER2 pozitivnih tumora,gdje su anti HER2 imunoliposomi pokazali superiornu antitumorsku aktivnost u životinjskim modelima. Jedan od najvećih izazova ostaje heterogenost EPR efekta. Dok pojedini tumori omogućavaju efikasno nakupljanje liposoma, kod drugih je propustljivost krvnih sudova znatno manja, što ograničava količinu lijeka koja dospijeva do tumorskih ćelija. Pored toga, proteinska korona koja nastaje nakon kontakta nanočestica s krvnom plazmom može promijeniti dostupnost ciljajućih liganada i sposobnost njihovog vezivanja za ciljane ćelije,čime može umanjiti efikasnost aktivnog ciljanja (Pastarino i sar., 2018). Savremena istraživanja usmjerena su na razvoj novih generacija imunoliposoma koji kombinuju više funkcionalnosti,poput stimuli-responzivnog oslobađanja lijeka, primjene bispecifičnih antitijela, fragmenata antitijela (scFv) i personaliziranog odabira ciljnih receptora. Očekuje se da će integracija molekularne dijagnostike i precizne medicine omogućiti bolji odabir pacijenata koji bi imali najveću korist od ovakvih terapija (Sullivan i sar.1986). U posljednjih nekoliko godina razvoj tehnologije pripreme imunoliposoma usmjeren je ka postizanju preciznije i kontrolisanije konjugacije antitijela na površinu liposoma,uz očuvanje njihovog strukturnog integriteta i sposobnosti za vezanje za ciljanu molekulu. Sve veća pažnja se posvećuju *site-specific* pritupima,uključujući enzimski posredovanu konjugaciju i bioortogonalne reakcije, poput *stain-promoted alkyne-azide cycloaddition* (SPAAC) reakcije. Berot i saradnici su 2024 godine demonstrirali pripremu HER2-usmjerenih imunoliposoma primjenom mikrobne transglutaminaze i SPAAC tehnologije, čime je omogućena specifičnija konjugacija transtuzumaba uz očuvanjen njegove spospobnosti selektivnog vezivanja za HER2-pozitivne ćelije (Berot i sar., 2024). Istovremeno, razvoj imunoliposoma napreduje od sistema sa jednom ciljnom molekulom prema dualnim i multitargetiranim formulacijama. Fidan i saradnici su 2025. godine razvili imunoliposomalni sistem funkcionaliziran transtuzumabom i internalizing RGD (iRGD) peptidom,koji je pokazao poboljšano ćelijsko preuzimanje i antitumorsku aktivnost u odnosu na netargetirane liposome (Fidan i sar., 2025). Savremeni pristupi pripreme imunoliposoma se sve više zasnivaju na preciznom dizajnu površine,kontroli orjentacije i gustine antitijela, kao i razvoju multifunkcionalnih sistema koji istovremeno omogućavaju stabilnost, specifično targetiranje i efikasnu isporuku lijeka. Na osnovu dokaza može se zaključiti da imunoliposomi predstavljaju jednu od najperspektivnijih platformi za razvoj personalizirane medicine. Iako još uvijek nisu široko zastupljeni u rutinskoj kliničkoj praksi, kontinurani napredak u nanotehnologiji, biokonjugaciji i molekularnoj dijagnostici mogao bi omogućiti njihovu značajnu primjenu u liječenju malignih oboljenja. Posljednih godina razvoja imunoliposoma usmjeren je ka prevazilaženju ograničenja uočenih tokom pretkliničkih i kliničkih istraživanja. Savremena istraživanja fokusirana su na poboljšanje selektivnosti ciljanja, povećanja

stabilnosti formulacija,optimizaciju oslobađanja lijeka i razvoj personaliziranih terapijskih pristupa. Napredak u nanotehnologiji, molekularnoj biologiji i biotehnologiji omogućio je razvoj novih generacija imunoliposoma sa znatno boljim farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama. Budućnost pravca istraživanja predstavljaju fragmentna antitijela Fab, scFv i *nanobodies* umjesto kompletnih monoklonskih antitijela. Zbog manje mase ovi ligandi omogućavaju bolju penetraciju u tumorsko tkivo, manju imunogenost i jednostavniju proizvodnju (Kumari M i sar., 2024). Pored toga,razvijaju se i bispecifični imunoliposomi koji istovremeno prepoznaju dva različita receptora na površini tumorskih ćelija,čime se povećava vjerovatnoća uspješnog ciljanja. Posebnu pažnju privlače stimuli-responzivni imunoliposomi, koji oslobađaju lijek tek nakon izlaganja specifičnim uslovima tumorskog mikrookruženja, kao što su snižena pH vrijednost, povišena temperatura ili prisustvo određenih enzima. Takav pristup može dodatno smanjiti izloženost zdravog tkiva citostaticima i povećati terapijski indeks. Značajan napredak očekuje se i u primjeni imunoliposoma za isporuku RNK terapija,genskih lijekova i imunomodulatora, čime bi njihova primjena bila proširena izvan onkologije na liječenje virusnih, autoimunih i neurodegenerativnih bolesti (Milczarek M i sar., 2026).Važan izazov ostaje industrijska proizvodnja. Razvoj mikrofluidnih tehnologija i automatizovanih sistema omogućava precizniju kontrolu veličine čestica, stepena inkapsulacije i površinske funkcionalizacije, što predstavlja važan korak ka standardizaciji proizvodnje i lakšem uvođenju imunoliposoma u rutinsku kliničku praksu (Koshkaryev i sar., 2013).

ZAKLJUČAK

Imunoliposomi predstavljaju napredne nanosisteme za ciljanu isporuku lijekova koji objedinjuju prednosti liposomalnih nosača i specifičnost monoklonskih antitijela. Njihova primjena omogućava selektivnije dostavljanje aktivnih supstanci,povećanje terapijske efikasnosti i smanjenje sistemske toksičnosti, što ih čini jednom od najznačajnijih inovacija savremene farmaceutske tehnologije. Pregled dostupne literature pokazuje da su pretklinička ispitivanja dosljedno potvrdila superiornost imunoliposoma u odnosu na konvencionalne liposome, naručito u liječenju HER2-pozitivnog karcinoma dojke i drugih malignih bolesti. S druge strane,rezultati kliničkih studija ukazuju da je za uspješnu primjenu potrebno prevazići brojne izazove povezane sa heterogenošću tumora,bioloških barijera,proizvodnjom i regulatornim zahtjevima. Dalji razvoj imunoliposoma vjerovatno će biti usmjeren prema personaliziranoj medicini,primjeni novih ciljnih liganada,optimizaciji tehnologije proizvodnje i kombinaciji sa savremenim imunoterapijskim pristupima. Takav razvoj mogao bi omogućiti širu kliničku primjenu ovih sistema i unaprijediti liječenje brojnih bolesti kod kojih konvencionalna terapija ne daje zadovoljavajuće rezultate.

LITERATURA

1. Akbarzahed,A et al :„*Liposome:classification,preparation andapplications“,Nanoscale Research Letters 2014,8,102*
2. Allen TM,Cullis PR.*Liposomal drug delivery systems:from concept to clinical applications. Adv Drug Deliv Rev.2013*
3. Barenholz Y *Doxil-the first FDA-approved nanodrug:lessons learned.J Control Release.2012*
4. Berot A,Maniti O.El Alaoui S,et al *Generation of anti-epidermal Growth Factor Receptor-2(HER2) Immunoliposomes Using Microbial Transglutaminase(m TG)-Mediated Site-Specific Conjugated Antibodies,2024;7(10):3034-3044*

5. Cheng WW,Allen TM. *The use of single chain Fv as targeting agents for immunoliposomes. Expert Opin Drug Deliv.2010;7(4):461-478*
6. Eloy JO,Petrilli R,Trevizan LNF,Chorilli M.Immunoliposomes: *A review on functionalization strategiesand targets for drug delivery.Colloids Surf B Biointerfaces* 2017;159:454-467
7. Fidan Y,AKdag Aras I,Silindir-Gunay M,et al *Design,characterization,and in vitro/in vivo evaluation of HER-targeted immunoliposomes co-functionalized with transtuzumab and iRGD for enhaced delivery od oxaliplatin in gastric cancer therapy.Journal od Drug Delivery Science and Technology,2025,113:107407*
8. Koshkaryev A,Sawant R, Deshpande M,Torchilin V.*Immunoconjugates and long circulating systems: origins, current state of the art and future directions.Adv Drug Deliv Rev. 2013;65:24-35*
9. Kumari M,Chen KC,Ke FY,et *all Developing a adelivery strategy for combined drug treatman with multi-targeting immunoliposomes.Journal of drug Delivery Science and Tehnology,2024*
10. MacLean A,Symonds G,Ward R.*Immunoliposomes as targeted delivery vehicles for cancer therapeutics.Int J Oncol.1997;11(2):325-332*
11. Maeda H,Matsumura Y.*The enhanced permeability and retantion (EPR) effect in macromolecular therapeutics.J.Control Release.2000*
12. Noble GT,Stefanick JF, Ashley JD,et al. *Ligand-targeted liposome design: challenges and fundamental considerations. Trends Biotechnol.2014*
13. Park JW,Benz CC, Martin FJ.*Future directions of liposome-and immunoliposome-based cancer therapeutics. Semin Oncol.2004; 31 (Suppl 13):196-205*
14. Pastorino F, Brignole C.*Clinical translation of immunoliposomes for cancer therapy: recent perspectives.Expert Opin Drug Deliv.2018*
15. Sullivan SM, Connor J, Huang L. *Imunoliposomes:preparation, properties,and application. Med Res Rev.1986; 6(2):171-195*

STRUČNI RADOVI/
PROFESSIONAL PAPERS

DUHANSKI DIM KAO IZVOR KARCINOGENA: UTICAJ NA ZDRAVLJE I RAZVOJ MALIGNIH BOLESTI

Almedina Dobrnjić, Amila Beširović, Belma Čanić, Elma Haračić, Sadžida Ćasurović, Šejla Haseljić, Maida Šljivić Husejnović

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Stručni rad

SAŽETAK

Upotreba duhanskih proizvoda predstavlja globalni javnozdravstveni problem sa značajnim uticajem na morbiditet i mortalitet. Veliki broj ljudi koristi ove proizvode usljed socijalnih, kulturnih i adiktivnih faktora, što dovodi do dugotrajne izloženosti brojnim karcinogenim supstancama.

Cilj ovog rada je prikazati hemijski sastav duhanskog dima, identifikovati najvažnije karcinogene supstance koje se u njemu nalaze, te analizirati njihov uticaj na ljudski organizam i razvoj malignih bolesti. Posebna pažnja posvećena je policikličnim aromatskim ugljikovodonicima, nitrozoaminima, aromatičnim aminima i teškim metalima koji imaju dokazano karcinogeno djelovanje. Rad se zasniva na pregledu relevantne naučne literature i izvještaja međunarodnih organizacija koje se bave ovom tematikom. Takođe, razmatraju se najčešći karcinomi povezani s pušenjem, dodatni faktori rizika koji povećavaju vjerovatnoću razvoja malignih bolesti, kao i populacione grupe pod posebnim rizikom, uz naglašenu ulogu farmaceuta u edukaciji stanovništva i prevenciji bolesti povezanih sa pušenjem.

Ključne riječi: *duhanski dim, faktori rizika, karcinogeni grupe 1, rizične populacione grupe, uloga farmaceuta*

Autor za korespondenciju: Almedina Dobrnjić
E-mail: almedina.dobrnjic@untz.ba

TOBACCO SMOKE AS A SOURCE OF CARCINOGENS: EFFECT ON HEALTH AND DEVELOPMENT OF MALIGNANT DISEASES

Almedina Dobrnjić, Amila Beširović, Belma Čanić, Elma Haračić, Sadžida Ćasurović, Šejla Haseljić, Maida Šljivić Husejnović

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Professional paper

ABSTRACT

The use of tobacco products presents a global public health problem with a significant impact on morbidity and mortality. A significant part of the population uses these products due to social, cultural and addictive factors, which leads to long-term exposure to carcinogenic substances.

The aim of this paper is to present the chemical composition of tobacco smoke, identify the most important carcinogenic substances found in it and analyze their impact on the human body and the development of malignant diseases. Particular attention is given to polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosoamines, aromatic amines and heavy metals that have proven carcinogenic effects. This paper is based on a review of relevant scientific literature and reports of international organizations dealing with this topic. It also discusses the most common cancers associated with smoking, additional risk factors that increase the likelihood of developing malignant diseases, as well as population groups at particular risk, with an emphasis on the role of pharmacists in educating the population and supporting smoking cessation.

Key words: *tobacco smoke, risk factors, group 1 carcinogens, population groups at risk, the role of a pharmacist*

Corresponding author: Almedina Dobrnjić
E-mail: almedina.dobrnjic@untz.ba

UVOD

Pušenje duhana predstavlja globalni zdravstveni problem, kao jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu i značajan faktor rizika za razvoj malignih bolesti. Procjenjuje se da upotreba duhana svake godine uzrokuje više od 8 miliona smrti širom svijeta, uključujući i značajan broj smrtnih slučajeva povezanih sa malignim bolestima.

Duhanski dim se može definisati kao kompleksna smjesa gasova (95%) i čvrste faze, koja nastaje tokom procesa sagorijevanja duhana (Ninčević, 2015; Li i Hecht, 2022). Od gasova, u najvećem udjelu su zastupljeni azot, kisik i ugljik dioksid (Ninčević, 2015). Prisutni su i: čestice nikotina, ugljik monoksid, voda, akrolein, formaldehid, acetaldehid, vodik, aceton, amonijak, azotni oksidi, hidrogen cijanid, hidrogen sulfid, metan, izopren, butadien, acetilen, benzen, toluen, stiren, razne organske kiseline, isparljivi alkeni, aldehidi, alkoholi, ketoni, nitrili, itd. (Geiss i Kotzias, 2017), mravlja kiselina, acetatna kiselina, propanska kiselina, metil-formijat, metanol, furan, piridin, itd. Čvrstu fazu čini oko 3800 različitih hemijskih spojeva, od kojih su neki karcinogeni. Karcinogene sastavnice duhanskog dima su policiklični aromatski ugljikovodonici, azo-areni, N-nitrozamini, razne organske i anorganske komponente (Ninčević, 2015). Procjene Međunarodne agencije za istraživanje raka (eng. *International Agency for Research on Cancer, IARC)* pokazuju da se približno 19,4% svih slučajeva karcinoma u Evropi može pripisati pušenju što predstavlja stotine hiljada potencijalno preventabilnih slučajeva godišnje. Među malignim bolestima koje se najčešće mogu povezati sa pušenjem, izdvajaju se karcinom pluća, usne šupljine i ždrijela, jednjaka, želuca, pankreasa i mokraćne bešike (IARC, 2018).

Zbog svoje dostupnosti u zdravstvenom sistemu, farmaceuti imaju važnu ulogu u promociji zdravlja, edukaciji pacijenata o štetnim efektima duhana i savjetovanju o prestanku pušenja, čime mogu doprinijeti smanjenju incidence malignih bolesti povezanih s pušenjem

SASTAV DUHANSKOG DIMA

Hemijska analiza pokazuje da duhanski dim sadrži više od 7000 različitih hemijskih spojeva, među kojima se nalaze brojni toksični i karcinogeni agensi (Li i Hecht, 2022). IARC je objavila popis karcinogenih tvari u neizgorenom duhanu i duhanskom dimu. Identificirana su ukupno 83 karcinogena - 37 u neizgorenom duhanu i 80 u duhanskom dimu. Karcinogeni u neizgorenom duhanu i duhanskom dimu mogu se klasificirati u 10 podgrupa, s time da one ne uključuju karcinogene tvari koje potječu od pesticida i regulatora rasta u duhanskim proizvodima. To su ugljikovodici, amini, N-nitrozamini, eteri, aldehidi, halogenirani spojevi, nitro spojevi, fenolni spojevi, razni drugi organski i anorganski spojevi (Tabela 1). Karcinogene tvari čine samo dio potencijalno toksičnih spojeva u duhanu i duhanskim proizvodima (Žunić, 2024). U duhanskom dimu, pored karcinogenih spojeva, prisutni su i brojni toksični spojevi koji značajno mogu oštetiti zdravlje pojedinaca: katran, amonijak, ugljik monoksid, metanol, formaldehid, polonij-210 itd. (Sundaresan i sar., 2025; Khani i sar., 2018).

Tabela 1.: *Spisak najznačajnijih karcinogena prisutnih u duhanskom dimu (Hecht, 2006; Sundaresan i sar., 2025)*

Hemijska supstanca	**IARC klasifikacija**	**Značajne karakteristike**
Arsen	Grupa 1	Toksičan težak metal prisutan u nekim pesticidima koji mogu kontaminirati biljke duhana.
Hrom	Grupa 1	Najopasniji u šestovalentnom obliku. Povezan s karcinomom pluća.
Kadmij	Grupa 1	Težak metal; može djelovati kao endokrini disruptor.
Olovo	Grupa 2B	Hronična izloženost ovom teškom metalu dovodi do oštećenja nervnog, reproduktivnog, probavnog sistema.
Nikl	Grupa 1	Minimalna koncentracija u cigaretama iznosi 2,32 mg/kg (Stojanović i sar., 2005). Povezan sa karcinomom pluća.
Benzen	Grupa 1	Povezan sa nastankom leukemije.
Vinil hlorid	Grupa 1	Povezan sa karcinomom pluća.
Nitrozoamini	Grupa 1; 3	Najistaknutiji je 4-metilnitrozamino-1,3-piridil-1-butanon.
Etilen oksid	Grupa 1	Koncentracija iznosi 7 µg/cigareti (Kenwood i sar., 2021).
1,3-butadien	Grupa 1	Povezan sa nastankom leukemije.
2-naftilamin	Grupa 1	Povezan sa karcinomom mokraćne bešike.
Policiklični aromatski ugljikovodonici	Grupa 1; 2A; 2B; 3	Mutageni direktno odgovorni za formiranje karcinoma mokraćne bešike.
4-aminobifenil	Grupa 1	Povezan sa karcinomom mokraćne bešike.

*Grupa **1**: dokazani karcinogen za ljude; grupa **2A**: vjerovatno karcinogen; grupa **2B**: mogući karcinogen; grupa **3**: ne može se klasificirati u pogledu karcinogenosti kod ljudi*

MEHANIZMI TOKSIČNOSTI DUHANSKOG DIMA

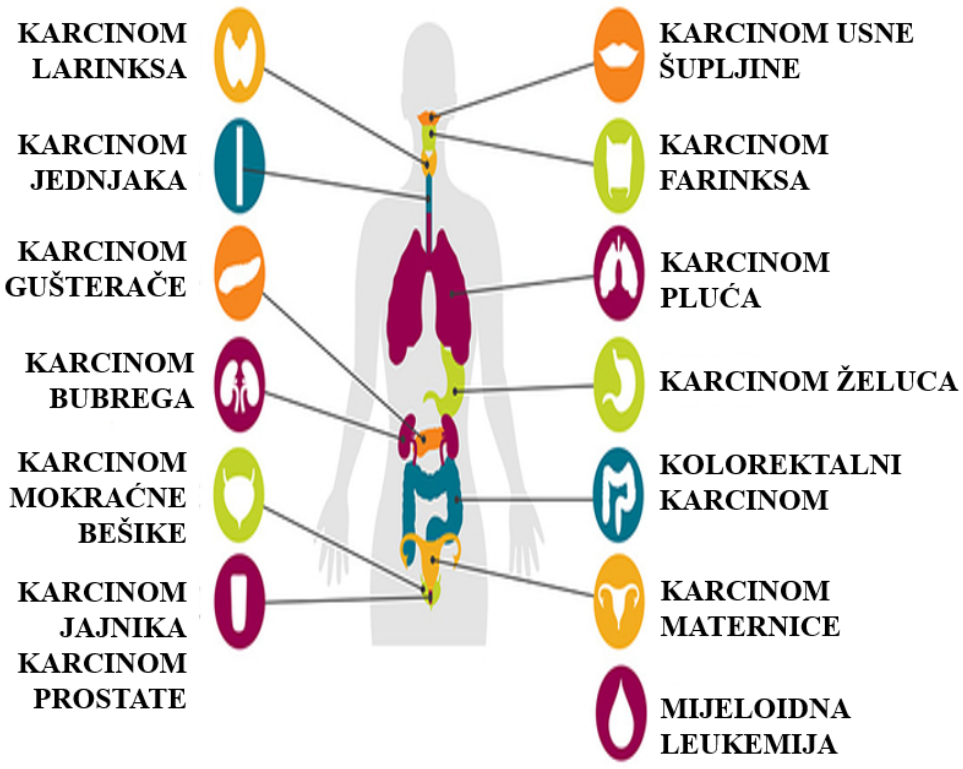
Citohrom P-450 je enzim koji dodaje kisikov atom hemijskim spojevima čime povećava njihovu topivost u vodi i olakšava njihovo izlučivanje. Tokom tog procesa mogu nastati reaktivni intermedijeri koji neaktivne karcinogene pretvaraju u oblike sposobne za vezanje na DNA; taj proces se naziva metabolička aktivacija. Većina karcinogena iz duhanskog dima zahtijeva ovu aktivaciju, nakon čega nastali metaboliti mogu reagirati sa DNA i formirati DNA adukte (Shimada i Fuji-Kuriyama, 2004). DNA adukti su važni biomarkeri jer predstavljaju ključni događaj u karcinogenezi uzrokovanoj duhanom i direktno su povezani sa nastankom raka. Također se koriste za procjenu izloženosti karcinogenima i razumijevanje mehanizma karcinogeneze (Hecht, 2003).

Aktivacija onkogena i inaktivacija tumor supresorskih gena su najvažniji događaji uključeni u karcinogenezu. K-ras gen je onkogen povezan sa pušenjem, pri čemu su mutacije u jednom kodonu dovoljne za aktivaciju. Specifičnost u vezi DNK adukata uzrokovanih karcinogenima iz duhanskog dima i tipa mutacija koji uzrokuju su G-T i G-A mutacije, povezane sa PAH-ovima i N-nitrozoaminima (Rom, 2007).

Dim cigarete obiluje slobodnim radikalima. Gasovita faza sadrži preko 10^14 ugljikovih i kisikovih radikala, dok katran sadrži stabilne radikale (hinon, semihinon, hidrohinonski sistem) koji vrše redukciju kisika u superoksidni jon, koji dismutacijom u vodik peroksid i reakcijom s jonima željeza nagrađuje hidroksilne radikale. Nastali oksidansi izazivaju lipidnu peroksidaciju, oksidaciju proteina i DNK, a popravak ovih oštećenja je sklon greškama (Pryor, 1997).

ŠTETNI EFEKTI PUŠENJA NA LJUDSKI ORGANIZAM

Pušenje cigareta je jedan od glavnih faktora koji uzrokuju karcinom pluća, usne šupljine, grkljana, gušterače, jednjaka i brojnih drugih organa u čovjekovom tijelu (Ivančić, 2018). Uzročno je povezan i sa razvojem kolorektalnog karcinoma, kao i sa razvojem leukemije (Scherübl, 2021). Može se reći da nema organa na koji pušenje ne djeluje štetno. Djelovanje na kardiovaskularni sistem se ispoljava pojavom bradikardije, aritmije srca, tahikardije, te hipertenzije, a kod disajnog sistema moguća je pojava bronhokonstrikcije. Pušenje može dovesti do promjena u endokrinom sistemu i uzrokovati razne posljedice uglavnom kod žena, kao što je smanjena razina estrogena što dovodi do povećane sklonosti osteoporozi. Nikotin stimuliše rad gušterače, te dovodi do povećane razine šećera u krvi i smanjene diureze. Pušenje može uzrokovati i teratogene efekte jer nikotin može prelaziti placentarnu barijeru i imati izravan toksični učinak na kardiovaskularni sistem fetusa, a to rezultira smanjenim protokom krvi i smanjenjem porođajne mase uslijed čega može nastupiti i smrt novorođenčeta (Ivančić, 2018). Pušenje je dovedeno u vezu sa svakim tipom karcinoma, od glioma do karcinoma reproduktivnih muških i ženskih organa. U nastavku je obrađen kratak pregled najznačajnijih tipova karcinoma čiji je razvoj doveden u direktnu vezu sa pušenjem.



Slika 1.: *Tipovi karcinoma dovedeni u vezu sa pušenjem (Truth Initiative)**

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KARCINOMA

Razvoj malignih bolesti povezanih s pušenjem rezultat je kompleksne interakcije između hemijskih karcinogena prisutnih u duhanskom dimu, genetskih predispozicija i različitih okolišnih faktora. Iako je pušenje samo po sebi značajan faktor rizika, vjerovatnoća razvoja malignih bolesti dodatno se povećava u prisustvu određenih individualnih karakteristika i faktora okoline (Hecht, 2012).

Dob početka pušenja predstavlja značajan faktor rizika. Osobe koje započnu pušenje u adolescenciji izložene su karcinogenim supstancama tokom dužeg vremenskog perioda, što povećava vjerovatnoću akumulacije genetskih oštećenja u ćelijama respiratornog epitela. Rani početak pušenja povezan je sa većom stopom zavisnosti od nikotina i većom vjerovatnoćom dugotrajnog pušenja u odrasloj dobi. (Banks i sar., 2022).

Genetska predispozicija također može značajno utjecati na individualni rizik razvoja malignih bolesti povezanih s pušenjem. Razlike u genima koji kodiraju enzime uključene u metabolizam ksenobiotika, poput enzima citohrom P450 sistema, mogu utjecati na brzinu metaboličke aktivacije ili detoksikacije karcinogenih supstanci iz duhanskog dima. Osobe sa određenim genetskim varijacijama mogu imati povećanu osjetljivost na genotoksične efekte duhanskih karcinogena. (Shields, 1999).

Pored individualnih faktora, značajnu ulogu imaju i **okolišni faktori**. Profesionalnim izlaganjem karcinogenima poput azbesta, radona, industrijskih hemikalija, koji često pokazuju sinergistički efekat sa pušenjem, dodatno je povećan rizik od razvoja malignih bolesti (Ngamwong i sar., 2015).

POPULACIONE GRUPE POD POSEBNIM RIZIKOM

Određene populacione grupe pokazuju povećanu osjetljivost na štetne efekte duhanskog dima i posljedično imaju veći rizik od razvoja malignih bolesti povezanih s pušenjem.

Dugogodišnji pušači su populacija sa najvećim rizikom od razvoja malignih bolesti povezanih s duhanom, kod kojih kroz duži vremenski period dolazi do kumulativnog nakupljanja karcinogena, što višestruko povećava vjerovatnoću razvoja malignih oboljenja. Rizik od razvoja karcinoma pluća kod dugogodišnjih pušača može biti višestruko veći u poređenju sa osobama koje nikada nisu pušile. (US Department of Health and Human Services, 2020).

Trudnice, bile aktivni ili pasivni pušači, su pod posebnim rizikom od razvoja malignih bolesti. Aktivno pušenje uključuje izravno udisanje duhanskog dima, čiji sastojci mogu na kraju da dovedu do spontanog pobačaja, prijevremenog poroda, intrauterinog zastoja u rastu i niske porođajne težine. Fetus je i u slučaju pasivnog pušenja izložen brojnim teratogenim spojevima, koji mogu da dovedu do ozbiljnih poremećaja u razvoju (Wang i sar., 2024).

Adolescenti i mlade osobe koje rano započnu pušenje također predstavljaju posebno rizičnu populaciju. Rani početak pušenja povezan je sa većom vjerovatnoćom dugotrajnog pušačkog ponašanja, ali i sa većom osjetljivošću respiratornog sistema na štetne efekte duhanskog dima. Dugotrajna izloženost karcinogenima tokom razvoja organizma može povećati rizik od nastanka malignih bolesti u kasnijem životnom periodu. (US Department of Health and Human Services, 2020).

Profesionalno izložene osobe, poput rudara, građevinskih radnika ili zaposlenih u hemijskoj industriji, također spadaju u populacije pod povećanim rizikom. Kada se pušenje kombinuje sa izloženošću industrijskim karcinogenima, poput azbesta, dolazi do značajnog povećanja ukupnog rizika od razvoja malignih bolesti respiratornog sistema (Ngamwong i sar., 2015).

Pasivno pušenje i koncept *third-hand smoke* kao faktor rizika

Pored aktivnog pušenja, značajan faktor rizika za razvoj malignih i drugih hroničnih bolesti predstavlja i pasivno izlaganje duhanskom dimu. Pasivno pušenje podrazumijeva udisanje dima koji nastaje sagorijevanjem duhana i dima koji izdiše pušač (WHO, 2023). Iako uključuje niže razine izloženosti, pasivno pušenje je povezano sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, karcinoma pluća, dijabetesa tipa 2 i štetnih ishoda kod djece i starijih osoba (Lizska i sar., 2025). Prema podacima World Health Organization, pasivno pušenje je odgovorno za stotine hiljada smrtnih slučajeva godišnje, uključujući i značajan broj slučajeva malignih bolesti (WHO, 2023).

U posljednjim godinama sve veću pažnju privlači koncept *third-hand smoke*, koji se odnosi na ostatke duhanskog dima koji se zadržavaju na površinama, odjeći, namještaju, tepisima i drugim materijalima nakon što je cigareta ugašena i predstavljaju dugotrajne izvore izloženosti karcinogenima. Ove rezidualne čestice sadrže nikotin, nitrozamine i druge karcinogene supstance koje mogu reagovati sa komponentama iz okoline i formirati dodatne toksične spojeve, koje onda ponovno dospiju u zrak ili se apsorbuju putem kože i respiratornog sistema. (Matt i sar., 2011; Jacob i sar., 2017).

Third-hand smoke je poseban zdravstveni rizik za osjetljive populacione grupe, naročito djecu i trudnice. Djeca su pod većim rizikom zbog češćeg kontakta s kontaminiranim površinama, kao i zbog ponašanja poput stavljanja predmeta u usta. Osim toga, njihov respiratorni i imunološki sistem još uvijek nije potpuno razvijen, što ih čini osjetljivijim na toksične i karcinogene supstance iz duhanskog dima (Matt i sar., 2011). Izloženost trudnica rezidualnim komponentama duhanskog dima može imati negativne posljedice na razvoj fetusa, uključujući povećan rizik od niske porođajne mase, prijevremenog poroda i drugih komplikacija. Zbog toga se u savremenim strategijama kontrole duhana naglašava značaj potpune zabrane pušenja u zatvorenim prostorima i edukacije populacije o dugotrajnoj kontaminaciji prostora duhanskim dimom (Jacob i sar., 2017).

PROCJENA ZDRAVSTVENOG RIZIKA

Karcinogeni duhanskog dima često sinergistički djeluju sa karcinogenim supstancama iz drugih izvora. Neke od takvih supstanci su azbest, jonizirajuće zračenje, te druge hemikalije. Azbest je karcinogen koji najčešće izaziva profesionalna trovanja kod radnika u građevinskoj industriji i brodogradilištima, a incidenca pojave karcinoma je veća kod radnika koji pored profesionalne izloženosti azbestu koriste i duhanske proizvode. Od hemikalija koje djeluju sinergistički sa karcinogenima duhanskog dima najznačajnije su nikl, arsen, hlorometil eteri i aromatski amini, a one su često supstance profesionalne izloženosti. Još jedan od segmenata koji povećavaju rizik za razvoj karcinoma uzrokovanog konzumacijom duhanskih proizvoda jeste i istovremena konzumacija alkohola, koji može da djeluje kao otapalo karcinogenima duhanskog dima, ili da stupa u interakciju s njima na nivou jetrenog metabolizma (Saracci, 1987).

Sa aspekta procjene rizika za zdravlje veliku pažnju treba posvetiti i mogućim interakcijama komponenti prisutnih u duhanskom dimu sa lijekovima. Prvenstveno pušenje pogoršava kliničku sliku kod određenih oboljenja poput srčane insuficijencije, infarkta miokarda ili upale pluća. Mehanizmi interakcija sa lijekovima su mnogobrojni. Policiklični aromatski ugljikovodonici su snažni induktori jetrenih citohrom P450 izoenzima 1A1, 1A2 i 2E1. Veliki broj lijekova je supstrat za enzim CYP1A2, te će njihov metabolizam kod osoba koje konzumiraju duhanske proizvode biti ubrzan, što će rezultirati smanjenjem farmakološkog efekta (Kroon, 2007).

ULOGA FARMACEUTA U PREVENCIJI MALIGNIH BOLESTI POVEZANIH SA PUŠENJEM

Farmaceuti imaju značajnu ulogu u promociji zdravlja i prevenciji bolesti, posebno u kontekstu kontrole upotrebe duhana. Zbog svoje dostupnosti i čestog kontakta s pacijentima, oni mogu pružiti savjetovanje o prestanku pušenja, edukovati pacijente o štetnim efektima duhana te preporučiti odgovarajuću farmakoterapiju za odvikavanje od pušenja (Dent LA i sar., 2007; Williams DM, 2009). Načini na koje farmaceuti mogu da učestvuju jesu kroz edukaciju stanovništva o rizicima povezanih sa pušenjem, uz davanje savjeta i sugestija za vođenje zdravog života, pozivanje na prestanak pušenja, te kroz davanje nadomjesne terapije nikotinom (bupropion, vareniklin) (Dwiputri i sar., 2023; Beis i sar., 2025). Nadomjesna terapija nikotinom (NTN) uključuje flastere, žvakaće gume, pastile, inhalatore i nazalne sprejeve. Pruža niže razine nikotina za upravljanje simptoma odvikavanja od pušenja i smanjenje želje za pušenjem. Za razliku od duhanskih proizvoda, NTN proizvodi ne sadrže katran i druge štetne spojeve koji su prisutni u cigaretama (Beis i sar., 2025).

ZAKLJUČAK

Analiza dostupnih podataka pokazala je da duhanski dim sadrži brojne karcinogene supstance sa direktnim uticajem na razvoj malignih bolesti. Među najopasnijim supstancama su policiklični aromatski ugljikovodonici, nitrozoamini, aromatični amini i teški metali, koji direktno doprinose genetskim oštećenjima i patološkim promjenama u organizmu. Dugotrajna izloženost ovim supstancama povećava rizik od nastanka karcinoma pluća, mokraćne bešike, grlića maternice i kože. Posebno su rizične populacione grupe koje rano započnu pušenje, dugogodišnji pušači, trudnice, osobe izložene pasivnom pušenju (poput djece i starijih osoba) i osobe koje su profesionalno izložene karcinogenim agensima. Kombinacija ovih faktora dodatno povećava vjerovatnoću nastanka malignih bolesti. Interpretacija rezultata ukazuje na to da prevencija pušenja i edukacija stanovništva imaju ključnu ulogu u smanjenju učestalosti malignih bolesti povezanih s duhanom. Farmaceuti i zdravstveni radnici doprinose ovoj prevenciji kroz savjetovanje, edukaciju i promociju prestanka pušenja.

LITERATURA

1) Banks E, Martin M, Harris M. Framework for the public health assessment of electronic cigarettes. Tob Control. 2022 Sep;31(5):608-614. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056271. Epub 2021 May 6. PMID: 33958423. [7.3.2026.]

2) Beis I, Dimou A, Kotoulas SC, Pataka A (2025) Nicotine replacement therapy as a smoking cessation tool for adolescents: an update. Front. Psychiatry 16:1525510. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1525510 [4.3.2026.]
3) Dent LA, Harris KJ, Noonan CW (2007) Tobacco interventions delivered by pharmacists: a summary and systematic review. Pharmacotherapy. Jul;27(7):1040-51. [4.3.2026.]
4) Dwiputri AY, Almasdy D, A, A (2023) Role of Pharmacist in Smoking Cessation Programs: Systematic Review. Journal of Pharmaceutical and Sciences, *6*(2), 750–757. [4.3.2026.]
5) Geiss O, Kotzias D (2007) *Tobacco, Cigarettes and Cigarette Smoke: An Overview*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.[5.3.2026.]
6) Hecht SS (2003) *Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer.* Nature Reviews Cancer: 733-742. [4.3.2026.]
7) Hecht, SS (2006) Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* **391**, 603–613 [7.3.2026.]
8) Hecht SS (2012) Lung carcinogenesis by tobacco smoke. Int J Cancer. 2012 Dec 15;131(12):2724-32. doi: 10.1002/ijc.27816. Epub 2012 Oct 3. PMID: 22945513; PMCID: PMC3479369. [7.3.2026.]
9) https://truthinitiative.org/research-resources [5.3.2026.]
10) International Agency for Research on Cancer (2004) *Tobacco smoke and involuntary smoking.* IARC Monographs .[4.3.2026.]
11) Ivančić M (2018) *Pušenje u adolescenata: neželjeni učinci.* Diplomski rad. Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za temeljnu i kliničku farmakologiju s toksikologijom. [4.3.2026.]
12) Jacob P, Benowitz NL, Destaillats H, et al. (2017) Thirdhand smoke: new evidence, challenges and future directions. Chem Res Toxicol. 30(1):270-294. [6.3.2026.]
13) Kenwood BM, McLoughlin C, Zhang L, Zhu W, Bhandari D, De Jesús VR, Blount BC. (2021) Characterization of the association between cigarette smoking intensity and urinary concentrations of 2-hydroxyethyl mercapturic acid among exclusive cigarette smokers in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2016. Biomarkers. 656-664. doi: 10.1080/1354750X.2021.1970809. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34409911; PMCID: PMC8517914. [6.3.2026.]
14) Khani Y, Pourgholam AN, Afshar M, Otroshi Om., Sharifi M; Sadeghi-Gandomani H; Vejdani M, Salehiniya H. (2018). Tobacco Smoking and CancerTypes: A Review. Biomedical Research andTherapy. 5. 2142-2159. 10.15419/bmrat.v5i4.428 [4.3.2026.]
15) Kroon LA (2007) *Drug interactions with smoking.* American Journal of Health-System Pharmacy. Volume 64. Issue 18. Pages 1917–1921. [6.3.2026.]
16) Li Y, Hecht SS (2022) Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. Food Chem Toxicol. 2022 Jul;165:113179. doi: 10.1016/j.fct.2022.113179. Epub 2022 May 25. PMID: 35643228; PMCID: PMC9616535. [7.3.2026.]
17) Liszka, P, Ziemba M, Zackiewicz K, Wińska A, Sędziak O, Pietruszewska H ,Ogórek A, Zielska J, Kleszczewska K, Majchrzak I (2025) HEALTH IMPACT OF TOBACCO SMOKING: CARDIOVASCULAR, RESPIRATORY AND NEOPLASTIC DISEASES. International Journal of Innovative Technologies in Social Science. 4. 10.31435/ijitss.4(48).2025.4414. [4.3.2026.]
18) Matt GE, Quintana PJE, Destaillats H, et al. (2011) Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. Environ Health Perspect. ;119(9):1218-1226. [5.3.2026.]

19) Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Scholfield CN, Reisfeld B, Lohitnavy M (2015) Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 10(8), e0135798. [8.3.2026.]
20) Ninčević Ž (2015), Karcinogeni i mutageni u duhanskom dimu i rak pluća, u: Juretić D, Knežević S, Jagnjić M (ur.), *Metodologija istraživanja u prirodnim znanostima:* Zbornik seminarskih radova Poslijediplomskog studija didaktike prirodnih znanosti. Split: Fizikalno društvo – Split & Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet, str. 89–98. [4.3.2026.]
21) Pryor WA (1997) Cigarette Smoke Radicals and the Role of Free Radicals in Chemical Carcinogenicity. Environmental Health Perspectives: 875-879. [4.3.2026.]
22) Rom WN (2007) *Environmental and Occupational Medicine.* 104-105, 1546. [8.3.2026.]
23) Saracci R (1987) The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology, Epidemiologic Reviews. 9, 175-193. [7.3.2026.]
24) Scherübl H (2021) Tabakrauchen und Krebsrisiko [Smoking tobacco and cancer risk]. Deutsch Med Wochenschr. Mar;146(6):412-417. German. doi: 10.1055/a-1216-7050. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33735927. [6.3.2026.]
25) Shields PG (1999) Molecular epidemiology of lung cancer. Ann Oncol. 10 Suppl 5:S7-11. doi: 10.1093/annonc/10.suppl_5.s7. PMID: 10582132 [6.3.2026.]
26) Stojanović D, Nikić D, Lazarević K (2005) *The level of nickel in smoker's blood and urine.* Central European journal of public health. 12. 187-9. [4.3.2026.]
27) Sundaresan I., Palanisamy N, Saraswathy R. (2025). Smoking and the risk of prostate cancer: a review of risk and disease progression. Genes and Environment. 47. 10.1186/s41021-025-00338-8. [5.3.2026.]
28) Shimada T, Fuji-Kuriyama Y (2004) Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1. Cancer Science: 2. [8.3.2026.]
29) US Department of Health and Human Services (2020) *The Health Consequences of Smoking* [4.3.2026.]
30) Wang X, Gao X, Chen D, Chen X, Li Q, Ding J, Yu F, Zhu X, Zhang N, Chen Y (2024) The effect of active and passive smoking during pregnancy on birth outcomes: A cohort study in Shanghai. Tobacco Induced Diseases, 22(July), 122. [5.3.2026.]
31) Williams DM (2009) Preparing pharmacy students and pharmacists to provide tobacco cessation counselling. Drug Alcohol Rev. 533-40. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00109.x. PMID: 19737211. [5.3.2026.]
32) World Health Organization. WHO global report on tobacco epidemic (2023) [8.3.2026.]
33) Žunić I. (2024) *Povezanost pušenja cigareta i karcinoma bronha i pluća*. Diplomski br. 338/SSD/2024. Sveučilište Sjever, Sveučilišni centar Varaždin. [4.3.2026.]

Generalni pokrovitelj

VLADA TUZLANSKOG KANTONA
www.vladatk.gov.ba

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA

Sponzori

AbelaPharm

apipharma

BERLIN-CHEMIE MENARINI

CYDONIA PHYTOPHARMACEUTICALS

BOSNALIJEK
Prvo zdravlje!

eliksir PHYTOPHARM

ALKALOID
Brinemo o zdravlju

1st

InCare

MEDICINSKA TEHNIKA
INEL BH

Galenika

FARMAVITA SARAJEVO

DRŽIM LINIJU
drzimliniju.com

Hemofarm STADA GRUPA

amsal

INEL d.o.o.
u službi Vašeg zdravlja

DR. THEISS Naturwaren GmbH
medipharma cosmetics · Zdrovit · LACALUT · Alga San

PharmaS

Iz prirode za Vaše zdravlje!
PHARMAMED

Co plus R&B MEDICAL

MP Medical Partners

MEDICO pharm servis

ZADA PHARMACEUTICALS

Synthesis Pharma

NOBEL

Royal Pharma

novo nordisk

SANDOZ

TUZLAFARM

UNA LIJEK d.o.o.
ZDRAVI I U BUDUĆNOSTI!

ABDiIBRAHiM

SALVUS

www.unifarm.ba
Unifarm

vitamed™

VITACARE
LIFE SCIENCES

HERCEGOVINALIJEK
S punim povjerenjem

AMICUS
a Swixx BioPharma company
Bosnia and Herzegovina



Komora magistara farmacije
Tuzlanskog kantona



Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Tuzli



Tehnološki fakultet
Univerziteta u Tuzli



Udruženje za nutricionizam i
dijetetiku BiH



Prehrambeno tehnološki
fakultet Osijek