

KAMILA GODERSKA, GRZEGORZ NIKRANDT

ROLA ŻYWIENIA I SUBSTANCJI BIOAKTYWNYCH POCHODZENIA ROŚLINNEGO W PREWENCJI CHORÓB NOWOTWOROWYCH

Streszczenie

Wprowadzenie. Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn śmiertelności na świecie. Kancerogeneza jest wieloetapowym i złożonym procesem, który może być częściowo odwracalny. W procesie nowotworzenia zaburzeniu ulegają liczne szlaki metaboliczne związane z prawidłowym wzrostem komórek i ich podziałem. Istotną rolę w prewencji nowotworów pełni styl życia charakteryzujący się utrzymywaniem prawidłowej masy ciała, odpowiednim poziomem aktywności fizycznej oraz zwiększonym spożyciem produktów żywnościowych wykazujących działanie przeciwnowotworowe.

Wyniki i wnioski. W pracy zaprezentowano najnowsze doniesienia literaturowe dotyczące patogenezы nowotworów oraz wpływu sposobu żywienia na ryzyko ich wystąpienia. Ponadto omówiono znane modele kancerogenezy i ich wpływ na rozwój wiedzy z zakresu onkologii. Przedstawiono również obecne rekomendacje dotyczące żywienia w prewencji nowotworów, opracowane przez American Cancer Research Fund we współpracy z American Institute for Cancer Research. Celem pracy jest zaprezentowanie również roli wybranych składników bioaktywnych pochodzenia roślinnego w prewencji nowotworów. W pracy przedstawiono podstawowe informacje dotyczące kancerogenezy i mechanizmów działania pokarmowych antykancerogenów. Wymieniono poszczególne grupy związków bioaktywnych wykazujących działanie przeciwnowotworowe: błonnik pokarmowy, związki fenolowe, fitoestrogeny flawonoidowe (zaliczane do związków fenolowych) i nieflawonoidowe, betalainy, glukozynolany, fityniany i karotenoidy. Dokonano próby usystematyzowania wiedzy dotyczącej właściwości przeciwnowotworowej tych związków. Poprzez zmianę sposobu odżywiania należy zwiększyć podaż składników bioaktywnych pochodzenia roślinnego, które poprzez różne mechanizmy działania posiadają zdolność do hamowania poszczególnych faz nowotworzenia oraz zmniejszenie podaży potencjalnych kancerogenów.

Słowa kluczowe: nowotwory, prewencja, kancerogeneza, składniki bioaktywne, wzory żywienia, otyłość

Wprowadzenie

Nowotwory stanowią drugą pod względem częstości przyczynę śmierci na świecie. Szacuje się, że do 2060 roku liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych

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

wzrośnie ponad dwukrotnie [27]. W roku 2020 w Stanach Zjednoczonych śmiertelność z powodu nowotworów wynosiła 18 %, będąc tym samym drugą pod względem częstości przyczyną śmierci w tym kraju [35]. W związku z tym, w ostatnich latach obserwuje się w literaturze naukowej rosnące zainteresowanie prewencją i leczeniem nowotworów. Szczególną uwagę zwraca się na możliwość zmniejszenia narażenia na modyfikowalne czynniki ryzyka, w tym modyfikację stylu życia poprzez zmianę sposobu odżywiania i zwiększenie podaży składników bioaktywnych o działaniu przeciwnowotworowym [27, 45].

Patogeneza nowotworów

Komórka stanowi podstawową jednostkę budulcową i funkcjonalną żywych organizmów. Wzrost i podział komórek podlega ścisłej regulacji, a podstawowym mechanizmem fizjologicznym zapewniającym kontrolę nad tymi procesami jest programowana śmierć komórki (apoptoza). Dysregulacja procesów apoptozy skutkuje utratą kontroli nad podziałem komórkowym i obejmuje następujące mechanizmy:

- zaburzenia wydzielania białek o działaniu proapoptotycznym i antyapoptotycznym,
- obniżenie aktywności kaspaz odpowiedzialnych za degradację białek komórkowych i potranslacyjną modyfikację cytokin,
- zaburzenia ekspresji i transdukcji sygnału receptorów śmierci.

Wszystkie te mechanizmy mogą prowadzić do niekontrolowanego podziału komórek i rozwoju tkanki nowotworowej [44]. Proces rozwoju nowotworu nazywany jest kancerogenezą i jest zależny m.in. od stopnia narażenia na czynniki ryzyka. W oparciu o ich biologiczną naturę, modyfikowalność i użycie w literaturze, można wyróżnić:

- niemodyfikowalny wewnętrzny czynnik ryzyka związany z występowaniem losowych mutacji w procesie replikacji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA),
- modyfikowalne czynniki egzogenne (np. narażenie na promieniowanie, kancerogeny, wirusy, ksenobiotyki, starzenie biologiczne), styl życia (np. palenie papierosów, terapie hormonalne, stopień aktywności fizycznej, utrzymywanie nieprawidłowej masy ciała, sposób odżywiania),
- częściowo modyfikowalne czynniki endogenne związane z określonym fenotypem (poziom hormonów, aktywność enzymów wątrobowych, czynność układu immunologicznego, sprawność systemów naprawczych DNA, występowanie określonych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu) [46].

Wysokie narażenie na czynniki modyfikowalne związane jest ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (RFT). Nadmierna ilość RFT indukuje hipermetylację histonów, w wyniku czego ekspresja genów odpowiedzialnych za inhibicję tumorogenezy ulega obniżeniu. Ponadto indukcji ulegają ścieżki metaboliczne promujące proliferację i progresję nowotworu [18].

Narażenie na czynniki ryzyka zwiększa szansę zainicjowania na poziomie molekularnym mechanizmu kancerogenezy, prowadzącego do niekontrolowanych podziałów komórkowych, zaburzeń homeostazy na poziomie tkankowym i zmiany fenotypu nowo utworzonej tkanki nowotworowej. Klasyczna koncepcja kancerogenezy zakłada, że jest to proces o charakterze progresywnym, trwający od kilkunastu dni do kilkudziesięciu lat. Teoria ta wyróżnia występowanie trzech podstawowych etapów rozwoju nowotworów: inicjacji, promocji i progresji. Komórki nowotworowe podlegają ciągłej ewolucji, w wyniku której w początkowych etapach rozwoju obserwuje się pośrednie fenotypy tkanki nowotworowej, aż do wystąpienia fenotypu inwazyjnego, zdolnego do przerzutowania. Etap inicjacji charakteryzuje się wystąpieniem uszkodzeń DNA w komórkach zdrowych wskutek ich kontaktu z czynnikiem kancerogennym [39]. Wykazano, że narażenie na kancerogeny zaburza procesy naprawy DNA, a ponadto wywołuje stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny, immunosupresję oraz unieśmiertelnienie komórek. Do czynników kancerogennych zalicza się czynniki fizyczne (np. promieniowanie ultrafioletowe i promieniowanie X) i chemiczne (np. obecne w żywności nitrozoaminy, aflatoksyny i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne). Ponadto International Agency for Research on Cancer zalicza do kancerogenów również niektóre patogeny, m.in. bakterie *Helicobacter pylori*, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz wirus brodawczaka ludzkiego [13].

W przypadku, gdy systemy naprawcze DNA zawiodą, proliferacja komórek inicjatorowych skutkuje powstaniem pokoleń z mutacją. Dalsze narażenie na czynniki ryzyka (promotory) może skutkować etapem promocji, w którym następuje selektywny wzrost klonalny komórek inicjatorowych. W etapie tym dochodzi do modulacji ekspresji genów zaangażowanych we wzrost komórek i ich apoptozę [39]. Podczas gdy w etapach inicjacji i promocji w tkance nowotworowej obserwuje się przewagę komórek zdrowych, stopniowe nagromadzenie zmian epigenetycznych oraz wzrost hipoksji i kwasicy w środowisku powoduje adaptację komórek zmutowanych, skutkując fazą progresji. W fazie progresji następuje gwałtowny spadek liczby komórek zdrowych w wyniku postępującej nekrozy i apoptozy, z jednoczesnym intensywnym namnażaniem zmutowanych komórek o fenotypie pozwalającym na przeżywalność w zmienionym środowisku [37, 42]. Etap progresji jest nieodwracalny, a proliferacja tkanki nowotworowej jest niezależna od promotorów. W wyniku progresji w tkance nowotworowej kształtuje się fenotyp neoplastyczny (niezłośliwy) lub złośliwy. Progresja jest nieodwracalna, zmiany na tym etapie zachodzą na drodze mechanizmów genetycznych i epigenetycznych, a proliferacja tkanki nowotworowej jest niezależna od promotorów. Do cech nowotworów złośliwych zalicza się: ucieczkę od apoptozy, zwiększoną aktywność mitotyczną, niezależność od sygnałów wzrostowych, zwiększoną aktywność telomerazy, niewrażliwość na sygnały hamujące wzrost, niekontrolowaną proliferację,

zdolność do inwazji i przerzutowania, neoangiogenezę oraz zmiany genetyczne i metaboliczne [38].

W oparciu o badania obserwacyjne i modele matematyczne opracowane w ostatnich 60 latach, Vineis i wsp. (2010) wyróżnili pięć modeli kancerogenezy. Pierwszy model zakłada, że główną przyczyną kancerogenezy jest oddziaływanie czynników genotoksycznych i mutagennych. Rozwój tej koncepcji przyczynił się do rozwoju badań dotyczących interakcji kancerogenów z DNA, opracowania testu Ames oraz odkrycia onkogenów, czyli zmutowanych genów odpowiedzialnych za regulację podziałów komórkowych [43].

Kolejnym modelem jest model „niestabilności genomowej”. Model ten powstał w wyniku badania nowotworów dziedzicznych, które zaowocowały odkryciem istnienia genów supresorowych, hamujących proliferację komórek. Podstawowym założeniem teorii niestabilności genetycznej jest twierdzenie, iż zmiany w genach zaangażowane w utrzymanie stabilności chromosomów i funkcjonowanie mechanizmów naprawczych DNA prowadzą do kaskady zakłóceń skutkujących wzrostem częstości mutacji komórkowych [16].

W toku postępującej wiedzy naukowej powstały kolejne modele, które odzwierciedlają obecne spojrzenie na rozwój i sposób leczenia nowotworów. Model trzeci („niegenotoksyczny”) zwraca szczególną uwagę na kluczowe modulatory ryzyka zachorowania na nowotwory (dieta, otyłość, hormony, insulinooporność), które nie wpływają bezpośrednio na zmiany strukturalne w DNA, lecz wywołują zmiany funkcjonalne w komórkach, w tym poprzez mechanizmy epigenetyczne. W kontekście tego modelu istotną rolę w prewencji nowotworów odgrywa zmiana stylu życia, w tym dostarczanie wraz z żywnością składników bioaktywnych o działaniu przeciwnowotworowym [1]. Ostatnie dwa modele zwracają szczególną uwagę na klonalną ekspansję komórek nowotworowych (model „Darwinowski”), heterogeniczność komórek tworzących nowotwór oraz zmiany w jego mikrośrodoisku, mechanizmy utrzymywania morfostazy we w pełni rozwiniętej tkance nowotworowej oraz możliwość istnienia nowotworowych komórek macierzystych, odpornych na konwencjonalną terapię (model „organizacji tkankowej”) [11, 30].

Rola otyłości w patogenezie nowotworów

W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na rolę otyłości jako czynnika ryzyka nowotworów. Analiza retrospektywna >1000 badań epidemiologicznych wykazała, że nadmierna ilość tkanki tłuszczowej koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia 13 spośród 24 analizowanych typów nowotworów w populacji osób dorosłych [22]. W warunkach homeostazy (u osób z prawidłową masą ciała), mikrośrodoisko tkanki tłuszczowej jest prawidłowo unaczynione i bogate w cytokiny przeciwzapalne (takie jak interleukina 4, interleukina 10 i interleukina 13). Nadmiar dostarczanej ener-

gii prowadzi do hiperplazji i hipertrofii adipocytów, w wyniku których dochodzi do hipoksji i nieprawidłowego ich odżywienia z powodu niedostatecznego unaczynienia tkanki tłuszczowej. Proces ten skutkuje wystąpieniem stresu wewnątrzkomórkowego i/lub śmiercią adipocytów. W wyniku powstałych uszkodzeń uwalniają się alarminy, cząsteczki odpowiedzialne za uruchomienie nieswoistej odpowiedzi zapalnej w reakcji na zagrożenia. Uwolnienie alarmin prowadzi do rekrutacji komórek układu immunologicznego (komórki dendrytyczne, makrofagi i granulocyty) i uruchomienia odpowiedzi immunologicznej o charakterze prozapalnym. Konsekwencją odpowiedzi prozapalnej jest nagromadzenie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów [TNF], interferon gamma [IFN γ], interleukina 1 beta [IL-1 β] i interleukina 6 [IL-6]. Makrofagi gromadzą się wokół martwych adipocytów, tworząc tzw. crown-like structures [CLS]. Struktury te produkują duże ilości cytokin prozapalnych oraz wywołują desmoplazję (wzrost tkanki włóknistej), wchodzącą w interakcję z komórkami nowotworowymi. Dodatkowo, zmiany mikrośrodowiska tkanki tłuszczowej sprzyjają remodelingowi macierzy zewnątrzkomórkowej oraz dysfunkcjonalnej angiogenezie, promując etap progresji tkanki nowotworowej [32].

Wpływ sposobu żywienia na ryzyko zachorowania na nowotwory

Rosnąca liczba dowodów naukowych sugeruje, że sposób żywienia pełni istotną rolę w prewencji i leczeniu wielu chorób przewlekłych. Wpływ żywności na stan zdrowia można rozważać na trzech poziomach:

- wpływ pojedynczych składników pokarmowych,
- wpływ poszczególnych grup produktów,
- wpływ określonego sposobu odżywiania [wzór żywieniowy].

Ze względu na złożoność składu chemicznego matrycy, jaką stanowi żywność, w ostatnich latach szczególną uwagę przywiązuje się do badania wzorów żywieniowych. Analiza wzorów żywieniowych pozwala na ilościowe i jakościowe określenie składu diety określonych populacji i jego wpływu na stan zdrowia [6].

Najczęściej definiowanymi wzorami żywienia są: „prozdrowotny” wzór żywienia („healthy”; „prudent”), oparty na wysokim spożyciu produktów o prozdrowotnych właściwościach (warzywa, owoce, rośliny strączkowe, orzechy, niskotłuszczowy nabiał, produkty pełnoziarniste) oraz „niezdrowy” wzór żywienia („unhealthy”; „Western”), charakteryzujący się wysokim spożyciem produktów wysokoprzetworzonych, bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe, sól, izomery trans, alkohol czy węglowodany oczyszczone [3].

Żywność pochodzenia roślinnego stanowi istotne źródło składników bioaktywnych o działaniu przeciwnowotworowym [20]. Metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała związek pomiędzy wzorem żywienia opartym na wysokim spożyciu produktów pochodzenia zwierzęcego a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu

w porównaniu do wzoru żywienia opartego o produkty pochodzenia roślinnego [RR = 1.64, 95% CI: 1.02, 2.63]. Ponadto zaobserwowano obniżenie ryzyka wystąpienia nowotworu w przypadku stosowania diety opartej o produkty roślinne w porównaniu z dietą mieszaną [RR = 0.88, 95% CI: 0.82, 0.95] [3]. Metaanalizy sugerują ochronną rolę diety wegetariańskiej w stosunku do śmiertelności z powodu nowotworów i ryzyka ich wystąpienia w porównaniu z dietą mieszaną [31]. Godos i wsp. (2017) wykazali, że stosowanie diety semiwegetariańskiej i pescowegetariańskiej obniża ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego odpowiednio o 14 i 33% w porównaniu z dietą mieszaną [15]. Inna metaanaliza wykazała, że dieta wegetariańska obniża ryzyko wystąpienia nowotworów o 8 %, a dieta wegańska o 15 % w porównaniu z dietą mieszaną [9].

Jednym ze wzorów żywienia o wysokiej popularności i dobrze udowodnionym korzystnym wpływie na zdrowie jest dieta śródziemnomorska. Przegląd metaanaliz z 2017 roku wykazał, że wysoka adherencja do diety śródziemnomorskiej wiąże się zarówno z niższą śmiertelnością z powodu nowotworów, jak i z niższym ryzykiem wystąpienia wielu typów nowotworów (m.in. jelita grubego, piersi, żołądka, trzustki, wątroby, przetyku, jajników) w porównaniu z niską adherencją do tego wzoru żywienia [10]. Z kolei metaanaliza przeprowadzona przez Morze i wsp. [29] wykazała, że ściśle stosowanie się do zaleceń diety śródziemnomorskiej obniża śmiertelność z powodu nowotworów o 13% oraz ryzyko wystąpienia nowotworów wątroby (o 36%), piersi (o 6%), żołądka (o 30%), głowy i szyi (o 54%), układu oddechowego (o 16%) i woreczka żółciowego (o 13%) [29].

Wykazano, że wysoka adherencja do „prozdrowotnego” wzoru żywienia wiąże się z obniżeniem ryzyka zachorowania na nowotwory piersi, jelita grubego i płuc, podczas gdy „niezdrowy” wzór żywienia powiązany jest ze zwiększoną zapadalnością na raka jelita grubego [37].

Wpływ wzorów żywienia na ryzyko wystąpienia nowotworów związany jest ze zwiększonym lub zmniejszonym spożyciem poszczególnych grup produktów spożywczych oraz synergistycznym oddziaływaniem zawartych w nich składników [37]. Badania sugerują, że wysokie spożycie oliwy z oliwek, warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych, nabiału (za wyjątkiem mleka pełnotłustego), orzechów oraz kawy obniża ryzyko wystąpienia wielu typów nowotworów, podczas gdy wysokie spożycie alkoholu, mleka pełnotłustego oraz czerwonego mięsa i jego przetworów zwiększa to ryzyko (Tabela 1) [2, 4, 5, 7, 12, 17, 19, 24, 25, 26, 28, 33, 34, 36, 41].

Spośród licznych związków bioaktywnych o działaniu przeciwnowotworowym na szczególną uwagę zasługują: resweratrol, galusan epigallokatechiny, kurkumina, kwercetyna, kwas elagowy i antocyjany. Podczas gdy większość komórek obecnych w tkance nowotworowej można zniszczyć przy pomocy konwencjonalnego leczenia,

Tabela 1. Wpływ spożycia produktów spożywczych na ryzyko zachorowania na nowotwór - wyniki metaanaliz.
 Table 1. The impact of food consumption on cancer risk - results of meta-analyses.

Autor, rok publikacji [numer referencji] Author, year of publication [reference number]	Rodzaj produktu spożywczego Type of product	Rodzaj porównania Type of comparison	Rodzaj nowotworu Type of cancer	Ryzyko względne i przedział ufności Relative risk and confidence interval
Markellos i wsp., 2022 [26]	oliwa z oliwek olive oil	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	nowotwory ogółem cancers overall przewodu pokarmowego digestive tract piersi / breast układu moczowego urinary tract	0.69 (95%CI: 0.62–0.77) 0.77 (95%CI: 0.66–0.89) 0.67 (95%CI: 0.52–0.86) 0.46 (95%CI: 0.29–0.72)
Guo i wsp., 2019 [17]	Warzywa vegetables	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	wątroby liver	0.61 (95%CI: 0.50-0.75)
Vieira i wsp., 2016 [41]	warzywa i owoce/ fruit and vegetables warzywa / vegetables owoce / fruit	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	płuc / lung	0.86 (95% CI: 0.78-0.94)
Li i wsp., 2015 [24]	warzywa krzyżowe cruciferous vegetables	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	płuc / lung płuc / lung trzustki pancreas	0.92 (95% CI: 0.87-0.97) 0.82 (95% CI: 0.76-0.89) 0.78 (95% CI: 0.64-0.91)
Hu i wsp., 2015 [19]	warzywa krzyżowe cruciferous vegetables	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	jajników ovary	0.89 (95% CI: 0.81-0.99)
Schwingshackl i wsp., 2018 [34]	pełnoziarniste wholegrain warzywa vegetables owoce fruit jajka	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	jelita grubego colorectal jelita grubego colorectal jelita grubego colorectal jelita grubego colorectal	0.88 (95% CI: 0.83-0.94) 0.96 (95% CI: 0.92-1.00) 0.93 (95% CI: 0.88-0.98) 1.35 (95% CI: 1.11-1.66)

	eggs nabiał dairy products czerwone mięso red meat przetworzone mięso processed meat			colorectal jelita grubego colorectal jelita grubego colorectal jelita grubego colorectal	0.83 (95% CI: 0.76-0.89) 1.12 (95% CI: 1.06-1.18) 1.14 (95% CI: 1.06-1.21)
Bermejo i wsp., 2019 [4]	mleko milk mleko milk nabiał dairy products fermentowane produkty mleczne fermented milk products mleko pełnotłuste whole milk fermentowane produkty mleczne fermented milk products	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake średnie vs niskie spożycie medium vs low intake średnie vs niskie spożycie medium vs low intake średnie vs niskie spożycie medium vs low intake wysokie vs niskie spożycie medium vs low intake wysokie vs niskie spożycie medium vs low intake		pęcherza moczowego bladder pęcherza moczowego bladder pęcherza moczowego bladder pęcherza moczowego bladder pęcherza moczowego bladder pęcherza moczowego bladder nowotwory ogółem cancers overall przewodu pokarmowego digestive tract	0.89 (95% CI: 0.81-0.98) 0.90 (95% CI: 0.82-0.98) 0.90 (95% CI: 0.81-0.98) 0.87 (95% CI: 0.79-0.96) 1.21 (95% CI: 1.04-1.38) 0.78 (95% CI: 0.61-0.94)
Long i wsp., 2020 [25]	Orzechy / nuts	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake		nowotwory ogółem cancers overall przewodu pokarmowego digestive tract	0.90 (95% CI: 0.85-0.95) 0.83 (95% CI: 0.77-0.89)
Micek i wsp., 2019 [28]	kawa / coffee	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake		jelita grubego / colorectal okreźnicy / colon	1.01 (95% CI: 0.91-1.11) 1.01 (95% CI: 0.88-1.17)
Li i wsp., 2019 [24]	kawa / coffee	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake		trzustki / pancreas	1.08 (95% CI: 0.94-1.25)
Chen i wsp., 2021 [7]	kawa / coffee	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake		prostaty / prostate	0.91 (95% CI: 0.84-0.98)
Song i wsp., 2019 [36]	kawa / coffee kawa i herbata / coffee and tea	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake		mózgu / brain mózgu / brain	0.79 (95% CI: 0.58-0.98) 0.68 (95% CI: 0.48-0.97)
Salari-Moghaddam i wsp., 2019 [33]	kawa / coffee	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake		jajników / ovary	1.08 (95% CI: 0.89-1.33)

Bhurbal i wsp., 2020 [5]	kawa / coffee	pijący vs niepijący drinkers vs non-drinkers	wątroby / liver	0.69 (95% CI: 0.56-0.85)
Bagnardi i wsp., 2015 [2]	alkohol / alcohol	high intake vs no/occasional intake	jamy ustnej i gardła oropharyngeal przetyku / esophageal piersi / breast jelita grubego / colorectal krtani / larynx wątroby / liver żołądka / stomach trzustki / pancreas płuca / lung woreczka żółciowego gallbladder prostaty / prostate	5.13 (95% CI: 4.31-6.10) 4.95 (95% CI: 3.86-6.34) 1.61 (95% CI: 1.33-1.94) 1.44 (95% CI: 1.25-1.65) 2.65 (95% CI: 2.19-3.19) 2.07 (95% CI: 1.66-2.58) 1.21 (95% CI: 1.07-1.36) 1.19 (95% CI: 1.11-1.28) 1.15 (95% CI: 1.02-1.30) 2.64 (95% CI: 1.62-4.30) 1.09 (95% CI: 0.98-1.21)
Farvid i wsp., 2021 [12]	mięso czerwone / red meat	wysokie vs niskie spożycie high vs low intake	piersi / breast endometrium endometrium jelita grubego / colorectal okreźnicy / colon odbytu / anal płuca / lung rak wątrobokomórkowy hepatocellular	1.09 (95% CI: 1.03-1.15) 1.25 (95% CI: 1.01-1.56) 1.10 (95% CI: 1.03-1.17) 1.17 (95% CI: 1.09-1.25) 1.22 (95% CI: 1.01-1.46) 1.26 (95% CI: 1.09-1.44) 1.22 (95% CI: 1.01-1.46)

Objaśnienia / Explanatory notes :

CI - przedział ufności / CI - confidence interval

niewielka subpopulacja tzw. macierzystych komórek nowotworowych wykazuje oporność na radioterapię i chemioterapię. Komórki te posiadają wyższą przeżywalność oraz zwiększoną zdolność do proliferacji i różnicowania w porównaniu z innymi typami komórek obecnych w nowotworach. Uważa się, że komórki te mogą odpowiadać za nawroty chorób nowotworowych. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem wyżej wymienionych związków w prewencji i wspomaganiu leczenia nowotworów [41]. Dotychczasowe próby kliniczne wykazały korzystne działanie sulforafanu, resweratrolu, kurkuminy, kwercetyny, kamferolu i gingerolu w prewencji oraz leczeniu nowotworów. Związki te wykazują zarówno bezpośredni hamujący wpływ na ścieżki metaboliczne sprzyjające rozwojowi raka, jak i pośredni wpływ prewencyjny poprzez działanie przeciwutleniające i immunomodulujące. Zaobserwowano, że związki fenolowe oddziałują na wszystkie etapy kancerogenezy m.in. poprzez takie mechanizmy, jak inhibicja enzymów wątrobowych aktywujących kancerogeny, inhibicja proliferacji komórek rakowych czy indukcja apoptozy [14].

W 2018 roku ukazał się obszerny raport „Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective” opracowany przez American Cancer Research Fund i American Institute of Cancer Research. Raport zwraca uwagę na istotny wpływ spożycia alkoholu na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów jamy ustnej, żołądka, wątroby, jelita grubego i piersi. Ponadto w raporcie wykazano silny związek pomiędzy nadmiernym spożyciem mięsa a występowaniem raka jelita grubego oraz silną zależność pomiędzy nadmierną masą ciała (nadwagą i otyłością) a występowaniem nowotworów piersi, żołądka, jamy ustnej, przełyku, trzustki, woreczka żółciowego, wątroby, jelita grubego, jajników, endometrium, prostaty i nerek. Z kolei według raportu wysokie spożycie produktów pełnoziarnistych, nabiału i produktów bogatych w błonnik prawdopodobnie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów jelita grubego, a wysokie spożycie kawy obniża ryzyko zachorowania na raka wątroby. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, w raporcie sformułowano następujące rekomendacje:

- utrzymywanie prawidłowej masy ciała (BMI 18.5 ÷ 24.99),
- zwiększenie aktywności fizycznej (co najmniej 150 min tygodniowo aktywności o średniej intensywności),
- spożywanie diety bogatej w produkty pełnoziarniste, warzywa, owoce i nasiona, w tym nasiona roślin strączkowych,
- ograniczenie spożycia żywności typu „fast food” i żywności przetworzonej o dużej zawartości tłuszczu, skrobi i cukrów prostych,
- ograniczenie spożycia czerwonego i przetworzonego mięsa,
- ograniczenie spożycia napojów słodzonych,
- ograniczenie spożycia alkoholu,
- nieużywanie suplementów w celu prewencji nowotworów [45].

Aktywność przeciwnowotworowa polifenoli, karotenoidów i glukozyolanów została dobrze udokumentowana w licznych badaniach z wykorzystaniem modeli komórkowych. Wiele z tych związków wykazuje jednak niską biodostępność i wchłanianie z przewodu pokarmowego oraz szybki spadek stężenia w osoczu ze względu na efekt pierwszego przejścia (metabolizm wątrobowy). W związku z tym szczególne zainteresowanie wzbudzają nowoczesne systemy dostarczania składników z wykorzystaniem osiągnięć nanotechnologii. Do przykładów takich systemów należą nanocząstki polimerowe, liposomy czy nanoemulsje. Systemy te charakteryzuje zwiększona stabilność i biodostępność dostarczanych cząsteczek, dłuższe ich uwalnianie, ochrona przed degradacją związaną z oddziaływaniem płynów zawartych w przewodzie pokarmowym oraz ochrona przed tlenem, temperaturą, światłem czy wodą. Dotychczas jednak przeprowadzono niewiele prób klinicznych z wykorzystaniem tych metod i potrzeba dalszych badań w tym zakresie [41].

Podsumowanie

Podsumowując, kancerogeneza jest wieloetapowym i wieloczynnikowym procesem. Dowody naukowe sugerują, że sposób odżywiania jest kluczowym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów. Głównym źródłem składników bioaktywnych o działaniu przeciwnowotworowym są produkty pochodzenia roślinnego. Modyfikacja stylu życia poprzez zwiększenie podaży tych składników, zmniejszenie podaży żywności o działaniu kancerogennym, utrzymywanie prawidłowej masy ciała i dbanie o aktywność fizyczną, może w istotny sposób obniżyć ryzyko zachorowania na nowotwory. W związku z tym szczególną uwagę powinno zwracać się na edukację żywieniową i promowanie prawidłowych nawyków żywieniowych.

Literatura

- [1] An, C., Pipia, I., Ruiz, A. S., Argüelles, I., An, M., Wase, S., & Peng, G. (2022). The molecular link between obesity and genomic instability in cancer development. *Cancer Letters*, 216035.
- [2] Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., ... & La Vecchia, C. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 2015, 112(3), 580-593.
- [3] Bella, F., Godos, J., Ippolito, A., Di Prima, A., & Sciacca, S. Differences in the association between empirically derived dietary patterns and cancer: a meta-analysis. *Int. J. Food. Sci. Nutr.*, 2017 68(4), 402-410.
- [4] Bermejo, L. M., López-Plaza, B., Santurino, C., Cavero-Redondo, I., & Gómez-Candela, C.. Milk and dairy product consumption and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Adv. Nutr/ 2019 10(suppl_2)*, S224-S238.
- [5] Bhurwal, A., Rattan, P., Yoshitake, S., Pioppo, L., Reja, D., Dellatore, P., & Rustgi, V.. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2020, 29(3).

- [6] Cena, H., i Calder, P. C. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients*, 2020, 12(2), 334.
- [7] Chen, X., Zhao, Y., Tao, Z., & Wang, K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2021, 11(2), e038902.
- [8] Cianciosi, D., Varela-Lopez, A., Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparrini, M., Afrin, S., Reboredo-Rodriguez, P., Zhang, J., Quiles, J.L., Nabavi, S.F., Battino, M. & Giampieri, F. Targeting molecular pathways in cancer stem cells by natural bioactive compounds. *Pharmacol.*, 2018, 135, 150-165.
- [9] Dinu, M., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Sofi, F. (2017). Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 57(17), 3640-3649.
- [10] Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2018, 72(1), 30-43.
- [11] Eguchi, T., Sheta, M., Fujii, M., & Calderwood, S. K.. Cancer extracellular vesicles, tumoroid models, and tumor microenvironment. *Semin. Cancer Biol.*, 2022
- [12] Farvid, M. S., Sidahmed, E., Spence, N. D., Mante Angua, K., Rosner, B. A., & Barnett, J. B. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.*, 2021, 36, 937-951.
- [13] Fishbein, A., Hammock, B. D., Serhan, C. N., & Panigrahy, Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation?. *Pharmacol.*, 2021, 218, 107670.
- [14] Garcia-Oliveira, P., Otero, P., Pereira, A. G., Chamorro, F., Carpena, M., Echave, J., Fraga-Corral, M., Simal-Gandara, J., & Prieto, M. A. Status and challenges of plant-anticancer compounds in cancer treatment. *Pharmaceuticals*, 2018, 14(2), 157.
- [15] Godos, J., Bella, F., Sciacca, S., Galvano, F., & Grosso, G. Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies. *J. Hum. Nutr. Diet.*, 2017,30(3), 349-359.
- [16] Guo, S., Zhu, X., Huang, Z., Wei, C., Yu, J., Zhang, L., ... & Li, . Genomic instability drives tumorigenesis and metastasis and its implications for cancer therapy. *Biomed.*, 2023, 157, 114036.
- [17] Guo, X. F., Shao, X. F., Li, J. M., Li, S., Li, K. L., & Li, D. Fruit and vegetable intake and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Food Funct.*, 2019, 10(8), 4478-4485.
- [18] Helfinger, V., & Schröder, K. Redox control in cancer development and progression. *Mol. Aspects Med.*, 2018, 63, 88-98.
- [19] Hu, J., Hu, Y., Hu, Y., & Zheng, S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2015, 24(1), 101-109.
- [20] Hussain, S. S., Kumar, A. P., & Ghosh, R.. Food-based natural products for cancer management: Is the whole greater than the sum of the parts?. *Semin. Cancer Biol.* 2016, 40, 233-246.
- [21] Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Mastoraki, A., Garmpis, N., ... & Fasoulakis, Z. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. *Anticancer Res.*, 2020 40(11), 6009-6015.
- [22] Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K.. Body fatness and cancer — viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med*, 2016, 375, 794–798.
- [23] Li, L. Y., Luo, Y., Lu, M. D., Xu, X. W., Lin, H. D., & Zheng, Z. Q. Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.*, 2015, 13, 1-8.
- [24] Li, T. D., Yang, H. W., Wang, P., Song, C. H., Wang, K. J., Dai, L. P., ... & Ye, H. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int. J. Food. Sci. Nutr.*, 2019, 70(5), 519-529.

- [25] Long, J., Ji, Z., Yuan, P., Long, T., Liu, K., Li, J., & Cheng, L. Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Epidemiol*, 2020, 29(3), 565-573.
- [26] Markellos, C., Ourailidou, M. E., Gavriatopoulou, M., Halvatsiotis, P., Sergentanis, T. N., & Psaltopoulou, T. Olive oil intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2022, 17(1), e0261649.
- [27] Mattiuzzi, C., & Lippi, G. Current cancer epidemiology. *J. Epidemiol. Glob. Health*, 2019, 9(4), 217.
- [28] Micek, A., Gniadek, A., Kawalec, P., & Brzostek, T.. Coffee consumption and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis on prospective cohort studies. *Int. J. Food Sc. Nutr.*, 2019, 70(8), 986-1006.
- [29] Morze, J., Danielewicz, A., Przybyłowicz, K., Zeng, H., Hoffmann, G., & Schwingshackl, L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur. J. Nutr.*, 2021, 60, 1561-1586.
- [30] Ohta, Y., Fujii, M., Takahashi, S., Takano, A., Nanki, K., Matano, M., ... & Sato, T. Cell-matrix interface regulates dormancy in human colon cancer stem cells. *Nature*, 2022, 608(7924), 784-794.
- [31] Oussalah, A., Levy, J., Berthezène, C., Alpers, D. H., & Guéant, J. L. Health outcomes associated with vegetarian diets: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clin. Nutr.*, 2020, 39(11), 3283-3307.
- [32] Quail, D. F., & Dannenberg, A. J. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat. Rev. Endocrinol*, 2019, 15(3), 139-154.
- [33] Salari-Moghaddam, A., Milajerdi, A., Surkan, P. J., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. \\\ Caffeine, Type of Coffee, and Risk of Ovarian Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J. Clin. End. Met.*, 2019, 104(11), 5349-5359.
- [34] Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Laure Preterre, A., Iqbal, K., ... & Schlesinger, S. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int. J. Canc.*, 2018, , 142(9), 1748-1758.
- [35] Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A.). *Cancer statistics, 2023. CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2023, 73(1), 17-48.
- [36] Song, Y., Wang, Z., Jin, Y., & Guo, J.. Association between tea and coffee consumption and brain cancer risk: an updated meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.*, (2019), 17(1), 1-9.
- [37] Steck, S. E., Murphy, E. A. Dietary patterns and cancer risk. *Nat. Rev. Cancer*, 2020, 20(2), 125-138.
- [38] Takeshima, H., Ushijima, T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precis. .*, 2019, 3(1), 1-8.
- [39] Tanaka, T., Shimizu, M., Kochi, T., Moriwaki, H. Chemical-induced carcinogenesis. *J. Exp. Clin. Med.*, 2013, 5(6), 203-209.
- [40] Vieira, A. R., Abar, L., Vingeliene, S., Chan, D. S. M., Aune, D., Navarro-Rosenblatt, D., ... & Norat, T. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 201627(1), 81-96.
- [41] Vieira, I. R. S., & Conte-Junior, C. A. Nano-delivery systems for food bioactive compounds in cancer: Prevention, therapy, and clinical applications *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2022, 1-26.
- [42] Vincent, T. L., Gatenby, R. A. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int. J. Oncol.*, 2008, 32(4), 729-737.
- [43] Vineis, P., Schatzkin, A., & Potter, J. D. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*, 2010, 31(10), 1703-1709.
- [44] Wong, R. S.. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2011, 30(1), 1-14..

- [45] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018.
- [46] Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., & Hannun, Y. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nat. Commun.*, 2018, 9(1), 1-12.

THE ROLE OF NUTRITION AND BIOACTIVE SUBSTANCES OF PLANT ORIGIN IN THE PREVENTION OF CANCER DISEASES

S u m m a r y

Background. Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide. Carcinogenesis is a multi-stage and complex process that may be partially reversible. In the process of carcinogenesis, numerous metabolic pathways associated with normal cell growth and division are disturbed. An important role in the prevention of cancer is played by a lifestyle characterized by maintaining a healthy weight, an appropriate level of physical activity and increased consumption of food with anti-cancer properties.

Results and conclusion. The paper presents the latest literature reports on the pathogenesis of cancer and the impact of diet on the risk of its occurrence. In addition, known models of carcinogenesis and their impact on the development of knowledge in the field of oncology are discussed. Current recommendations on nutrition in cancer prevention, developed by the American Cancer Research Fund, are also presented. The aim of this paper is also to present the role of selected bioactive components of plant origin in cancer prevention. The paper presents basic information on carcinogenesis and the dietary anticancer mechanisms. Individual groups of bioactive compounds showing anticancer activity are discussed: dietary fiber, phenolic compounds, flavonoid phytoestrogens (classified as phenolic compounds) and non-flavonoid compounds, betalains, glucosinolates, phytates and carotenoids. An attempt was made to systematize knowledge on the anticancer properties of these compounds. By altering the diet, the supply of plant-derived bioactive components should be increased, which, through various mechanisms, have the ability to inhibit various phases of tumor formation and reduce the supply of potential carcinogens.

Key words: cancer, prevention, carcinogenesis, bioactive components, nutrition patterns, obesity ☒