

Received: 2012.06.25  
Accepted: 2012.11.09  
Published: 2013.01.16

## Właściwości antynowotworowe galusanu epigallokatechiny zawartego w zielonej herbacie

### Anti-cancer properties epigallocatechin-gallate contained in green tea

**Magdalena Donejko, Marek Niczyporuk, Elżbieta Galicka, Andrzej Przyłipiak**

Samodzielna Pracownia Medycyny Estetycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### Streszczenie

Badania prowadzone *in vitro* i *in vivo* wskazują na możliwość wykorzystania katechin zielonej herbaty w chemioprewencji nowotworów. Najnowsze doniesienia naukowe mówią o hamującym wpływie galusanu epigallokatechiny na rozwój już istniejących nowotworów, m.in. piersi, skóry i przewodu pokarmowego. Innym sposobem działania związków biologicznie aktywnych zielonej herbaty na zahamowanie procesu nowotworowego, okazuje się modulacja szlaków transdukcji sygnału.

Wszystkie te mechanizmy budzą nadzieje na wykorzystanie zielonej herbaty w powstrzymaniu lub zahamowaniu procesu nowotworzenia na etapach inicjacji, promocji i progresji. Sprzeczne wyniki pojawiają się w fazie badań klinicznych. Czynniki niezależne w postaci temperatury napoju, czasu spożywania, ilości spożytej herbaty oraz diety stosowanej przez grupę badaną decydują o końcowym wpływie polifenoli roślinnych na proces kancerogenezy.

**Słowa kluczowe:**

**zielona herbata • galusan epigallokatechiny • kancerogeneza • chemioprewencja**

#### Summary

Numerous *in vivo* and *in vitro* studies point to the possibility of using green tea's catechins in chemoprevention of cancer. Recent studies show the inhibitory effects of epigallocatechin gallate on the growth of existing tumors including breast cancer, skin cancer and gastrointestinal tract cancers. Another mode of action of biologically active compounds in green tea involves inhibiting the neoplastic process.

All these mechanisms may be useful in prevention and inhibition of the cancer processes (initiation, promotion and progress) by the consumption of green tea. However, clinical studies show contradictory results. Several independent factors, such as the temperature of the beverage, the duration of consumption, the amount of consumed tea and the diet used by the analyzed group, have a decisive effect on the final effect of plant polyphenols on the process of carcinogenesis.

**Key words:**

**green tea • epigallocatechin-gallate • cancerogenesis • chemoprevention**



**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1029528>**Word count:** 4147**Tables:** –**Figures:** –**References:** 72**Adres autorki:** mgr Magdalena Donejko, Samodzielna Pracownia Medycyny Estetycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku ul. Akademicka 3, 15-267 Białystok; e-mail [donejko@gmail.com](mailto:donejko@gmail.com)

## WSTĘP

Napój herbaciany jest produktem uzyskiwanym z liści wiecznie zielonego krzewu herbacianego *Camellia sinensis* L. Z zebranych liści w zależności od odmiany krzewu, stopnia dojrzałości liści, klimatu, warunków glebowych, pory zbiorów i procesów technologicznych uzyskuje się różne rodzaje herbat, od czarnej przez czerwoną, żółtą aż do białej. Z liści krzewu herbacianego niepoddanych procesowi fermentacji uzyskuje się natomiast napój białożółty, bez aromatu, o smaku cierpkim i gorzkim, czyli zieloną herbatę. Liczne badania analityczne wykazały, że herbata niepoddana procesowi fermentacji, w którym monomeryczne polifenole ulegają utlenianiu przez oksydazę polifenolową, jest źródłem ponad 300 różnych związków chemicznych [59]. Najbardziej liczną grupą substancji zawartych w liściach zielonej herbaty są związki polifenolowe, szeroko rozpowszechnione w świecie roślinnym, występujące, jako barwniki kwiatów, liści i owoców. Polifenole roślinne mają za zadanie ochronę karotenoidów, witaminy C, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i lipoproteiny przed działaniem wolnych rodników.

Spośród nich liczną grupę związków biologicznie aktywnych stanowią katechiny, których zawartość w liściach herbaty określana jest na 30–42% suchej masy [29]. Zawartość katechin w naparze nie ulega zmianie podczas zaparzania suszonych liści zielonej herbaty czy działaniu na nie pary wodnej. Natomiast podczas technologicznego procesu produkcji czarnej herbaty 75% katechin ulega enzymatycznym przemianom (utlenieniu, dekarboksylacji i polimeryzacji). Skutkiem tego czarna herbata ma, w przeciwieństwie do zielonej, większe stężenie skondensowanych katechin, czyli w większości teaflawin i tearubigin.

Przeważająca ilościowo katechyna, zawarta w liściach zielonej herbaty to galusan epigallokatechiny (EGCG) (50–80% zawartość w suchej masie spośród wszystkich katechin) [15,29] oprócz galusanu epigallokatechiny, napar i liście herbaty są bogate w epikatechinę (EC), galusan epikatechiny (ECG) i epigallokatechinę (EGC). Źródłem katechin nie jest jedynie zielona herbata, są one również obecne w winogronach, ziarnach kawy, jabłkach czy owocach cytrusowych. Inne polifenole biologicznie aktywne herbaty to flawonole w tym kemferol, kwercetyna, mirycetyna i ich glikozydy. Pierwsze liście pędu herbacianego są też w porównaniu do starszych bogatsze w naturalną kofeinę (2,5–4,5%).

Odrębną grupę związków, stanowią związki rozpuszczalne, w tym witamina C (90 mg/100 g suchej masy), która ulega degradacji w procesie suszenia, a także witaminy

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, K i A. Herbata jest również źródłem związków nieorganicznych – potasu, wapnia, magnezu, glinu, manganu, żelaza i śladowych ilości niklu, kobaltu, cynku, miedzi, kadmu i fluoru [5,59].

## WŁAŚCIWOŚCI POLIFENOLI ZAWARTYCH W ZIELONEJ HERBACIE

Tak duża zawartość związków biologicznie czynnych sprawia, że zielona herbata postrzegana jest nie tylko, jako składnik diety, ale również środek prozdrowotny. Jedną z najbardziej poznanych właściwości roślinnych związków fenolowych jest działanie przeciwutleniające. Liczne badania wykazały, że regularne spożywanie zielonej herbaty przyczynia się do wzrostu aktywności podstawowych enzymów antyoksydacyjnych – katalazy, dysmutazy nadtlenkowej, reduktazy chininy oraz S-transferazy, reduktazy i peroksydazy glutationowej. Proces ten zachodzi głównie w wątrobie, płucach i jelicie cienkim [14,51]. Wzrost stężenia enzymów antyoksydacyjnych, stymulowany działaniem herbaty, pośrednio przyczynia się do zapobiegania powstawaniu wolnych rodników. Cechą katechin jest też zdolność do regeneracji i zapobiegania utlenianiu antyoksydantów niskocząsteczkowych, w tym witaminy C, glutationu, witaminy E czy β-karotenu, co skutkuje podniesieniem potencjału antyutleniającego całego organizmu [3,49]. Większość badań wykazuje, że EGCG wpływa na wzrost stężenia enzymów antyoksydacyjnych w komórkach, w których systemy naprawcze mają mniejszą wydajność i nie nadążają za neutralizacją wolnych rodników. Eksperymenty prowadzone na młodych zwierzętach laboratoryjnych, których systemy antyoksydacyjne są wydajne, nie wykazują takiej zależności [58].

Polifenole pośrednio wpływają również na inhibicję enzymów prooksydacyjnych, takich jak lipooksygenazy, syntetazy tlenu azotu czy cyklooksygenazy. Katechiny wykazują działanie hamujące w stosunku do oksydazy ksantynowej, która generuje podczas swojego prawidłowego fizjologicznego działania spore ilości anionodnika ponadtlenkowego, wpływając również na inhibicję aktywności mieloperoksydazy, enzymu generującego powstawanie anionów tlenochlorkowych [13]. Wszystkie wymienione związki działają niszcząco na DNA i białka.

Badania potencjału antyutleniającego polifenoli herbaty wykazały, że zarówno czarna, jak i zielona herbata, wykazują większe zdolności pochłaniania rodników peroksydacyjnych w porównaniu do surowców naturalnych, takich jak czosnek, szpinak czy brukselka [7]. Polifenole herbaty działają również jako czynniki chelatujące jony metali przejściowych, takich jak jony żelaza i miedzi, mogą też zmniejszać ich wchłanianie w przewodzie pokarmowym

poprzez tworzenie związków kompleksowych. Jony metali przejściowych uczestniczą w procesie generowania wolnych rodników. Na przykład generują najbardziej reaktywny rodnik OH w wyniku reakcji Fentona, co powoduje, że są bardzo toksyczne, gdyż działają niszcząco na lipidy błon komórkowych, białka i kwasy nukleinowe [61]. Związki polifenolowe indukują enzymy antyoksydacyjne II fazy, czyli S-transferazę glutationową i dysmutazę ponadtlenkową. Indukcja aktywności tych enzymów prowadzi do stymulacji szlaków detoksyfikacyjnych, które zwiększają tworzenie i wydalanie zneutralizowanych metabolitów karcynogennych [51]. Istotny wpływ na potencjał antyoksydacyjny naparu herbacianego ma też pH i jony metali, w tym najbardziej obniżają potencjał antyoksydacyjny katechin jony żelaza, natomiast najbardziej podwyższają jony miedzi [34].

Zdolności antyoksydacyjne polifenoli wynikają z ich szczególnej budowy chemicznej. Struktura di- lub trihydroksylowa pierścieni B i D oraz meta-5,7-dihydroksylowa grupa przy pierścieniu A zapewnia stabilizację katechinom i pozwala na chelatowanie jonów metali przejściowych. Obecność co najmniej pięciu grup hydroksylowych nadaje cząsteczce silne właściwości przeciwutleniające. Najsilniejsze działanie antyoksydacyjne wśród katechin wykazują galusan epigallokatechiny (zawierający 8 grup OH) i galusan epikatechiny, a mniejsze w kolejności – epigallokatechyna, epikatechyna, katechyna i kwas galusowy [14]. Stereochemia cząsteczki sprawia, że epikatechiny mają nieco silniejsze właściwości antyoksydacyjne niż katechiny, w tym galusan epigallokatechiny jest 25–100 razy bardziej efektywnym antyoksydantem niż witamina C czy witamina E. Najnowsze badania potwierdzają, że występuje dodatnia korelacja między aktywnością przeciwradnikową herbaty a zawartością związków polifenolowych. Ponadto, antyoksydacyjne właściwości katechin, stanowią 90% całkowitego potencjału antyutleniającego herbaty [66].

Zależność między spożyciem herbaty a skutkami biologicznymi w postaci podniesienia potencjału antyoksydacyjnego organizmu, zależy od stężeń katechin osiągalnych w surowicy krwi i tkankach organizmu [68]. Galusan epigallokatechiny, mimo że jest związkiem najczęściej występującym wśród katechin, to w przeciwieństwie do epikatechiny i epigallokatechiny jest w inny sposób metabolizowany i wydalany [33]. Najwyższe zaobserwowane stężenie, galusanu epigallokatechiny w surowicy krwi wynosiło 326 ng/ml i było obserwowane po około dwóch godzinach od spożycia katechiny rozpuszczonej w wodzie [33]. Ponadto czas półtrwania EGCG wynosił 5 godzin, co ma bardzo istotny wpływ na utrzymanie stałego stężenia katechiny w organizmie. Doświadczenia prowadzone na 12-osobowej grupie ochotników dowiodły istnienia mechanizmu wysycającego, który sprawia, że mimo długotrwałego i częstego spożywania katechin ich poziom w surowicy i tkankach nie zmienia się [33].

#### **ODDZIAŁYWANIE GALUSANU EPIGALLOKATECHINY NA PROCES KANCEROGENEZY**

Jedną z przyczyn zapoczątkowania procesu nowotworowego może być zachwianie równowagi między wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, a ich usuwaniem przez komórkowy system antyoksydacyjny. Taka sytuacja prowadzi

do powstania tzw. stresu oksydacyjnego, w którym zarówno wolne rodniki tlenowe, związki tlenu z azotem czy też chloraminy będące produktem metabolizmu komórkowego lub działania czynników zewnętrznych, prowadzą do uszkodzeń DNA [10]. Zablockowanie możliwości uszkodzenia genomu przez ograniczenie tworzenia wolnych rodników lub efektywniejszej ich detoksyfikacji przez enzymy II fazy, jest jedną z możliwości działania antynowotworowego katechin zielonej herbaty [56].

Coraz powszechniej uważa się, że nowotwory są skutkami stanów zapalnych [4,61], w których patogeniezie czynnik rakotwórczy dociera do komórki i prowadzi do uszkodzenia jej materiału genetycznego. Komórki nowotworowe są w pewnym stopniu niezależne od zewnętrznych czynników wzrostu i cechują się pewną niewrażliwością na inhibitory wzrostu. Mają nieograniczony potencjał replikacyjny, zdolność do angiogenezy i inwazji. Komórki nowotworowe są też niewrażliwe na sygnały inicjujące apoptozę oraz czynniki apoptotyczne wydzielane przez mitochondria [61]. Apoptoza uznawana jest za główny proces przeciwdziałający nowotworzeniu. Istnieją dwie możliwości indukcji programowej śmierci komórki, w pierwszym przypadku dochodzi do podłączenia receptorów śmierci, natomiast druga możliwością jest uwolnienie przez mitochondria czynników proapoptotycznych w postaci kaspaz. Komórki nowotworu cechują się mutacjami w białku p53, które w prawidłowych warunkach, gdy dochodzi do uszkodzenia DNA, oddziałuje na ekspresję genu Bax. Ekspresja genu wpływa na uwalnianie cytochromu c z mitochondriów, który jest potencjalnym katalizatorem apoptozy. Inną cechą komórek nowotworowych jest zdolność do ciągłych podziałów dzięki negatywnej regulacji transkrypcji przez produkt protoonkogenu myc i jego kompleks z DNA. Zmiany zachodzące w takich komórkach sprawiają, że są one zdolne do nieograniczonego wzrostu i podziałów, a w końcu migracji i tworzenia przerzutów. Stąd też korzystny wpływ na hamowanie nowotworzenia galusanu epigallokatechiny, który aktywuje apoptozę jedynie komórek nowotworowych, natomiast nie działa cytotoksycznie na komórki zdrowe. Dzieje się tak dlatego, że jedynie w komórkach zmienionych chorobowo jest aktywny czynnik transkrypcyjny NFkB odpowiedzialny za promocję transkrypcji białek Bcl-2 i Bcl-XL. Białka te stanowią grupę związków zapobiegających apoptozie poprzez zapobieganie uwalniania cytochromu z mitochondriów. Badania *in vitro* wykazały, że katechyna nie tylko dezaktywuje czynnik transkrypcyjny, ale także kieruje chore komórki na drogę apoptozy poprzez generację reaktywnych form tlenu, aktywację kaspaz i hamowanie aktywności kinaz zależnych od cyklin [29,52].

Obecnie wielu badaczy skupia się na działaniu chemioprewencyjnym katechiny, które polega na zahamowaniu, odwróceniu lub opóźnieniu procesu kancerogenezy na jej początkowych etapach inicjacji i promocji. Wykazano, że galusan epigallokatechiny wykazuje działanie prewencyjne w stosunku do wielu substancji wywołujących nowotwory takich narządów, jak przełyk, jelito, wątroba, płuco i skóra w modelach zwierzęcych [2,41,51]. Katechiny zielonej herbaty wpływają też na różnicowanie i proliferację komórek tkanki tłuszczowej, zapobiegając rozwojowi otyłości, która jest istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na nowotwory jelita, nerek, przełyku, macicy czy piersi [6]. Działanie chemioprewencyjne katechin zielonej



herbaty polega również na stymulowaniu systemu antyoksydacyjnego komórki, zanim dojdzie do rozwoju procesu nowotworzenia [41]. Udowodniono, że galusan epigallokatechiny może być stosowany, razem z innymi substancjami, np. z kurkumina w leczeniu nowotworów przełyku [27,71]. EGCG blokuje połączenie czynników wzrostu z receptorami, co skutkuje zahamowaniem transdukcji sygnału i zatrzymuje podział komórek nowotworu w fazie G<sub>1</sub> cyklu, natomiast kurkumina zatrzymuje podziały komórkowe w fazie S/G<sub>2</sub>/M [27,71]. Wiele badań wskazuje, na wpływ EGCG na wzrost adhezji komórkowej, co zapobiega rozrostowi i rozprzestrzenianiu guza [54]. Udowodniono również, że EGCG oddziałuje na wiele czynników transkrypcyjnych, białka apoptotyczne, kinazy białkowe, białka cyklu komórkowego czy też czynniki wzrostu, których ekspresja jest modulowana przez substancje kancerogenne [12,29,30,36,55].

Najnowsze doniesienia wskazują, na wpływ galusanu epigallokatechiny na modulowanie szlaków transdukcji sygnałów odpowiedzialnych za proliferację, różnicowanie, apoptozę, angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów w komórkach nowotworowych [29,37,52,72].

Katechiny znajdują zastosowanie w zapobieganiu kardiotoksyczności leków stosowanych podczas chemioterapii przeciwnowotworowej [48]. Pomocne okazuje się wykorzystanie leczniczego wpływu katechin na mięsień sercowy, a zwłaszcza na modyfikacje kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach. Umożliwia to użycie tych związków w diecie osób przechodzących chemioterapię.

Związkom zielonej herbaty przypisywane jest działanie blokujące rozwój już istniejących komórek nowotworowych, szczególnie nowotworów przewodu pokarmowego (jamy ustnej, gardła, przełyku, żołądka, trzustki, jelita grubego i okrężnicy) [16,65,70], skóry [12,38,40] i piersi [53]. W rezultacie katechiny działają na trzech etapach powstawania nowotworu – inicjacji, promocji i progresji. Interesującym jest to, że katechiny zielonej herbaty działają inaczej na różne rodzaje nowotworów i stadia ich rozwoju [30].

#### **NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO – JAMY USTNEJ**

Wiele doniesień naukowych sugeruje, że działanie prozdrowotne zielonej herbaty ujawnia się po spożyciu 5–6 filiżanek napoju (w jednej filiżance zawarte jest 200 mg EGCG) tak, aby stężenie katechin w surowicy krwi wynosiło 1 μM [53]. Pierwsze szeroko zakrojone badania (prowadzone przez 9 lat), na temat właściwości chemioprewencyjnych substancji zawartych w zielonej herbacie pochodzą z Japonii. Wykazały one, że codzienne spożycie około 10 filiżanek herbaty (1200 mL) spowodowało w grupie 8552 Japończyków istotny spadek zachorowalności na nowotwory [19]. Kohortowe badania, również prowadzone wśród Japończyków, prawie przez 10 lat, wykazały, że prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór jamy ustnej u osób spożywających 1–2, 3–4, 5 i więcej filiżanek zielonej herbaty, wynosiło odpowiednio 0,51, 0,60, 0,31 w porównaniu do osób, które piły mniej niż jedną filiżankę dziennie [18]. Bardzo istotne jest, że oba szeroko zakrojone badania wykazały, że efekt prewencyjny w stosunku do nowotworu był zauważalny jedynie w grupie kobiet, w grupie mężczyzn nie istniała zależność między

spożyciem zielonej herbaty a częstością zachorowania na nowotwór jamy ustnej bądź gardła.

Jednym z często spotykanych nowotworów przewodu pokarmowego na świecie jest rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, którego ryzyko zachorowania wzrasta wraz z częstością spożycia alkoholu i paleniem bądź żuciem tytoniu. Około 50% pacjentów z tym schorzeniem przeżywa 5 lat, a czas ten ulega skróceniu w przypadku osób spożywających alkohol bądź palących tytoń. Eksperymenty prowadzone na liniach komórkowych nowotworu jamy ustnej (m.in. CAL27, HSC-2 i HSG1) z zastosowaniem EGCG i innych polifenoli herbaty, udowodniły, że mają one właściwości antyproliferacyjne. Ponadto mogą ograniczać poziom inwazyjności, ruchliwości, przyczepności i migracji komórek nowotworowych jamy ustnej poprzez zmniejszoną ekspresję metaloproteinaz macierzy, aktywatora plazminogenu typu urokinazy i kinazę ogniskowo-adhezyjną (p-FAK), p-Src i wimentynę [9,65].

Palenie tytoniu może być przyczyną nieścisłości w badaniach klinicznych nad prozdrowotnym wpływem katechin na nowotwory jamy ustnej. Dlatego też przeprowadzono badania pilotażowe, w których udział wzięli trzej palacze tytoniu (powyżej 10 papierosów dziennie) i trzy osoby niepalące. Kontrolowana grupa spożywała przez 4 tygodnie po 5 filiżanek herbaty dziennie (ekstrakt z zielonej herbaty zawarty w napoju 400–500 mg). Badania wykazały, że u palaczy tytoniu spożywających przygotowany ekstrakt doszło do zahamowania uszkodzeń DNA, w tym tworzenia adduktów, utleniania zasad azotowych czy rozregulowania apoptozy. Zaobserwowano istotny wzrost liczby komórek w fazie G<sub>1</sub> wzrostu przy jednoczesnym spadku ich liczby w fazie S. Efektem było zmniejszenie liczby uszkodzonych komórek poprzez indukcję apoptozy [51].

Najnowsze badania wskazują na oddziaływanie EGCG na zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie S bądź G<sub>2</sub>/M [37] w każdym stadium kancerogenezy na komórki nowotworowe, ze szczególnym uwzględnieniem leukoplakii [26]. Inne prace wskazują na ukierunkowaną apoptozę komórek linii nowotworowych w fazie G<sub>1</sub>, która miałaby być spowodowana aktywacją kaspazy 3 (CAS-3) [17]. EGCG oddziałuje na naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) i szlak sygnałowy Notch. Picie katechin rozpuszczonych w wodzie przez chomiki, jako model nowotworu policzkowego indukowanego przez DMBA, skutkowało obniżeniem poziomu enzymów I fazy (cytochrom b5, cytochrom P450, reduktaza cytochromu b5, reduktaza cytochromu P450) na rzecz aktywności enzymów II fazy (glutatio-S-transferazy, UDP-glukorynotransferazy) [8,57]. Podobnie w nowotworze indukowanym pochodną chinoliny (4-NQO), po zadziałaniu EGCG zaobserwowano redukcję liczby guzów i ich objętości [57].

Polifenole roślinne charakteryzują się również działaniem przeciwbakteryjnym, szczególnie w prewencji próchnicy zębów [44]. Działają poprzez hamowanie aktywności glukozylotransferazy, enzymu wpływającego na wzrost płytki nazębnej. EGCG wchodzi w interakcje z białkami zawartymi w ślinie, hamuje aktywność α-amylazy, co zapobiega powstawaniu fermentujących węglowodanów będących jednym z powodów powstania próchnicy [15].

## NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO – PRZĘŁYKU

Badania skoncentrowane nad rozwiązaniem kwestii czy picie gorących napoi (herbaty, kawy) może powodować przewlekłe uszkodzenie układu pokarmowego wykazały, że skutkuje to dwu- trzykrotnym podwyższeniem zachorowalności na nowotwór przełyku [67]. Doświadczenia prowadzone w tym samym czasie wśród grupy 220000 osób pijących przez 15 lat gorące napoje, wykazały, że poziom śmiertelności wzrósł do 60% w stosunku do osób, które piły herbatę o temperaturze pokojowej [22].

Najnowsze badania nad wpływem galusanu epigallokatechiny na hodowle komórek nowotworowych przełyku (SKGT-4), wskazują na wpływ EGCG na ograniczenie inwazyjności i żywotności komórek nowotworu poprzez obniżenie ekspresji kinazy zależnej od sygnałów zewnętrzkomórkowych (Erk1/2), białka c-Jun i cyklooksygenazy (COX-2), ale aktywacji kaspazy 3 (CAS-3). Ponadto EGCG z lowostatyną lub kurkuminą oddziaływał w ten sam sposób [71].

## NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO – ŻOŁĄDKA

Prowadzono metaanalizy danych na temat związku między piciem zielonej herbaty (od 1 do 5 filiżanek dziennie) a występowaniem nowotworu żołądka w populacjach azjatyckich [20,41]. Stwierdzono istotną zależność między spadkiem zachorowalności a spożyciem herbaty, co ciekawe była ona istotna statystycznie jedynie w grupie kobiet przede wszystkim niepalących i zależała od ilości wypitej herbaty. Podobnie jak w przypadku nowotworu przełyku, odnotowano, że działanie zielonej herbaty było zależne od jej temperatury [11]. W przypadku picia gorącego naparu – nie stwierdzono dodatkowej korelacji między występowaniem choroby a piciem zielonej herbaty. Jednak, kiedy brano pod uwagę wpływ napoju o temperaturze pokojowej na ryzyko zachorowania, okazało się, że prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu u osób niepijących herbaty wynosiło 0,61. Podczas gdy u osób, które piły rocznie napar z 500 g suchych liści, wynosiło ono 0,19 [11]. Z kolei metaanalizy przeprowadzone z użyciem danych pochodzących z 13 epidemiologicznych badań wskazują, że nie istnieje związek między dużym spożyciem zielonej herbaty a zachorowalnością na nowotwór żołądka. Dalej wysuwane wnioski płynące z badań kohortowych wskazują, że nadmierne spożycie zielonej herbaty może nawet prowadzić do wzrostu zachorowalności na nowotwór żołądka [41]. Informacje płynące z metaanaliz były sprzeczne głównie ze względu na rodzaj stosowanych metod statystycznych, ale też ze względu na dobór grup badawczych.

W etiopatogenezie nowotworów płuc, prostaty, piersi i przełyku istotną rolę odgrywa nadekspresja rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), regulujących wzrost komórek i pobudzających ich proliferację, a także różnicowanie przez łączenie się z receptorem EGF. Zwiększenie poziomu EGFR, heterodimeryzacja z innymi receptorami wzrostu, mutacje i inne czynniki sprawiają, że naskórkowy receptor wzrostu przyjmuje właściwości proonkogenne. Nadekspresja tych receptorów przyczynia się przede wszystkim do nadmiernego wzrostu nowotworu i jego chemiooporności [1].

## NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO – JELIT

W procesie tworzenia nowotworu jelita istotny wpływ odgrywa rozregulowanie cyklu złuszczenia komórek nabłonkowych, dzięki któremu wysokość kosmków jelitowych jest zawsze stała. Zaburzenia apoptozy komórek nabłonkowych są jedną z przyczyn powstania stanów zapalnych jelita, co w jednym przypadku na sześć powoduje rozwój nowotworu [47]. Eksperymenty prowadzone na szczurzych komórkach nabłonkowych jelit (IEC-6) wykazują, że galusan epigallokatechiny w zależności od dawki, aktywuje kaspazy (CAS-3, CAS-8, CAS-9), co prowadzi do regularnej apoptozy komórek nabłonkowych [47] i zapobiega rozwojowi choroby.

W strukturze zachorowań na nowotwory złośliwe, rak jelita grubego zajmuje obecnie drugie miejsce. Badania epidemiologiczne wskazują, że picie zielonej herbaty chroni przed powstaniem nowotworu jelita grubego, które przejawia się w hamowaniu ekspresji iNOS (indukowanej syntazy tlenu azotu) i COX-2 w komórkach nowotworowo zmienionych [46]. Galusan epigallokatechiny jest odpowiedzialny za blokowanie cyklu komórkowego w fazie  $G_0/G_1$  poprzez hamowanie aktywności topoizomeryzy I. Badania kohortowe na grupie około 60000 Chińczyków wykazały, że substancje zawarte w zielonej herbacie nie wpływają na proces nowotworzenia, stwierdzono natomiast, że w przypadku istnienia nowotworu jelita grubego w późnym stadium, mogą stymulować jego wzrost [58]. Badania ankietowe, prowadzone wyłącznie wśród kobiet niepijących alkoholu i niepalących tytoniu wskazują, że osoby, które regularnie przez ostatnie 3 lata piły zieloną herbatę mają istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór w stosunku do kobiet, które wcale nie piły zielonej herbaty [69]. Najnowsze badania na grupie 60567 mężczyzn w wieku 40–76 lat, miały na celu sprzeczyć dotychczasowe niespójne wyniki badań epidemiologicznych. Sugerowano, że zarówno alkohol jak i papierosy mogą wpływać i modyfikować wpływ związków zawartych w herbacie na powstanie i rozwój nowotworów jelit. Rezultaty badań wykazały, że regularne spożycie zielonej herbaty trzy razy w tygodniu przez ponad 6 miesięcy, wiązało się ze zmniejszeniem współczynnika ryzyka zachorowalności na nowotwór jelita grubego u osób niepalących. Ponadto każdy wzrost spożycia napoju herbacianego (o 2 gramy suchych liści) wiązał się z 12% spadkiem ryzyka zachorowania [70]. Projekt potwierdził poprzednie badania kliniczne wskazujące, że codzienne wypicie więcej niż 10 filiżanek zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego [42].

## NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO – WĄTROBY

Badania ankietowe mające na celu wykazanie związku między częstością zachorowań na nowotwór wątroby a ilością spożywanej zielonej herbaty wykazują sprzeczne rezultaty. Wieloletnie badania na około 50000 Japończykach, obu płci po 9 latach wskazują, że osoby, które spożywały powyżej 5 filiżanek herbaty dziennie, charakteryzowały się istotnie wyższym współczynnikiem przeżywalności w stosunku do osób pijących mniej niż jedną filiżankę dziennie [63], trend był wyraźniejszy u kobiet. Inne badania nie wykazują żadnego istotnego statystycznie związku między spożyciem herbaty a częstością zachorowań na nowotwór



wątroby [21]. Istnieją doniesienia na temat ochronnego wpływu polifenoli zielonej herbaty na wątrobę związane z ochroną przed uszkodzeniami oksydacyjnymi DNA i aktywizacji procesów detoksyfikacji [60]. Prace przeprowadzone wśród mieszkańców chińskiej prowincji Jiangsu potwierdzają, że używki nie wpływają negatywnie na aktywność biologiczną katechin. Wybrano tam grupę osób pijących alkohol i palących papierosy i okazało się, że regularne spożywanie zielonej herbaty powodowało istotny spadek ryzyka zachorowania na nowotwór wątroby u 78% osób pijących alkohol i 43% palących papierosy [41].

## NOWOTWORY SKÓRY

Wiele najnowszych doniesień naukowych skupia się na przeciwnowotworowym wpływie polifenoli roślinnych na powstawanie i rozwój nowotworów skóry. Po przeprowadzeniu eksperymentów *in vitro* i *in vivo* udowodniono, że katechiny działają prewencyjnie w przypadku nowotworów skóry wywołanych przez promieniowanie ultrafioletowe (UV) [23]. W badaniach prowadzonych nad nowotworem skóry indukowanym promieniowaniem ultrafioletowym (UV) i chemicznymi kancerogenami u myszy, wykazano istotny wpływ galusanu epigallokatechiny (EGCG) podawanego w pokarmie na powstrzymanie rozwoju choroby [41]. Podobnie badania prowadzone na modelu mysim SKH-1 wykazały, że doustnie podane katechiny zmniejszają wielkość nowotworu. Zaobserwowano również w stosunku do kontroli spadek ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), metaloproteinaz macierzy (MMP)-2 i MMP-9 i białka CD31, natomiast odnotowano zwiększoną liczbę cytotoxycznych limfocytów T CD8(+) i aktywację kaspazy 3 (CAS-3) [38]. Badania eksperymentalne wskazują na oddziaływania polifenoli roślinnych na pośrednie etapy indukowania przez promieniowanie ultrafioletowe kancerogenezy. Związki biologicznie aktywne zielonej herbaty mają właściwości chemioprewencyjne, zapobiegają i wspomagają naprawę indukowanych przez UV uszkodzeń DNA, znoszą stan immunosupresji i hamują proces nowotworzenia. Zielona herbata używana jako składnik filtru słonecznego w kosmeceutykach, chroni komórki Langerhansa przed uszkodzeniami indukowanymi promieniowaniem słonecznym i znacznie obniża liczbę komórek z uszkodzeniami genetycznymi [33].

Badania prowadzone na ludzkich liniach komórek czerniaka traktowanych EGCG w stężeniach (0,1–1  $\mu$ M) wyjaśniły działanie mechanizmu prowadzącego do zahamowania wzrostu nowotworu. Komórki chorobowo zmienione wydzielają wiele cytokin i chemokin, których aktywność związana jest ze stopniem inwazyjności guza. W rozwoju czerniaka najważniejszą cytokiną pośrednio odpowiedzialną za aktywację wzrostu i rozwoju guza oraz jego chemiooporność, okazała się interleukina 1 (IL- $\beta$ ). Galusan epigallokatechiny hamuje działanie czynników prozapalnych, co skutkuje obniżeniem sekrecji interleukiny 1 (IL-1 $\beta$ ), a to z kolei doprowadza do inhibicji czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B i w rezultacie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek czerniaka [12].

Czerniak jest jednym z najniebezpieczniejszych nowotworów, mimo że częstość zachorowań stanowi 4% spośród wszystkich rodzajów nowotworów skóry. Z tego powodu ważne były badania prowadzone na dwóch różnych liniach komórkowych tego nowotworu i zdrowych melanocytach

[45]. Rezultaty wskazują, na zależną od ilości stosowanej katechiny, aktywność EGCG w hamowaniu nadmiernej proliferacji chorych komórek i indukcji ich apoptozy. Ponadto wzbogacanie medium hodowlanego o galusan epigallokatechiny skutkowało zmniejszeniem ekspresji antyapoptycznego białka Bcl2 i aktywacją proapoptycznego białka Bax oraz wielu kaspaz (CAS 3, -7, -9) w hodowlach linii komórek nowotworowych. Ponadto katechina stymulowała zatrzymanie komórek nowotworowych we wzroście, zależnie od dawki. Co ciekawe, nie odnotowano żadnego wpływu tego polifenolu na zdrowe melanocyty. Inne dane uzyskane z badań prowadzonych na ludzkich liniach komórkowych naskórkowego nowotworu, wskazują na możliwość modyfikacji przez katechiny komórkowych procesów epigenetycznych [43]. EGCG oddziaływała na procesy metylacji DNA, potranslacyjnej modyfikacji histonów i aktywacji ekspresji genów supresorowych. Dane wskazują również na zależność między stężeniem katechin a ich efektem biologicznym. Niezmiernie interesującym jest nanomechanika błon komórkowych czerniaka, sztywność tychże błon jest odwrotnie skorelowana z potencjałem migracji komórki nowotworowej. Pierwsze takie doniesienia wskazują na oddziaływanie galusanu epigallokatechiny na usztywnienie błony komórkowej, czego wynikiem było ograniczenie zdolności guza do tworzenia przerzutów [64].

## NOWOTWORY PIERSI

Galusan epigallokatechiny wykazuje działanie antykancerogenne również w odniesieniu do nowotworów piersi. Badania Kima i wsp. [32] dowodzą, że EGCG hamuje komórkowe przekazywanie sygnału (drogę sygnałową Wnt) w złośliwym nowotworze piersi. Polifenole mają wpływ na zahamowanie wzrostu i tempa przerzutów w raku sutka w liniach komórkowych mysich 4T1. Podobnie badania prowadzone nad nowotworem sutka w modelach zwierzęcych wykazują, że spożywanie zielonej herbaty, niezależnie od dawki, znacząco wpływa na zmniejszenie masy guza, wydłużenie okresu utajenia i zmniejszenie liczby guzów przerzutowych [25], co w pośredni sposób pozwala na przedłużenie życia zwierzęcia. Badania prowadzone na ludzkich komórkach nabłonkowych sutka wykazały wzrost ekspresji hemooksygenazy i dysmutazy nadlętkowej (SOD) w próbie traktowanej galusanem epigallokatechiny, jednocześnie wykazano, że katechina wpływa na apoptozę komórek nowotworu poprzez aktywację mechanizmu zależnego od H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [35]. Obiecujące wyniki eksperymentów prowadzonych na ludzkich liniach komórkowych i modelach zwierzęcych stały się impulsem do zastosowania preparatów z EGCG we wspomaganiu leczenia radioterapią pacjentów chorych na nowotwór piersi.

Wykazano istotny wpływ przyjmowania dziennie trzech kapsułek EGCG na parametry związane z proliferacją, stopniem inwazyjności i zdolnością do angiogenezy komórek nowotworowych w krwi pacjentów. Efektem był istotny spadek stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), czynnika wzrostu hepatocytów (HGF) oraz redukcja aktywności metaloproteinaz (MMP9/MMP2) [72].

## PODSUMOWANIE

Z powodu dużego spożycia różnych rodzajów herbaty na całym świecie, oczekiwane efekty zdrowotne wywołane przez

regularne picie napojów bogatych w katechiny jest istotne dla zdrowia całego społeczeństwa. Większość naukowców jest zgodnych, co do prewencyjnego działania galusanu epigallokatechiny na powstawanie różnego rodzaju nowotworów. Najprawdopodobniej jest to wywołane szeroko opisywanym działaniem antyoksydacyjnym katechin, zależnym od ich budowy chemicznej. Badania prowadzone na hodowlach komórkowych i na modelach zwierzęcych przynoszą nowe informacje na temat ingerencji katechiny w procesy biochemiczne i molekularne podczas powstawania, promocji i progresji nowotworu. Wątpliwości pojawiają się w kolejnych fazach badań eksperymentalnych i klinicznych. Przede wszystkim obserwacje wskazują, że efekt biologiczny wywołany przez galusan epigallokatechiny zależy od ilości spożytego napoju herbacianego lub stężenia katechiny użytej do wzbogacenia pożywki. Bardzo często są to stężenia farmakologiczne, nieosiągalne nawet podczas regularnego i długotrwałego przyjmowania katechin. Ponadto, nie istnieje zbyt wiele doniesień wyjaśniających różnice w efektach działania EGCG wśród kobiet i mężczyzn, a badania kliniczne na grupach osób palących są nieliczne i obejmują zbyt małe liczebnie grupy badanych i kontrolnych.

Pierwsze doniesienia na temat prozdrowotnego wpływu napoju herbacianego płynęły z krajów azjatyckich, gdzie rytuał picia zielonej herbaty jest elementem kultury od 2700 lat, a sam napój jest najczęściej spożywanym. Dlatego też

dane epidemiologiczne i kliniczne na temat antynowotworowego wpływu galusanu epigallokatechiny na proces kancerogenezy w populacjach azjatyckich są tak liczne i zgodne. Sprzeczne wnioski płyną z badań prowadzonych wśród populacji krajów zachodnich, gdzie spożycie zielonej herbaty nie cieszy się aż tak dużą popularnością i tradycją. Sukces w zastosowaniu katechin herbaty w leczeniu chorób niezakaźnych, może wynikać ze zwyczajów żywieniowych populacji azjatyckich, które cechują się niskim spożyciem mięsa z małą zawartością tłuszczu, a także znikomą obecnością nabiału w diecie. Te prozdrowotne cechy diety azjatyckiej są poparte danymi statystycznymi na temat zapadalności na choroby cywilizacyjne.

Obecnie uznaje się, że dieta azjatycka (japońska i chińska) razem ze śródziemnomorską są uznawane dietami o działaniu przeciwnowotworowym i zapobiegającym rozwojowi chorób układu krążenia. Nadzieje na efektywne zastosowanie zielonej herbaty, budzą jednak informacje na temat współdziałania katechin z innymi substancjami w procesie hamowania rozwoju komórek nowotworowych i indukcji ich apoptozy. Nie należy również zapominać o wielu innych korzyściach płynących z picia herbaty, m.in. zapobieganiu rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych, miażdżycy naczyń krwionośnych czy otyłości, które są wywołane silnymi właściwościami przeciwutleniającymi polifenoli zielonej herbaty.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Adachi S., Shimizu M., Shirakami Y., Yamauchi J., Natsume H., Matsushima-Nishiwaki R., To S., Weinstein I.B., Moriwaki H., Kozawa O.: (-)-Epigallocatechin gallate downregulates EGF receptor via phosphorylation at Ser1046/1047 by p38 MAPK in colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 2009; 30: 1544–1552
- [2] Aggarwal B.B., Shishodia S.: Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 71: 1397–1421
- [3] Arora A., Byrem T.M., Nair M.G., Strasburg G.M.: Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000; 373: 102–109
- [4] Balkwill F., Coussens L.M.: Cancer: an inflammatory link. *Nature*, 2004; 431: 405–406
- [5] Cabrera C., Artacho R., Giménez R.: Beneficial effects of green tea – a review. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2006; 25: 79–99
- [6] Calle E.E., Kaaks R.: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 579–591
- [7] Cao G., Sofic E., Prior R.L.: Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *J. Agric. Food Chem.*, 1996; 44: 3426–3431
- [8] Chandra Mohan K.V., Hara Y., Abraham S.K., Nagini S.: Comparative evaluation of the chemopreventive efficacy of green and black tea polyphenols in the hamster buccal pouch carcinogenesis model. *Clin. Biochem.*, 2005; 38: 879–886
- [9] Chen P.N., Chu S.C., Kuo W.H., Chou M.Y., Lin J.K., Hsieh Y.S.: Epigallocatechin-3 gallate inhibits invasion, epithelial-mesenchymal transition, and tumor growth in oral cancer cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2011; 59: 3836–3844
- [10] Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J.: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.*, 2003; 17: 1195–1214
- [11] Deandrea S., Foschi R., Galeone C., La Vecchia C., Negri E., Hu J.: Is temperature an effect modifier of the association between green tea intake and gastric cancer risk? *Eur. J. Cancer Prev.*, 2010; 19: 18–22
- [12] Ellis L.Z., Liu W., Luo Y., Okamoto M., Qu D., Dunn J.H., Fujita M.: Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammasome and IL-1 $\beta$  secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 414: 551–556
- [13] Frei B., Higdon J.V.: Antioxidant activity of tea polyphenols *in vivo*: evidence from animal studies. *J. Nutr.*, 2003; 133: 3275S–3284S
- [14] Gramza A., Korczak J., Amarowicz R.: Tea polyphenols – their antioxidant properties and biological activity – a review. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 2005; 14: 219–235
- [15] Hara K., Ohara M., Hayashi I., Hino T., Nishimura R., Iwasaki Y., Ogawa T., Ohyama Y., Sugiyama M., Amano H.: The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate precipitates salivary proteins including alpha-amylase: biochemical implications for oral health. *Eur. J. Oral Sci.*, 2012; 120: 132–139
- [16] Hong J., Smith T.J., Ho C.T., August D.A., Yang C.S.: Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem. Pharmacol.*, 2001; 62: 1175–1183
- [17] Hsu S., Lewis J., Singh B., Schoenlein P., Osaki T., Athar M., Porter A.G., Schuster G.: Green tea polyphenol targets the mitochondria in tumor cells inducing caspase 3-dependent apoptosis. *Anticancer Res.*, 2003; 23: 1533–1539
- [18] Ide R., Fujino Y., Hoshiyama Y., Mizoue T., Kubo T., Pham T.M., Shirane K., Tokui N., Sakata K., Tamakoshi A., Yoshimura T., JACC Study Group: A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan. *Ann. Epidemiol.*, 2007; 17: 821–826
- [19] Imai K., Suga K., Nakachi K.: Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. *Prev. Med.*, 1997; 26: 769–775
- [20] Inoue M., Sasazuki S., Wakai K., Suzuki T., Matsuo K., Shimazu T., Tsuji I., Tanaka K., Mizoue T., Nagata C., Tamakoshi A., Sawada N., Tsugane S., Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan: Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. *Gut*, 2009; 58: 1323–1332
- [21] Inoue M., Yoshimi I., Sobue T., Tsugane S., JPHC Study Group: Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005; 97: 293–300
- [22] Islami F., Boffetta P., Ren J.S., Pedoeim L., Khatib D., Kamangar F.: High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk – a systematic review. *Int. J. Cancer*, 2009; 125: 491–524
- [23] Jimenez-Lopez J.M., Cederbaum A.I.: Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate protects HepG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004; 36: 359–370



- [24] Katiyar S.K.: Green tea prevents non-melanoma skin cancer by enhancing DNA repair. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2011; 15: 152–158
- [25] Kavanagh K.T., Hafer L.J., Kim D.W., Mann K.K., Sherr D.H., Rogers A.E., Sonenshein G.E.: Green tea extracts decrease carcinogen-induced mammary tumor burden in rats and rate of breast cancer cell proliferation in culture. *J. Cell. Biochem.*, 2001; 82: 387–398
- [26] Khafif A., Schantz S.P., al-Rawi M., Edelstein D., Sacks P.G.: Green tea regulates cell cycle progression in oral leukoplakia. *Head Neck*, 1998; 20: 528–534
- [27] Khafif A., Schantz S.P., Chou T.C., Edelstein D., Sacks P.G.: Quantitation of chemopreventive synergism between (–)-epigallocatechin-3-gallate and curcumin in normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells. *Carcinogenesis*, 1998; 19: 419–424
- [28] Khan N., Afaq F., Mukhtar H.: Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxid. Redox Signal.*, 2008; 10: 475–510
- [29] Khan N., Afaq F., Saleem M., Ahmad N., Mukhtar H.: Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.*, 2006; 66: 2500–2505
- [30] Khan N., Mukhtar H.: Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci.*, 2007; 81: 519–533
- [31] Kim J., Zhang X., Rieger-Christ K.M., Summerhayes I.C., Wazer D.E., Paulson K.E., Yee A.S.: Suppression of Wnt signaling by the green tea compound (–)-epigallocatechin 3-gallate (EGCG) in invasive breast cancer cells. Requirement of the transcriptional repressor HBPI. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 10865–10875
- [32] Kim S., Lee M.J., Hong J., Li C., Smith T.J., Yang G.Y., Seril D.N., Yang C.S.: Plasma and tissue levels of tea catechins in rats and mice during chronic consumption of green tea polyphenols. *Nutr. Cancer*, 2000; 37: 41–48
- [33] Korać R.R., Khambholja K.M.: Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacogn. Rev.*, 2011; 5: 164–173
- [34] Kumamoto M., Sonda T., Nagayama K., Tabata M.: Effects of pH and metal ions on antioxidative activities of catechins. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2001; 65: 126–132
- [35] Lambert J.D., Elias R.J.: The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2010; 501: 65–72
- [36] Leone M., Zhai D., Sareth S., Kitada S., Reed J.C., Pellicchia M.: Cancer prevention by tea polyphenols is linked to their direct inhibition of antiapoptotic Bcl-2-family proteins. *Cancer Res.*, 2003; 63: 8118–8121
- [37] Liu X., Zhang D.Y., Zhang W., Zhao X., Yuan C., Ye F.: The effect of green tea extract and EGCG on the signaling network in squamous cell carcinoma. *Nutr. Cancer*, 2011; 63: 466–475
- [38] Mantena S.K., Meeran S.M., Elmets C.A., Katiyar S.K.: Orally administered green tea polyphenols prevent ultraviolet radiation-induced skin cancer in mice through activation of cytotoxic T-cells and inhibition of angiogenesis in tumors. *J. Nutr.*, 2005; 135: 2871–2877
- [39] Mu L.N., Zhou X.F., Ding B.G., Wang R.H., Zhang Z.F., Chen C.W., Wei G.R., Zhou X.M., Jiang Q.W., Yu S.Z.: A case-control study on drinking green tea and decreasing risk of cancers in the alimentary canal among cigarette smokers and alcohol drinkers. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2003; 24: 192–195
- [40] Mukhtar H., Ahmad N.: Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 71 (Suppl. 6): 1698S–1702S
- [41] Myung S.K., Bae W.K., Oh S.M., Kim Y., Ju W., Sung J., Lee Y.J., Ko J.A., Song J.I., Choi H.J.: Green tea consumption and risk of stomach cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int. J. Cancer*, 2009; 124: 670–677
- [42] Nakachi K., Matsuyama S., Miyake S., Suganuma M., Imai K.: Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors*, 2000; 13: 49–54
- [43] Nandakumar V., Vaid M., Katiyar S.K.: (–)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cp1/p21 and p16INK4a, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells. *Carcinogenesis*, 2011; 32: 537–544
- [44] Narotzki B., Reznick A.Z., Aizenbud D., Levy Y.: Green tea: a promising natural product in oral health. *Arch. Oral Biol.*, 2012; 57: 429–435
- [45] Nihal M., Ahmad N., Mukhtar H., Wood G.S.: Anti-proliferative and proapoptotic effects of (–)epigallocatechin-3-gallate on human melanoma: possible implications for the chemoprevention of melanoma. *Int. J. Cancer*, 2005; 114: 513–521
- [46] Olejnik A., Tomczyk J., Kowalska K., Grajek W.: Rola naturalnych składników diety w chemioprewnacji nowotworów jelita grubego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 175–187
- [47] Oz H.S., Ebersole J.L.: Green tea polyphenols mediated apoptosis in intestinal epithelial cells by a fadd-dependent pathway. *J. Cancer Ther.*, 2010; 1: 105–113
- [48] Piasek A., Bartoszek A., Namieśnik J.: Substancje pochodzenia roślinnego przeciwdziałające kardiotoxyczności towarzyszącej chemioterapii nowotworów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 142–158
- [49] Ross J.A., Kasum C.M.: Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev. Nutr.*, 2002; 22: 19–34
- [50] Saha P., Das S.: Elimination of deleterious effects of free radicals in murine skin carcinogenesis by black tea infusion, theaflavins and epigallocatechin gallate. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2002; 3: 225–230
- [51] Schwartz J.L., Baker V., Larios E., Chung F.L.: Molecular and cellular effects of green tea on oral cells of smokers: a pilot study. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2005; 49: 43–51
- [52] Shankar S., Suthakar G., Srivastava R.K.: Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell cycle and induces apoptosis in pancreatic cancer. *Front. Biosci.*, 2007; 12: 5039–5051
- [53] Shrubsole M.J., Lu W., Chen Z., Shu X.O., Zheng Y., Dai Q., Cai Q., Gu K., Ruan Z.X., Gao Y.T., Zheng W.: Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk. *J. Nutr.*, 2009; 139: 310–316
- [54] Sigler K., Ruch R.J.: Enhancement of gap junctional intercellular communication in tumor promoter-treated cells by components of green tea. *Cancer Lett.*, 1993; 69: 15–19
- [55] Singh B.N., Shankar S., Srivastava R.K.: Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem. Pharmacol.*, 2011; 82: 1807–1821
- [56] Sporn M.B., Suh N.: Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 525–530
- [57] Srivastava R.K., Kurzrock R., Shankar S.: MS-275 sensitizes TRAIL-resistant breast cancer cells, inhibits angiogenesis and metastasis, and reverses epithelial-mesenchymal transition *in vivo*. *Mol. Cancer Ther.*, 2010; 9: 3254–3266
- [58] Srividhya R., Jyothilakshmi V., Arulmuthu K., Senthilkumaran V., Kalaiselvi P.: Attenuation of senescence-induced oxidative exacerbations in aged rat brain by (–)-epigallocatechin-3-gallate. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2008; 26: 217–223
- [59] Stańczyk A., Rogala E., Wędzisz A.: Oznaczenie zawartości garbników oraz wybranych składników mineralnych w zielonych herbatach. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2010; 43: 505–508
- [60] Sun C.L., Yuan J.M., Koh W.P., Yu M.C.: Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis*, 2006; 27: 1301–1309
- [61] Ścibior-Bentkowska D., Czeczot H.: Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 58–72
- [62] Tang L., Tang M., Xu L., Luo H., Huang T., Yu J., Zhang L., Gao W., Cox S.B., Wang J.S.: Modulation of aflatoxin biomarkers in human blood and urine by green tea polyphenols intervention. *Carcinogenesis*, 2008; 29: 411–417
- [63] Ui A., Kuriyama S., Kakizaki M., Sone T., Nakaya N., Ohmori-Matsuda K., Hozawa A., Nishino Y., Tsuji I.: Green tea consumption and the risk of liver cancer in Japan: the Ohsaki Cohort study. *Cancer Causes Control*, 2009; 20: 1939–1945
- [64] Watanabe T., Kuramochi H., Takahashi A., Imai K., Katsuta N., Nakayama T., Fujiki H., Suganuma M.: Higher cell stiffness indicating lower metastatic potential in B16 melanoma cell variants and in (–)-epigallocatechin gallate-treated cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2012; 138: 859–866
- [65] Weisburg J.H., Weissman D.B., Sedaghat T., Babich H.: *In vitro* cytotoxicity of epigallocatechin gallate and tea extracts to cancerous and normal cells from the human oral cavity. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2004; 95: 191–200
- [66] Wojciechowski D., Sroka Z., Gamian A.: Investigation of antiradical potential of different kinds of teas and extracts from these teas using antiradical activity units (TAU). *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 796–803
- [67] Wu M., Liu A.M., Kampman E., Zhang Z.F., Van't Veer P., Wu D.L., Wang P.H., Yang J., Qin Y., Mu L.N., Kok F.J., Zhao J.K.: Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study. *Int. J. Cancer*, 2009; 124: 1907–1913



- [68] Yang C.S., Chen L., Lee M.J., Balentine D., Kuo M.C., Schantz S.P.: Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1998; 7: 351–354
- [69] Yang G., Shu X.O., Li H., Chow W.H., Ji B.T., Zhang X., Gao Y.T., Zheng W.: Prospective cohort study of green tea consumption and colorectal cancer risk in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007; 16: 1219–1223
- [70] Yang G., Zheng W., Xiang Y.B., Gao J., Li H.L., Zhang X., Gao Y.T., Shu X.O.: Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. *Carcinogenesis*, 2011; 32: 1684–1688
- [71] Ye F., Zhang G.H., Guan B.X., Xu X.C.: Suppression of esophageal cancer cell growth using curcumin, (–)-epigallocatechin-3-gallate and lovastatin. *World J. Gastroenterol.*, 2012; 18: 126–135
- [72] Zhang G., Wang Y., Zhang Y., Wan X., Li J., Liu K., Wang F., Liu K., Liu Q., Yang C., Yu P., Huang Y., Wang S., Jiang P., Qu Z., Luan J., Duan H., Zhang L., Hou A., Jin S., Hsieh T.C., Wu E.: Anti-cancer activities of tea epigallocatechin-3-gallate in breast cancer patients under radiotherapy. *Curr. Mol. Med.*, 2012; 12: 163–176

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

