

Żywność w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy

Nutrition in cancer prevention. Part I. Plant polyphenols, carotenoids, dietary fiber

JUSTYNA ZALEGA^{1/}, DOROTA SZOSTAK-WĘGIEREK^{2/}

^{1/} Studenckie Koło Naukowe Higieny i Profilaktyki, Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

^{2/} Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, IMS, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Polifenole roślinne stanowią jedną z najbardziej rozpowszechnionych grup składników pokarmowych zaliczanych do fitozwiązków. Wzbudzają coraz większe zainteresowanie z uwagi na ich potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Z punktu widzenia chemioprewencji schorzeń nowotworowych istotne znaczenie wśród związków polifenolowych pełnią glukozynolany, będące prekursorami biologicznie aktywnych izotiocyanianów (np. sulforafanu) oraz indoli (np. indolo-3-karbinolu). Ponadto zwraca się uwagę na protekcyjne właściwości antocyjanów oraz fitoestrogenów, w tym izoflawonów, lignanów czy resweratrolu. Spośród wszystkich znanych karotenoidów liczne prozdrowotne właściwości wykazuje likopen, dzięki czemu jest zaliczany do grupy związków o potencjalnym zastosowaniu w profilaktyce wielu chorób przewlekłych, w tym schorzeń nowotworowych. Z kolei prozdrowotne właściwości diety bogatej w błonnik pokarmowy dowiedziono nie tylko w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, ale także w przypadku niektórych schorzeń nowotworowych. Rozpatrywane są różne mechanizmy tłumaczące przeciwnowotworowe właściwości polifenoli roślinnych, karotenoidów oraz błonnika pokarmowego. Ochronny mechanizm działania tych składników pokarmowych na organizm polega przede wszystkim na ich właściwościach antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych, antyangiogennych, inicjacji apoptozy, indukcji różnicowania komórek, modulacji aktywności enzymów I i II fazy detoksykacji, interakcji z czynnikami wzrostu i hormonami płciowymi oraz hamowaniu proliferacji komórek zmienionych nowotworowo.

Słowa kluczowe: nowotwory, polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy

Plant polyphenols are one of the most widespread groups of nutrients classified as phytochemicals. They arouse an increasing interest because of their potential anticancer activity. Glucosinolates are one of the important groups of polyphenols that play a role in the cancer chemoprevention. They are precursors of biologically active isothiocyanates (e.g. sulforaphane) and indoles (e.g. indole-3-carbinol). In addition, the protective properties of anthocyanins and phytoestrogens, including isoflavones, lignans and resveratrol are emphasized. Among carotenoids, lycopene has numerous health-promoting properties and is a compound with the potential use in prevention of many chronic diseases, including cancers. Health-promoting properties of a diet rich in dietary fiber have been proven not only in the prevention of cardiovascular diseases, but also in some cancers. There are considered various mechanisms explaining the anticancer activity of plant polyphenols, carotenoids and dietary fiber. The protective effect of these nutrients in the human body primarily depends on their antioxidant, anti-inflammatory and antiangiogenic properties, initiation of apoptosis, induction of cell differentiation, modulation of enzyme I and phase II detoxification, interaction with growth factors and sex hormones and inhibition of proliferation of malignant cells.

Key words: cancer, plant polyphenols, carotenoids, dietary fiber

© Probl Hig Epidemiol 2013, 94(1): 41-49

www.phie.pl

Nadesłano: 10.12.2012

Zakwalifikowano do druku: 12.03.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Dorota Szostak-Węgierek

Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, IMS

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Oczerki 3, 02-007 Warszawa

tel. 22 6215197, fax 22 6215256, dorota.szostak-wegierek@wum.edu.pl

Wykaz skrótów

AICR – Amerykański Instytut Badań nad Rakiem, EPIC – *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, HDAC – deacetylaza histonowa, HPFS – *Health Professionals Follow-up Study*, IGF-1 – insulinoподобny czynnik wzrostu 1, IGF-1R – receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, IS – iloraz szans, PU – przedział ufności, RW – ryzyko względne, WCRF – Światowa Fundacja Badań nad Rakiem

W Polsce notuje się coraz większe zagrożenie chorobami nowotworowymi, które z uwagi na zwiększającą się liczbę zachorowań i zgonów z ich powodu stanowią jeden z najważniejszych problemów zdrowia publicznego [1]. Należy przy tym podkreślić, że decydujące znaczenie w walce z nowotworami mają działania mające na celu zapobieganie wystąpieniu schorzeń nowotworowych, czyli profilaktyka pierwotna [2]. Z tego powodu coraz więcej uwagi poświęca

się więc chemioprewencji nowotworów, czyli strategii opierającej się na zastosowaniu substancji bioaktywnych, naturalnie występujących w żywności bądź nietoksycznych środków farmakologicznych w celu zahamowania lub spowalniania procesu kancerogenezy, a nawet jego odwrócenia [3]. Cennym narzędziem chemioprewencji mogą być więc biologicznie aktywne składniki żywności, między innymi związki fitochemiczne (polifenole roślinne, karotenoidy), błonnik pokarmowy, składniki mineralne (wapń, selen), witaminy (witamina C, E, D, foliany), wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 oraz probiotyki i prebiotyki. W tej części pracy omówiono przeciwnowotworowe działanie polifenoli roślinnych, karotenoidów i błonnika pokarmowego. W kolejnych częściach opisane zostanie działanie innych składników odżywczych o właściwościach przeciwrakowych, a także ochronne działanie różnych modeli żywienia.

Polifenole roślinne

Związki polifenolowe stanowią jedną z największych i najbardziej rozpowszechnionych grup zaliczanych do fitozwiązków. Występują one w owocach, warzywach oraz innych roślinach, pełniąc funkcję ochronną przed promieniowaniem ultrafioletowym czy wolnymi rodnikami tlenowymi. Opracowania naukowe podają, że istnieje ponad 8000 różnych polifenoli roślinnych, które można podzielić pod względem budowy chemicznej następująco:

1. Związki fenolowe

- a. kwasy fenolowe (pochodne kwasu cynamonowego i benzoosowego np. kwas kawowy, elagowy, p-kumarowy, ferulowy, chlorogenowy, wanilinowy, galusowy)
- b. flawonoidy
 - flawony (luteolina, apigenina)
 - flawanony (naringenina, hesperydina, eryodactyol)
 - flawonole (kempferol, kwercetyna, mircetyna, isorhamnetin)
 - flawanole (katechina, epikatechina, epigalokatechina, galusan-3-epikatechiny, galusan-3-epigalokatechiny, proantocyjanidyny)
 - izoflawony (genisteina, daidzeina)
 - antocyjany (cyjanidyna, delphinidyna, malwidyna, pelargonidyna, peonidyna, petunidyna)

2. Terpenoidy (np. saponiny, monoterpény)

3. Związki azotowe (np. glukozynolany) [4, 5].

Źródła wybranych związków polifenolowych przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Źródła wybranych związków polifenolowych [5]
Table I. Sources of selected polyphenols [5]

Związki polifenolowe	Przykłady	Występowanie
Kwasy fenolowe		
Kwasy fenolowe	Kwas kawowy	Kawa, białe winogrona, oliwki, kapusta
	Kwas chlorogenowy	Jabłka, wiśnie, brzoskwinie, gruszki, pomidory
	Kwas ferulowy	Zboża, szparagi, pomidory
	Kwas elagowy	Jagody, jeżyny, maliny borówka czernica, orzechy włoskie
Flawonoidy		
Flawony	Luteolina	Seler, czerwona papryka, cytryny
	Apigenina	Seler, pietruszka
Flawanony	Hesperydina	Pomarańcze
	Naringenina	Grejfruty
Flawonole	Kwercetyna	Cebula, brokuły, sałata, jabłka, ciemne winogrona, herbata
	Kempferol	Grejfrut, brokuły, czarna herbata
Flawanole	Katechina	Herbata, jabłka, jeżyny, winogrona, czerwone wino, gorzka czekolada
	Epikatechina	
	Epigalokatechina	
	Proantocyjanidyny	
Izoflawony	Genisteina	Soja i jej przetwory, inne nasiona roślin strączkowych (groch, fasola, soczewica)
	Daidzeina	
Antocyjany	Cyjanidyna	Czarna porzeczka, maliny, wiśnie, truskawki, owoce bzu czarnego, jeżyny
	Delphinidyna	Aronia, borówka czernica
Terpenoidy		
Terpenoidy	Terpeny	Koper włoski, szalwia, melisa, kolendra
	Saponiny	Soja i jej przetwory, warzywa strączkowe, szpinak, marchew, buraki
Związki azotowe		
Związki azotowe	Glukozynolany	Warzywa z rodziny krzyżowych (kapusta, brukselka, kalafior, brokuły), rzodkiewka, rzodkiew, rzepa, rzeżucha, jarmuż, rukola, gorczyca, chrzan

Glukozynolany

Glukozynolany zaliczane do roślinnych siarkowych glikozydów, w następstwie degradacji enzymatycznej (z udziałem enzymu mirozynazy), termicznej lub pod wpływem mikroflory jelitowej są prekursorami biologicznie aktywnych izotiocyanianów oraz indoli, o właściwościach przeciwrakotwórczych [6]. Cennym źródłem pokarmowym tej grupy fitozwiązków są warzywa z rodziny krzyżowych (kapusta, brokuły, kalafior, brukselka). Z punktu widzenia chemioprewencji chorób nowotworowych istotne znaczenie wśród izotiocyanianów pełni sulforafan i izotiocyanian fenyloetylu, z kolei wśród indoli – indolo-3-karbinol oraz jego produkt kondensacji diindolilometan.

Rozpatrywane są różne mechanizmy tłumaczące przeciwnowotworowe właściwości glukozynolanów. Ochronny mechanizm oddziaływania tych fitoskładników na organizm polega przede wszystkim na modulacji aktywności enzymów I i II fazy detoksykacji. Dzięki temu glukozynolany pełnią istotną funkcję w ochronie komórek przed uszkodzeniami cząsteczek

DNA, spowodowanymi czynnikami kancerogennymi i reaktywnymi formami tlenu, które z kolei mogą być przyczyną mutacji, prowadzących do rozwoju choroby nowotworowej. Dodatkowe mechanizmy chemioprewencyjne polegające na regulacji cyklu komórkowego (zatrzymanie cyklu komórkowego lub indukcja procesu apoptozy – wobec uszkodzenia DNA), umożliwiającą degradację komórek zmienionych nowotworowo już na etapie promocji i progresji nowotworu. Poza tym wspomniane glukozynolany wykazują działanie antyangiogenne, antyprzerzutowe, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne jak i przeciwwirusowe [7].

Sulforafan należący do izotiocyjanianów występuje naturalnie w warzywach z rodziny krzyżowych, przede wszystkim w brokułach, zawierających średnio 0,8-21,7 μ mol glukorafaniny (prekursor sulforafanu) w 1 gramie suchej masy. Wielokierunkowe działanie prewencyjne sulforafanu odnotowano na różnych etapach procesu kancerogenezy (inicjacji, promocji i progresji). Sulforafan wzbudza coraz większe zainteresowanie również ze względu na właściwość inhibicji deacetylazy histonowej (HDAC). Zwiększona aktywność tego enzymu w komórkach jest przyczyną rozregulowania mechanizmów odpowiedzialnych za kontrolę różnicowania, cyklu komórkowego i procesu apoptozy, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju wielu nowotworów, między innymi jelita grubego i gruczołu krokowego [3].

Indolo-3-karbinol to przedstawiciel związków indolowych o potencjalnym zastosowaniu w profilaktyce schorzeń nowotworowych. W odróżnieniu do izotiocyjanianów o oddziaływaniu różnicującym w przypadku enzymów I i II fazy detoksykacji ksenobiotyków, indolo-3-karbinol i jego pochodne modulują równocześnie enzymy I i II fazy. Ponadto związek ten jako jeden z przedstawicieli glukozynolanów zapobiega powstawaniu nowotworów poprzez wpływ na różnorodne elementy homeostazy komórkowej. Ochronne właściwości indolo-3-karbinolu mogą również wynikać z jego działania antyestrogenowego, przez co zmniejsza ryzyko nowotworów hormonozależnych, w tym raka piersi czy szyjki macicy [7]. Dane literaturowe wskazują, że indolo-3-karbinol hamuje wzrost różnych komórek nowotworowych, w tym komórek nowotworu jelita grubego poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego czy też indukcję apoptozy [8]. Badania Hsu i wsp. [9] wskazują na działanie antagonistyczne indolo-3-karbinolu w stosunku do receptorów androgenowych, stwierdzono bowiem zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych prostaty, poprzez inhibicję receptorów androgenowych pod wpływem tego fitozwiązku.

Fitoestrogeny

Fitoestrogeny to związki roślinne, wśród których wyróżniono kilka klas (tab. II). Z uwagi na niską ak-

tywność estrogenową do tej grupy fitozwiązków zalicza się także kumaryny, triterpenoidy, dihydroksychalcony oraz flawonole (kwercetyna, kempferol) [10].

Tabela II. Występowanie wybranych fitoestrogenów w żywności [10]
Table II. Occurrence of selected phytoestrogens in food [10]

Fitoestrogeny	Przykłady	Występowanie
Izoflawony	Genisteina Daidzeina	Soja i jej przetwory, inne nasiona roślin strączkowych (groch, fasola, soczewica, bób)
Lignany	Sekoizolarycyrezinol Larycyrezinol Pinorezinoz Matairezinoz	Nasiona lnu, pełnoziarniste produkty zbożowe, orzechy, nasiona słonecznika, sezamu, oliwa, truskawki, szczypior, kawa, herbata
Stilbeny	Resweratrol	Czerwone wino, czerwone winogrona, owoce jagodowe (jagody, maliny, truskawki, jeżyny), owoce morwy, orzechy ziemne
Kumestany	Kumesterol	Kiełki soi, pędy lucerny, szpinak

Cechą charakterystyczną tych związków roślinnych jest podobieństwo pod względem struktury chemicznej do estrogenów i zarazem powinowactwo do receptorów estrogenowych. Należy podkreślić, że w porównaniu do 17 β -estradiolu posiadają one słabą aktywność estrogenową, mogą również powodować efekt antyestrogenowy w organizmie człowieka, co może być wykorzystane w profilaktyce oraz leczeniu chorób hormonozależnych, w tym niektórych nowotworów. Fitoestrogeny mogą jako selektywne modulatory receptorów estrogenowych odgrywać znaczącą rolę w chemioprewencji schorzeń nowotworowych, między innymi nowotworu piersi i prostaty [11].

Izoflawony

Najlepiej poznane izoflawony to genistyna oraz daidzina, metabolizowane z udziałem flory jelitowej odpowiednio do genisteiny oraz daidzeiny – equolu. Wydaje się, że większe działanie prewencyjne wykazuje genisteina. Ten związek pochodzenia roślinnego o bardzo szerokim spektrum działania biologicznego może być stosowany w profilaktyce chorób nowotworowych, zwłaszcza gruczołu piersiowego. Właściwości ochronne genisteiny wynikają z różnych, nie w pełni poznanych mechanizmów, polegających między innymi na oddziaływaniu antyestrogenowym, inhibicji kinaz tyrozynowych (istotna rola w proliferacji i transformacji komórek), hamowaniu działania topozomerazy II DNA. Bardzo istotne z punktu widzenia chemioprewencji wydaje się również zatrzymanie cyklu komórkowego, promocja apoptozy, hamowanie angiogenezy oraz działanie antyoksydacyjne poprzez zastosowanie izoflawonów [8, 12-14]. Izoflawony mogą również przynieść korzyści w prewencji nowotworów gruczołu sterczowego u mężczyzn. Travis i wsp. [15] w ramach badania EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) badali stężenia fitoestrogenów (izoflawonów: geni-

steiny, daidzeiny, equolu i lignanów: enterolaktonu, enterodiolu) w osoczu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowotworu prostaty. Wykazano, że wysokie stężenia genisteiny w osoczu mężczyzn ($7,00-567,70 \text{ ng ml}^{-1}$) były powiązane z niższym ryzykiem nowotworu prostaty (ryzyko względne RW: 0,74; 95% PU: 0,54-1,00; $p=0,03$). Doniesienia naukowe wskazują także na możliwość synergistycznego działania genisteiny i indolo-3-karbinolu. Zastosowanie obu związków równocześnie powodowało indukcję apoptozy oraz supresję żywotności nowotworowych komórek okrężnicy HT-29 [8].

Lignany

Lignany w ustroju pod wpływem mikroflory jelitowej zostają przekształcone do enterolaktonu oraz enterodiolu, wykazujących słabą aktywność estrogenową lub antyestrogenową, dzięki chemicznej strukturze podobnej do estradiolu [10]. W metaanalizie 23 badań obserwacyjnych wykazano, że wysokie spożycie lignanów roślinnych przez kobiety w okresie pomenopauzalnym wiązało się z 15% redukcją ryzyka nowotworu piersi (7 badań, iloraz szans IS: 0,85; 95% PU: 0,78-0,93; $p<0,001$). Zależności takiej nie odnotowano jednak u kobiet w okresie przed menopauzą, co może sugerować, że lignany wywołują fizjologiczny efekt w przypadku niskich poziomów estradiolu w organizmie [16]. Również duże prospektywne francuskie badanie wykonane u 58 049 kobiet w okresie pomenopauzalnym (nie zażywających suplementów izoflawonów sojowych) badało związek między ryzykiem nowotworu gruczołu sutkowego a spożyciem roślinnych lignanów. Wykazano, że w porównaniu do kobiet spożywających najmniejsze ilości tych polifenoli z dietą ($<878 \text{ } \mu\text{g/dzień}$), kobiety których dieta obfitowała w lignany ($>1395 \text{ } \mu\text{g/dzień}$) miały znacząco obniżone ryzyko rozwoju nowotworu gruczołu sutkowego (RW: 0,83; 95% PU: 0,71-0,96; $p=0,02$). Głównym źródłem lignanów w diecie osób biorących udział w badaniu były owoce i warzywa (65% lignanów ogółem, 35% i 30% odpowiednio z owoców i warzyw), następnie herbata (11%), produkty zbożowe pełnoziarniste (7%) i kawa (5%). Wyniki powyższego badania sugerują, że dieta bogata w produkty spożywcze, będące dobrym źródłem lignanów może być efektywna w profilaktyce nowotworów piersi [11]. Podobnych dowodów dostarczyło prospektywne kohortowe badanie w grupie 51 823 szwedzkich kobiet w okresie pomenopauzalnym (*The Swedish Mammography Cohort*). Odnotowano zmniejszenie o 17% ryzyka nowotworu piersi wśród kobiet spożywających $\geq 1036 \text{ } \mu\text{g/dzień}$ lignanów w porównaniu do kobiet spożywających $<712 \text{ } \mu\text{g/dzień}$ (RW: 0,83; 95% PU: 0,70-0,97; $p=0,042$) [17].

Siemię lniane wzbudza coraz większe zainteresowanie wśród naukowców, z uwagi na zawartość składników pokarmowych o działaniu przeciwnowotworowym, stanowi ono bowiem bogate źródło lignanów, błonnika pokarmowego jak i kwasów tłuszczowych omega 3. Demark-Wahnefried i wsp. [18] wykazali, że dodatek siemienia lnianego do diety pacjentów z rakiem prostaty wywarł hamujący efekt na proliferację komórek nowotworowych.

Resweratrol

Resweratrol jest przedstawicielem polifenoli roślinnych, występującym między innymi w czerwonych winogronach, czerwonym winie, owocach jagodowych (np. jagody, truskawki, maliny, jeżyny) i orzechach ziemnych. Świeża skórka winogron zawiera około $50-100 \text{ } \mu\text{g}$ resweratrolu/1 g suchej masy, w związku z czym duże stężenie tego fitoskładnika zawierają czerwone wino i sok winogronowy. Uważa się, że wykazuje on działanie przeciwnowotworowe poprzez wpływ na główne etapy kancerogenezy (inicjację, promocję i progresję), dzięki modulacji szlaków sygnalizacyjnych, kontrolujących podział i wzrost komórek, apoptozę, proces zapalny, angiogenezę i przerzutowanie. Chemioprewencyjne właściwości resweratrolu mogą być więc związane z supresją proliferacji komórek nowotworowych, zatrzymaniem ich cyklu komórkowego, inicjacją apoptozy oraz ograniczeniem procesu zapalnego i angiogenezy [19, 20]. W związku z tym związek ten może znaleźć zastosowanie w prewencji schorzeń nowotworowych dzięki swoim własnościom antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, przeciwmutagennym czy antyproliferacyjnym [21]. Badania epidemiologiczne wskazują, że resweratrol redukuje ryzyko nie tylko chorób sercowo-naczyniowych, ale także pewnych nowotworów, w tym piersi, prostaty czy też jelita grubego. Badania przeprowadzone przez zespół Wang'a przeprowadzone na liniach komórkowych LN-CaP, CWR22rv 1 i DU-145 wykazały, że resweratrol blokuje funkcję receptorów androgenowych zarówno w androgeno-zależnych jak i androgeno-niezależnych komórkach nowotworowych prostaty, co skutkuje zahamowaniem proliferacji. Ponadto związek ten stymuluje ekspresję PTEN (gen supresorowy, którego obniżona aktywność jest kojarzona z nowotworem prostaty) poprzez inhibicję receptorów androgenowych [22]. W badaniach Vanamala i wsp. [23] prowadzonych na linii komórkowej HT-29 i SW480 ludzkich komórek nowotworowych jelita grubego wykazano efekt antyproliferacyjny oraz proapoptotyczny resweratrolu, nawet w obecności insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), który jest zazwyczaj podwyższony u osób otyłych, poprzez zahamowanie funkcji receptora dla IGF-1 (IGF-1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*).

Antocyjany

Antocyjany, barwniki roślinne nadające czerwoną, purpurową lub niebieską barwę warzywom i owocom, takim jak czerwona kapusta, czerwona rzodkiew, purpurowa kukurydza, marchew purpurowa, owoce jagodowe (jagody, maliny, truskawki, czarne porzeczki, jeżyny, aronia, borówka, żurawiny), winogrona czy jabłka. O istotnym znaczeniu tych naturalnych bioaktywnych związków dla działań chemioprewencyjnych świadczy dość wysoki udział antocyjanów w diecie. Dzielne spożycie antocyjanów w populacji amerykańskiej zostało oszacowane na poziomie 180-215 mg, podczas gdy spożycie pozostałych flawonoidów (kwercetyny, genisteiny, apigeniny) wynosiło jedynie 20-25 mg dziennie. Antocyjanidyna to główna jednostka strukturalna antocyjanów, najczęściej występujące związki to: cyjanidyna, delfinidyna, pelargonidyna, peonidyna, malwidyna i petunidyna. Dane literaturowe podają, że spożywanie produktów będących dobrym źródłem tych biologicznie aktywnych składników żywności obniża ryzyko wystąpienia nie tylko chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, zapalenia stawów, ale także niektórych nowotworów, w tym jelita grubego i skóry, między innymi dzięki ich właściwościom przeciwutleniającym jak i przeciwzapalnym. Poza wymienionymi możliwymi mechanizmami działania antocyjanów ważne dla ochrony przed schorzeniami nowotworowymi mogą być również ich właściwości antyproliferacyjne, antyangiogenetyczne, promowania procesu apoptozy, blokowania cyklu komórkowego, stymulowania aktywności enzymów II fazy detoksykacji ksenobiotyków czy też indukowania procesu różnicowania komórek [24, 25].

Wyniki badania Boatenga i wsp. [26] na szczurach rasy Fisher 344, w którym badano wpływ pokarmowych źródeł tych fitozwiązków, jak owoce (borówki amerykańskie, jeżyny, śliwki, mango) oraz soki owocowe (sok z granatów, arbuza, żurawiny), na aberrację krypt jelita grubego indukowanych azoksymetanem, wykazały znaczne zmniejszenie ich liczby, sięgające 80-93%. Podobnych dowodów dostarczyły badania przeprowadzone przez zespół Thomassetta i wsp. [27]. Pacjenci z nowotworem jelita grubego oraz z przerzutami do wątroby, przez 7 dni przed zaplanowaną operacją, przyjmowali 1,4; 2,8 bądź 5,6 g mirtocyjanu (standaryzowany ekstrakt z borówek), w skład którego wchodziło odpowiednio 0,5, 1 lub 2 g antocyjanów. Odnotowano zmniejszenie o 7% proliferacji komórek nowotworowych, wzrost indeksu apoptotycznego z 3,6% do 5,3% w komórkach nabłonkowych, a także niewielkie obniżenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) we krwi pod wpływem zastosowanego ekstraktu. Interesujące jest to, że dzienna dawka mirtocyjanu 1,4 g (zawierająca 0,5 g antocyjanów), przy której obserwowano najbardziej korzystne efekty, odpowiada

około 370 g świeżych borówek, co może być pomocne w praktycznej realizacji działań prewencyjnych.

Karotenoidy

Istotne dla ochrony przed chorobami nowotworowymi mogą być również karotenoidy, rozpuszczalne w tłuszczach barwniki roślinne. Wśród karotenoidów o charakterze prowitamiны A wyróżnia się β -karoten, α -karoten i β -kryptoksantynę. Natomiast przykładem karotenoidów nieposiadających własności prowitamiны A są: likopen, luteina, zeaksantyna, astaksantyna, kantakstantyna, fukoksantyna [28].

Cennym źródłem pokarmowym tej grupy bioaktywnych składników pokarmowych są przede wszystkim żółte, pomarańczowe i zielone warzywa i owoce, między innymi marchew, pomidory, czerwona papryka, dynia, szpinak, kapusta włoska, melon. Źródła karotenoidów w diecie przedstawiono w tabeli III [2].

Tabela III. Źródła pokarmowe karotenoidów [2]
Table III. Food sources of carotenoids [2]

Karotenoidy	Występowanie
β -karoten	Marchew, dynia, papryka czerwona, pomidory, szpinak, sałata, brokuły, słodkie ziemniaki, melon, pomarańcze
β -kryptoksantyna	Czerwona słodka papryka, owoce cytrusowe (np. pomarańcze)
Likopen	Pomidory, arbuzy, różowe lub czerwone grejfruty

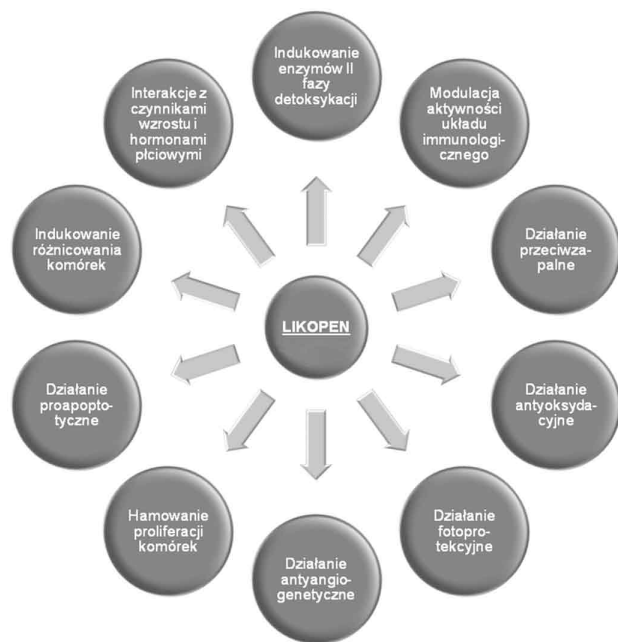
Według Raportu wydanego przez Światową Fundację Badań nad Rakiem (*World Cancer Research Fund – WCRF*) i Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (*American Institute for Cancer Research – AICR*), produkty spożywcze zawierające karotenoidy prawdopodobnie wykazują ochronne działanie w stosunku do nowotworów jamy ustnej, gardła, krtani i płuc. Prawdopodobny związek istnieje również między spożyciem β -karotenu a rozwojem raka przełyku oraz likopenem a rozwojem raka gruczołu krokowego [2].

Likopen

Likopen spośród wszystkich znanych karotenoidów wykazuje liczne prozdrowotne właściwości, dzięki czemu jest zaliczany do grupy związków o potencjalnym zastosowaniu w profilaktyce wielu chorób przewlekłych, w tym schorzeń nowotworowych (ryc. 1) [29].

Podczas gdy czerwone pomidory zawierają od 10 do 15 mg/100 g likopenu, żółte jego odmiany dostarczają jedynie 0,5 mg tego karotenoidu/100 g warzywa. Ponadto większe jego stężenia (około 3-5 razy) obserwuje się w skórce w porównaniu do miąższu, co więcej likopen jest bardziej przyswajalny z przetworów pomidorowych (np. zupy, sosy, koncentrat pomidorowy, ketchup) niż z surowych pomidorów [30].

Badania epidemiologiczne wskazują, że dieta bogata w pomidory i ich przetwory, a także inne produkty spożywcze dostarczające karotenoidów, w tym



Ryc. 1. Biologiczne funkcje likopenu. Opracowanie własne wg 29
Fig.1. Biological functions of lycopene. Author's presentation acc. to 29

likopenu (tab. IV), korzystnie wpływa na redukcję częstości występowania niektórych chorób nowotworowych, zwłaszcza prostaty. Przykładem może być badanie HPFS (*Health Professionals Follow-up Study* – HPFS), prospektywne epidemiologiczne badanie 47 000 mężczyzn, obserwowanych w latach 1986-1992, u 773 uczestników rozpoznano rak prostaty. Dowiedziano, że spożywanie 2-4 porcji surowych pomidorów tygodniowo skutkuje istotnym (26%) obniżeniem ryzyka zachorowania na tego rodzaju nowotwór w porównaniu do mężczyzn nie spożywających tego warzywa. Ponadto dostarczanie wraz z dietą przetworzonych pomidorów w postaci sosu pomidorowego i pizzy, redukowało to ryzyko nawet o 35%. Mężczyźni z najwyższym spożyciem likopenu (>6,5 mg/dzień) charakteryzowali się obniżeniem ryzyka wystąpienia raka prostaty o 21% w porównaniu do tych, którzy spożywali najmniejsze ilości badanego składnika pokarmowego (<2,3 mg/dzień) [31].

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym również w ramach prospektywnego badania HPFS (*Health Professionals Follow-up Study*) w grupie mężczyzn ze zdiagnozowanym nowotworem gruczołu krokowego w latach 1992-1998, wykazano odwrotny związek między stężeniem likopenu we krwi a ryzykiem wystąpienia tego nowotworu (IS: 0,47; 95% PU: 0,23-0,98), zwłaszcza u starszych mężczyzn (>65 roku życia) nie obciążonych rodzinnym występowaniem nowotworu prostaty. Ponadto zauważono, że wyższe stężenie β -karotenu we krwi młodszych mężczyzn (<65 roku życia) wiązało się ze statystycznie istotnym 64% obniżeniem ryzyka rozwoju raka prostaty (IS: 0,36; 95% PU: 0,14-0,91; $p=0,03$). Wyniki wspo-

Tabela IV. Zawartość karotenoidów w pomidorach i ich przetworach [31]
Table IV. Carotenoid content in tomatoes and tomato products [31]

Karotenoidy	Pomidory i ich przetwory				
	Pomidory	Ketchup	Sok pomidorowy	Sos pomidorowy	Zupa pomidorowa
$\mu\text{g} / 100 \text{ g}$					
β -karoten	449	560	270	290	75
α -karoten	101	0	0	0	0
Likopen	2 573	17 007	9 037	15 152	5 084
Luteina + zeaksantyna	123	0	60	0	1

mnianego badania potwierdzają hipotezę, mówiącą o tym, że spożycie pomidorów i likopenu może wykazywać większe właściwości ochronne w stosunku do wystąpienia sporadycznego raka gruczołu krokowego niż nowotworu uwarunkowanego genetycznie [32].

Prace naukowe potwierdzają, że bardziej korzystne efekty zdrowotne można osiągnąć poprzez spożywanie różnorodnych produktów, dostarczających wszystkich karotenoidów niż suplementowanie diety pojedynczym związkiem zaliczanym do tej grupy. Zaobserwowano, że ochronne działanie w stosunku do nowotworu gruczołu sutkowego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym wykazują występujące w warzywach i owocach α - i β -karoten, luteina i zeaksantyna [28].

W innych badaniach przeprowadzonych w ramach badania EPIC (*the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), wykazano również, że wysokie stężenia w osoczu niektórych karotenoidów (β -kryptoksantyny $\geq 18,7 \mu\text{g}/\text{dl}$, zeaksantyny $\geq 6,7 \mu\text{g}/\text{dl}$, retinolu ($\geq 63,8 \mu\text{g}/\text{dl}$) oraz α -tokoferolu ($\geq 1393,7 \mu\text{g}/\text{dl}$) wiązało się z obniżeniem ryzyka rozwoju raka żołądka, w czasie 3,2-letniej obserwacji 244 osób ze zdiagnozowanym rakiem żołądka [33].

Błonnik pokarmowy

Błonnik pokarmowy zgodnie z definicją zaproponowaną przez Kodeks Żywnościowy to jadalne składniki tkanek roślinnych i zwierzęcych, charakteryzujące się tym, iż nie ulegają hydrolizie pod wpływem działania enzymów przewodu pokarmowego człowieka. Obejmuje on 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 śluz roślinne) i nierozpuszczalne składniki błonnika (ligniny, większość hemiceluloz, celuloza) [34].

Prozdrowotne właściwości diety bogatej w błonnik wykazano nie tylko w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, ale także w przypadku niektórych schorzeń nowotworowych. Zgodnie z Raportem wydanym przez Światową Fundację Badań nad Rakiem (*World*

Cancer Research Fund – WCRF) i Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (*American Institute for Cancer Research* – AICR) produkty zawierające błonnik pokarmowy prawdopodobnie wykazują działanie ochronne w stosunku do nowotworu jelita grubego, natomiast ograniczone dowody mówią o tym, że składnik ten posiada właściwości ochronne w stosunku do raka przełyku [2].

Dane literaturowe wskazują na potencjalne mechanizmy działania błonnika pokarmowego, istotne dla ochrony przed chorobą nowotworową jelita grubego:

- skrócenie czasu pasażu jelitowego,
- zwiększenie objętości stolca,
- wiązanie kwasów żółciowych i potencjalnych karcynogenów w świetle przewodu pokarmowego,
- zmniejszenie pH treści jelitowej,
- stymulowanie rozwoju korzystnej mikroflory jelitowej,
- stymulowanie fermentacji w jelicie grubym, co w rezultacie prowadzi do wytworzenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (masłowego, propionowego, octowego) i zakwaszenia stolca. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, przede wszystkim kwas masłowy, są czynnikami sprzyjającymi apoptozie, promującymi różnicowanie komórek, a także hamującymi proliferację, czego konsekwencją jest zatrzymanie cyklu komórkowego komórek zmienionych nowotworowo [2, 21, 35].

Larsson i wsp. [36] w ramach kohortowego badania *Swedish Mammography Cohort* oceniali związek pomiędzy spożyciem produktów pełnoziarnistych i ryzykiem wystąpienia nowotworu jelita grubego u 61 433 kobiet. Podczas 14,8-letniej obserwacji zdiagnozowano nowotwór jelita grubego u 805 uczestniczek badania. Wykazano, że spożywanie $\geq 4,5$ porcji produktów pełnoziarnistych (pełnoziarniste żytnie pieczywo chrupkie, pełnoziarnisty chleb żytni, płatki zbożowe) dziennie powodowało istotne obniżenie (o 35%) ryzyka zachorowania na nowotwór okrężnicy w porównaniu do spożywania $\leq 1,5$ porcji (RW=0,67; 95% PU: 0,49-0,91; p=0,03). Ponadto stwierdzono związek między spożyciem błonnika pokarmowego pochodzącego ze zbóż a ryzykiem rozwoju nowotworu okrężnicy. Odnotowano, że kobiety, których dieta była bogata w ten składnik pokarmowy ($\geq 13,6$ g/d) miały o 27% niższe ryzyko zachorowania w porównaniu do kobiet o niskim spożyciu błonnika pokarmowego ($< 7,4$ g/d) (RW=0,77; 95% PU: 0,57-1,03; p=0,03).

Wyniki badania *the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study* (n=293 703 mężczyzn i 198 618 kobiet), po 7-letniej obserwacji wykazały, że wysokie spożycie błonnika pokarmowego (28 g dziennie) pochodzącego ze zbóż oraz pełnoziarnistych

produktów zbożowych wiązało się z redukcją ryzyka raka jelita cienkiego w porównaniu do osób spożywających małe jego ilości (12 g dziennie) (dla błonnika pokarmowego pochodzącego ze zbóż RW: 0,51; 95% PU: 0,29-0,89; p=0,01; dla błonnika pokarmowego pochodzącego z pełnoziarnistych produktów zbożowych RW: 0,59; 95% PU: 0,33-1,05; p=0,06) [35].

Wyniki dużego prospektywnego amerykańskiego badania (*the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study*), w którym podczas 7-letniej obserwacji badano wpływ spożycia błonnika pokarmowego na ryzyko wystąpienia nowotworu piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym (n=185 598, średnia wieku: 62 lata), wykazały 13% redukcję tego ryzyka u kobiet, których dieta dostarczała największych ilości błonnika pokarmowego (26 g/d) w porównaniu do kobiet o najniższym spożyciu tego składnika pokarmowego (11 g/d). Zależność ta była bardziej widoczna w przypadku guzów niehormonozależnych (nie wykazujących obecności receptorów dla estrogenów), co sugeruje, że błonnik pokarmowy może odgrywać ważną rolę w profilaktyce nowotworów piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym, również poprzez mechanizmy niezwiązane z estrogenami. Podobnych dowodów dostarczyło badanie *the Nurses' Health Study*, w którym stwierdzono ochronny wpływ błonnika pokarmowego w stosunku do nowotworów gruczołu sutkowego u kobiet spożywających > 30 g/d w porównaniu do uczestniczek badania o spożyciu < 10 g/d błonnika pokarmowego [37].

W innych badaniach podjęto próbę wyjaśnienia wpływu spożycia pełnoziarnistych produktów spożywczych, będących cennym źródłem błonnika pokarmowego, na ryzyko wystąpienia nowotworu trzustki. Chan i wsp. [38] zaobserwowali, że spożycie ≥ 2 porcji pełnoziarnistych produktów (porcja to 1 kubek ~ 240 g np. brązowego ryżu, płatków owsianych, otrąb owsianych, kaszy gryczanej) dziennie powodowało obniżenie ryzyka zachorowania na nowotwór trzustki w porównaniu do spożycia < 1 porcji w ciągu dnia (IS=0,60; 95% PU: 0,31-1,2; p=0,04). Ponadto błonnik pokarmowy obniżał to ryzyko o 30-35% (najwyższy kwartyl ($\geq 26,5$ g/d) versus najniższy kwartył ($\leq 15,6$ g/d), IS=0,65; 95% PU: 0,47-0,89; p=0,02).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że istnieje wiele dowodów naukowych na to, iż składniki pokarmowe takie jak polifenole roślinne, karotenoidy oraz błonnik pokarmowy odgrywają istotną rolę w profilaktyce chorób nowotworowych, które to z uwagi na zwiększającą się liczbę zachorowań i zgonów z ich powodu stanowią jeden z najważniejszych problemów zdrowia publicznego w Polsce. Uważa się więc, że biologicznie aktywne składniki żywności, opisane w tej części pracy, mogą być cennym narzędziem chemioprewencji tych schorzeń.

Piśmiennictwo / References

1. Zatoński W (red). Europejski kodeks walki z rakiem (2003). Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2009.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington 2007.
3. Tomczyk J, Olejnik A. Sulforafan – potencjalny czynnik w prewencji i terapii chorób nowotworowych. *Post Hig Med Dosw* 2010, 64: 590-603.
4. Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: Promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol* 2010, 80: 1771-1792.
5. Kwiatkowska E, Bawa S. Znaczenie substancji uznanych za antyodżywcze w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Medycyna Rodzinna* 2007, 2: 36-40.
6. Sosińska E, Obiedziński MW. Badania nad bioaktywnymi glukozyzolanami w wybranych odmianach warzyw krzyżowych techniką HPLC. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2007, 5 (54): 129-136.
7. Śmiechowska A, Bartoszek A, Namieśnik J. Przeciwrakotwórcze właściwości glukozyzolanów zawartych w kapuście (*Brassica oleracea* var. *capitata*) oraz produktów ich rozpadu. *Post Hig Med Dosw* 2008, 62: 125-140.
8. Nakamura Y, Yogosawa S, Izutani Y, et al. A combination of indole-3-carbinol and genistein synergistically induces apoptosis in human colon cancer Ht-29 cells by inhibiting Akt phosphorylation and progression of autophagy. *Molecular Cancer* 2009, 8: 100.
9. Hsu JC, Zhang J, Dev A, et al. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis* 2005, 26: 1896-1904.
10. Prescha A, Biernat J. Wpływ fitoestrogenów pokarmowych na organizm człowieka. Cz. I. Występowanie fitoestrogenów w żywności oraz ich metabolizm. *Bromat Chem Toksykol* 2008, 3: 209-214.
11. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, et al. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007, 99(6): 475-486.
12. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2006, 98(7): 459-471.
13. Wietrzyk J. Wpływ izoflawonoidów na aktywność przeciwnowotworową witaminy D3. *Post Hig Med Dosw* 2007, 61: 253-260.
14. Czerpak R, Pietryczuk A, Jabłońska-Trypuć A i wsp. Aktywność biologiczna izoflawonoidów i ich znaczenie terapeutyczne i kosmetyczne. *Postepy Fitoterapii*, 2009, 2: 113-121.
15. Travis R, Spencer E, Allen N, et al. Plasma phytoestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2009, 100: 1817-1823.
16. Velentzis L, Cantwell M, Cardwell C, et al. Lignans and breast cancer risk in pre- and post-menopausal women: meta-analyses of observational studies. *Br J Cancer* 2009, 100: 1492-1498.
17. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Saji S, et al. Dietary lignans and postmenopausal breast cancer risk by estrogen receptor status: a prospective cohort study of Swedish women. *Br J Cancer* 2008, 98: 636-640.
18. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(12): 3577-3587.
19. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prev Res* 2009, 2: 409-418.
20. Athar M, Back JH, Tang X, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007, 224: 274-283.
21. Olejnik A, Tomczyk J, Kowalska K, Grajek W. Rola naturalnych składników diety w chemioprewencji nowotworów jelita grubego. *Post Hig Med Dosw* 2010, 64: 175-187.
22. Wang Y, Romigh T, He X, et al. Resveratrol regulates the PTEN/AKT pathway through androgen receptor-dependent and -independent mechanisms in prostate cancer cell lines. *Hum Mol Genet* 2010, 19: 4319-4329.
23. Vanamala J, Reddivari L, Radhakrishnan S, et al. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. *BMC Cancer*, 2010, 10: 238.
24. Wang L, Stoner GD. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett* 2008, 269: 281-290.
25. Olejnik A, Tomczyk J, Kowalska K i wsp. Antocyjany w chemioprewencji nowotworu jelita grubego. *Postepy Fitoterapii* 2009, 3: 180-188.
26. Boateng J, Verghese M, Shackelford L, et al. Selected fruits reduce azoxymethane (AOM)-induced aberrant krypt foci (ACF) in Fisher 344 male rats. *Food Chem Toxicol* 2007, 45: 725-732.
27. Thomasset S, Berry DP, Cai H, et al. Pilot study of oral anthocyanins for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res* 2009, 2: 625-633.
28. Guz J, Dziaman T, Szpila A. Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postepy Hig Med Dosw* 2007, 61: 185-198.
29. Mein JR, Lian F, Wang XD. Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev* 2008, 66 (12): 667-683.
30. Tan HL, Thomas-Ahner JM, Grainger EM, et al. Tomato-based food products for prostate cancer prevention: what have we learned? *Cancer Metastasis Rev* 2010, 29: 553-568.
31. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, et al. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr* 2004, 134: 3486S-3492S.
32. Wu K, Erdman JW Jr, et al. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13: 260-269.
33. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2006, 95: 406-415.

34. Cichon R, Wądołowska L. Węglowodany. [w:] Gawęcki J (red). Żywnienie człowieka podstawy nauki o żywieniu. PWN, Warszawa 2010, 1: 155-180.
35. Schatzkin A, Park Y, Leitzmann MF, et al. Prospective study of dietary fiber, whole grain foods, and small intestinal cancer. *Gastroenterology* 2008, 135: 1163-1167.
36. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, et al. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60 000 women. *Br J Cancer* 2005, 92: 1803- 1807.
37. Park Y, Brinton LA, Subar AE, et al. Dietary fiber intake and risk of Brest cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009, 90: 664-671.
38. Chan JM, Wang F, Holly EA. Whole grains and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 2007, 166: 1174-1185.