

\*Wanda Mączka, Katarzyna Wińska, Małgorzata Grabarczyk, Mirosław Anioł

## Właściwości biologiczne geraniolu

Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
Kierownik Katedry: dr hab. inż. Antoni Szumny

### BIOLOGICAL PROPERTIES OF GERANIOL

#### SUMMARY

Geraniol is a monoterpene alcohol with pleasant rose-like odor known as an important constituent of essential oil of ginger, lemon, lime, lavender, nutmeg, orange, rose and a safe commercial fragrance compound with the variety of biochemical and pharmacological properties. It is secreted by the blooming flowers as the attract pollinators. On the other hand, it has the strong insecticidal properties and is used as ingredient in many formulations against mosquitoes and ticks. Additionally, numerous studies *in vitro* and *in vivo* have proved geraniol activity against prostate, intestine, liver, kidney, and skin cancer. It can induce apoptosis and increase expression of the proapoptotic proteins. Synergy of it with other drugs may further increase the range of chemotherapeutic agents. Other its biological activities such as antioxidant and anti-inflammatory effects have also been investigated. Antibacterial activity of this compound against respiratory tract pathogens and strains derived from food also was observed. This review discuss some of the most important applications of geraniol.

KEYWORDS: GERANIOL – BIOACTIVITY – ANTIOXIDANT – REPELLENT – ANTICANCER – ANTIMICROBIAL

### Wprowadzenie

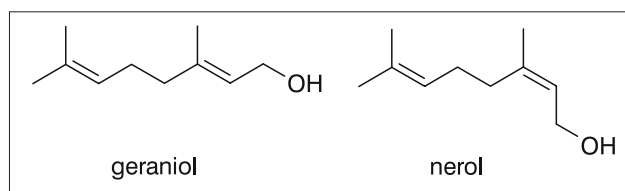
Rynek związków zapachowych jest szacowany na około 8 miliardów dolarów. Jednym z częściej wykorzystywanych związków jest geraniol (*trans*-3,7-dimetylookta-2,6-dien-1-ol) – acykliczny alkohol monoterpenny o wzorze sumarycznym C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O. Związek ten ma zapach opisywany jako słodki, kwiatowy, podobny do róży, z nutą owoców cytrusowych. Jest on powszechnie stosowanym składnikiem zapachowym perfum, kremów, pudrów, szamponów, mydeł toaletowych, jak również takich produktów jak detergenty i środki czyszczące. Jego produkcja światowa przekracza 1000 ton rocznie (1). Geraniol jest więc jednym z najczęstszych składników zapachowych występujących w produktach konsumenckich na rynku

europejskim, którego obecność wykryto w 76% badanych dezodorantów, 41% detergentów i środków czyszczących oraz w 33% kosmetyków opartych na naturalnych składnikach (2).

Warto podkreślić, że geraniol często jest mylony ze swoim stereoizomerem *cis* – nerolem (ryc. 1), tym bardziej, że w starszym piśmiennictwie izomery *cis-trans* różniono przez porównanie położenia grupy metylowej z grupą CH<sub>2</sub>OH, natomiast obecnie rozpatruje się wzajemne położenie dwóch ważniejszych grup. Z tego powodu we wczesnych źródłach literaturowych geraniol jest stereoizomerem *cis*, a nerol *trans*, podczas gdy teraz jest odwrotnie, czyli geraniol ma grupę CH<sub>2</sub>OH umiejscowioną w pozycji *trans*, a nerol w *cis*.

Zdarza się, że oba stereoizomery są rozpatrywane łącznie, gdyż często występują one razem w naturze, a ponadto w wyniku syntezy chemicznej zwykle uzyskuje się mieszaninę, która składa się w 60% z geraniolu i 40% z nerolu. Ponieważ oba stereoizomery mogą być wydajnie rozdzielone w wyniku destylacji frakcyjnej, są łatwo dostępne na rynku i w związku z tym wchodzi w skład wielu powszechnie stosowanych kompozycji zapachowych (3).

Geraniol jest ważnym składnikiem olejków eterycznych pozyskiwanych z imbiru, cytryny, limonki, pomarańczy i gałki muszkatołowej (4). Natomiast na skalę przemysłową jest izolowany z takich roślin, jak *Monarda fistulosa*, *Pelargonium graveolens* (3), *Cymbo-*



Ryc. 1. Wzory geraniolu i nerolu

*pogon martinii* var *motia* (5), *Cymbopogon winterianus* Jowitt, syn. *Cymbopogon nardus* L., *Cymbopogon winterianus* i *Cymbopogon jawarancusa* (3). Geraniol to nie tylko związek zapachowy – ma on różnorodne działanie biologiczne, które zostało szczegółowo omówione poniżej.

### Działanie owadobójcze i odstraszające owady

Rośliny, owady i inne zwierzęta używają lotnych związków w komunikacji ze środowiskiem. Geraniol jest jednym ze składników lotnej wydzieliny, która służy robotnicom pszczoły miodnej do orientacji względem gniazda, czyli pomaga znaleźć wejście do ula lub drogę do kwiatów (6). Wytwarzany jest on też przez kwiaty, aby przyciągnąć owady zapylające lub naturalnych wrogów roślinożerców odpowiedzialnych za uszkodzenia roślin. Na przykład stwierdzono, że geraniol przywabia owady z rodziny męszelkowatych (*Braconidae*), których larwy są pasożytami larw innych owadów, najczęściej motyli. Najpospolitszym przedstawicielem tej rodziny w Polsce jest baryłkarz bieliniak pasożytujący na gąsienicach bielinka kapustnika. Geraniol przywabia również wiele gatunków ścierwic, będących pasożytami lub parazytoidami, m.in. os i much (7).

Olejki eteryczne i ich główne składniki znajdują zastosowanie przemysłowe przede wszystkim z racji przyjemnego zapachu, ale mogą być także wykorzystane jako potencjalne środki do zwalczania szkodników ze względu na ich właściwości owadobójcze i odstraszające owady. Ich niska toksyczność w stosunku do ssaków oraz łatwy rozkład biologiczny sprzyjają rozwojowi zastosowań tego rodzaju preparatów (8).

Produkty zawierające geraniol wykorzystywane są do odstraszania komarów, które stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia człowieka, ponieważ mogą one być nosicielami poważnych chorób. Na przykład komar brzęczący (*Culex pipiens*), który obok komara widliszka (*Anopheles maculipennis*) jest najbardziej rozpowszechnionym gatunkiem na terenie Polski, przenosi w krajach tropikalnych Gorączkę Zachodniego Nilu. Jednak znalezienie skutecznego sposobu ich odstraszania nie jest łatwe. Idealne repelenty wymagają optymalnego stopnia lotności. Powinny one odstraszac wiele gatunków gryzących owadów, przy czym nie mogą powodować podrażnień skóry lub błon śluzowych i muszą być nietoksyczne dla ludzi i zwierząt. W myśl obecnych wytycznych produkty w postaci świec, dyfuzorów i rozpylaczy powinny zapewniać co najmniej 50% współczynnik repelentności, aby można było wiarygodnie stwierdzić, że skutecznie odstraszają komary (9).

Powyższe kryteria spełniają preparaty zawierające w swoim składzie geraniol. Dlatego są one dostępne w handlu w wielu krajach jako naturalne repelenty. Świece z geranielem (5%) zastosowane w pomieszczeniach okazały się bardziej skuteczne w ochronie osób przed ugryzieniem przez komary niż preparaty z citronellolem lub linalolem. W przypadku stosowania na zewnątrz, te same świece z zawartością 5% geraniolu użyte w celu ochrony ochotników zmniejszyły liczbę komarów średnio o 56% w odległości 1 m. W innym badaniu porównano skuteczność świec i dyfuzorów z geranielem. Wewnątrz pomieszczeń współczynnik repelentności świec wynosił 50%, podczas gdy dla dyfuzorów był równy 97%. Na zewnątrz, dyfuzory z geranielem były także skuteczne, ponieważ umieszczone w odległości 6 m od owadów odstraszają one samice komarów w 75% (8).

Geraniol wykazywał aktywność repelentną również w stosunku do much domowych oraz kleszczy, które mogą przenosić na człowieka wirusy, bakterie i pierwotniaki powodujące rozwój tak groźnych chorób, jak kleszczowe zapalenie mózgu, boreliozę czy dur brzuszny. Roztocza te atakują również zwierzęta gospodarcze. Skuteczność sprayu z geranielem (Fulltec®) została zbadana przeciwko kleszczom w dwóch gospodarstwach w Maroku. Już 1% roztwór geraniolu skutecznie zapobiegał pogryzieniom krów przez kleszcze *Hyalomma* i to przez dłuższy czas. Porównanie krów opryskiwanych tym preparatem ze stadem kontrolnym wykazało zmniejszenie średniej liczby kleszczy na zwierzętach odpowiednio o 98,4% (7. dzień), 97,3% (14. dzień) i 91,3% (21. dzień po oprysku) (10).

Chen i Viljoen (8) zbadali z kolei roztoczobójcze właściwości olejku z *Pelargonium graveolens*, zawierającego geraniol, przeciwko szkodnikom magazynowym – rozkruszkom (*Tyrophagus putrescentiae*). Okazało się, że jego działanie było bardziej skuteczne od stosowanego dotychczas do tego celu benzoesanu benzylu, a także mniej toksyczne. Kolejne badania wykazały, że spośród czterech monoterpenu:  $\alpha$ -pinen, geraniol, limonen i *p*-cymen, geraniol stosowany w stężeniu 5% wykazywał najsilniejszą aktywność roztoczobójczą przeciwko świerzbowcowi usznemu (*Otodectes cynotis*), atakującemu psy i koty.

Zbadano również działanie geraniolu przeciw nicieniom, które w około 5% odpowiadają za utratę wszystkich upraw na świecie. Badania prowadzono na nicieniu *Meloidogyne javanica*, atakującym m.in. ziemniaka zarówno w ciepłym, jak i zimnym klimacie. Nicienie te powodują nie tylko bezpośrednie uszkodzenia bulw, ale także wystąpienie brązowych zmian, w których dojrzewające jaja tego pasożyta znajdują

się tuż pod naskórkim (11). Najwyższą, 100% śmiertelność wymienionego nicienia powodowały: karwakrol, geraniol i tymol. Związki te także efektywnie hamowały wylęganie się jaj. Geraniol wykazywał też aktywność nicieniobójczą w stosunku do *M. incognita* i *Bursaphelenchus xylophilus*, które porażają drzewa iglaste (12).

### Działanie przeciwbakteryjne

Chen i Viljoen (8) przebadali aktywność 96 olejków eterycznych i 23 składników olejkowych przeciwko szczepom *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* i *Salmonella enterica* pozyskanych z żywności i środowiska szpitalnego. Stwierdzono, że alkohole monoterpeneowe (linalol, nerol, cytronellol, geraniol) mają większe właściwości przeciwbakteryjne niż przeciwgrzybicze, przy czym geraniol był najbardziej aktywny wobec *E. coli*, *S. enterica* i *L. monocytogenes*. W innym badaniu stwierdzono aktywność przeciwbakteryjną geraniolu także przeciwko *Salmonella typhimurium* (8). Geraniol hamował również wzrost enterotoksycznego szczepu *E. coli* (ETEC), który odpowiada rocznie za wystąpienie około 200 milionów przypadków biegunki i przyczynia się do około 380 tysięcy zgonów. Warto podkreślić, że w krajach rozwijających się szczepy ETEC stanowią główny problem zdrowotny u dzieci poniżej 5. roku życia (13).

Geraniol podany w aerozolu hamował rozwój takich groźnych dla człowieka drobnoustrojów chorobotwórczych jak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* i *Staphylococcus aureus*. Hamował on także wzrost *Cryptococcus neoformans*, który odpowiada za rozwój lekoopornych zakażeń wirusów HIV. Cytronellol, nerol i geraniol były także aktywne w badaniach *in vitro* wobec prątków *Mycobacterium tuberculosis* wywołujących gruźlicę (8).

Olejek z *Cymbopogon martinii*, którego głównym składnikiem jest geraniol, był aktywny w odniesieniu do grzybów drożdżoidalnych *Saccharomyces cerevisiae*. Jego działanie jest procesem dwuetapowym. Pierwszy etap polega na wnikięciu do warstwy lipidowej błony komórkowej i zakłócenie jej prawidłowej pracy. Drugi etap działania prowadzi do akumulacji związku w błonie komórkowej, powoduje zaburzenie przepływu przez nią jonów i w konsekwencji hamuje rozwój tego drobnoustroju (8).

Geraniol hamuje ponadto rozwój biofilmu oraz wzrost chorobotwórczego szczepu grzybów drożdżoidalnych – *Candida albicans*. Drobnoustrój ten często powoduje zapalenie pochwy. Przemycanie pochwy roztworem zawierającym 0,0025% geraniolu znacząco zmniejsza liczbę żywych komórek (8).

Wiele ekstraktów roślinnych wykazuje synergistyczną aktywność z antybiotykami wobec drobnoustrojów. Olejek eteryczny z *Pelargonium graveolens* oraz sam geraniol wykazywały takie działanie w połączeniu z ketokonazolem przeciw *Trichophyton schoenleinii* i *T. soudanense* oraz w połączeniu z norfloksacyną przeciw *Bacillus cereus* i *Staphylococcus aureus*. Geraniol, aktywny składnik olejku z *Helichrysum italicum*, znacząco zwiększał również skuteczność antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, chinoliny i chloramfenikolu (8).

### Działanie przeciwnowotworowe

Geraniol wykazuje działanie przeciwnowotworowe przeciwko wielu ludzkim nowotworom, zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* (8).

Rak jelita grubego jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych typów nowotworów na świecie, a przez to jest ważnym problemem zdrowia publicznego (14). Badania wykazały, że chemochronne działanie geraniolu wobec nowotworów jelitowych związane jest z pobudzaniem śmierci komórek nowotworowych na drodze obniżania poziomu białka Bcl-2, którego wzrost następuje w początkowych fazach procesu nowotworowego (15).

Aktywność geraniolu badano następnie na hodowli komórkowej gruczolakoraka jelita Caco-2. Obserwowano zahamowanie cyklu komórkowego w fazie S, wskutek obniżenia aktywności dekarboksylazy ornityny (ODC) i zahamowania syntezy DNA. Geraniol powodował też akumulację N-acetylospemidyny (16).

Działanie przeciwnowotworowe geraniolu badano również na komórkach linii ludzkiego raka wątroby HepG2. Stwierdzono, że hamuje on aktywność wątrobowej reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA) – enzymu znanego przede wszystkim z udziału w biosyntezie cholesterolu u ssaków (17). W innym badaniu wykazano (18), że połączenie simwastatyny i geraniolu synergistycznie hamuje biosyntezę cholesterolu i proliferację tej samej linii komórek. Stężenie geraniolu wymagane do zahamowania proliferacji komórek było 100-krotnie wyższe niż stężenie konieczne do wyraźnego zahamowania syntezy cholesterolu.

Znane są co najmniej dwa badania dotyczące chemochronnego działania geraniolu w odniesieniu do raka wątroby. Ong i wsp. (19) wykazali zmniejszenie liczby zmian przednowotworowych u szczurów karmionych geraniolem (250 mg/kg), u których nowotwór wywoływano za pomocą 2-acetyloaminofluorenu (2-AAF). Podobne badania przeprowadzone zostały także przez Cardozo i wsp. (20). Zaobserwowali oni te same chemochronne korzystne zmiany wskutek podawania geraniolu szczurom, u których nowotwór wywoływano przy użyciu

fenobarbitalu (PB). Ponadto stwierdzono, że geraniol hamował karcynogenezę wątroby poprzez wywoływanie apoptozy i zmniejszenie stężenia białka RhoA obecnego w błonach komórek wątrobowych (21).

Z kolei Jin i wsp. (22) opisują badania dotyczące wpływu geraniolu na rozwój ludzkiego gruczolakoraka trzustki, które przeprowadzono na linii komórek BXPC-3. Geraniol powodował kurczenie się jądra komórkowego i kondensację chromosomów, co sugeruje, że może on hamować proliferację komórek nowotworowych poprzez pobudzanie ich do apoptozy. Związek ten zwiększał także przeciwnowotworowe działanie gemcytabiny, która jest stosowana w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Jednakże ze względu na naturalną lub nabytą odporność na lek, zaledwie u około 20% pacjentów obserwuje się pozytywny efekt terapeutyczny. Proliferacja komórek była największa w przypadku, gdy geraniol wprowadzano do hodowli komórek na 24 godz. przed dodaniem do niej gemcytabiny. Badacze sugerują zastosowanie tego schematu leczenia w dalszych badaniach klinicznych (22).

Rozwojowi nowotworów skóry sprzyjają różne czynniki kancerogenne obecne w środowisku, stany zapalne, napromieniowanie UV, a także reaktywne formy tlenu (ROS) (23). Dotychczas przeprowadzone badania biochemiczne, molekularne i histologiczne wskazują, że geraniol wykazuje właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne. Uważa się, że dzięki tym właściwościom może on m.in. zapobiegać rozwojowi guza nowotworowego w skórze wywołanego przez octan 12-O-tetradekanoiloforbolu (TPA) (24). Miejscowe podanie tego związku aktywuje stan zapalny przez wywołanie obrzęku, rozrost komórek i ekspresję enzymu cyklooksygenazy 2 (COX-2) w komórkach naskórki, który reguluje syntezę prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) z kwasu arachidonowego. Dodatkowo przeprowadzone badania wyraźnie wskazują, że geraniol wzmacnia apoptozę w nowotworach skóry wywołanych pod wpływem TPA, zmniejszając wytwarzanie antyapoptotycznego białka Bcl-2 i zwiększając jednocześnie syntezę proapoptotycznego białka Bax (23).

Geraniol podawany chomikom w dawce 250 mg/kg m.c. całkowicie zapobiegał powstawaniu guzów w błonie śluzowej policzka u zwierząt traktowanych DMBA (7,12-dimetylobenz[*a*]antracem). Zwiększał on u zwierząt wytwarzanie białka Bax, kaspazy-3 i -9 oraz wpływał na zmniejszenie syntezy białek p53 i Bcl-2. Doustne podawanie geraniolu zwierzętom doświadczałym uniemożliwiało tym samym proliferację komórek nowotworowych, zmniejszało stan zapalny i angiogenezę, przy jednoczesnym wzroście apoptozy komórek w miejscu powstawania nowotworu (25).

Kim i wsp. (26) dowiedli, że geraniol hamuje rozwój komórek linii raka gruczołu krokowego PC-3, uruchamiając szlak apoptozy oraz zwiększa wrażliwość komórek tego nowotworu na docetaksel (26). Warto zaznaczyć, że komórki tej linii wywodzą się z przerzutów nowotworu do kości i charakteryzują się dużą inwazyjnością (27).

W kolejnych badaniach przeprowadzonych na tej samej linii komórkowej potwierdzono, że geraniol indukuje apoptozę (28). Geraniol indukował także proces autofagii, czyli degradacji wielkocząsteczkowych składników cytoplazmy, zwłaszcza białek o długim okresie półtrwania oraz całych organelli. Autofagia jest więc odpowiedzialna za utrzymanie wewnątrzkomórkowej homeostazy i umożliwia przeżycie komórek w warunkach stresowych. Może ona również pełnić rolę supresora transformacji nowotworowej i poprzez wywoływanie apoptozy zwiększać skuteczność leczenia (29).

Wykazano, że geraniol hamował także działanie kinazy serynowo-treoninowej (AKT) oraz aktywował kinazę zależną od 5'AMP (AMPK) w komórkach raka prostaty (28). AKT odpowiada za fosforylację wielu białek związanych z regulacją podstawowych procesów komórkowych, takich jak transkrypcja, metabolizm, apoptoza, proliferacja czy migracja, a w związku z tym zaburzenia jego aktywacji są obserwowane w wielu chorobach człowieka, w tym w nowotworach (30).

Z kolei kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK) jest głównym wskaźnikiem stanu metabolicznego zarówno na poziomie komórkowym, jak i całego organizmu oraz odpowiadającym za homeostazę energetyczną (31).

Badania Ahmada i wsp. (32) wskazują, że leczenie geraniolem szczurów po przewlekłej ekspozycji na chelat żelaza z nitrylotrioctanem (Fe-NTA) powodowało znaczne obniżenie czynników prozapalnych i proliferacji komórek raka nerki, a także wzrost apoptozy komórek nowotworowych. Przeprowadzone badania sugerują, że geraniol jest substancją, która skutecznie zapobiega rozwojowi nowotworów nerek, ponieważ u zwierząt doświadczałym obniża ona poziom wielu markerów nowotworowych zarówno na poziomie transkrypcyjnym, jak i translacyjnym (32).

## Podsumowanie

Geraniol jest nie tylko powszechnie wykorzystywanym związkiem zapachowym, ale dzięki małej toksyczności dla ssaków i łatwej biodegradowalności może on być także aktywnym składnikiem preparatów przeciwko komarom i innym środkom owadobójczym stosowanych do zwalczania szkodników. Potencjalnie

geraniol może także wchodzić w skład nowej klasy obiecujących środków terapeutycznych przeciwko wielu groźnym nowotworom. Inne właściwości biologiczne geraniolu, takie jak przeciwbakteryjne, przeciwutleniające i przeciwzapalne, wraz ze znikomą jego toksycznością dają nadzieję na uzyskanie nowych prozdrowotnych produktów odżywczych.

### Piśmiennictwo

- Lapczynski A, Bhatia SP, Foxenberg RJ i wsp. Fragrance material review on geraniol. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:S160-70.
- Hagvall L, Karlberg A-T, Brared Christensson J. Contact allergy to air-exposed geraniol: clinical observations and report of 14 cases. *Contact Dermatitis* 2012; 67:20-7.
- Othmer K (ed.). *Chemical Technology of Cosmetics*. Wiley 2013; 283.
- Madankumar A, Jayakumar S, Gokuladhas K i wsp. Geraniol modulates tongue and hepatic phase I and phase II conjugation activities and may contribute directly to the chemopreventive activity against experimental oral carcinogenesis. *Eur J Pharmacol* 2013; 705:148-55.
- Bauer K, Garbe D, Surburg H (eds.). *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*. Wiley 2008; 186.
- Trhlin M, Rajchard J. Chemical communication in the honeybee (*Apis mellifera* L.): a review. *Vet Med* 2011; 56(6):265-73.
- Herrmann A. Volatiles – an interdisciplinary approach. [In:] Herrmann A. *The Chemistry and Biology of Volatiles*. Wiley 2010; 5.
- Chen W, Viljoen AM. Geraniol – A review of a commercially important fragrance material. *South African J Bot* 2010; 76:643-51.
- Revay EE, Junnila A, Kline DL i wsp. Reduction of mosquito biting pressure by timed-release 0.3% aerosolized geraniol. *Acta Trop* 2012; 124:102-5.
- Khallaayoune K, Biron JM, Chaoui A i wsp. Efficacy of 1% Geraniol (Fulltec®) as a tick repellent. *Parasite* 2009; 16:223-6.
- Vovlas N, Mifsud D, Landa BB i wsp. Pathogenicity of the root-knot nematode *Meloidogyne javanica* on potato. *Plant Pathol* 2005; 54:657-64.
- Andres MF, Gonzalez-Coloma A, Sanz J i wsp. Nematicidal activity of essential oils: a review. *Phytochem Rev* 2012; 11:371-90.
- Dubreuil JD. Antibacterial and anti-diarrheal activities of plant products against enterotoxinogenic *Escherichia coli*. *Toxins* 2013; 5:2009-41.
- Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P i wsp. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125:171-80.
- Vieira A, Heidor R, Cardozo MT i wsp. Efficacy of geraniol but not of  $\beta$ -ionone or their combination for the chemoprevention of rat colon carcinogenesis. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44(6):538-45.
- Carnesechi S, Schneider Y, Ceraline J. Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and polyamine biosynthesis in human colon cancer cells. *J Pharm Exp Ther* 2001; 298(1):197-200.
- Shoff SM, Grummer M, Yatvin MB i wsp. Concentration-dependent increase of murine p388 and b16 population doubling time by the acyclic monoterpene geraniol. *Cancer Res* 1991; 51:37-42.
- Polo MP, Crespo R, de Bravo MG. Geraniol and simvastatin show a synergistic effect on a human hepatocarcinoma cell line. *Cell Biochem Funct* 2011; 29:452-8.
- Ong TP, Heidor R, de Conti A i wsp. Farnesol and geraniol chemopreventive activities during the initial phases of hepatocarcinogenesis involve similar actions on cell proliferation and DNA damage, but distinct actions on apoptosis, plasma cholesterol and HMGCoA reductase. *Carcinogenesis* 2006; 27:1194-203.
- Cardozo MT, de Conti A, Ong TP. Chemopreventive effects of  $\beta$ -ionone and geraniol during rat hepatocarcinogenesis promotion: distinct actions on cell proliferation, apoptosis, HMGCoA reductase, and RhoA. *J Nutr Biochem* 2011; 22:130-5.
- Thoppil RJ, Bishayee A. Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver cancer. *World J Hepatol* 2011; 27:228-49.
- Jin X, Sun J, Miao X i wsp. Inhibitory effect of geraniol in combination with gemcitabine on proliferation of BXPC-3 human pancreatic cancer cells. *J Int Med Res* 2013; 41(4):993-1001.
- Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M i wsp. Geraniol inhibits murine skin tumorigenesis by modulating COX-2 expression, Ras-ERK1/2 signaling pathway and apoptosis. *J Appl Toxicol* 2013; 33:828-37.
- Khan AQ, Khan R, Qamar W i wsp. Geraniol attenuates 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced oxidative stress and inflammation in mouse skin: Possible role of p38 MAP kinase and NF- $\kappa$ B. *Exp Mol Pathol* 2013; 94:419-29.
- Vinothkumar V, Manoharan S, Sindhu G i wsp. Geraniol modulates cell proliferation, apoptosis, inflammation, and angiogenesis during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 2012; 369:17-25.
- Kim SH, Bae HC, Park EJ i wsp. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407:129-34.
- Stachurska A, Wronka M, Kowalczyńska HM. Rak gruczołu krokowego w badaniach *in vitro*: charakterystyka linii komórkowych PC3, DU145 i LNCaP. *Urol Pol* 2007; 60:3.
- Kim SH, Park EJ, Lee CR i wsp. Geraniol induces cooperative interaction of apoptosis and autophagy to elicit cell death in PC-3 prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2012; 40:1683-90.
- Polewska J. Autofagia – mechanizm molekularny, apoptoza i nowotwory. *Post Hig Med Dosw* 2012; 66:921-36.
- Krześlak A. Kinaza AKT: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów. *Post Hig Med Dosw* 2010; 64:490-503.
- Sarnowska E, Balcerak A, Olszyna-Serementa M i wsp. Kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK), jako cel terapeutyczny. *Post Hig Med Dosw* 2013; 67:750-60.
- Ahmad ST, Arjumand W, Seth A i wsp. Preclinical renal cancer chemopreventive efficacy of geraniol by modulation of multiple molecular pathways. *Toxicol* 2011; 290:69-81.

### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 11.08.2015

zaakceptowano/accepted: 24.09.2015

Adres/address:

\*dr inż. Wanda Mączka

Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

ul. C. K. Norwida 25/27, 50-375 Wrocław

tel. +48 713-205-213

e-mail: wanda.maczka@up.wroc.pl