

KAMILA GODERSKA, GRZEGORZ NIKRANDT

WYBRANE SUBSTANCJE BIOAKTYWNE POCHODZENIA ROŚLINNEGO I ICH ROLA W ZAPOBIEGANIU NOWOTWOROM

Streszczenie

Wprowadzenie. Nowotwory stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Leczenie chorób nowotworowych jest kosztowne, obciążone występowaniem wielu działań niepożądanych, a w przypadku niektórych typów raka nieefektywne. Związane jest to z wysokim stopniem skomplikowania zaburzeń metabolicznych towarzyszących rozrostowi tkanki nowotworowej. W związku z tym szczególną uwagę zwraca się na profilaktykę pierwotną, której celem jest zmniejszenie ryzyka zachorowania. Działania obejmujące profilaktykę pierwotną skupiają się na obniżeniu narażenia na modyfikowalne czynniki ryzyka, do których zalicza się m. in. palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, niska aktywność fizyczna oraz nieodpowiednia dieta.

Wyniki i wnioski. W pracy zaprezentowano doniesienia literaturowe dotyczące ochronnego wpływu związków bioaktywnych pochodzenia roślinnego względem rozwoju nowotworów. Scharakteryzowano poszczególne grupy związków, takich jak błonnik, stilbeny, karotenoidy, glukozyzolan, betalainy, fitytiany, flawonoidy, izoflawony i antocyjany. Omówiono antykancerogenne właściwości składników bioaktywnych z uwzględnieniem molekularnych mechanizmów leżących u podstaw ich działania. Szczególną uwagę zwrócono na obecne w pożywieniu źródła związków o działaniu przeciwnowotworowym oraz sposób działania tych substancji na procesy wzrostu i migracji komórek nowotworowych. Ponadto przedstawiono wyniki eksperymentów z wykorzystaniem modeli *in vitro* i *in vivo*, jak i prób kliniczno-kontrolnych z udziałem ludzi.

Słowa kluczowe: nowotwory, profilaktyka, składniki bioaktywne, mechanizmy molekularne przeciwutleniające

Wprowadzenie

Obecne dane epidemiologiczne oraz, co jeszcze bardziej niepokojące, rosnący trend częstości występowania i umieralności na raka, spodziewany w ciągu najbliższych 40 lat, sugerują, że obciążenie chorobami nowotworowymi jest i pozostanie na

Dr hab. inż. K. Goderska ORCID: 0000-0003-4724-075X, Katedra Technologii Żywności Pochodzenia Roślinnego, mgr. G. Nikrandt, Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki, Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 28, 60-637 Poznań; Kontakt: kamila.goderska@up.poznan.pl

długo na poziomie epidemii. Choroby nowotworowe można uznać jeden z najważniejszych problemów publicznej opieki zdrowotnej, który nakłada duże obciążenie kliniczne i powoduje zużycie ogromnej ilości zasobów ekonomicznych. Zaawansowane nowotwory żołądka, woreczka żółciowego, przelyku, wątroby czy trzustki charakteryzuje 5-letnia przeżywalność na poziomie $\leq 5\%$. Wszystkie te przesłanki sugerują konieczność poszukiwania skutecznych metod prewencji, wśród których na szczególną uwagę zasługuje prozdrowotny model żywienia [23, 42].

Wybrane substancje bioaktywne pochodzenia roślinnego i ich rola w zapobieganiu nowotworom

Błonnik pokarmowy

Błonniakiem pokarmowym nazywa się polimery węglowodanów, które zawierają więcej niż 10 monomerów i nie są hydrolizowane przez enzymy w jelicie cienkim. Błonnik pokarmowy obejmuje liczną, niejednorodną chemicznie grupę substancji, takich jak polisacharydy nieskrobiowe i związki niepolisacharydowe (ligniny), natomiast biorąc pod uwagę ich rozpuszczalność w wodzie wyróżnia się: rozpuszczalne (pektyny, alginiany, karageny, część hemiceluloz, agar, gumy oraz śluzy roślinne) i nierozpuszczalne składniki błonnika (ligniny, większość hemiceluloz, celuloza) [45]. Polimery węglowodanów należą do następujących kategorii:

- jadalnych i naturalnie występujących w żywności polimerów węglowodanowych,
- polimerów węglowodanowych otrzymywanych z surowców metodami chemicznymi, fizycznymi lub enzymatycznymi, wykazujących korzystny wpływ fizjologiczny, który został potwierdzony badaniami,
- polimerów węglowodanowych otrzymanych metodą syntetyczną, wykazujących korzystny wpływ fizjologiczny, który potwierdzony został badaniami.

Źródłami błonnika pokarmowego są: produkty zbożowe, nasiona roślin strączkowych, owoce, warzywa, orzechy oraz substancje pochodzenia zwierzęcego, takie jak chityna [9]. Głównymi źródłami błonnika w diecie Polaków w latach 2000-2009 były: przetwory zbożowe (41,5 %), warzywa (26,4 %) i ziemniaki (11,8 %) , a jego spożycie wahało się od 29,5 g/dzień (rok 2000) do 25,4 g/dzień (rok 2009) [10].

Przeciwnowotworowe działanie błonnika może wiązać się z takimi mechanizmami, jak:

- zwiększenie objętości stolca oraz przyspieszenie pasażu jelitowego, co prowadzi do zmniejszenia czasu kontaktu potencjalnych kancerogenów z błoną śluzową jelita grubego;
- wiązanie potencjalnych kancerogenów i kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym;

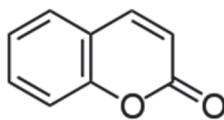
- stymulacja fermentacji w jelicie grubym, co zwiększa produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak masłowy. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe sprzyjają apoptozie, hamują proliferację oraz promują różnicowanie się komórek;
- zmniejszenie pH treści jelitowej;
- stymulacja rozwoju korzystnej dla zdrowia człowieka mikroflory jelitowej.

W badaniu kohortowym *Swedish Mammography Cohort* stwierdzono związek pomiędzy spożyciem błonnika pokarmowego zawartego w zbożach a ryzykiem zachorowania na nowotwór okrężnicy. U kobiet, które spożywały co najmniej 13,6 g błonnika/dobę stwierdzono obniżenie ryzyka zachorowania o 27 % w porównaniu do kobiet, które spożywały poniżej 7,4 g błonnika/dobę (RW = 0,77; 95 % PU: 0,57 ÷ 1,03; $p = 0,03$). W raporcie wydanym przez Światową Fundację Badań nad Rakiem i Amerykański Instytut Badań nad Rakiem w roku 2007 stwierdzono, że produkty będące źródłami błonnika pokarmowego prawdopodobnie wykazują działanie ochronne w stosunku do nowotworu jelita grubego [45]. Istnieją również ograniczone dowody wskazujące na ochronne działanie błonnika pokarmowego w stosunku do raka przełyku [42]. W związku z tym, że produkty spożywcze różnią się ilością oraz rodzajem włókna pokarmowego, prawdopodobnie wpływ diety bogatej w błonnik na ryzyko wystąpienia nowotworów uzależniony jest od rodzaju spożywanych produktów [29].

Kumaryny

Kumaryny są to związki fenolowe występujące głównie w owocach (szczególnie cytrusowych), warzywach (np. pomidory, papryka, brokuły), roślinach strączkowych i selerowatych oraz w roślinach leczniczych (np. cynamon, lubczyk, mięta pieprzowa, herbata zielona) (Rys. 1). Kumaryny mają wpływ na aktywność enzymów I i II fazy odpowiedzialnych za metabolizm wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA), hamując tworzenie adduktów WWA-DNA w tkankach myszy. Stwierdzono, że liniowe furanokumaryny hamują aktywność niektórych izoenzymów cytochromu P450 (1A1 i 1B1), wstrzymując tym samym aktywację metaboliczną benzo(a)pirenu, który jest czynnikiem prokancerogennym [20]. Izoforma P450 1B1 posiada zdolność aktywowania szeregu różnych kancerogenów żywnościowych i środowiskowych, jak i składników dymu tytoniowego, w tym WWA. Podwyższony poziom białka enzymatycznego P450 1B1 obserwuje się w komórkach nowotworowych wątroby, jelita cienkiego, żołądka, tkanki łącznej, okrężnicy, pęcherza moczowego, nerek, jajnika, mózgu, piersi, przełyku, skóry, płuc, węzłów chłonnych, jąder i macicy. Brak lub niski poziom tego białka potwierdzono zaś w tkankach prawidłowych [36]. Wykazano, że kumaryna i jej pochodna – umbelliferon, hamują proliferację wielu linii komórek nowotworowych człowieka, w tym złośliwego raka prostaty (DU145 i LNCaP) i nowotworu nerki (786-O i A-498), natomiast 6,7-dihydroksykumaryna

działa specyficznie cytotoksycznie w stosunku do komórek czerniaka (A373), białaczki promielocytowej (HL-60) i nowotworu jamy ustnej (HSC-2, HSC-3). Również w badaniach klinicznych stwierdzono przeciwnowotworowe działanie tych związków w leczeniu czerniaka złośliwego, raka nerki i raka prostaty u ludzi. Kumaryna podawana w stężeniach 10 i 40 mg/kg masy ciała, przejawia umiarkowane działanie antynowotworowe w stosunku do allogenicznego mięśniaka Sarcoma-180 [4], a kumaryna i 7-hydroksykumaryna podawane w stężeniu 50 mg/kg masy ciała myszy znacząco hamowały wzrost guza pierwotnego [38]. W badaniach na szczurach stwierdzono, że dieta bogata w kumaryny w sposób istotny chroni przed rozwojem nowotworu wątroby indukowanego przez aflatoksynę B1. Zaobserwowano również, że wprowadzenie diety wzbogaconej w auropten zwiększa aktywność enzymów II fazy (S-transferazy glutationowej i reduktazy chinonowej) w okrzynicy i wątrobie szczurów [4].

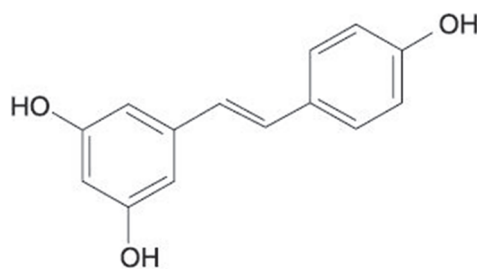


Rys. 1. Budowa chemiczna kumaryny [25]

Fig. 1. Chemical structure of coumarin [25]

Stilbeny

Stilbeny jest to grupa polifenoli zbudowanych z dwóch pierścieni fenolowych połączonych cząsteczką etenu. Rośliny produkują stilbeny w odpowiedzi na uszkodzenie, zagrzybienie, stres i promieniowanie UV. Najważniejszym przedstawicielem stilbenów o działaniu przeciwnowotworowym jest resweratrol, związek rozpuszczalny w tłuszczach [19] (Rysunek 2). Występuje w formie *cis* i *trans*, przy czym w przyrodzie dominuje forma *trans*, charakteryzująca się wyższą aktywnością biologiczną od formy *cis*. Forma *trans* łatwo ulega przekształceniu w formę *cis* pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak podwyższone pH, światło, temperatura [31].



Rys. 2. Budowa chemiczna *trans*-resweratrolu [22]

Fig. 2. Chemical structure of *trans*-resveratrol [22]

Jego budowa chemiczna jest podobna do syntetycznego dietylostilbestrolu estrogenowego, w związku z czym zaliczany jest również do fitoestrogenów. Występuje on w dużych ilościach w korzeniu rdestowca ostrokończystego, uprawianego głównie w Japonii i Chinach, orzeszkach ziemnych ($0,02 \div 1,8$ mg/g), winogronach, przy czym czarne odmiany winogron są najlepszym naturalnym źródłem tego związku, a zielone zawierają go mniej niż czerwone. Zawartość resweratrolu w świeżych skórkach winogron waha się w przedziale $50 \div 100$ mg/g. Największą zawartość resweratrolu mają czerwone winogrona odmiany Pinot noir. Związek ten występuje również w owocach jagodowych (żurawina, borówka amerykańska, borówka czernica, borówka brusznica, morwa, maliny, truskawki, czarna porzeczka), jabłkach i owocach chlebowca [13].

Resweratrol wykazuje wielokierunkowe działanie w ustroju. Przypisuje się mu m.in. działanie kardioprotekcyjne, immunomodulacyjne, hepatoprewencyjne, neuroprotektoryjne, przeciwcukrzycowe i chemioprewencyjne. Wchłaniany jest w jelicie cienkim w ilości ok. 70 %, a następnie transportowany jest do wątroby, gdzie ulega przemianom do glukuronianu i siarczanów (VI), a następnie wydalany jest z moczem i żółcią. W związku z tym, że resweratrol szybko ulega transformacji, jego ilość w osoczu jest niewielka [31]. Okres połowicznego rozpadu wynosi $8 \div 14$ minut, a jego metabolity są obecne we krwi do 9 godzin [22].

Wyjątkową właściwością resweratrolu jest jego zdolność do hamowania każdego z etapów nowotworzenia (inicjacji, promocji i progresji). Hamowanie fazy inicjacji wynika z jego zdolności do detoksykacji kancerogenów w komórkach raka wątroby na zasadzie indukcji reduktazy chinonowej (QR-2), zdolności do usuwania reaktywnych form tlenu, aktywności przeciwmutagennej. Resweratrol działa również poprzez zmniejszenie aktywności i ekspresji izoenzymów cytochromu P450: CYP1A1, CYP1A2 i CYP2B1 [13]. Indukuje również ekspresję genu p53, posiadającego zdolność do hamowania procesów nowotworowych. Hamuje także czynniki transkrypcyjne NF- κ B i STAT3. Czynniki te wpływają na procesy proliferacji, apoptozy i różnicowania się komórek nowotworowych. Ponadto ogranicza reakcje zapalne poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2) [27]. Wpływ resweratrolu na fazę progresji można wytłumaczyć jego hamującym wpływem na polimerazę DNA i reduktazę rybonukleotydową. W badaniach wykazano również jego zdolność do hamowania angiogenezy, m.in. poprzez zmniejszenie unaczynienia zmian nowotworowych *in vivo*. Obniża produkcję mediatorów angiogenezy, takich jak interleukina 8 (IL-8) i czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Wykazano zdolność resweratrolu do zwiększania wrażliwości komórek nowotworowych na niektóre chemioterapeutyki, takie jak metotreksat, cisplatyna czy doksorubicyna. W badaniach przeprowadzonych na komórkach przewlekłej białaczki szpikowej, raka szyjki macicy oraz szpiczaka mnogiego wykazano, że resweratrol może zwiększać wrażliwość komórek nowotworowych na działanie promieniowania X. Stwierdzono aktywność przeciwnowotworową resweratrolu

w odniesieniu do kilku typów komórek nowotworowych, w tym: raka jajnika, raka prostaty, białaczki limfatycznej B-komórkowej, raka okrężnicy, chłoniaka nieziarniczego, raka piersi oraz czerniaka złośliwego, zarówno pod kątem działania proapoptotycznego, jak i antyproliferacyjnego [24].

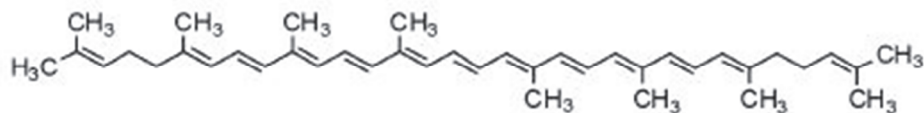
Badano wpływ ekstraktu z winogron na hamowanie procesu nowotworowego u człowieka. Pacjentom cierpiącym na nowotwór jelita grubego po udanej resekcji guza podawano przez 2 tygodnie ekstrakt z winogron, zawierający $0,073 \div 0,114$ mg resweratrolu. Pomimo niskiej dawki zaobserwowano zmniejszenie ekspresji genów związanych z rozwojem procesów nowotworowych. W kolejnych badaniach stosowano dawki 500 mg i 1 g resweratrolu, co skutkowało zmniejszeniem proliferacji komórek nowotworowych jelita grubego zależnym od dawki. W innym badaniu przez 29 dni podawano osobom zdrowym resweratrol w dawkach od 500 mg do 5 g. We krwi badanych stwierdzono niezależne od dawki zahamowanie wytwarzania czynników wzrostu IGFBP-3 oraz IGF-1, które związane są z rozwojem procesu nowotworowego [27]. Jako fitoestrogen reguluje również ekspresję wielu genów związanych z rozwojem raka piersi [13].

Pomimo korzystnego i wielokierunkowego działania resweratrolu, możliwości jego wykorzystania są mocno ograniczone ze względu na jego szybkie tempo transformacji do siarczanów i glukuronidów i niską biodostępność, w związku z czym obecnie trwają prace nad możliwościami wykorzystania jego pochodnych. Przykładowo metoksylowa pochodna resweratrolu, 3,5,3',4',5'-pentametoksy-*trans*-stilben hamuje proliferację komórek raka piersi silniej od resweratrolu, a pterostilben posiada lepsze od resweratrolu właściwości antyangiogenne [28].

Karotenoidy

Karotenoidy są to związki polienowe zbudowane z jednostek izoprenoidowych. Są to pomarańczowe, żółte lub czerwone związki, które chronią rośliny przed uszkodzeniami świetlnymi, biorą również udział w procesie fotosyntezy. Zidentyfikowano blisko 600 karotenoidów, z czego około 60 dostarczanych jest w codziennej diecie. Wyróżnia się dwie podgrupy karotenoidów: karoteny, które mogą tworzyć formy cykliczne (np. β -karoten) oraz ksantofile – utlenione formy karotenoidów (np. zeaksantina, luteina [41]). Do najważniejszych źródeł karotenoidów należą pomarańczowe, żółte i zielone owoce i warzywa, m.in. pomidory, marchew, papryka czerwona, szpinak, melon, dynia, kapusta włoska [43].

Do karotenoidów zasługujących na uwagę ze względu na swoje prozdrowotne właściwości należy likopen. Jest to rozpuszczalny w tłuszczach, czerwony barwnik, występujący w roślinach i niektórych mikroorganizmach. Do najważniejszych źródeł likopenu w diecie zalicza się pomidory, różowe grejpfruty, arbuzy, guawę i papaję [41].

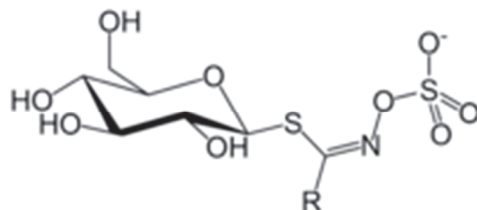
Rys. 3. Budowa chemiczna all-*trans*-likopenu [41]Fig. 3. Chemical structure of all-*trans*-lycopene [41]

W produktach świeżych likopen występuje głównie w formie izomeru all-*trans* (Rys. 3). W wyniku działania temperatury i światła ulega izomeryzacji do form: 15-*cis*, 13-*cis*, 9-*cis* oraz 5-*cis*. Obróbka termiczna produktów zawierających likopen zwiększa jego biodostępność, bez wpływu na potencjał antyoksydacyjny. Do wchłaniania likopenu niezbędne są lipidy i sole kwasów żółciowych, w związku z czym spożywanie go w posiłku wraz z tłuszczem zwiększa jego biodostępność. Obecność błonnika i steroli roślinnych w pokarmie może wpłynąć negatywnie na jego obecność w surowicy, obniżając ją nawet o 40%. Produkty metabolizmu likopenu wydalane są głównie z żółcią i moczem, przenikają również do mleka matek karmiących. Likopen posiada najwyższą spośród karotenoidów zdolność do zmiatania wolnych rodników [41]. Posiada też zdolność do aktywowania ekspresji genów kodujących m.in. ubiquinon (NQO1), S-transferazę glutationową (GSTs), oksydoreduktazę NAD(P)H, ligazę glutationowocysteinową (GCL), oksygenazę hemową 1 (HO-1), reduktazę glutationową (GSR), UDP-glukoroniltransferazę. Są to enzymy neutralizujące toksyny (w tym kancerogeny) i wolne rodniki. Likopen wpływa na regulację cyklu komórkowego poprzez hamowanie ekspresji cyklin D i E oraz zatrzymanie cyklu podziału komórki w fazie G. Takie działanie zaobserwowano w ludzkich komórkach raka piersi (MCF-7), raka wątrobowokomórkowego (Hep3B), nowotworu prostaty (LNCaP), raka macicy (ECC-1), raka jelita (HCC) oraz w badaniach *in vivo* na myszach. Likopen może aktywować proces apoptozy w zależności od rodzaju komórek. Inicjację apoptozy obserwowano w komórkach nowotworu prostaty (LNCaP) już przy stężeniu 10 nM. Wykazano, że likopen wpływa na hamowanie metastazy i angiogenezy komórek nowotworowych. Wpływ na metastazę, inwazyjność i częstość podziałów komórek nowotworowych wywierają różne czynniki, m. in. płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF-BB). W badaniach na ludzkich komórkach czerniaka (A2058) stwierdzono, że likopen hamuje migrację komórek zależną od płytkopochodnego czynnika wzrostu. Wykazano, że likopen hamuje metastazę i adhezję komórek nowotworu wątroby (SK-Hep-1), charakteryzujących się wysoką inwazyjnością. Działanie to wynika ze zdolności tego karotenoidu do zmniejszania aktywności metaloproteinaz MMP-9 i MMP-2. Stwierdzono, że likopen w stężeniach 1 ÷ 4 μM zmniejsza ryzyko zachorowania na raka płuc, piersi, prostaty, białaczkę i nowotwory układu pokarmowego, a dziesięć razy wyższym stężeniu również raka jajnika i wątroby, natomiast przy stężeniu 20 ÷ 60 μM aktywuje

apoptozę i hamuje proliferację komórek. Ogranicza również podziały komórek białaczki erytroblastycznej, chłoniaka typu Burkitta, ostrej białaczki szpikowej i raka jelita [3]. Stwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem likopenu w osoczu krwi a ryzykiem zachorowania na nowotwór szyjki macicy. Zaobserwowano również obniżenie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet mających wysoki poziom likopenu w osoczu krwi. Wyniki innych badań sugerują, że spożywanie 30 mg likopenu dziennie przez 3 tygodnie moduluje rozwój raka prostaty [17]. Metaanaliza wykazała, że istnieje pozytywna korelacja pomiędzy spożyciem likopenu a ryzykiem zachorowania na raka prostaty. U osób spożywających przetworzone pomidory stężenie likopenu we krwi było wyższe niż u osób spożywających surowe pomidory [3].

Glukozynolany

Glukozynolany to wtórne metabolity roślin należące do tioglikozydów. Są rozpuszczalne w wodzie. Znanych jest ponad 90 glukozylanów, a w zależności od ich budowy chemicznej wyróżnia się glukozyłany: alifatyczne (łańcuch boczny stanowi pochodna waliny, metioniny, leucyny, izoleucyny lub alaniny), indolowe (łańcuch boczny stanowi pochodna tryptofanu) oraz aromatyczne (łańcuch boczny stanowi pochodna tyrozyny bądź fenyloalaniny). Źródłami glukozynolanów są warzywa krzyżowe (brokuł, kalafior, jarmuż, kalarepa, kapusta pekińska, kapusta włoska, kapusta głowiasta czerwona i biała, kapusta chińska oraz kapusta brukselska). Działanie prozdrowotne wykazują produkty przemian glukozynolanów. Na zawartość glukozynolanów w produktach spożywczych mają wpływ warunki przechowywania i procesy technologiczne. Rozdrabnianie warzyw powoduje uwolnienie mirozynazy i wzrost zawartości pochodnych glukozynolanów. Kiszenie prowadzi do całkowitego rozpadu glukozynolanów i wzrostu zawartości ich pochodnych, takich jak indolo-3-karbinol i sulforafan. Gotowanie powoduje straty zawartości glukozynolanów ze względu na przechodzenie tych związków do roztworu oraz rozkład termolabilnych glukozynolanów, zwłaszcza indolilowych glukozynolanów. Ponadto dyfuzja wody powoduje duże straty glukozynolanów podczas gotowania. Stosowanie wysokiej temperatury unieczynnia mirozynazę. Smażenie i stosowanie mikrofal również zmniejsza ilość glukozynolanów w produktach, jednak w mniejszym stopniu niż gotowanie. Przechowywanie brokułów przez 5 dni w temperaturze 0° C spowodowało wzrost zawartości glukobrasycyny i glukorafaniny, które są pochodnymi glukozynolanów. Przemiana glukozynolanów do ich prozdrowotnych pochodnych nie przebiega ze stuprocentową wydajnością. Glukorafanina ulega przekształceniom, w wyniku których 80 % glukorafaniny ulega przemianom do nitryli, a 20 % do sulforafanu, związku o działaniu przeciwnowotworowym. Niektóre pochodne wykazują również szkodliwe działanie na zdrowie człowieka – przykładem jest indolo-3-karbinol, który może indukować kancerogenezę [35].

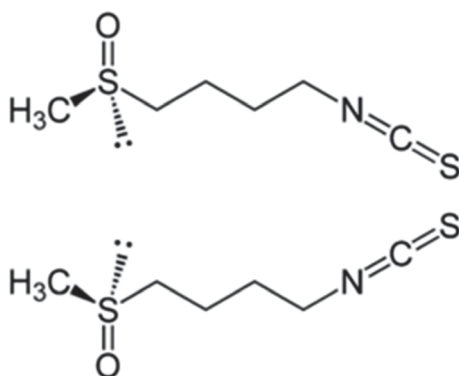


Rys. 4. Budowa chemiczna glukozynolanów [1]

Fig. 4. Chemical structure of glucosinolates [1]

Sulforafan jest związkiem o silnej aktywności przeciwnowotworowej, powstającym w wyniku hydrolizy glukorafaniny z udziałem mirozynazy (Rys. 5). Od tego procesu w dużym stopniu zależy absorpcja i biodostępność sulforafanu. Badania wykazały sześciokrotne obniżenie biodostępności sulforafanu gdy przemiany glukozynolanów zachodziły bez udziału mirozynazy. W innych badaniach stwierdzono trzykrotnie wyższe stężenia izotiocyanianów w moczu u osób, które spożywały surowe brokuły w porównaniu z osobami spożywającymi brokuły gotowane na parze. W związku z tym spożywanie brokułów surowych może przynosić większe korzyści chemoprewencyjne niż spożywanie brokułów poddanych obróbce termicznej. Sulforafan posiada zdolność hamowania wszystkich etapów kancerogenezy. Reguluje aktywność oraz poziom ekspresji enzymów I i II fazy. Wykazano, że sulforafan posiada hamujące działanie w stosunku do enzymów I fazy: CYP1A1, CYP2B1, CYP2B2, CYP3A4 i CYP2E1. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono wpływ na enzymy fazy II, przy czym w badaniach *in vitro* wpływ ten był różny, w zależności od wykorzystanej linii komórkowej. U zwierząt, którym podawano brokuły, zaobserwowano 4 ÷ 5 krotny wzrost aktywności reduktazy NAD(P)H (NQO1). W innych badaniach, na szczurach F334, sulforafan podawany w dawce 3,5 $\mu\text{mol/g}$ masy ciała/dzień przez 5 dni zwiększał aktywność enzymów, m.in. S-transferazy glutationowej (GST) i reduktazy NAD(P)H (NQO1) w komórkach stercza. W komórkach nabłonkowych piersi MCF-10F sulforafan zmniejszał tworzenie się adduktów benzo(a)pirenu z DNA o 63 ÷ 81 %, przy czym zauważalne działanie tego związku zaobserwowano już przy stężeniu poniżej 0,1 μM . Wiele badań *in vitro* wykazało antyprolifacyjne działanie sulforafanu. Liczne badania *in vitro* wykazały również proapoptyczne działanie sulforafanu w stosunku do komórek nowotworowych wielu typów. W niewielu badaniach *in vitro* wykazano działanie antyangiogenne sulforafanu. Wyniki tych badań sugerują, że sulforafan zakłóca podstawowe etapy angiogenezy. Wykazano zdolność ekstraktu z brokułów bogatego w sulforafan do zmniejszania aktywności metaloproteiny-9, która jest głównym enzymem w procesie przerzutowania. Ekstrakt ten obniżał zdolność komórek raka piersi MDA-MB-231 do przerzutowania [40]. Duży wpływ na skuteczność che-

moprewencyjnego działania izotiocyanianów mają polimorfizmy. Badano wpływ spożywania roślin krzyżowych na ryzyko wystąpienia raka płuca w zależności od polimorfizmu S-transferazy glutationowej. U osób posiadających genotyp GSTM1 oraz palących papierosy stwierdzono, że wysokie spożycie roślin krzyżowych bogatych w izotiocyaniany korelowało dodatnio z obniżeniem ryzyka zachorowania na raka płuc o 40 %. W grupie badanych z genotypem GSTT1 lub mieszanym nie obserwowano podobnej zależności [29].



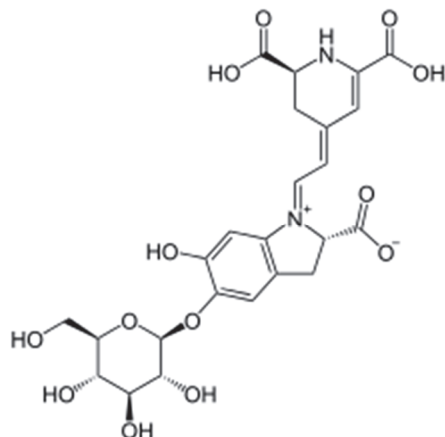
Rys. 5. Budowa chemiczna sulforafanu – enancjomer R i S [40, 43]

Fig. 5. Chemical structure of sulforaphane – enantiomer R and S [40, 43]

Betalainy

Betalainy należą do barwników występujących w dużych ilościach m.in. w burakach czerwonych. Znanych jest obecnie około 50 barwników betalainowych. Są to składniki mało stabilne termicznie, podczas obróbki termicznej ulegają rozpadowi do kwasu betalaminowego i cukru. Proces ten dodatkowo przyspieszają: światło, tlen, jony miedzi i żelaza, temperatura [32, 39].

Betalainy indukują aktywność enzymów fazy II. U myszy karmionych czerwonymi burakami stwierdzono hamowanie rozwoju nowotworu płuc i skóry. Betaina wyizolowana z buraka zwyczajnego obniżała aktywność cyklooksyzgenaz (COX 1 i COX2), a w stopniu zależnym od dawki ograniczała rozwój linii komórkowych nowotworów jelita, żołądka, płuc, ośrodkowego układu nerwowego i piersi. Z kolei betanina wyizolowana z owoców opuncji figowej indukowała apoptozę w komórkach przewlekłej białaczki szpikowej (K652) (Rysunek 6). Biodostępność betalain jest niska. Badano zmiany stężenia betaniny we krwi po spożyciu owoców kaktusa. Po 3 godzinach od spożycia poziom betaniny w surowicy wyniósł jedynie około 3,5 % spożytej betaniny. Spowodowane jest to dużą wrażliwością betalain na zmiany pH i podwyższoną temperaturę [32].



Rys. 6. Budowa chemiczna betaniny [24]

Fig. 6. Chemical structure of betanin [24]

Fityniany

Fityniany są to związki występujące głównie w nasionach roślin (Rys. 7). Magazynują one fosfor oraz inozytol na potrzeby kiełkujących roślin. Tworzą one kompleksy ze składnikami mineralnymi, głównie z żelazem i cynkiem, w czym upatruje się ich negatywną rolę w żywieniu człowieka. Jednakże w ostatnich latach zwraca się uwagę na potencjalne właściwości przeciwnowotworowe tych związków. Stwierdzono hamujący wpływ fitynianów na rozwój ludzkich komórek nowotworu okrężnicy, piersi, prostaty, szyjki macicy. Wykazano, że sposób działania fitynianów jest różny w zależności od rodzaju linii komórkowych oraz zależny od czasu i dawki. Badano na myszach wpływ podaży fitynianów i inozytoli na rozwój nowotworu jelita grubego indukowanego 1,2-dimetylohydrazyną (DMH). Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania nowotworu jelita grubego. W innym badaniu, na szczurach, zaobserwowano znaczny wpływ fitynianów na zahamowanie rozwoju raka indukowanego 7,12-dimetylobenz[α]antracenenem. Zaobserwowano też, że wysoka podaż fitynianów chroniła szczury przed wystąpieniem spontanicznego raka sutka. Badanie to wykazało również, że wysoka podaż fitynianów była bardziej skuteczna niż wysoka podaż błonnika w zapobieganiu doświadczalnym nowotworom sutka. Wykazano w badaniu *in vitro*, że podaż fitynianów pochodzących z kukurydzy i ryżu ograniczała wzrost ludzkich komórek gruczolakoraka trzustki (PANC 1 i MIAPACA) o 37,1 ÷ 91,5 %. Fityniany posiadają działanie antyproliferacyjne wynikające z ich zdolności do hamowania fazy S oraz zatrzymywania komórek w fazie G0/G1 cyklu komórkowego [15].

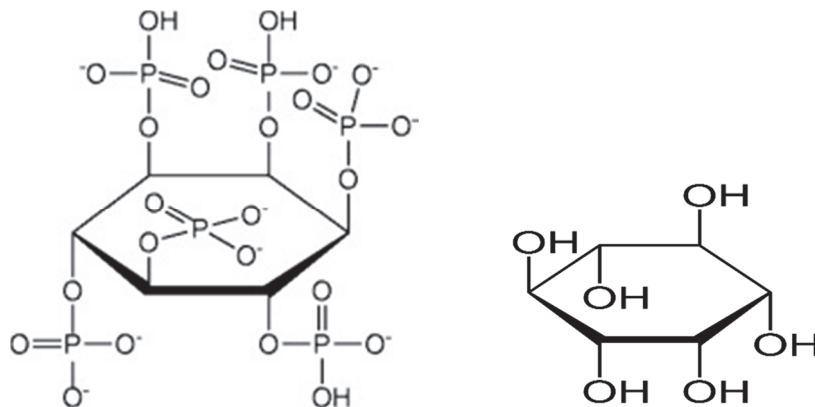
Rys. 7. Budowa chemiczna kwasu fitynowego i *myo*-inozytolu [26]Fig. 7. Chemical structure of phytic acid and *myo*-inositol [26]

Tabela 1. Zawartość fitynianów (mg/g suchej masy) w wybranych produktach pochodzenia roślinnego [15]

Table 1. Phytate content (mg/g dry weight) of selected products of plant origin [15]

Produkt spożywczy / Food product	Zawartość fitynianów (mg/g suchej masy) Phytate content (mg/g dry weight)
Ryż (polerowany, gotowany) Rice (polished, boiled)	1,2 ÷ 3,7
Ryż (niepolerowany, gotowany) Rice (unpolished, boiled)	12,7 ÷ 21,6
Chleb kukurydziany / Corn bread	4,3 ÷ 8,2
Chleb pszenny / Wheat bread	3,2 ÷ 7,3
Płatki owsiane / Oat flakes	8,4 ÷ 12,1
Makaron / Pasta	0,7 ÷ 9,1
Tofu / Tofu	8,9 ÷ 17,8
Orzeszki ziemne / Peanuts	9,2 ÷ 19,7
Biała fasola / White beans	9,6 ÷ 13,9
Nasiona soi / Soybean seeds	9,2 ÷ 16,7
Gryka / Buckwheat	9,2 ÷ 16,2
Ziarno amarantusa / Amaranth grain	10,6 ÷ 15,1
Fasola zwyczajna / Common bean	8,3 ÷ 13,4
Sorgo / Sorghum	5,9 ÷ 11,8

Flawonoidy

Flawonoidy są to związki bioaktywne występujące powszechnie w żywności pochodzenia roślinnego. Spożywane wraz z dietą wykazują wielokierunkowe działanie na

organizm człowieka. W zależności od budowy chemicznej wyróżnia się różne podklasy flawonoidów: flawony, flawanole, flawanony, flawonole, izoflawony i antocyjany. Źródłami tych związków w diecie człowieka są owoce, warzywa, nasiona, orzechy, przyprawy [18].

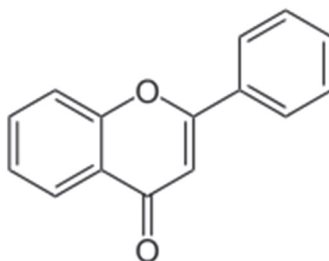
Tabela 2. Przykłady wybranych flawonoidów [18]

Table 2. Examples of selected flavonoids [18]

Podklasa / Subclass	Przykłady związków / Examples of compounds
Flawonole / Flavonols	Kwercetyna, kemferol, mirycetyna / Quercetin, kaempferol, myricetin
Flawony / Flavons	Luteolina, tangeretyna, apigenina / Luteolin, tangeretin, apigenin
Flawanony / Flavanones	Hesperedyna, naringenina / Hesperedin, naringenin
Flawanole / Flavanols	Katechina, epikatechina, epigallokatechina, galusan epigallokatechiny (EGCG) Catechin, epicatechin, epigallocatechin, epigallocatechin gallate (EGCG)
Antocyjany Anthocyanins	Cyjanidyna, malwidyna / Cyanidin, malvidin
Izoflawony / Isoflavones	Daidzeina, genisteina / Daidzein, genistein

Flawony

Do flawonów występujących w żywności w większych ilościach i o znaczeniu prozdrowotnym należą luteolina i apigenina. Występują one w postaci glikozydów w pietruszce, selerze, karczochach, owocach cytrusowych [6] (Rys. 8).



Rys. 8. Element strukturalny flawonu [16]

Fig. 8. The structural element of flavone [16]

Luteolina jest flawonem, który spożywany jest w codziennej diecie w małych ilościach (poniżej 1 mg/dobę). Niemniej jednak, niektóre badania epidemiologiczne sugerują odwrotną korelację między spożyciem luteoliny a ryzykiem wystąpienia niektórych nowotworów. Luteolina wykazuje specyficzne działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe, co częściowo można wyjaśnić jej aktywnością przeciwutleniającą i zdolnością do zmiatania wolnych rodników. Luteolina może opóźniać lub blokować

rozwój komórek nowotworowych *in vivo* i *in vitro* poprzez ochronę przed czynnikami kancerogennymi, hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, indukcję zatrzymania cyklu komórkowego oraz indukcję apoptozy przy udziale wewnętrznych i zewnętrznych szlaków sygnałowych. W przypadku guzów litych luteolina wykazuje właściwości antyangiogenne. Luteolina, podobnie jak inne flawonoidy, wykazuje wiele efektów farmakologicznych *in vitro* i *in vivo*, które mogą przyczyniać się do jej antynowotworowego działania, pod warunkiem że w tkankach docelowych zostaną osiągnięte jej odpowiednio wysokie stężenia [34].

Tabela 3. Wybrane mechanizmy działania przeciwnowotworowego luteoliny [34]

Table 3. Selected mechanisms of luteolin antitumour action [34]

Cel działania / Purpose of action	Wpływ luteoliny / Effect of luteolin
Proliferacja komórek nowotworowych Cancer cell proliferation	Inhibicja proliferacji różnych linii komórkowych <i>in vitro</i> Inhibition of proliferation of various cell lines <i>in vitro</i>
Zatrzymanie cyklu komórkowego Cell cycle arrest	Indukcja zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2/M, S lub G0/1 Induction of cell cycle arrest in the G2/M, S or G0/1 phase
Kaspaza 9 / Caspase 9	Aktywacja kaspazy 9 / Caspase 9 activation
Kaspaza 3/6/7 / Caspase 3/6/7	Aktywacja kaspazy 3 / Caspase 3 activation
Topoizomerazy / Topoisomerases	Hamowanie aktywności topoizomerazy I i II Inhibition of topoisomerase I and II activity
Fas/CD95	Zwiększanie ekspresji Fas/CD95 Upregulation of Fas/CD95
FASN / Fatty acid synthase	Hamowanie syntezy kwasów tłuszczowych w komórkach nowotworowych Inhibition of fatty acid synthesis in cancer cells
DFF-45	Aktywacja czynnika fragmentacji DNA Activation of the DNA fragmentation factor

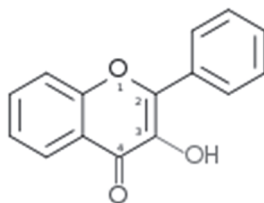
Badano wpływ 23 różnych flawonoidów na rozwój ludzkich komórek białaczki promielocytowej (HL60) i wykazano, że luteolina odznaczała się jedną z najlepszych wartości medialnego stężenia inhibitora, wynoszącą 12,5 μM . Lepszą wartością tego parametru cechował się jedynie 3,6-dihydroksyflawon (8,8 μM). W innym badaniu wyizolowano luteolinę z roślin azjatyckich stosowanych tradycyjnie w leczeniu nowotworów (*Epimedium koreaonum* i *Terminalia arjuna*) i stwierdzono, że hamuje ona proliferację ludzkich komórek raka piersi (MCF-7) i wątroby (HepG2) w sposób zależny od dawki. W jednym z badań sprawdzano wpływ luteoliny na rozwój raka gruczołu krokowego u myszy. Po 18 dniach próby masa nowotworu wynosiła 180 mg w grupie kontrolnej, 125 mg u myszy otrzymujących 5mg luteoliny/kg masy ciała i 110 mg u myszy otrzymujących 10 mg luteoliny/ kg masy ciała ($p = 0,011$). W badaniu tym nie stwierdzono również działania toksycznego luteoliny [34].

Obserwacje kliniczne wskazują, że czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, znany też jako SF – czynnik rozproszony) i jego receptor, kinaza tyrozynowa (c-Met), sprzyjają przerzutowaniu komórek raka wątroby, jednocześnie zwiększając ich inwazyjność. Badano wpływ flawonoidów, w tym luteoliny, kwercetyny, bajkaleiny, katechiny i genisteiny na migrację zależną od HGF i inwazję komórek HepG2. Luteolina wykazywała najwyższy potencjał antymigracyjny i zapobiegania inwazji określonej w teście komory Boydena, z istotnym hamowaniem tych procesów przy stężeniu 5 μM , aż do kompletnej inhibicji przy stężeniu 8-krotnie wyższym. W badaniu na liniach ludzkich komórek raka płaskonabłonkowego (A431) luteina (medialne stężenie inhibitora wynosiło 19 μM) i kwercetyna (medialne stężenie inhibitora wynosiło 21 μM) były najsilniejszymi z ośmiu flawonoidów hamującymi proliferację komórek i sekrecję metaloproteinaz macierzowych MMP-9 i MMP-2. Luteolina zmniejszała aktywność MMP-9 o 94 %, a MMP-2 o 73 % [34].

W badaniu kontrolnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych obserwowano grupę 1434 pacjentów z rakiem piersi i 1440 osób stanowiących grupę kontrolną. Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka piersi, najbardziej zauważalne wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym, które spożywały wysokie ilości flawonoli (ryzyko względne wynosiło 0,54), flawonów (ryzyko względne wynosiło 0,63, przy wartościach od 0,45 do 0,83), flawan-3-oli (ryzyko względne wynosiło 0,74) i lignanów (ryzyko względne wynosiło 0,69) w porównaniu z grupą kontrolną [34].

Flawonole

Flawonole występują w żywności pochodzenia roślinnego i są najszerzej rozpowszechnioną grupą spośród wszystkich klas flawonoidów. Występują najczęściej w formie glikozydów. Najczęściej występującymi flawonolami są kemferol, mirycetyna i kwercetyna. Do przykładowych źródeł flawonoli należą cebula, jabłka, a dobrym źródłem zarówno flawonoli, jak i flawonów, są nasiona gryki [6].



Rys. 9. Element strukturalny flawonolu [16]

Fig. 9. The structural element of flavonol [16]

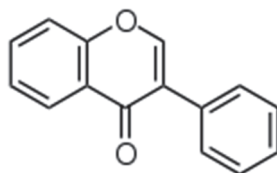
Badania przeprowadzone przez fińskich naukowców udowodniły, że spożycie mirycetyny na wysokim poziomie znacznie obniża ryzyko wystąpienia raka prostaty.

W innych badaniach stwierdzono, że mirycetyna, kemferol i kwercetyna zmniejszają ryzyko zachorowania na raka trzustki o 23 %, pod warunkiem spożywania nie więcej niż jednej lampki wina dziennie [14].

Kwercetyna, ze względu na właściwości przeciwnowotworowe, zasługuje na szczególną uwagę. Działa antyprolifacyjnie i proapoptycznie w wielu liniach komórek nowotworowych, m.in. raka wątroby (HepG2), białaczki szpikowej (HL-60), nerwiaka płodowego (SH-SY5Y). Posiada zdolność do hamowania cyklu komórkowego w fazie G1 oraz G2/M, wpływa na ekspresję białek regulatorowych zaangażowanych w procesy proliferacji komórek, m.in. cykliny (A, B, D, E), kinazy cyklinozależne i ich inhibitory. W badaniach kwercetyna zatrzymywała komórki raka piersi w fazie G2/M. Kwercetyna wykazuje działanie synergistyczne z innymi substancjami o działaniu przeciwnowotworowym. Stwierdzono, że w komórkach raka trzustki wykazujących oporność na daunorubicynę, kwercetyna hamowała ekspresję i aktywność glikoproteiny P, białka związanego z występowaniem oporności wielolekowej. W innym badaniu leczono opornego na leczenie raka piersi, stosując kwercetynę wraz z doksorubicyną (cytostatykiem) i tamoksyfenem (antyestrogenem). Zaobserwowano ograniczenie angiogenezy i zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych [12].

Izoflawony

Izoflawony są to aromatyczne polifenole (Rys. 10). Ich struktura chemiczna jest zbliżona do struktury hormonów steroidowych, ale nie są one pochodnymi cholesterolu. Ze względu na swoją budowę chemiczną mogą jednak wykazywać działanie hormonalne w organizmach ludzi i zwierząt, w związku z czym bywają nazywane hormonami niesteroidowymi. Izoflawony zidentyfikowano w ponad trzystu rodzajach roślin, najczęściej w ich nasionach i korzeniach. W dużych ilościach znajdują się w soczewicy, soi, koniczynie czerwonej, nasionach roślin bobowatych i szpinaku. W organizmach ludzkich izoflawony są hydrolizowane przez mikroflorę i enzymy układu pokarmowego do aktywnych form, zwanych aglikonami, m.in. daidzeiny, genisteiny, glicysteiny [2].



Rys. 10. Element strukturalny izoflawonu [16]

Fig. 10. The structural element of isoflavone [16]

Najwyższe stężenie izoflawonów w surowicy krwi obserwuje się w ciągu 2 ÷ 8 godzin po spożyciu. Ulegają metabolizmowi w wątrobie, gdzie sprzęgane są z kwasem glukoronowym i siarczanami. Znaczna część spożytej genisteiny i daidzeiny usuwana jest z organizmu z żółcią i moczem w ciągu 24 godzin [8].

Budowa chemiczna izoflawonów przypomina budowę 17 β -estradiolu, w związku z czym oddziałują z receptorami estrogenowymi. Powinowactwo genisteiny do receptora estrogenowego β jest porównywalne z powinowactwem 17 β -estradiolu. W przypadku innych izoflawonów powinowactwo do receptorów estrogenowych jest 100 ÷ 500 razy niższe niż powinowactwo 17 β -estradiolu [8].

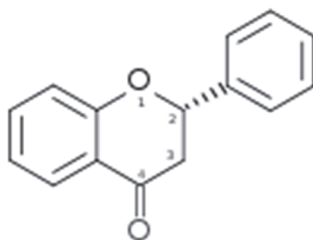
Genisteina jest głównym izoflawonem soi, ponadto występuje w nasionach roślin strączkowych. Występuje ona w roślinach w formie nieaktywnej postaci tj. 7-O- β -D-glukopiranozylogenisieiny i dopiero po odpowiednich przekształceniach w przewodzie pokarmowym ulega przemianom do aktywnego aglikonu. Badania wskazują na odwrotną zależność pomiędzy wysokim spożyciem produktów sojowych bogatych w genisteinę a zachorowalnością na nowotwory prostaty i sutka i śmiertelnością z powodu tych nowotworów. W krajach Dalekiego Wschodu, gdzie spożywa się średnio 20 ÷ 80 mg genisteiny dziennie, śmiertelność z powodu raka prostaty i sutka jest aż 4 ÷ 10 razy niższa w porównaniu do śmiertelności z tych samych powodów w krajach Zachodu, gdzie spożywa się tylko 1 ÷ 3 mg genisteiny dziennie. Stężenie genisteiny w osoczu populacji azjatyckich jest 7 ÷ 110 razy wyższe niż stężenie tego fitoestrogenu w osoczu mieszkańców krajów zachodnich. Ponadto genisteina działa również poprzez mechanizmy inne niż te związane z receptorami estrogenowymi. Posiada zdolność inhibicji proteinowych kinaz, pełniących ważną rolę w proliferacji komórek różnego typu. Jest ponadto inhibitorem topoizomery II, przez co hamuje podziały komórkowe i ich wzrost. Zaobserwowano również wpływ genisteiny na angiogenezę, m.in. poprzez obniżanie wytwarzania czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β). Przytoczone badania wskazują na istotną rolę genisteiny i innych izoflawonów w prewencji nowotworów [21].

Flawanony

Flawanony występują w owocach cytrusowych w postaci glikozydów. W dużych ilościach występują w pomarańczach i grejpfrutach, przy czym ich zawartość w tkance miękkiej jest niższa niż w skórce [6].

Jednym z flawanonów o aktywności przeciwnowotworowej jest naryngenina. Receptory estrogenowe są celem wielu terapii nowotworów piersi. Wieloletnie stosowanie terapii antyestrogenowych przy użyciu takich leków jak tamoksyfen może spowodować oporność nowotworu na te leki. Komórki odporne na tamoksyfen mogą się rozwijać w wyniku aktywacji szlaków kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) i kinazy

białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK). W badaniu na komórkach ludzkiego raka piersi opornego na tamoksyfen (Tam-R MCF7) wykazano, że naryngenina jest inhibitorem szlaków PI3K oraz MAPK, osłabiającym proliferację komórek nowotworowych i indukującym ich apoptozę [33]. Wykazano również, że naryngenina indukuje aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) i zmniejsza fosforylację białka wiążącego czynnik inicjacji translacji (4EPB) w ludzkich komórkach nowotworu piersi (MCF-7). Właściwości te zostały powiązane z działaniem przeciwnowotworowym takich leków jak metformina czy inhibitory mTOR. Na podstawie tych wyników zbadano zdolność naryngeniny do modulowania wzrostu komórek ludzkiego nowotworu piersi (MCF-7) i mysich komórek nowotworu piersi (E0771). W obu modelach stwierdzono zmniejszenie liczby żywych komórek nowotworowych w sposób zależny od dawki naryngeniny oraz czasu jego podawania. W badaniu tym naryngenina zmniejszała ekspresję cykliny D1 i zwiększała ekspresję proapoptycznego białka Bax, co sugeruje, że naryngenina może hamować proliferację komórek nowotworu piersi poprzez indukcję zatrzymania cyklu komórkowego i promowanie apoptozy [10]. Wykazano również, że naryngenina może hamować migrację ludzkich komórek raka płuc (A549) w sposób zależny od stężenia, na zasadzie hamowania aktywności metaloproteinaz macierzowych 2 i 9 (MMP-2, MMP-9) [5].



Rys. 11. Element strukturalny flawanonu [16]

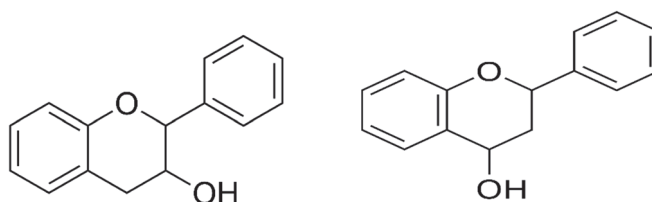
Fig. 11. The structural element of flavanone [16]

Flawanole

Flawanole, w przeciwieństwie do innych flawonoidów, występują w żywności w postaci wolnej – nieglikozydowej, jako różne stereoizomery. Obecnie uważa się, że związki te spożywane są w największych ilościach spośród wszystkich flawonoidów. Występują w owocach, zielonej herbacie i gorzkiej czekoladzie [6].

Jednym z flawanoli o obiecującym działaniu przeciwnowotworowym jest galusan epigallokatechiny (EGCG). Aktywuje on apoptozę komórek nowotworowych, nie wpływając cytotoksycznie na komórki zdrowe. Badania *in vitro* wykazały, że galusan epigallokatechiny dezaktywuje czynnik transkrypcyjny NFκB, hamuje aktywność ki-

naz zależnych od cyklin, aktywuje kaspazy i generuje reaktywne formy tlenu w komórkach nowotworowych, tym samym kierując je na drogę apoptozy. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że EGCG wykazuje ochronne działanie w stosunku do wielu kancerogenów wywołujących nowotwory takich narządów jak skóra, płuco, wątroba, jelito i przełyk. Wykazano, że EGCG może być stosowany wraz z innymi związkami chemicznymi, np. z kurkumina w leczeniu nowotworów przełyku. Inne badania wskazują też na wpływ galusanu epigallokatechiny na wzrost adhezji komórkowej, co zapobiega rozprzestrzenianiu się guza i hamuje jego wzrost. Flawanolom obecnym w herbacie zielonej przypisuje się również działanie blokujące rozwój już istniejących komórek nowotworowych, w szczególności nowotworów jamy ustnej, gardła, żołądka, trzustki, przełyku, okrężnicy, jelita grubego, piersi i skóry [7].

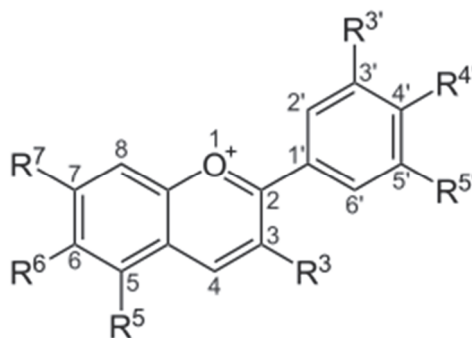


Rys. 12. Wzór chemiczny flawan-3-ol (flawanolu) i flawan-4-ol [16]

Fig. 12. Chemical structure of flavan-3-ol and flavan-4-ol [16]

Antocyjany

Antocyjany są to barwniki rozpuszczalne w wodzie, występujące w formie kationu flawyliowego (Rys. 13). Ich budowa chemiczna może być zróżnicowana i bardzo złożona. W wyniku hydrolizy kwasowej antocyjany ulegają degradacji do aglikonów. Głównymi źródłami antocyjanów są: czarna porzeczka, borówka czernica, kapusta czerwona i aronia [26].



Rys. 13. Wzór chemiczny kationu flawyliowego ($R^x = H, OH, OCH_3$) [37]

Fig. 13. Chemical structure of flavylium cation ($R^x = H, OH, OCH_3$) [37]

Antocyjany wykazują wysoką aktywność antyoksydacyjną. Zwiększają ekspresję enzymów II fazy, m.in. S-transferazę glutationową (GST). W badaniach różnych komórek nowotworowych *in vitro* wykazano wysoką aktywność antyproliferacyjną antocyjanów. Aktywność tę tłumaczy się wpływem na białka regulatorowe zaangażowane w kontrolę cyklu komórkowego (np. p53, p27, cyklina A, cyklina D1). Wykazano też, że antocyjany wpływają na angiogenezę, m.in. przez zablokowanie szlaku sygnału dla PI3K/Akt [26].

Literatura

- [1] Agerbirk N., Olsen C.E.: Glucosinolate structures in evolution. *Phytochem.* 2012, 77, 16-45.
- [2] Bachanek I., Czauderna M.: Izoflawony–struktura, aktywność biologiczna oraz metody oznaczania przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej. *Wiad. Chem.*, 2014, 68 (7,8), 661-681.
- [3] Belter A., Giel-Pietraszuk M., Oziewicz S., Chomczyński P., Barciszewski J.: Likopen – występowanie, właściwości oraz potencjalne zastosowanie. *Postępy Biochem.* 2011, 57(4), 372-380.
- [4] Bielawska K., Malinowska M., Cyuńczyk M. Wpływ kumaryny na organizm człowieka. *Bromatol. Chem. Toksykol.* 2014, 47(2), 213-221.
- [5] Chang H.L., Chang Y.M., Lai S.C., Chen K.M., Wang K.C., Chiu, T.T., Chang F.H., Hsu L.S.: Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and-9. *Exp. Ther. Med.* 2017, 13(2), 739-744.
- [6] Czapski J.: Związki fenolowe. W: Czapski J., Górecka D. (red). *Żywność prozdrowotna. Składniki i technologia.* Poznań: Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. 2014, 134-140.
- [7] Donejko M., Niczyporuk M., Galicka E., Przyłipiak A.: Właściwości antynowotworowe galusanu epigallokatechiny zawartego w zielonej herbacie. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2013, 67, 26-34.
- [8] Forma E., Szymczak A., Krześlak A.: Wybrane ksenoestrogeny i ich wpływ na zdrowie człowieka. *Folia Med. Łódź.*, 2013, 40(1), 79-97.
- [9] Górecka D., Anioła J.: Błonnik pokarmowy. W: Czapski, J., Górecka, D. (red). *Żywność prozdrowotna. Składniki i technologia* Poznań: Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, 2014, 100.
- [10] Górecka D., Janus P., Borysiak-Marzec P., Dziedzic K.: Analiza spożycia błonnika pokarmowego i jego frakcji w Polsce w ostatnim dziesięcioleciu w oparciu o dane GUS. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2011, 92(4), 705-708.
- [11] Ke J.Y., Tian M., Kliewer K.L., Schwartz S.J., Reidl K.M., Tsai S.Y., Belury M.A.: Evaluation of a citrus flavonoid as a chemopreventive agent against breast cancer. *Cancer Res.* 2014, 19(74), 2151-2151.
- [12] Kobylińska A., Janas K.M.: Prozdrowotna rola kwercetyny obecnej w diecie człowieka. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2015, 69, 51-62.
- [13] Kopeć A., Piątkowska E., Leszczyńska T., Biezanowska-Kopeć R.: Prozdrowotne właściwości resweratrolu. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2011, 5(78), 5-15.
- [14] Król D., Gregorczyk M., Szymańska A., Jankiewicz U., Kowalczyk P.: Substancje antyoksydacyjne w czerwonym winie. *Postępy Fitoter.* 2013, 1(14), 260-262.
- [15] Kumar V., Sinha A. K., Makkar H.P., Becker K.: Dietary roles of phytate and phytase in human nutrition: A review. *Food Chem.* 2010, 120(4), 945-959.

- [16] Kumar S, Pandey AK.: Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci. World J.* 2013, 29, 162750.
- [17] Kwiatkowska E.: Likopen w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Postępy Fitoter.*, 2010, 1(11), 38-41.
- [18] Kozłowska A, Szostak-Wegierek D.: Flavonoids--food sources and health benefits. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 2014, 65(2),79-85.
- [19] Majewski G., Lubecka-Pietruszewska K., Kaufman-Szymczyk A., Fabianowska-Majewska K.: Przeciwnowotworowe właściwości wybranych roślinnych polifenoli z grupy flawonoidów i stilbenów. *Zdr. Publ.* 2012, 122(4), 434-443.
- [20] Malinowska M., Bielawska K.: Metabolizm i właściwości antyoksydacyjne kumaryn. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2013, 46(3), 393-403.
- [21] Maliszewska M.: Genisteina i 3, 3'-diindolilometan w chemoprewencji nowotworów. *Postępy Fitoter.* 2013, 1(14), 248-255.
- [22] Maliszewska M.: Kurkumina, indolo-3-karbinol i resweratrol w chemoprewencji raka sutka. *Postępy Fitoter.* 2013, 1(14), 28-35.
- [23] Mattiuzzi C., Lippi G.: Current cancer epidemiology. *J. Epidemiol. Glob. Health*, 2019, 9(4), 217.
- [24] National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 12300103, Betanin, AldrichCPR. Retrieved February 13, 2023 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betanin_-AldrichCPR.
- [25] National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 323, Coumarin. Retrieved February 13, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Coumarin>.
- [26] National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 892, Inositol. Retrieved February 13, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Inositol>.
- [27] National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 890, Phytic acid. Retrieved February 13, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phytic-acid>.
- [28] Mikuła-Pietrasik J., Kuczmarska A., Książek K.: Biologiczna wielofunkcyjność resweratrolu i jego pochodnych. *Postępy Biochem.*, 2015, 4, 336-343.
- [29] Olejnik A., Tomczyk J., Kowalska K., Grajek W.: Rola naturalnych składników diety w chemioprewencji nowotworów jelita grubego. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2010, 64, 175-187
- [30] Piątkowska E., Kopeć A., Leszczyńska T.: Antocyjany--charakterystyka, występowanie i oddziaływanie na organizm człowieka. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2011, 4(77), 24-35.
- [31] Przysławski J., Dziecioł M.: Resweratrol - aktualny stan wiedzy. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2012, 45(4), 1166-1174.
- [32] Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M.: Antyoksydanty a reaktywne formy tlenu. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2010, 43(1), 9-14.
- [33] Ramos J., Hatkevich T., Eanes L., Santos-Sanchez I., Patel Y. M.: Naringenin Inhibits Proliferation and Survival of Tamoxifen Resistant Breast Cancer Cells. In: Phuc Van Pham (red.) *Breast Cancer-From Biology to Medicine*, InTech, 2017, 541-542.
- [34] Seelinger G., Merfort L., Wölflle U., Schempp C.M.: Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*, 2008, 13(10), 2628-2651.
- [35] Sikorska-Zimny K.: Wybrane glukozytolany i ich pochodne: źródła, właściwości oraz działanie na organizm człowieka. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2016, 49 (1), 96-105.
- [36] Szafer H., Cichocki M., Majchrzak-Celińska A.: Nowe cytochromy P450 jako biomarkery i potencjalne cele oddziaływania w chemioprewencji i terapii nowotworów. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2013, 67, 709-718.

- [37] Szaniawska M., Taraba A., Szymczyk K.: Budowa, właściwości i zastosowanie antocyjanów. *Nauki Inż. Technol.*, 2015, 2(17), 63-78.
- [38] Stefanova T.H., Nikolova N.J., Toshkova R.A., Neychev H.O.: Antitumor and immunomodulatory effect of coumarin and 7-hydroxycoumarin against Sarcoma 180 in mice. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2007, 6(2), 107-115.
- [39] Szalaty M.: Znaczenie fizjologiczne oraz biodostępność betacjanin. *Postępy Fitoter.*, 2008, 1(9), 20-25.
- [40] Tomczyk J., Olejnik A.: Sulforafan – potencjalny czynnik w prewencji i terapii chorób nowotworowych. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2010, 64, 590-603.
- [41] Wawrzyniak D., Wawrzyniak O., Chomczyński P., Oziewicz S., Barciszewski J.: Likopen w chemoprewencji chorób nowotworowych oraz sercowo-naczyniowych. *Nauka*, 2015, 3, 125-150.
- [42] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018.
- [43] Vanduchowa A., Anzenbacher P., Anzenbacherova E.: Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties. *J. Med. Food.*, 22(2), 121-126.
- [44] Zabłocka K., Biernat J.: Wpływ wybranych składników żywienia na ryzyko rozwoju raka płuca – nienasycone kwasy tłuszczowe, izotiocyjaniany, selen. *Contemp. Oncol.*, 2010, 14 (1), 54-58.
- [45] Zalega J., Szostak-Węgierek D.: Żywność w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2013, 94(1), 41-49.

THE SCALE OF FOOD WASTE AMONG STUDENTS OF THE UNIVERSITY OF WARMIA AND MAZURY IN OLSZTYN

S u m m a r y

Background. Cancer poses a major public health challenge. Cancer treatment is expensive, burdened with many side effects, and in the case of some types of cancer, ineffective. This is related to the high degree of complexity of metabolic disorders accompanying the growth of neoplastic tissue. Therefore, special attention is paid to primary prevention, the aim of which is to reduce the risk of disease. Primary prevention activities focus on reducing exposure to modifiable risk factors, which include e.g. smoking, alcohol consumption, low physical activity and poor diet.

Results and conclusion. The paper presents literature reports on the protective effect of bioactive compounds of plant origin against the development of cancer. Individual groups of compounds such as fibre, stilbenes, carotenoids, glucosinolates, betalains, phytitanins, flavonoids, isoflavones and anthocyanins were characterized. The anti-carcinogenic properties of bioactive ingredients are discussed, taking into account the molecular mechanisms underlying their action. Particular attention was paid to the sources of compounds with anticancer activity present in food and the way these substances act on the processes of growth and migration of cancer cells. In addition, the results of experiments using in vitro and in vivo models as well as case-control trials with human participants are presented.

Key words: cancer, prevention, bioactive ingredients, molecular mechanisms, antioxidants 