

Vanadyum bileşiklerinin kanserdeki terapötik uygulamaları

Therapeutic applications of Vanadium compounds in cancer



Öz

Vanadyum (V), çoğu memeli dokusunun endojen bir bileşenidir. Vanadyumun önemi insanlarda ve hayvanlarda hala net olmasa da, daha düşük konsantrasyonlarda mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için gereklidir ve canlı organizmalardaki eksikliği birçok yan etkiyle ilişkilidir. Hücrelerde, vanadat ve fosfatın kısmen benzerliğinden dolayı, vanadyum bileşikleri çok sayıda sinyal yolunu ve transkripsiyon faktörünü aktive etmiştir. Bu da vanadyum bazlı terapötiklerin uygulanmasını güçlendirmiştir. Ancak, bu spesifik olmayan biyo-aktivitenin çeşitli yan etkileri de görülmektedir. Reaktif oksijen türleri oluşturarak oksidatif strese neden olabilir. Vanadyumun insülini taklit etme etkisinden dolayı diyabeti tedavi etmek ve gücü artırmak için çok sayıda hapin ve diğer diyet takviyelerinin bir bileşeni haline gelmiştir. Kan hemoglobini, V eksikliğinden etkilenmez, ancak V eksikliği olan diyetler amino asit metabolizmasını değiştirmeden kreatinin, trigliseritler, β -lipoprotein ve enzim benzeri glutamil transferaz ve sitrat asit döngüsünün aktivitelerini arttırır. Kolesterol düzeylerini, kalp hastalığını, sifilizi, tüberkülozu, anemiyi ve ödemi azalttığı, hemoglobin ve miyoglobinin oksijen afinitesinin artırılmasında rol oynadığı, iyot metabolizması ve tiroid fonksiyonu için gerekli olduğu bildirilmektedir. Kemiklerde kalsiyum birikimini kolaylaştırıp kemik kolajen sentezi ile, osteojenik ve osteoblastik aktivite için gereklidir, diyabetik koşullarda potansiyel bir antioksidan ajan olarak hareket eder. Vanadyum bileşikleri birçok alanda olduğu gibi kanseri tedavi etmede de rol oynar. 20. yüzyılın ortalarında, çeşitli çalışmalar, vanadyum bileşiklerinin kanser hücrelerinin apoptozunu, proliferasyonunu ve dönüşümünü düzenleyen potansiyel ajanlar olarak tanımlamışlardır. Vanadyum bileşikleri, bileşiğinin dozuna ve tipine bağlı olarak hem pro- hem de anti-tümör özellikler sergilemişlerdir. Düşük konsantrasyonlarda vanadyum tümör hücrelerinin çoğalmasını uyarırken, yüksek konsantrasyonlar inhibe edebilmektedirler. Bu derleme makalede, farklı kanser türleri için sentezlenen vanadyum bileşikleri ve bunların terapötik etkilerine değinilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kanser; oksidatif stres; vanadyum

Abstract

Vanadium (V) is an endogenous component of most mammalian tissues. Although the importance of vanadium is still unclear in humans and animals, lower concentrations are required for microorganisms, plants and animals, and its deficiency in living organisms is associated with many adverse effects. In cells, due to the partial similarity of vanadate and phosphate, vanadium compounds have activated numerous signaling pathways and transcription factors. This has strengthened the application of vanadium-based therapeutics. However, various side effects of this non-specific bioactivity are also observed. It can cause oxidative stress by generating reactive oxygen species. Due to the insulin-mimicking effect of vanadium, it has become an ingredient in many pills and other dietary supplements to treat diabetes and increase potency. Blood hemoglobin is not affected by V deficiency, but diets with V deficiency increase the activities of creatinine, triglycerides, β -lipoprotein and the enzyme-like glutamyl transferase and citrate acid cycle without altering amino acid metabolism. It is reported that it reduces cholesterol levels, heart disease, syphilis, tuberculosis, anemia and edema, plays a role in increasing the oxygen affinity of hemoglobin and myoglobin and it is reported that it is necessary for iodine metabolism and thyroid function. It facilitates calcium deposition in bones and is required for bone collagen synthesis, osteogenic and osteoblastic activity, and acts as a potential antioxidant agent in diabetic conditions. Vanadium compounds play a role in treating cancer, as in many areas. In the mid-20th century, several studies identified vanadium compounds as potential agents that regulate apoptosis, proliferation, and transformation of cancer cells. Vanadium compounds exhibited both pro- and antitumor properties depending on the dose and type of compound. While low concentrations of vanadium stimulate the proliferation of tumor cells, high concentrations can inhibit it. In this review article, the synthesized vanadium compounds for different cancer types and their therapeutic effects are discussed.

Keywords: Cancer; oxidative stress; vanadium

Fazilet Gök¹, Suat Ekin¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Fen Fakültesi, Kimya
Bölümü, Biyokimya
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 07.10.2022
Kabul/Accepted: 19.06.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1185780

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fazilet Gök

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya
Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye
E-posta: faziletgok@gmail.com

ORCID

Fazilet Gök: 0000-0001-6328-6905
Suat Ekin: 0000-0002-6502-5028

GİRİŞ

Vanadyum, 1801'de Meksika'da Andrés Manuel del Río tarafından keşfedilmiştir. Atom numarası 23, moleküler ağırlığı 50,9415 g/mol, erime noktası 1890° C ve kaynama noktası 3380° C olan, periyodik tablonun 5-B grubunda bulunan bir geçiş elementi olarak sınıflandırılır (1). Yer kabuğundaki elementler düşünüldüğünde vanadyum, (%0,019) 18. sıradaki elementtir. Toprakta, fosillerde (özellikle ham petrolde), suda, havada ve canlı organizmalarda bulunur. Deniz suyunda, H_2VO^{4-} şeklinde bulunur ve demirden yaklaşık iki kat daha fazla olan 2. en bol geçiş elementidir (2). 1, 0, 2+, 3+, 4+ ve 5+ şeklinde çeşitli oksidasyon durumlarında bulunur. 5+ oksidasyon durumu, fizyolojik koşullar altında baskındır. Beş değerlikli (VO^{3-}) form, hücre dışı vücut sıvılarında baskınken, dört değerlikli (VO^{+2}) formu ise en yaygın hücre içi biçimdir (1).

Son yıllarda vanadyum bileşiklerinin antikanser özellikleri fark edilmiş, ancak mekanizmaları net olarak anlaşılmamıştır. Vanadyumun antitümör etkilerinin ana hedefleri, lizozomlar, mitokondri gibi hücreSEL organeller, aktin ve tübülün gibi iğ proteinleri, bazı sinyal iletim yolları, hücre döngüsü tutuklanmasında ve apoptozda rol oynayan siklinler ve kaspazlardır. Farklı kanser hücre hatlarında, bazı vanadyum bileşikleri, test edilen tüm konsantrasyonlar aralığında hücre proliferasyonunu inhibe etme işlevi görür. Bu vanadyum bileşikleri daha sonra potansiyel antitümör ajanlar olarak değerlendirilmiştir. Tümör anjiyogenez inhibitörlerinin *in vivo* ve *in vitro* klinik öncesi testi için uygun modellerin belirlenmesi ve ilerlemesi, antikanser terapötiklerinin başarılı bir şekilde geliştirilmesi için hayati önem taşımaktadır (2).

In vitro çalışmalar, lenfomalar, T hücreli lösemi, eritrolösemi, bazofilik lösemi, karaciğer kanseri hücreleri, yumurtalık kanseri, testis kanseri, nazofarengeal tümörler, farens ve kemik tümörleri ve nöroblastomlar üzerindeki en güçlü antitümör etkisinin sodyum metavanadat (4^+) tarafından sergilendiğini göstermiştir. Dahası, ortovanadat (5^+), insan rabdomyosarkom (RMS), insan akciğer kanseri ve prostat hücre dizilerinde ve ayrıca neoplastik olarak değişmemiş bronşiyal epitel hücrelerinde dolaylı bir baskılayıcı etki sergilemiştir. Vanadyum, etkisi tümör tipine bağlı olarak değişebilen kanserojen metallerden farklı olarak gen ekspresyonunu düzenlemiştir. Vanadyumun anti-tümör özellikleri, tirozin fosfataz üze-

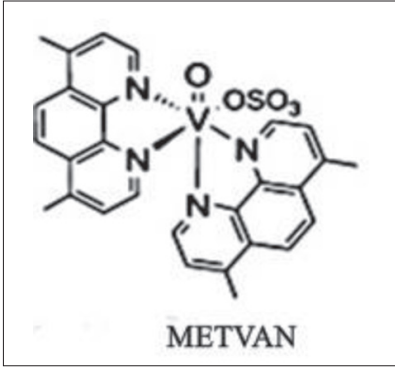
rindeki inhibe edici etkisine ve tirozin fosforilazın aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (3).

Bu derleme makalemizde, farklı kanser türleri için uygulanan tedavi yöntemlerini iyileştirmek ve yan etkisi daha da azaltılmış yöntemler geliştirmek için farklı çalışmalarda araştırılmış vanadyum bileşiklerini ayrıntılı incelemek, bu bileşiklerin kanser tedavisindeki etkilerini belirlemek ve tüm sonuçları derleyip sunmak amaçlanmıştır.

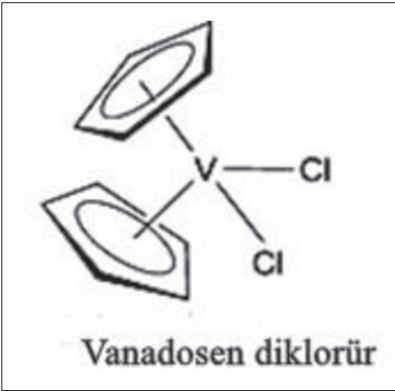
Çalışılan vanadyum bileşikleri ve etkileri

Kanser tedavisinde potansiyel uygulaması olan birkaç vanadyum bileşiği sentezlenmiştir. V^{IV} türleri arasında Metvan (Şekil 1), apoptoz indükleyici aktiviteye sahip en umut verici ve çok hedefli antikanser vanadyum bileşiklerinden biri olarak tanımlanmıştır. Nanomolar ve düşük mikromolar konsantrasyonlarda Metvan, lösemi hücreleri, multipl-miyelom hücreleri ve glioblastoma, meme kanseri, yumurtalık, prostat ve testis kanseri hastalarından türetilen tümör hücreleri gibi insan kaynaklı farklı tümör hücre hatlarında apoptozu indükler. Metvan'ın bir diğer avantajı ise yumurtalık kanseri ve cisplatine (klinik olarak kullanılan bir antitümör metal ilacı) dirençli testis kanseri hücre hatlarına karşı oldukça etkili olmasıdır. Etkisi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ve glutatyonun tükenmesi ile birlikte mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsan malignant glioblastoma ve meme kanseri gibi bazı tümör hücrelerinin metastatik özellikleri de Metvan tarafından yüksek oranda inhibe edilmiş veya bozulmuştur. Ayrıca, insan malignant glioblastom ve meme kanserinin kombine immün yetmezliği olan sıçan ksenograft modellerinde önemli antitümör aktivitesi, tümör ilerlemesinin geciktirilmesi ve hayatta kalma süresinin uzaması gibi avantajlar göstermiştir (2). Metvan'ın geniş spektrumlu antikanser aktivitesi, olumlu farmakodinamik özellikler ve toksisite eksikliği ile birlikte, bu V^{IV} bileşiğinin platin bazlı kemoterapiye alternatif olarak ilk vanadyum kompleksi olma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmaktadır (3).

Antitümöral özelliklere sahip başka bir ilginç bileşik grubu, üç vanadosen türüdür (Şekil 2). Bunlar, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile insan kanser hücrelerinde apoptozu indüklemiştir. Öte yandan vanadosenler, insan testis hücre hatlarına karşı etkili ajanlardır (4).



Şekil 1. Metvan'ın yapısı (2)



Şekil 2. Vanadosen diklorürün yapısı (2)

Biyomolekülleri serbest radikallerin saldırısına karşı korumak ve sonuçta meydana gelen yaralanmayı bastır- mak için çok sayıda doğal serbest radikal temizleyici ve antioksidan vardır. Antiradikaller arasında flavonoidler, ağırlıklı olarak daha yüksek bitkiler tarafından sentezle- nen doğal olarak oluşan bir polifenol grubudur. Metal şelasyon, flavonoidlerin hem antioksidan özellikleri- nin hem de antitümöral davranışının iyileştirilmesinde önemli rollere sahip olup, bu bağlanma, flavonoidlerin antioksidan ve antitümöral özelliklerini etkiler. Bir dizi flavonoidin (kuersetin, hesperidin, morin, silibinin, kri- zin) ve bunların oksidovanadyum (IV) ile kompleksleri- nin antioksidan ve antitümöral özellikleri araştırılmıştır. Kuersetin, normal osteoblast hücresinde (MC3T3-E1) herhangi bir zararlı etki göstermezken, tümör hücresi UMR195'te hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olduğu için antitümör özellikler sergilemiştir (5).

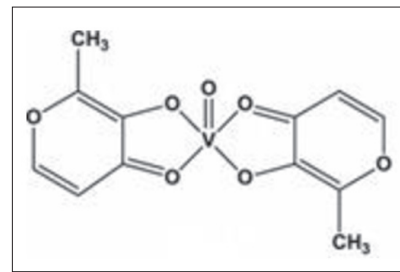
Hesperidin ile V^{IV} kompleksi, osteosarkom hücre hattı UMR106 ve ayrıca Caco-2 insan kolon adenokar- sinomu üzerinde test edildiğinde, ümit verici antika- rinojenik özellikler göstermiştir (6).

Morin, göğüs kanseri hücrelerinde önemli bir du- yarlılık varyasyonu sergilemiştir. Silibinin veya sil- bin, antioksidan, hepatoprotektif ve anti-kanser özel- likleri nedeniyle kapsamlı olarak araştırılan popüler diyet takviyelerinden biridir. Silibinin ayrıca çeşitli malign hücre dizilerine karşı güçlü antiproliferatif et- kiler göstermiştir (7,8).

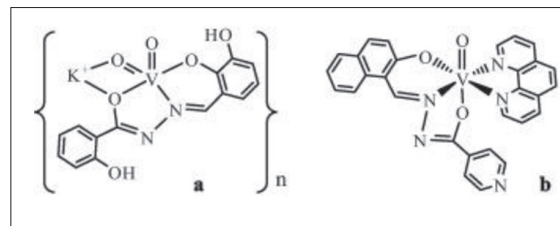
Potansiyel antitümör özelliklere sahip bir başka flavonoid kompleksi ise, Krizin [$V^{IV}O$ (krizin) $_2EtOH$] $_2$ (VOKriz)'dir (9).

Vanadyum koordinasyon bileşikleri ayrıca miyo- kardiyal reperfüzyon hasarında ve bunların karsinom hücrelerine karşı antiproliferatif potansiyelleri için de çalışılmıştır. BMOV (Şekil 3) miyokard enfarktüslerin- den sonra dokulara kan akışını eski haline getirir. Anti- kanser tedavisi için, Şekil 4'teki a ve b gibi azin ligandlı kompleksler çalışılmıştır. Bileşik a, özellikle kolorektal karsinom hücrelerine karşı etkiliyken, bileşik b ise, nö- roplastoma ve göğüs kanseri hücrelerine karşı oldukça aktiftir. Ayrıca, bileşik b, $\cdot OH$ radikallerinin temizleyici- si olarak hareket eder ve bu nedenle, kanser metastazla- rının bastırılmasında da rol oynayabilir (11).

Malign melanom (MM), insanları etkileyen en ag- resif cilt kanseridir. Yeni terapötik tedavilere (molekül- ler hedefli tedaviler ve immünoterapi) rağmen, edinil- miş bir ilaç direncinin gelişimi uzun süreli remisyon- ları sınırlamaktadır. İlaç direncinin üstesinden gelebi- len ve geleneksel terapötik maddelerle kombinasyon



Şekil 3. bis(maltolato) oksovanadyum (IV) (BMOV)'nin yapısı (12)



Şekil 4. Azin bazlı Vanadyum kompleksleri (11)

halinde kullanılacak yeni bileşiklerin araştırılması bu nedenle çok önemlidir. Literatürde çeşitli vanadyum bileşiklerinin antitümör etkileri farklı tümörlere karşı tanımlanmıştır, ancak bunların MM'ye karşı antikanser etkilerini incelemek amacıyla Rozzo ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada, dört farklı vanadyum bileşiği seçilmiştir. İnorganik anyon vanadat (V) (fizyolojik pH'da $H_2V^{VO^{4-}}$)(VN); üç oksidovanadyum (IV) kompleksi, $[V^{IV}O(dhp)_2]$ (dhp:1,2-dimetil-3-hidroksi-4(1H)-piridinonat) (VS2); $[V^{IV}O(mpp)_2]$, (mpp: 1-metil-3-hidroksi-4(1H)-piridinonat) (VS3); $[V^{IV}O(ppp)_2]$, (ppp, 1-fenil-2-metil-3-hidroksi-4(1H)-piridinonat) (VS4). 1,2-dimetil-3-hidroksi-4(1H)-piridinon (Hdhp) ligandı, deferipron olarak da bilinir ve talasemide aşırı demir yükünün tedavisi için ilaçlarda demir şelatör olarak kullanılır. Bu bileşiklerin, iki farklı MM hücre çizgisine (A375 ve CN-mel) ve normal bir fibroblast hücre çizgisine (BJ) karşı antitümör etkileri analiz edilmiştir. Vanadyum bileşikleri ile yapılan tedavinin, normal fibroblastlar da dahil tüm hücre hatları üzerinde bir sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. VN'nin ve tüm $[V^{IV}O]^{2+}$ komplekslerinin, test edilen tüm hücre hatlarında hücre büyümesinin inhibisyonuna neden olduğunu ve A375 MM hücreleri için özellikle belirgin olduğunu göstermiştir. Piridinon türevleri VS2, VS3, VS4 ve VN tarafından oluşturulan birkaç $[V^{IV}O]^{2+}$ kompleksinin antitümör aktivitesi incelenmiş ve bunların MM hücrelerinde apoptoza ve hücre döngüsü durmasına neden olan *in vitro* tümör büyümesini inhibe etme yetenekleri belirlenmiştir. Elde edilen bulguların çoğunlukla literatürde bildirilen verilerle tutarlı olduğu ve ayrıca vanadyumun pleiotropik etki mekanizması ile karsinogenezi inhibe edebilen umut verici bir unsur olarak hareket edebileceğini düşündürmüştür. MM'de vanadyumun antitümör kapasitesi ve aynı zamanda daha önce diyabet tedavisinde insülin-mimetik olarak önerilen VS2 $[V^{IV}O(dhp)_2]$ 'nin çok yönlülüğü doğrulanmıştır. İki farklı vanadyum türünün (VN ve VS2) hücreleri apoptoza yönlendirmesi, ancak farklı aşamalarda hücre bölünmesini bloke etmesi, biyolojik sistemlerdeki vanadyumun çok yönlülüğünü de göstermiştir (13).

Nöroblastoma bebeklerde en sık görülen ve lösemi ile beyin kanserinden sonra çocuklarda üçüncü sırada karşılaşılan kanserdir (14). Çocuklarda kanser ölümlerinin yaklaşık %15'i nöroblastoma ile ilişkilidir.

Yüksek doz cisplatin ilaçları (cisplatin, karboplatin) kullanılan kemoterapi, doksorubisinin gibi, nöroblastomaya karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, cisplatin ilaçları, nöroblastoma hücrelerine ve normal nöral hücrelere karşı oldukça yakın sitotoksosite sergilemiştir (15). Periferik nörotoksiste cisplatin ilaçları için doz sınırlayıcı, ana yan etki olmuştur. Bir yaştan üzerindeki çocuklarda ileri nöroblastoma çok kötü prognoza sahiptir ve standart kemoterapiye dirençlidir. Bu nedenle, agresifliği inhibe etmek ve nöroblastomun antikanser ajanlara duyarlılığını artırmak için yeni yaklaşımlara gereksinim söz konusudur (16). Zhang ve ark.'ın (2018) yaptıkları çalışmada, klasik bir vanadil kompleksi olan bis (asetilasetonato) oksovanadyum (IV) ($[VO(acac)_2]$)'un pro-apoptotik etkisini ve altında yatan mekanizmayı, SH-SY5Y nöroblastoma hücreleri üzerinde ve sıçan primer korteks nöronları ile karşılaştırılmıştır. $[VO(acac)_2]$, biyolojik hedeflere etkili ve seçici bir şekilde iletilmesi için mükemmel membran geçirgenliğinin olması ve iyi tanımlanmış çözelti kimyası nedeniyle, çalışılacak vanadyum bileşiği olarak seçilmiştir. Deneysel sonuçlar, $[VO(acac)_2]$ 'nin nöroblastoma hücreleri ve primer nöronlar arasında iyi bir ayırım yapabildiğini göstermiştir, çünkü vanadil kompleksleri iki hücrede çoğunlukla farklı apoptotik yolları indüklemiştir. $[VO(acac)_2]$, nöroblastoma hücreleri üzerinde primer nöronlara göre çok daha yüksek bir sitotoksosite sergilemiştir. SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde yapılan analizde, 48 saatlik tedavi, konsantrasyon artışı ile önemli hücre apoptozuna neden olduğu görülmüştür. Herhangi bir antikanser ajanı için, kanserli ve normal hücreler arasında ayırım yapmak en çok istenen özelliktir. Daha önce yapılmış çalışmalarda vanadil komplekslerinin tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek sitotoksosite gösterdiği bildirilmiştir. Zhang ve ark.'ın yaptığı çalışmada, çeşitli vanadil komplekslerinin nöroblastoma hücrelerinin büyümesini engellediği (IC_{50} yaklaşık 5-30 μM) ve cisplatin ilaçları kadar etkili (IC_{50} yaklaşık 0.6-40 μM) olduğu bulunmuştur, ayrıca nörotoksik cisplatinin aksine, vanadyum kompleksleri, primer nöronlar ($IC_{50} > 250 \mu M$) üzerinde oldukça düşük sitotoksosite sergilemiştir. Nöroblastoma hücreleri ve primer nöronlar arasındaki ayırımın olması da, nöroblastomun terapötik tedavisinde vanadil komplekslerinin potansiyel uygulamasının önerilebi-

leceği ve ayrıca p53 mutasyonuna bağlı kemorezistan-
sın üstesinden gelmek için p53'ten bağımsız apoptotik
yolları hedefleyen yeni antikanser ajanlarının bulun-
masında fayda sağlayacağı belirlenmiştir (10,17).

Kurkumin, kanser tedavisi için mükemmel bir
doğal üründür, ancak sudaki düşük çözünürlüğü ile
birlikte hızlı metabolize edilmesi, zayıf emilimi ve sis-
temik eliminasyonu biyoyararlanımını sınırlar. Kurku-
min bazı metal kompleksleri, sadece kurkuminin sı-
nırlı biyoyararlanımının üstesinden gelmeye yardımcı
olmakla kalmaz, aynı zamanda birçok durumda geliş-
miş antitümör potansiyeli gösteren önemli biyolojik
aktivite sergiler (18). Son yıllarda, çeşitli çalışmalar,
kurkuminin lipozomlara dahil edilmesinin, suda çö-
zünürlüğünü önemli ölçüde artırdığını, farmakoki-
netik ve biyoyararlanım sınırlamalarını iyileştirdiğini
göstermiştir. Lipozomal kurkumin ile fosfat tamponlu
salin (PBS), insan kanı, plazma ve hücre kültürü or-
tamında serbest kurkuminden daha yüksek stabilite
sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca, kurkumin yüklü lipo-
zomların apoptozu indüklediği ve çeşitli kanser hücre-
lerinin tümör proliferasyonunu ve anjiyogenezini bas-
kılacağı gösterilmiştir (19,20). Halevas ve ark.'ın (2019)
yaptıkları çalışmada, potansiyel antikanser maddeler
olarak kanıtlanmış biyoaktiviteye sahip, kristalografik
olarak tanımlanmış üçlü V(IV)-kurkumin-bipiridin
(VCur) kompleksinin kapsüllenmesi için yeni manye-
tik katyonik lipozomal nanoformülasyonlar sentezlen-
miştir. Ortaya çıkan lipozomal nano formülasyonların
biyoyoumlu ve biyoyararlanılabilir olması, manyetik
hedefleme potansiyelleri ve DNA ile olumlu etkileşim
girme kapasiteleri, lipozomların biyoaktif metal
komplekslerinin verimli nano taşıyıcıları olarak işlev
görme ve onları daha ilerisi için kansere karşı tedavi
edici uygulamalara yönelik araştırmalarda ideal nano
platformlar haline getirme olanağı sunar (21).

Vanadyum bazı bileşiklerin sitotoksik aktivitesi-
nin bir mekanizması olarak, oksidatif stres de belirlen-
miştir. Son yapılan çalışmalardan birinde, vanadyum
tuzları, sodyum metavanadat NaVO_3 (Şekil 5;1) ve
vanadyum (IV) sülfat oksit VOSO_4 (Şekil 5;2), insan
akciğer kanseri hücrelerinde ROS seviyesini önemli
ölçüde artırmıştır. Ayrıca, daha yüksek ROS seviyesi,
koordinasyon merkezinde vanadyum (+IV) içeren
kompleksler tarafından indüklenmiştir. Bu sonuçlar,
vanadyum bileşiklerinin indüklediği ROS oluşumu

etkinliğinin, kompleksin koordinasyon alanında su-
nulan vanadyum katyonunun oksidasyon durumuna
bağlı olduğunu göstermektedir (22). Peroksovanadat
kompleksleri için bu durum belirlenmiştir. Perokso-
vanadatin poliakrilat türevi (Şekil 5;3), oksidatif strese
yol açan Rac1-NADPH oksidaz eksenini aktive ederek
akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe etmiş-
tir. N-(2-hidroksiasetofenon) glisinat ile vanadyum
kompleksinin (Şekil 5;4), hücrel redoks durumunu
değiştirdiği düşünülerek, insan kolorektal karsinom
hücrelerinde mitokondriyal dış membran geçirgenliği
yoluyla apoptozu tetiklediği belirtilmiştir. İnsan pank-
reas kanseri hücreleri varlığında, bis (asetilasetonato)-
oksidovanadyum (IV) kompleksinin (Şekil 5;5) ve
sodyum metavanadatin (Şekil 5;1) ROS oluşumunu
arttırdığı gösterilmiştir. Sonuçlar, bir hücre içi ge-
ribildirim döngüsünün yüksek ROS düzeyine karşı
olabileceğini göstermiş, bunun da artan GSH içeriği
ve antioksidan enzim ekspresyonunun değişmemiş se-
viyesiyle ilgili olduğunu kanıtlamıştır. Oksidatif stres
ayrıca osteosarkom hücrelerinde glukoz ve naproksen
ile oksidovanadyum (IV) kompleksleri (Şekil 5;6-7)
tarafından indüklenmiştir (23).

Başka bir çalışmada, galaktomannan türevi (poli-
sakkaritler) içeren bir oksovanadyum (IV/V) komp-
leksi (Şekil 5;13-14), mitokondriyal membran potansi-
yelini azaltarak ve ROS seviyelerini artırarak bir insan
karaciğer kanseri hücre hattına karşı sitotoksikite gös-
termiştir (24).

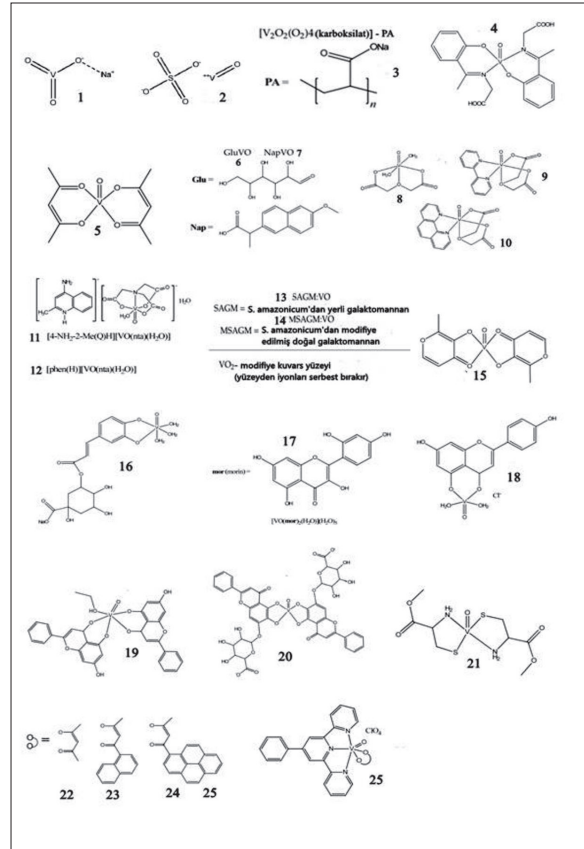
Leon ve ark. (2014), aynı tip kanser hücrelerini
kullanarak üç oksidovanadyum (IV) kompleksinin
(Şekil 5;8-10) sitotoksitesini araştırmışlardır. Fe-
nantrolin içeren kompleks (Şekil 5;10), en güçlü ROS
artışı ile ilişkili olan en yüksek sitotoksik aktiviteyi
göstermiştir (26). Farklı çalışmalarda, aynı vanadyum
kompleksinin (Şekil 5;10-12) ayrıca bir insan pankreas
kanseri hücre hattında ROS oluşumunu indüklediği
görülmüştür.

Wang ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilen ilgi
çekici bir çalışma, antioksidanlarla vanadyum komp-
lekslerinin (Şekil 5;5-15), kanser hücrelerinde anti-
tümör aktivitelerini etkilemeden (seçici sitotoksikite)
insan normal hücrelerindeki toksisitesini azalttığını
öne sürmektedir (27). Bu düşüncenin, antioksidan
aktivite ve ROS seviyesinde artış olmaksızın bir insan
meme kanseri hücre hattına karşı seçici sitotoksisi-

te sergileyen 3-(3,4 Dihidroksisinaoil) kinik asit ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;16) için tutarlı olduğu görülmüştür. Naso ve ark. (2013), flavonol morin ile oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;17) üzerinde bir çalışma yürütmüştür. Yeni kompleks, hücrelerde reaktif oksijen türleri ve DNA hasarı oluşturmadan meme kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite göstermiştir. Dahası kompleks, meme epitelyal hücrelerinin normal proliferasyonunu etkilememiştir (28). Bu önemli sonuçlar, vanadyum bileşiklerinin sitotoksikite mekanizmasının ROS'a bağımlı olmak zorunda olmadığını açıkça göstermektedir. Öte yandan, diğer birçok flavonoid bazlı kompleks, zıt mekanizmayı göstermiştir. Apigenin ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;18), eş zamanlı hafif ROS seviyeleri ve GSH/GSSG (indirgenmiş/oksidlenmiş glutatyon) oranında azalma ile akciğer ve serviks kanseri hücre dizilerine karşı orta derecede sitotoksikite göstermiştir. Ayrıca bu sitotoksik aktivitenin, doğal antioksidanlar kompleksi ile inkübe edildiğinde geri döndüğü görülmüştür (29,30).

Flavonoid krizin ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;19), hücre insan osteosarkom hücrelerinin ve ROS oluşumunun konsantrasyona bağlı bir inhibisyonuna neden olmuştur. Ayrıca, flavonoid baicalin içeren bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;20) de bir insan akciğer kanseri hücre hattına karşı ROS'a bağlı sitotoksikite göstermiştir. L-sistein bazlı bir oksidovanadyum (IV) kompleksi (Şekil 5;21), cisplatin tarafından indüklenen oksidatif stres ve nefrotoksikiteye karşı umut verici bir kemoprotektan olarak önerilmiştir. Bu *in vivo* çalışmada, vanadyum kompleksi, antioksidan savunma mekanizmalarını eski haline getirerek güçlü nefroprotektif etkinlik sergilemiştir. Fotodinamik terapi (PDT) durumunda, oksidatif stresin indüksiyonu belirlenmiştir. Ferrosenil-terpiridin oksidovanadyum (IV) kompleksleri (Şekil 5;22-25), ROS üretimi yoluyla meme ve servikal kanser hücrelerine karşı fotositotoksik aktivite sergilemiştir (23).

Vanadyum bazlı bileşikler tarafından apoptotik hücre ölümünün indüklenmesi iyi bilinmektedir. Sodyum ortovanadat (Na_3VO_4) (Şekil 6;1), oral skuamöz hücreli karsinom hücre hattında ve insan anaplastik tiroid karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediği görülmüştür. Dahası, ortovanadat (Şekil 6;1), RET/



Şekil 5. ROS indükleyen Vanadyum bileşiklerinin yapıları (23)

PTC1 (onkojenik kromozomal yeniden düzenlemeler) barındıran tiroid kanseri hücrelerinde DNA fragmantasyonu, mitokondriyal membran potansiyeli kaybı ve kaspaz-3 aktivasyonu gibi tipik apoptoz özelliklerini indüklemiştir (25). Vanadyum bazlı kompleksin (Şekil 6;4), intrinsik apoptotik yol (Bax, PARP ve kaspaz-3/9'un yukarı regülasyonu) aracılığıyla mide kanseri hatlarında apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Flavonoid kuersetin ile vanadyum kompleksi (Şekil 6;5), insan meme kanseri hücre dizilerindeki Akt, mTOR ve VEGF ekspresyonlarının aynı anda aşağı regülasyonu ile p53 ve kaspaz 3 ve 9 ekspresyonlarını yukarı regüle etmiştir. Ek olarak bu kompleks, meme kanserli bir hayvan modelinde apoptozu indüklemiştir (31). Aksine, fenantrolin içeren bir vanadyum kompleksi (Şekil 6;6), insan T-lösemik hücrelerinde kaspaz 3'ün aktivasyonuna yol açan hem hücre dışı (kaspaz 8 yoluyla) hem de hücre içi (kaspaz 9 yoluyla) apoptozu indükleyen yolların aktivasyonu ile apoptozu tetiklemiştir. Modifiye edilmiş bir fenol grubuna sahip bir vanadyum kompleksi (Şekil 6;7), p53-p21 yolağına bağlı

yolu kullanarak karaciğer hepatoselüler karsinom hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (23). Nikotinoil hidrazinin vanadyum kompleksleri (Şekil 6;2-3) tarafından indüklenen p53'e bağlı bir apoptotik mekanizma da servikal kanser hücrelerinde belirlenmiştir (32).

İnsan osteosarkom hücreleri üzerinde fonksiyonel proteomik analizi kullanan bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, kliokinol ile bir oksidovanadyum (IV) kompleksinin (Şekil 6;8), kaspaz 3, kaspaz 6, kaspaz 7, kaspaz 10, kaspaz 11, Bcl-x ve DAPK gibi proteinlerin yukarı regülasyonunu ve PKB/AKT ve DIABLO gibi bu tür proteinlerin aşağı regülasyonunu indüklediğini göstermiştir (33).

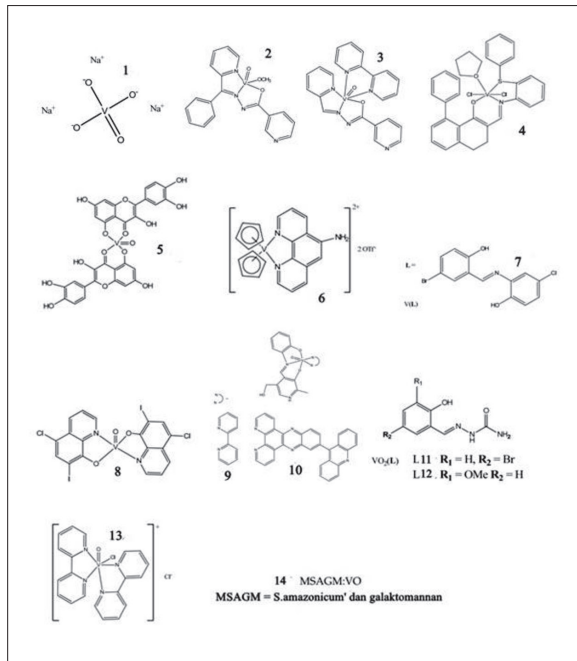
Fotodinamik terapi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, oksidovanadyum (IV) vitamin B6 Schiff baz kompleksleri (Şekil 6;9-10), yumurtalık ve meme kanseri hücrelerinde görünür ışıktaki ve endoplazmik retikuluma (ER) spesifik lokalizasyonda dikkate değer bir apoptotik fotositotoksisite göstermiştir (34).

Oksidatif stresin indüksiyonu, apoptotik hücre ölümüne yol açabilir. Vanadyumun inorganik tuzları, yani NaVO₃ ve VOSO₄, eş zamanlı ROS düzeyinde artışla birlikte akciğer karsinom hücrelerine karşı apoptotik indükleyici sitotoksisite sergilemiştir. Pisano ve ark. (2019), hem inorganik anyon vanadat (V) hem de

piridinonat içeren vanadyum kompleksinin, malign melanom hücrelerinde ROS oluşumu yoluyla apoptozu indüklediğini göstermiştir (35).

Programlanmış hücre ölümünden kaçınmak, kanserin ayırt edici özelliklerinden biridir. Bu nedenle, programlanmış hücre ölümünün alternatif bir apoptotik olmayan formunun araştırılmasına ihtiyaç vardır. Salisilaldehit türevleri ile diokzovanadyum komplekslerinin (Şekil 6;11-12), RIPK3 aktivasyonu ve nekroptoz yoluyla kolon kanseri hücrelerinde hücre ölümünü indüklediği bulunmuştur. Dahası, fenantrolin içeren vanadyum komplekslerinin (Şekil 5;10-12) bir insan pankreas duktal adenokarsinom hücre hatında nekroptoz yolunu da tetiklediği belirlenmiştir (36). Kinolinyum katyonu içeren bir oksidovanadyum kompleksinin, RAGE protein seviyesinde eş zamanlı artışla pankreas kanseri hücrelerinde otofajik süreci indüklediği bulunmuştur. Otofaji ayrıca vanadyumla tedavi edilen (Şekil 6;13) meme kanseri hücrelerinde de tespit edilmiştir. Hipoksik koşullarda yapılan bir çalışmada, oksidovanadyum (IV) ile galaktomannan hidrolizatının bir kompleksi (Şekil 6;14), normoksik koşullar altında hepatoselüler karsinoma hücre hatlarına karşı güçlü apoptotik aktivite sergilemiştir ancak bu, hipoksik koşullar altında tamamen kaybolmuştur. Bu, hipokside bir pro-yaşam mekanizması olarak karakterize edilen güçlü otofaji indüksiyonu ile açıklanmıştır. Otofaji, kanser hücrelerinde ikili bir rol oynayabilir ve bu nedenle hem indüksiyonu hem de inhibisyonu değerli bir terapötik strateji sağlayabilir (37).

Baicalin, (baic, (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-(5,6-dihidroksi-4-okso-2-fenilkromen-7-il)oksi-3,4,5-trihidroksi-tetrahidropiran-2-karboksilikasit), geleneksel Çin formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan *Scutellariae Radix*'in ana biyoaktif bileşenlerinden biridir. Anti-alerjik, anti-inflamatuvar ve antioksidan aktiviteye sahiptir (38). Martínez Medina ve ark.'ın (2017) yapmış oldukları çalışmada, flavonoidlerin bilinen antioksidan etkisine dayanarak, *Scutellaria*'nın köklerinde bulunan baicalin (baic) ve oksidovanadyum (IV) katyonu, Na₄[VO(baic)₂].6H₂O(V^{IV}O(baic)) ile koordinasyon kompleksi sentezlenmiştir. Baicalin, akut lenfositik lösemi (ALL), prostat kanseri hücre dizileri, insan (KU-1 ve EJ-1), murin (MBT-2) mesane kanseri hücre dizileri ve A549 insan akciğer kanseri hücreleri gibi farklı kanser hücre dizilerinin büyüme-



Şekil 6. Hücre ölümüne neden olan Vanadyum bileşiklerinin yapıları (23)

sini inhibe etmiştir. Baicalin, V^{IV}O (baic) ve oksidovanadyum (IV) katyonunun A549 hücre hattı üzerindeki sitotoksitesi belirlenmiş, oksidovanadyum (IV) katyonunun, test edilen konsantrasyonlarda insan akciğer kanseri hücrelerine hiçbir sitotoksite indüklediği görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, oksidovanadyum (IV) katyonu hücrel ROS seviyelerini arttırmamış ve V^{IV}O(baic), tüm konsantrasyon aralığında istatistiksel farklılıklar ile doza bağlı bir şekilde ROS seviyelerinde bir artış göstermiştir. Çalışmada yer alan bileşiklerin konsantrasyonu ile ROS seviyesinin artması, flavonoid ve kompleks tarafından bir doz tepkisi tarzında üretilen hücre canlılığının daha yüksek inhibisyonu ile tutarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Baicalinin, canlı insan akciğer kanseri hücrelerinin sayısını hafifçe düşürdüğünü ve oksidovanadyum (IV) ile koordinasyonun etkisini, özellikle 72 saatlik inkübasyon sürelerinde fark edilir şekilde iyileştirdiği bulunmuştur (39).

Kanser araştırmalarındaki diğer önemli bir konu ise, metal ilaçlarının kanserdeki başarısıdır. Bu başarı göz önüne alındığında, kanser teranostiği için metal ilaçlarının aktif olarak araştırılmasına yoğunlaşılmıştır. Li ve ark.'ın (2021) çalışmasında, moleküler vanadyum komplekslerinde sıklıkla karşılaşılan düşük hidrolitik stabiliteyi, sınırlı hücre alım kabiliyetini ve terapötik etkinliği aşmak için, nano ölçekli vanadyum metal ilaçlarını (vanadyum nano ilaçlar, VND'ler) tasarlayarak etkili bir yöntem belirlemişlerdir (40). Gelişmiş hidrolitik stabilite ile kolaylaştırılan VND'ler, normal hücrelerde belirgin yan etkilere neden olmadan tümör mikro ortamlarını hedefleyerek kanser hücrelerinde yüksek bir hücre alımı ve üstün anti-tümör etkinliği gösterir. VND'lerin sitotoksitesi ilk olarak insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) ile 24 saat inkübe edilerek değerlendirilmiştir. VND'lerin MCF-7 hücrelerinin canlılığını doza bağımlı olarak etkili bir şekilde azalttığı ve 2,1±0,2 µM'lik yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değeri gösterdiği gözlenmiştir. Belirgin bir şekilde, VND'ler ayrıca IC₅₀ değerinde uzun süreli azalma ile cisplatinden daha güçlü bir tedavi etkinliğine sahiptir. Daha da önemli olarak, bu tür güçlü sitotoksik etkiler çeşitli kanser hücrelerinde (örneğin, hepatik karsinom HepG2 hücreleri, servikal kanser HeLa hücreleri) gözlenirken, kanser dışı normal hepatik L02 hücreleri ve meme MCF-10A hü-

releri üzerinde hiçbir önemli sitotoksik etki görülmemiştir. Ayrıca, VND'lerin terapötik etkisini anlamak için ilk olarak, VND'lerin hücre alım davranışı MCF-7 hücrelerinde incelenmiş ve sonuçta etkili bir hücre alım yeteneği göstermiştir. Konfokal lazer tarama mikroskobu (CLSM), VND'lerin konsantrasyonunu artırarak, MCF-7 hücrelerinin hücre canlılığının azaltıldığını ortaya çıkarmış ve kanser hücreleri üzerindeki yüksek verimli sitotoksik etkileri doğrulanmıştır. Ek olarak, Annexin V-FITC / PI (propidium iodid) boyama sonuçları, VND'lerle tedavi edilen MCF-7 hücrelerinin doza bağımlı bir şekilde apoptozunu ortaya çıkarmıştır. VND'lerin montaj yapısından yararlanarak, Cy5.5 boya ile modifiye edilmiş sığır serum albümini (BSA-Cy5.5) proteinini, VND'lerde kolayca kapsülleyebilir, böylece Cy5.5-işlevselleştirilmiş VND'ler (VND @ Cy5.5) elde edilebilir. VND @ Cy5.5'in bir intratümör enjeksiyonuna sahip fare tümörleri, tümör boyutunda ihmal edilebilir bir büyüme göstermiş ve bir ay içinde hiçbir belirgin tümör nüksü gözlenmemiştir. Bu tür bulgular, histolojik analiz sonuçları ile doğrulanan VND @ Cy5.5'in etkili tümör tedavisini ortaya çıkarmıştır (41).

SONUÇ

Artan kanser vakalarının olması, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların pahalılığı ve bazı kullanılan ilaçların vücuda olan yan etkilerinden dolayı, ilaç direncinin üstesinden gelebilen ve geleneksel tedavi maddeleriyle kombinasyon halinde kullanılacak yeni bileşiklerin araştırılması her geçen gün önem kazanmaktadır.

Vanadyumun organik türevlerle komplekslerinin çoğu, klinikte şu anda hiçbir bileşik kullanılmamasına rağmen, çeşitli hastalık türlerinin tedavisi için önerilmiştir ve bunun için birçok vanadyum bileşiği çalışılmıştır. Terapötik etkilerin çoğu, vanadat ve fosfatın benzerliğiyle, dolayısıyla fosfatazların aktif bölgelerinin ve bunlardan kaynaklanan ilgili enzimlerin inhibisyonu ile ilgilidir, kinaz aktivasyonunun yanı sıra ROS üretme durumu ile de ilgili olduğu da düşünülebilir. Pek çok yayında tartışıldığı gibi, vanadyum bileşikleri çok sayıda sinyal yollarını ve transkripsiyon faktörlerini aktive eder, bu aynı anda vanadyum bileşiklerinin terapötiklerde uygulanmasını güçlendirir, ancak aynı zamanda farklı hücre yapıları üzerinde spe-

sifik olmayan zıt etkiler de uygulayabilir. Terapötik etkilerin artırılması için vanadyum bileşiklerinin diğer ilaçlarla kombinasyonu da çok önemli bir konu ve ilgi gören bir alandır. Vanadyum bileşiklerinin uyguladığı terapötik etki ile olumsuz etkiler arasındaki mevcut dengenin üstesinden gelme yeteneği, vanadyum bileşiklerinin tıpta gelecekteki kullanımı için çok önemli bir konudur. Güvenli vanadyum dozu hala tartışmalıdır ve bahsedilen elementin çok yüksek konsantrasyonu, hücre içi enzim sistemlerinin aktivitelerini etkileyebileceği ve sindirim, solunum vb. gibi fizyolojik süreçleri değiştirebileceği için organizma içinde birçok çeşitli patolojik değişikliğe yol açabilir.

Bu makalede, birçok çalışmada yer almış farklı vanadyum bileşiklerinin, hangi kanser türlerine ne tür etki ettiği ve elde edilen sonuçlar derlenmiş, bu elementin kanserdeki terapötik etkileri tek bir kaynaktan literatüre katkıda bulunmak istenmiştir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Tripathi D, Mani V, Pal RP. Vanadium in Biosphere and Its Role in Biological Processes. *Biol Trace Elem Res.* 2018;186(1):52-67.
2. Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord Chem Rev.* 2015;301:24-48.
3. D'Cruz OJ, Uckun FM. Metvan: a novel oxovanadium(IV) complex with broad spectrum anticancer activity. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(12):1829-36.
4. Ghosh P, D'Cruz OJ, Narla RK, Uckun FM. Apoptosis-inducing vanadocene compounds against human testicular cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6(4):1536-45.
5. Ferrer EG, Salinas MV, Correa MJ, et al. Synthesis, characterization, antitumoral and osteogenic activities of quercetin vanadyl(IV) complexes. *J Biol Inorg Chem.* 2006;11(6):791-801.
6. Etcheverry SB, Ferrer EG, Naso L, Rivadeneira J, Salinas V, Williams PA. Antioxidant effects of the VO(IV) hesperidin complex and its role in cancer chemoprevention. *J Biol Inorg Chem.* 2008;13(3):435-47.
7. Ge Y, Zhang Y, Chen Y, et al. Silibinin causes apoptosis and cell cycle arrest in some human pancreatic cancer

cells. *Int J Mol Sci.* 2011;12(8):4861-71.

8. Mokhtari MJ, Motamed N, Shokrgozar MA. Evaluation of silibinin on the viability, migration and adhesion of the human prostate adenocarcinoma (PC-3) cell line. *Cell Biol Int.* 2008;32(8):888-92.
9. León IE, Cadavid-Vargas JF, Tiscornia I, et al. Oxidovanadium(IV) complexes with chrysin and silibinin: anticancer activity and mechanisms of action in a human colon adenocarcinoma model. *J Biol Inorg Chem.* 2015;20(7):1175-91.
10. Gruzewska K, Michno A, Pawelczyk T, Bielarczyk H. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(5):603-11.
11. Rehder D. Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues. *Inorganica Chimica Acta.* 2017;455(Part 2):378-89.
12. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, Vanadium, and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):10.
13. Rozzo C, Sanna D, Garribba E, et al. Antitumoral effect of vanadium compounds in malignant melanoma cell lines. *J Inorg Biochem.* 2017;174:14-24.
14. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(3):203-16.
15. Wick A, Wick W, Hirrlinger J, et al. Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. *J Neurochem.* 2004;91(5):1067-74.
16. Screnci D, McKeage MJ. Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches. *J Inorg Biochem.* 1999;77(1-2):105-10.
17. Zhang Y, Wang L, Zeng K, Wang K, Yang X. Vanadyl complexes discriminate between neuroblastoma cells and primary neurons by inducing cell-specific apoptotic pathways. *J Inorg Biochem.* 2018;188:76-87.
18. Bansal SS, Goel M, Aqil F, Vadhanam MV, Gupta RC. Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(8):1158-71.
19. Mahmud M, Piwoni A, Filipczak N, Janicka M, Gubernator J. Long-Circulating Curcumin-Loaded Liposome Formulations with High Incorporation Efficiency, Stability and Anticancer Activity towards Pancreatic Adenocarcinoma Cell Lines In Vitro [published correction appears in *PLoS One.* 2017 Mar 8;12 (3):e0173728]. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167787. .
20. Panda AK, Chakraborty D, Sarkar I, Khan T, Sa G. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. *J Exp Pharmacol.* 2017;9:31-45.
21. Halevas E, Mavroidi B, Swanson CH, et al. Magnetic

- cationic liposomal nanocarriers for the efficient drug delivery of a curcumin-based vanadium complex with anticancer potential. *J Inorg Biochem.* 2019;199:110778.
22. Guerrero-Palomo G, Rendón-Huerta EP, Montañó LF, Fortoul TI. Vanadium compounds and cellular death mechanisms in the A549 cell line: The relevance of the compound valence. *J Appl Toxicol.* 2019;39(3):540-552.
 23. Kowalski S, Wyrzykowski D, Inkielewicz-Stępnia I. Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells. *Molecules.* 2020;25(7):1757.
 24. Cunha-de Padua MM, Suter Correia Cadena SM, de Oliveira Petkowicz CL, et al. Toxicity of native and oxovanadium (IV/V) galactomannan complexes on HepG2 cells is related to impairment of mitochondrial functions. *Carbohydr Polym.* 2017;173:665-75.
 25. Gonçalves AP, Videira A, Soares P, Máximo V. Orthovanadate-induced cell death in RET/PTC1-harboring cancer cells involves the activation of caspases and altered signaling through PI3K/Akt/mTOR. *Life Sci.* 2011;89(11-12):371-7.
 26. León IE, Butenko N, Di Virgilio AL, et al. Vanadium and cancer treatment: antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line. *J Inorg Biochem.* 2014;134:106-17.
 27. Wang Q, Liu TT, Fu Y, Wang K, Yang XG. Vanadium compounds discriminate hepatoma and normal hepatic cells by differential regulation of reactive oxygen species. *J Biol Inorg Chem.* 2010;15(7):1087-97.
 28. Naso LG, Lezama L, Rojo T, et al. Biological evaluation of morin and its new oxovanadium(IV) complex as antioxidant and specific anti-cancer agents. *Chem Biol Interact.* 2013;206(2):289-301.
 29. Martínez Medina JJ, Naso LG, Pérez AL, et al. Apigenin oxidovanadium(IV) cation interactions. Synthesis, spectral, bovine serum albumin binding, antioxidant and anticancer studies. *Journal Of Photochemistry And Photobiology A-Chemistry.* 2017;344:84-100.
 30. León IE, Di Virgilio AL, Porro V, et al. Antitumor properties of a vanadyl(IV) complex with the flavonoid chrysin [VO(chrysin)₂EtOH]₂ in a human osteosarcoma model: the role of oxidative stress and apoptosis. *Dalton Trans.* 2013;42(33):11868-80.
 31. Roy S, Banerjee S, Chakraborty T. Vanadium quercetin complex attenuates mammary cancer by regulating the P53, Akt/mTOR pathway and downregulates cellular proliferation correlated with increased apoptotic events. *Biometals.* 2018;31(4):647-71.
 32. Nair RS, Kuriakose M, Somasundaram V, Shenoi V, Kurup MR, Srinivas P. The molecular response of vanadium complexes of nicotinoyl hydrazone in cervical cancers--a possible interference with HPV oncogenic markers. *Life Sci.* 2014;116(2):90-7.
 33. León IE, Díez P, Baran EJ, Etcheverry SB, Fuentes M. Decoding the anticancer activity of VO-clioquinol compound: the mechanism of action and cell death pathways in human osteosarcoma cells. *Metallomics.* 2017;9(7):891-901.
 34. Banerjee S, Dixit A, Shridharan RN, Karande AA, Chakravarty AR. Endoplasmic reticulum targeted chemotherapeutics: the remarkable photo-cytotoxicity of an oxovanadium(IV) vitamin-B6 complex in visible light [published correction appears in *Chem Commun (Camb)*. 2019 Nov 4;55(85):12877-12878]. *Chem Commun (Camb)*. 2014;50(42):5590-2.
 35. Pisano M, Arru C, Serra M, et al. Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways. *Metallomics.* 2019;11(10):1687-99.
 36. Kowalski S, Hać S, Wyrzykowski D, Zauszkiewicz-Pawlak A, Inkielewicz-Stępnia I. Selective cytotoxicity of vanadium complexes on human pancreatic ductal adenocarcinoma cell line by inducing necroptosis, apoptosis and mitotic catastrophe process. *Oncotarget.* 2017;8(36):60324-41.
 37. Meyenberg Cunha-de Padua M, Noletto GR, de Oliveira Petkowicz CL, et al. Hypoxia protects against the cell death triggered by oxovanadium-galactomannan complexes in HepG2 cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:18.
 38. Lai MY, Hsiu SL, Tsai SY, Hou YC, Chao PD. Comparison of metabolic pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(2):205-9.
 39. Martínez Medina JJ, Naso LG, Pérez AL, Rizzi A, Ferrer EG, Williams PAM. Antioxidant and anticancer effects and bioavailability studies of the flavonoid baicalin and its oxidovanadium(IV) complex. *J Inorg Biochem.* 2017;166:150-61.
 40. Li J, Jiang M, Zhou H, et al. Vanadium Dioxide Nano-coating Induces Tumor Cell Death through Mitochondrial Electron Transport Chain Interruption. *Glob Chall.* 2018;3(3):1800058.
 41. Li S, Chen Y, Zhu W, et al. Engineered nanoscale vanadium metallodrugs for robust tumor-specific imaging and therapy. *Adv Funct Mater.* 2021;31:2010337.