

Received: 2009.11.03
Accepted: 2010.01.21
Published: 2010.04.07

Rola naturalnych składników diety w chemioprewencji nowotworów jelita grubego*

The role of natural dietary compounds in colorectal cancer chemoprevention

Anna Olejnik, Joanna Tomczyk, Katarzyna Kowalska, Włodzimierz Grajek

Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Streszczenie

Praca jest przeglądem najnowszych danych literaturowych dotyczących potencjału prewencyjnego i terapeutycznego naturalnych składników diety w odniesieniu do nowotworów jelita grubego. Dotychczas badaniom poddano właściwości chemioprewencyjne wielu związków pochodzenia naturalnego. Spośród czynników dostarczanych wraz z dietą, szczególnie zainteresowanie w chemioprewencji nowotworów jelita grubego wzbudzają przede wszystkim: błonnik pokarmowy, probiotyki i prebiotyki, metionina i folaty, witaminy D i E, wapń i selen, antocyjany, procyanidyny, fitoestrogeny, izotiocyjaniiny, galusan epigallokatechiny, kurkumina i resweratrol.

Wyniki licznych badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że związki te mogą hamować rozwój nowotworów jelita grubego. Mechanizmy ich działania są związane m.in. z modulacją ekspresji genów, których produkty uczestniczą w regulacji cyklu komórkowego, apoptozy i różnicowania komórek oraz ograniczania zdolności do przerzutów i blokowania procesu angiogenezy. Potencjał przeciwnowotworowy tych środków jest związany również ze zdolnością do obniżania ekspresji wielu czynników zapalnych, w tym ekspresji cyklooksigenazy 2. Badania przeprowadzone na nowotworowych kulturach komórkowych i modelach zwierzęcych wykazały, że wymienione składniki diety mogą stanowić ochronę przed karcynogenami będącymi mediatorami procesu nowotworowego, a także potwierdziły przypuszczenia o ich działaniu uwrażliwiającym komórki nowotworowe na chemioterapię i radioterapię.

Mimo pozytywnych wyników badań laboratoryjnych świadczących o aktywności przeciwnowotworowej testowanych czynników chemioprewencyjnych, zadowalające rezultaty uzyskano tylko w nielicznych badaniach klinicznych. Jest to związane nie tyle z brakiem skutecznego działania, ale przede wszystkim z brakiem precyzyjnych biomarkerów pozwalających na monitorowanie efektów chemioprewencji. Mimo stosunkowo słabych dowodów na przeciwnowotworowe działanie naturalnych biologicznie czynnych składników żywności, z chemioprewencją nowotworu jelita grubego, za pomocą tych związków, wiąże się duże nadzieje i wskazuje, że w przyszłości mogą one odegrać znaczącą rolę w ograniczeniu zachorowalności na ten rodzaj nowotworu.

Słowa kluczowe:

nowotwór jelita grubego • bioaktywne składniki żywności • chemioprewencja • aktywność przeciwnowotworowa • działanie przeciwzapalne

Summary

This review discusses the preventive and therapeutic potential of natural dietary compounds against colorectal cancer. The chemopreventive properties of many natural food matrices and purified

* Praca została przygotowana w ramach projektu N N312 211338 finansowanego przez MNiSW.

bioactive compounds have been evaluated. Prominent among the dietary constituents that are the focus of interest in colorectal cancer chemoprevention are dietary fiber, probiotics and prebiotics, methionine and folate, vitamins D and E, calcium and selenium, anthocyanins, procyanidins, phytoestrogens, isothiocyanates, epigallocatechin gallate, curcumin, and resveratrol. Laboratory studies provide strong evidence for the antitumor potential of these dietary agents. The mechanisms of their chemopreventive action are associated with, for example, the modulation of gene expression involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, and apoptosis and the suppression of metastasis and angiogenesis. The anti-carcinogenic properties of these food compounds are also related to inhibition of many inflammatory agents, including the expression of cyclooxygenase-2. *In vitro* and animal studies showed that most of them can protect against various carcinogens mediating colon cancer and suggest that they can also sensitize tumors to chemotherapy and radiation. Although experimental studies have clearly demonstrated their anticancer activity, not many clinical trials have provided satisfying results, not only because of the lack of efficiency of the chemopreventive agents, but also due to the lack of precise biomarkers monitoring their effects on colon cancer. Despite the lack of strong evidence for the anticancer potential of natural food compounds, clinicians have high hopes for using these factors in colon cancer chemoprevention and decreasing the incidence of this common malignancy in the future.

Key words: colorectal cancer • bioactive food constituents • chemoprevention • anticancer activity • anti-inflammatory potential

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=908396>

Word count: 5827

Tables: –

Figures: –

References: 157

Adres autorki: dr inż. Anna Olejnik Katedra Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 48, 60-627 Poznań; aolejnik@up.poznan.pl

WPROWADZENIE

Chemioprewencja to postępowanie polegające na zastosowaniu naturalnych lub syntetycznych substancji w celu zahamowania lub odwrócenia procesu karcynogenezy [129].

Biologicznie aktywne składniki żywności mogą przeciwdziałać czynnikom genotoksycznym oraz wpływać na wszystkie etapy procesu karcynogenezy: inicjację, promocję i progresję. Na etapie inicjacji i promocji nowotworów związki bioaktywne mogą działać przez:

- wiązanie mutagenów i zapobieganie ich wnikaniu do komórek,
- hamowanie metabolicznej aktywacji promutagenów, czyli hamowanie enzymów cytochromu P-450 oraz wzmacnianie detoksykacji mutagenów przez indukcję enzymów II fazy,
- „zmiatanie” wolnych rodników i niwelowanie stresu oksydacyjnego,
- hamowanie replikacji DNA i proliferacji komórek,
- nasilanie procesów naprawy uszkodzeń DNA,
- kierowanie zmienionych komórek na drogę apoptozy.

Natomiast na etapie progresji nowotworu mogą wpływać przede wszystkim przez indukcję różnicowania komórek, działanie proapoptotyczne, aktywność cytotoksyczna i cytostatyczna w stosunku do nowotworu, działanie antyoksydacyjne, hamowanie angiogenezy czy regulację funkcji układu immunologicznego. Niektóre mechanizmy

działania związków chemioprewencyjnych, np. neutralizacja wolnych rodników czy hamowanie proliferacji komórek, odgrywają istotną rolę na różnych etapach tumorigenezy. Ponadto większość z tych substancji wykazuje złożony mechanizm działania [28].

W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad poszukiwaniem nietoksycznych związków bioaktywnych zdolnych do hamowania procesu nowotworowego. Coraz więcej uwagi poświęca się również projektowaniu żywności funkcjonalnej o zdefiniowanych właściwościach prozdrowotnych, decydujących o działaniu prewencyjnym czy terapeutycznym ukierunkowanym na konkretne schorzenie czy rodzaj nowotworu.

Nowotwory jelita grubego są zaliczane do nowotworów dietozależnych, których rozwój do postaci inwazyjnej jest zwykle wieloletni i trwa 10–20 lat [31]. Jest to okres dostatecznie długi na przeprowadzenie zabiegów profilaktycznych (kolonoskopia z polipektomią) oraz zastosowanie środków chemioprewencyjnych. Działaniami prewencyjnymi powinny być objęte zwłaszcza osoby z podwyższonym ryzykiem zachorowalności związanym z defektem genetycznym lub stanami przedrakowymi (polipami gruczołowymi, nieswoistym zapaleniem jelit, wrzodziejącym zapaleniem jelit, chorobą Leśniowskiego-Crohna). Ze względu na to, że wymienione schorzenia jelit wiążą się z chronicznym stanem zapalnym, niosącym bezpośrednie ryzyko rozwoju choroby, w ich chemioprewencji stosowane są tzw.



niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLP), których długotrwałe przyjmowanie może powodować poważne skutki niepożądane. Alternatywą bądź uzupełnieniem terapii NSLP mogłyby być niektóre związki o właściwościach przeciwzapalnych zawarte w żywności, niemające działań niepożądanych przy długotrwałym ich stosowaniu [4,5].

Liczne badania, obejmujące prace z wykorzystaniem systemów komórkowych i modeli zwierzęcych oraz próby kliniczne, pozwoliły na wyselekcjonowanie naturalnych czynników będących składnikami codziennej diety o potencjalnej zdolności do zapobiegania oraz hamowania rozwoju nowotworu jelita grubego. Do najważniejszych z nich można zaliczyć: błonnik pokarmowy, probiotyki i prebiotyki, kwas foliowy i metioninę, witaminę D i wapń, selen i witaminę E, antocyjany, procyjanidyny, fitoestrogeny, izotiocyjaniiny, kurkuminę czy resweratrol.

BŁONNIK POKARMOWY

Błonnik pokarmowy będąc kompleksem heterogennych substancji, takich jak hemicelulozy i pektyny oraz celuloza i lignina pełni różnorodne prozdrowotne funkcje w organizmie człowieka [141,148]. Nie jest on związkiem chemioprewencyjnym *per se*, jednak ze względu na działanie pośrednie: zwiększenie masy stolca i skrócenie pasażu jelitowego, wiązanie potencjalnych karcynogenów w świetle przewodzie pokarmowego, obniżenie pH treści jelitowej, czy wpływ na mikroflorę jelitową może zmniejszać ryzyko nowotworu jelita grubego. Błonnik pokarmowy stanowi bardzo dobrą pożywkę dla rozwoju korzystnej mikroflory jelitowej. Bakterie fermentują pewne frakcje błonnika (pektyny) z wytworzeniem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych – masłowego, octowego, propionowego – powodujących zakwaszenie stolca [141,148]. Ponadto stwierdzono, że metabolity włókna pokarmowego mają istotne znaczenie w utrzymaniu homeostazy i stanu równowagi między proliferacją, różnicowaniem i apoptozą komórek nabłonka jelita grubego. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, zwłaszcza kwas masłowy, stymulują indukcję białka p21^{WAF/Cip1} inhibitora proliferacji komórek, rezultatem czego jest zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G₀/G₁, indukcja apoptozy oraz fragmentacja DNA w komórkach [3]. Poza tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a głównie kwas masłowy i jego sole, mogą aktywować receptor GPR109A, co umożliwia zniszczenie komórek patologicznych w procesie apoptozy i osłabienie wytwarzania zapalnych białek.

W komórkach nowotworowych dochodzi do hipermetylacji promotora genu GPR109A i w konsekwencji do spadku aktywności tego genu. Komórka zmieniona wytwarza mniej cząsteczek receptora, przestaje reagować na sygnały z zewnątrz i nie poddaje się procesowi apoptozy, co zwiększa prawdopodobieństwo powstania nowotworu. Wyciszenie ekspresji GPR109A potwierdzono *ex vivo* w ludzkich nowotworowych komórkach jelita grubego, w komórkach myśich oraz w komórkach ciągłych linii *in vitro*. Reaktywność kwasu masłowego jest niewielka, gdyż skuteczna aktywacja GPR109A zachodzi dopiero przy stężeniach milimolarnych tego związku. Reekspresja GPR109A wywołana w komórce na skutek działania kwasu masłowego indukuje proces apoptozy, czego potwierdzeniem jest obniżenie ekspresji Bcl-2, Bcl-xL i cykliny D1 oraz blokowanie

aktywacji czynnika NF-κB. Obecnie prowadzone są badania nad skutecznością działania aktywatorów GPR109A (kwasu masłowego, niacyny, frakcji błonnika) w połączeniu z lekami blokującymi metylację DNA [137].

Dane epidemiologiczne dotyczące znaczenia błonnika w profilaktyce nowotworów jelita grubego nie są spójne. Metaanalizy wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jelita grubego w grupie osób spożywających 31 g błonnika na dobę w porównaniu z grupą spożywającą mniej niż 10 g tego składnika w ciągu doby [62]. Natomiast wyniki kolejnych badań z randomizacją nie potwierdziły hipotezy zakładającej, że suplementacja diety błonnikiem wpływa na częstość nawrotów gruczolaków okrężnicy. Prawdopodobnie wpływ diety bogatej w błonnik jest uzależniony od rodzaju spożywanych produktów wysokobłonnikowych. Poszczególne produkty różnią się nie tylko ilością, ale również rodzajem włókna pokarmowego. W zbożach dominują hemicelulozy, owoce bogate są w pektyny, a niektóre warzywa w ligninę. Każda z tych frakcji błonnika charakteryzuje się odmiennymi właściwościami funkcjonalnymi i zróżnicowanym oddziaływaniem w przewodzie pokarmowym. Niemniej jednak dowody na ochronne działanie błonnika mają wciąż charakter wyłącznie obserwacyjny [2,13,79,113].

PROBIOTYKI I PREBIOTYKI

Probiotyki są definiowane jako żywe mikroorganizmy, które po spożyciu korzystnie wpływają na organizm gospodarza. Wpływ ten wynika głównie z zapewnienia przez kultury probiotyczne właściwej równowagi mikroflory jelitowej [36]. Działanie probiotyków może być wspomaganie przez prebiotyki – związki nietrawione przez człowieka, zdolne do selektywnego stymulowania wzrostu i/lub aktywności określonej grupy mikroorganizmów w jelicie grubym poprawiając w ten sposób stan zdrowia [42]. Połączenie probiotyku i prebiotyku w jednym preparacie nosi nazwę synbiotyku.

W piśmiennictwie naukowym coraz częściej wskazuje się na rolę probiotyków, prebiotyków i synbiotyków jaką mogą odgrywać w zapobieganiu nowotworom jelita grubego. Nadzieje na ich wykorzystanie dają wyniki wstępnych badań prowadzonych w systemach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych. Mechanizmy prewencyjnego i supresyjnego działania probiotyków w odniesieniu do raka jelita grubego nie są jeszcze do końca poznane i w pełni scharakteryzowane [34,40]. Wiadomo jednak, że bakterie kwasu mlekowego mają zdolność do wiązania i degradacji potencjalnych karcynogenów, a także do indukcji enzymów biorących udział w ich metabolizmie. Działanie supresyjne prawdopodobnie polega również na wytwarzaniu substancji antykarcynogennych: chromocyny A3, sarkomycyny, neokarcynomycyny oraz rozkładzie prokarcynogennych azobarwników, aflatoksyn, nitrozoamin czy azotynów [34]. Hamowanie procesu karcynogenezy wykazano przy zastosowaniu bakterii *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium longum* w doświadczeniach prowadzonych na zwierzętach eksponowanych na działanie karcynogenów. Wykazano również stymulujący wpływ prebiotyków: inuliny i oligofruktozy na rozwój bifidogennej flory bakteryjnej. Same prebiotyki w warunkach eksperymentalnych ograniczały wzrost nowotworu oraz zmniejszały występowanie aberracji

krypt jelita grubego u szczurów [134]. Kolejnym korzystnym działaniem pro- i prebiotyków jest wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasu masłowego i maślanów, które jak już wcześniej wspomniano, mają zdolność bezpośredniego działania na geny regulujące rozrost komórek i w efekcie do hamowania proliferacji komórek nowotworowych i promowania procesu apoptozy *in vitro* [101]. Podobne działanie antyproliferacyjne było obserwowane również w przypadku dwóch innych metabolitów: kwasu propionowego i octowego, wytwarzanych przez bakterie *Propionibacterium acidopropionici* [58]. Badania prowadzone z wykorzystaniem nowotworowej linii komórkowej HT-29 wykazały, że bakterie kwasu mlekowego mogą w sposób bezpośredni ograniczać ich wzrost i przeżywalność oraz indukować proces różnicowania. Kolejnym mechanizmem wspomagającym supresję nowotworu jest wzmacnianie systemu odpowiedzi immunologicznej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że szczep *Lactobacillus casei* Shirota ma zdolność blokowania chemicznie indukowanej karcynogenezy oraz stymulacji wytwarzania cytokin: IFN- γ , IL-1 β i TNF- α [82]. Podobne zjawiska odnotowano w przypadku zastosowania szczepów *L. acidophilus* SNUL, *L. casei* YIT9029 i *B. longum* HY8001 [75]. W badaniach *in vitro* stwierdzono również, że mikroorganizmy probiotyczne wykazują aktywność przeciwnowotworową oraz indukują apoptozę w komórkach Caco-2 pochodzących z gruczolaków jelita grubego [41].

Dane literaturowe jednoznacznie wskazują na synergistyczne działanie probiotyków i związków prebiotycznych [34]. Badania na systemach *in vitro* i na modelach zwierzęcych dostarczają dowodów wskazujących na duże znaczenie probiotyków, prebiotyków i synbiotyków w walce z nowotworami jelita grubego zarówno na poziomie prewencji, jak i terapii. Jednak wyniki badań klinicznych są ciągle niejednoznaczne i niewystarczające do potwierdzenia hamowania karcynogenezy przez te składniki czy suplementy diety. Niektórzy autorzy podkreślają konieczność projektowania „terapii probiotycznej” indywidualnie dla każdego pacjenta zależnie od jego swoistej mikroflory jelitowej [34]. Ponadto nowe trendy w chemioprewencji za pomocą probiotyków zakładają możliwość stosowania genetycznie modyfikowanych szczepów probiotycznych jako nośników czynników przeciwnowotworowych działających w okrężnicy [34]. Idea jest niezwykle obiecująca, jednak wymaga wielu lat pracy aby udokumentować prewencyjne działanie „preparatu”, a jego zastosowanie w praktyce może być ograniczone. Niemniej jednak, na podstawie już przeprowadzonych badań stwierdzono, że wykorzystanie pro-, pre- i synbiotyków może stanowić nową strategię w prewencji i wspomaganiu leczenia nowotworów jelita grubego i raka odbytu [34].

WAPŃ I WITAMINA D₃

Wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych wskazują jednoznacznie na wapń [50,61,73,76,81,99,151] i witaminę D₃ [76,81,85,98,99] jako współdziałające czynniki ograniczające ryzyko kilkunastu nowotworów, w tym raka jelita grubego.

Witamina D metabolizowana w wątrobie do 25-hydroksy witaminy D (25(OH)D) jest dalej przekształcana w wielu komórkach i narządach do 1,25-hydroksy witaminy D₃ (1,25(OH)₂D₃). Metabolit ten, mający strukturę

steroidopodobną, wiąże się z jądrowym receptorem witaminy D (VDR) i działa jako czynnik transkrypcyjny dla wielu genów w komórkach prawidłowych i nowotworowych, w tym również umiejscowionych w jelicie grubym. Wytwarzanie 1,25(OH)₂D₃ z jego prekursora 25(OH)D może być ograniczone w warunkach niedostatecznej podaży witaminy D. W przypadku niedoboru witaminy D poziom syntezy 1,25(OH)₂D₃ w kolonocytach może być niewystarczający dla przebiegu autokrynowej/parakrynowej regulacji wzrostu i funkcji komórek.

Prewencyjne działanie witaminy D stwierdzili Peters i wsp., którzy odnotowali 26% redukcję względnego ryzyka zachorowalności na nowotwór jelita grubego przy zwiększeniu stężenia witaminy D₃ w surowicy krwi o 10 ng/ml [98]. Również Matusiak i wsp. potwierdzili dużą skuteczność aktywnej postaci tej witaminy w zapobieganiu transformacji nowotworowej komórek nabłonkowych jelita grubego [83]. Ponadto najnowsze dane wskazują na jej działanie antyproliferacyjne, proapoptyczne i indukujące różnicowanie w komórkach atypowych [56].

Podobnie miejscowe działanie wapnia na przewód pokarmowy polega na ograniczeniu wzrostu zmienionych komórek jelitowych i indukcji ich różnicowania. Wykazano także jego działanie przeciwmutagenne przez wiązanie i deaktywację wtórnych kwasów żółciowych [99]. Badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą prowadzone nad wpływem suplementacji diety wapniem (1,2 g wapnia na dobę) obejmujące grupę 930 pacjentów z gruczolakami jelita grubego w wywiadzie, wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju gruczolaków w ciągu 4 lat przyjmowania preparatu wapnia [73]. Wu i wsp. podsumowując badania przeprowadzone na ponad 135 tysiącach pacjentów trwające 16 lat stwierdzili znaczne zmniejszenie względnego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego przy minimalnej dziennej dawce 1,25 g wapnia na dobę [151]. Hofstad i wsp. w 3-letnim badaniu interwencyjnym wykazali, że stosowanie diety wzbogaconej w wapń oraz antyoksydanty zmniejszają częstość nawrotów gruczolaków. Analizę wpływu wapnia przeprowadzono z wyłączeniem wpływu antyoksydantów [50]. Dane literaturowe wskazują również na prace, w których nie stwierdzono statystycznie istotnego znaczenia wapnia dla zmniejszenia ryzyka nowotworu jelita grubego [13]. Mimo że dotychczasowe dowody potwierdzające korzystny wpływ wapnia w profilaktyce raka okrężnicy są dość jednoznaczne, to zostały uznane za niewystarczające. Dlatego ciągle brak jest rekomendacji dla stosowania diety wzbogaconej w wapń w populacji ogólnej [146].

Ostatnie badania przedstawione przez Peterlik i wsp. dostarczyły dowodów na synergistyczne oddziaływanie wapnia i witaminy D i potwierdziły konieczność łącznej suplementacji diety tymi dwoma czynnikami w celach chemioprewencyjnych. Autorzy wyjaśnili molekularne podstawy współdziałania miejscowo wytwarzanej witaminy 1,25(OH)₂D₃ oraz pozakomórkowego Ca²⁺ jako podstawowych regulatorów proliferacji i różnicowania komórek oraz ich funkcji [97].

SELEN

Selen ma istotne znaczenie dla zdrowia i prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jako selenocysteina jest



niezbędnym kofaktorem enzymów selenozależnych, m.in. peroksydazy glutationowej (GSH-px). Zasadniczą rolą GSH-px jest obrona organizmu przed stresem oksydacyjnym. W przypadku niedoboru selenu stwierdza się obniżenie poziomu GSH-px oraz zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu, co jest związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej.

Selen prawdopodobnie oddziałuje przez blokowanie syntezy DNA w komórkach nowotworowych, wzmocnienie komórkowej odpowiedzi immunologicznej, hamowanie peroksydacji lipidów oraz usuwanie nadtlenu i wolnych rodników tlenowych. Aktywność biologiczna selenu w organizmach żywych, jego działanie antykarcynogenne bądź toksyczne zależą od sposobu jego metabolizowania w ustroju. Połączenia selenu z witaminami antyoksydacyjnymi oraz cynkiem zwiększa wchłanianie selenu z przewodu pokarmowego i intensyfikuje antyoksydacyjne działanie tego pierwiastka [106].

Związek między suplementacją diety selenem a ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego zaobserwowali Clark i wsp. podczas badań, których celem nadrzędnym było poszukiwanie korelacji między spożyciem tego pierwiastka a zapadalnością na raka prostaty. Autorzy stwierdzili, że przyjmowanie selenu w dawce 200 µg na dobę zmniejsza nie tylko ryzyko wystąpienia raka prostaty, ale również ogranicza liczbę przypadków raka jelita grubego i płuc [22].

Reid i wsp. nie potwierdzili tezy przedstawionej przez Clarka i wsp., natomiast stwierdzili obniżenie częstości występowania gruczolaków jelita grubego w grupach pacjentów palących oraz pacjentów z małym stężeniem selenu we krwi. U pozostałych osób poddanych suplementacji diety selenem nie obserwowano różnic w porównaniu z grupą kontrolną [107]. Podsumowanie wyników badań nad chemioprewencją selenem przedstawili Nelson i wsp., ich zdaniem pierwiastek ten ma niewątpliwie istotne znaczenie w przypadku zachorowalności na nowotwory jelita grubego [90]. Prowadzone są również badania nad prewencją selenem łącznie z preparatami witaminowymi np. z witaminą A i beta karotenem, czy witaminą E. Autorzy prac stwierdzili ochronny wpływ witaminy E, zarówno samej, jak i w połączeniu z selenem, ze względu na możliwe synergistyczne działanie przeciwnowotworowe obu tych substancji [1].

KWAS FOLIOWY I METIONINA

Kwas foliowy, zawarty w świeżych owocach i zielonych warzywach oraz metionina, której źródłem jest czerwone i białe mięso oraz ryby, pełnią główną rolę w utrzymaniu stabilności DNA przez dostarczanie atomów węgla lub grup metylowych do syntezy DNA i zachowania wzoru jego metylacji. Niedobór kwasu foliowego i metioniny w diecie może powodować naruszenie prawidłowej syntezy, naprawy i transkrypcji DNA oraz doprowadzać do wzrostu uszkodzeń DNA i hipometylacji, które stanowią czynnik ryzyka procesu karcynogenezy [30,67]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że uzupełnianie diety w kwas foliowy powoduje znaczącą redukcję ryzyka zachorowania na raka okrężnicy [43,135]. W pracy przeglądowej Kim zebrał wyniki dotychczasowych badań nad znaczeniem kwasu foliowego jako czynnika

chemioprewencyjnego i jednoznacznie ocenił, że suplementacja diety w kwas foliowy zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego [64]. Ponadto wykazano korzystny wpływ podawania kwasu foliowego chorym na wrzodziejące zapalenie jelita grubego leczonych sulfasalazyną, uzyskując zmniejszenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór [18]. Badania kohortowe wykazały również, że suplementacja diety w znaczne ilości metioniny ogranicza ryzyko wystąpienia nowotworów okrężnicy u mężczyzn i raka odbytnicy u kobiet [29].

ANTOCYJANY I PROCYJANIDYNY

Duże nadzieje w chemioprewencji wiąże się z aktywnością biologiczną antocyjanów, które stanowią największą grupę rozpuszczalnych w wodzie barwników roślinnych. Stosunkowo niski poziom wchłaniania (zwykle mniej niż 0,1% dawki) i przenikania antocyjanów do krwiobiegu wskazuje, że skuteczność ich działania w odniesieniu do nowotworów jelita grubego może być znacząca. Większość prac nad działaniem antocyjanów w odniesieniu do raka okrężnicy zostało przeprowadzonych *in vitro* z wykorzystaniem komórek linii HT-29 i Caco-2. Przedmiotem badań były ekstrakty i/lub wodne roztwory antocyjanów otrzymane z borówki czernicy [25,65,115,130,153], czerwonych winogron [60,153], czarnej marchwi [19,44,60,91,94], aronii czarnoowocowej [10,60,156], czarnej porzeczki [44,60,94], czarnego bzu i czarnej kukurydzy [60], wiśni [62], jeżyny [115], żurawiny [115], truskawek [103,115], czy malin [23,94,103,115]. Autorzy prac zgodnie potwierdzili wielokierunkowe przeciwkarcynogenne działanie antocyjanów, wynikające przede wszystkim z ich dużego potencjału przeciwoksydacyjnego i polegające na: bezpośredniej neutralizacji reaktywnych form tlenu, stymulacji ekspresji enzymów II fazy metabolizmu ksenobiotyków, ograniczeniu tworzenia oksydacyjnych adduktów z DNA, zmniejszeniu peroksydacji lipidów, inhibicji mutagenezy indukowanej przez egzogenne karcynogeny i hamowaniu proliferacji komórek. W badaniach na komórkach wyprowadzonych z nowotworu okrężnicy wykazano, że antocyjany mają zdolność blokowania cyklu komórkowego w różnych jego fazach przez oddziaływanie na regulatorowe białka cyklu (np. p53, p21, p27, cyklinę D1, cyklinę A i in.) [10,23,114]. Charakterystyczne dla tych związków jest selektywne działanie w stosunku do komórek nowotworowo transformowanych oraz niewielki lub brak wpływu na wzrost komórek prawidłowych [37,156]. Mechanizmy wybiórczego działania celowanego na komórki nowotworowe nie zostały do tej pory poznane [10]. Cennym następstwem działania ekstraktów antocyjanowych pochodzących z owoców jagodowych i winogron jest kierowanie komórki zmienionej na drogę apoptozy [15,65,115,130].

Potencjał przeciwkarcynogeny antocyjanów dotyczy również ich działania przeciwzapalnego. Ma to szczególne znaczenie w przypadku nowotworu jelita grubego ze względu na silne powiązania między stanami zapalnymi a procesem karcynogenezy. Pierwszych dowodów dostarczyli Prescott i White, którzy stwierdzili nadekspresję genu kodującego cyklooksygenazę 2 (COX-2) we wczesnych stadiach karcynogenezy jelita grubego oraz Oshima i wsp., którzy wykazali supresję tego procesu u myszy podatnych na ten rodzaj karcynogenezy, ale pozbawionych genu *cox-2* [95,102]. Z kolei nadmierna ekspresja COX-2

jest związana z hamowaniem apoptozy i końcowego różnicowania komórek oraz pobudzeniem procesu angiogenezy. Przeciwwzpalne działanie antocyjanów przejawia się w zdolności inhibicji transkrypcji mRNA i/lub ekspresji białka COX-2, NF- κ B i różnych interleukin [114]. Ponadto dowiedziono, że przeciwnowotworowe działanie antocyjanów może dotyczyć również hamowania procesu angiogenezy i zdolności tworzenia przerzutów [6,16]. Autorzy badań wskazują na jeszcze jeden efekt terapii preparatami antocyjanowymi – indukcję procesu różnicowania i hamowania proliferacji komórek nowotworowych [32,109, 119].

Przeciwnowotworowe właściwości antocyjanów w odniesieniu do nowotworów jelita grubego potwierdzono również w doświadczeniach na modelach zwierzęcych oraz nielicznych badaniach klinicznych. Harris i wsp. stwierdzili ograniczenie występowania nowotworów jelita grubego indukowanych azoksymetanem u szczurów F344, którym podawano czarne maliny w postaci liofilizowanej. U szczurów poddanych karcynogenezie, dla których udział liofilizatu z malin w diecie wynosił 10% wykazano 71% redukcję nowotworów i 83% spadek stężenia 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OHdG) w moczu, co wskazywało na ograniczenie uszkodzeń DNA indukowanych przez wolne rodniki tlenowe [49]. Badania na tym samym modelu zwierzęcym przeprowadzone przez Lala i wsp. potwierdziły, że dieta bogata w antocyjany (3,85 g/kg masy ciała) pochodzące z czarnej borówki, aronii i winogron pozwala na 26–29% redukcję przednowotworowych zmian zwanych aberracjami krypt (ACF – aberrant crypt foci) indukowanych azoksymetanem. Autorzy badań stwierdzili ograniczenie proliferacji komórek i ekspresji genu *cox-2*, natomiast nie zanotowali zmian w poziomie 8-OHdG w moczu [73]. Podobnie antocyjany zawarte w czerwonych ziemniakach, czerwonej kapuście i czarnej kukurydzy (stanowiące 5% składników diety) istotnie redukowały proces karcynogenezy (odpowiednio o 48, 63 i 89%) wywoływany u szczurów 1,2-dimetylohydrazyną [46,47].

Liczne dowody na przeciwnowotworowe działanie antocyjanów dostarczone w badaniach *in vitro* i doświadczeniach na modelach zwierzęcych zostały potwierdzone jedynie w niewielu podjętych badaniach klinicznych. Wang i wsp. grupę 25 pacjentów ze stwierdzonymi nowotworami jelita grubego i/lub stanami przedrakowymi (polipami) poddawali terapii polegającej na spożywaniu sproszkowanych czarnych malin w dawce 60 g na dzień (3 \times 20 g) przez 2–4 tygodnie. Badania tkanek nowotworowych i prawidłowych pobranych od 23 pacjentów przed i po terapii wykazały, że dzięki diecie wzbogaconej w antocyjany z czarnych malin zredukowana została szybkość proliferacji komórek nowotworowych i nasiloną została ich apoptoza, bez wpływu na komórki prawidłowe. Ponadto stwierdzono ograniczenie rozrostu naczyń krwionośnych w nowotworach traktowanych antocyjanami, co wskazuje na ich właściwości antyangiogenne [131]. Badania kliniczne nad skutecznością działania antocyjanów w chemioprewencji nowotworów jelita grubego zostały podjęte również przez Thomasseta i wsp., którzy zastosowali standaryzowany bogaty w antocyjany ekstrakt z borówek – mirtocyjan w terapii 22 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem jelita grubego. Pacjenci otrzymywali mirtocyjan przez 7 dni przed resekcją, w dziennej dawce 1,4, 2,8 lub 5,6 g odpowiadającej zawartości 0,5, 1 i 2 g antocyjanów. Wyniki

badań wykazały obecność antocyjanów i ich glukuronidowanych i metylowanych pochodnych w osoczu krwi, tkankach nowotworowych i w moczu. W tkankach pobranych od wszystkich pacjentów otrzymujących mirtocyjan indeks proliferacji komórek nowotworowych zmniejszył się o 7% w porównaniu z wartościami przed terapią. Indeks apoptotyczny w komórkach nabłonkowych wzrósł z 3,6 do 5,3%. Autorzy na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili, że mirtocyjan charakteryzujący się dużym bezpieczeństwem stosowania i niewielką toksycznością może być potencjalnym środkiem chemioprewencyjnym stosowanym w zapobieganiu i terapii nowotworów jelita grubego [140].

PROCYJANIDYNY

Przeciwnowotworowy potencjał owoców jagodowych, który omówiono w poprzednim rozdziale, jest związany nie tylko z obecnością antocyjanów, ale również z aktywnością zawartych w nich procyjanidyn, znanych także jako taniny. Najbogatszym i najcenniejszym źródłem tych związków jest aronia. Procyjanidyny stanowią prawie 30% wszystkich związków polifenolowych zawartych w preparatach z owoców aronii (co stanowi ponad 17% masy preparatu). Podobnie jak antocyjany, procyjanidyny, ze względu na polimeryczną strukturę, są w niewielkim stopniu wchłaniane podczas pasażu przez przewód pokarmowy i ich stężenie w okrężnicy może sięgać kilkuset mikromoli w litrze treści jelitowej [112], co stwarza potencjalne szanse na efektywne miejscowe działanie przeciwnowotworowe.

Oprócz procyjanidyn owoców jagodowych, właściwości chemioprewencyjne w odniesieniu do raka jelita grubego potwierdzono również dla procyjanidyn obecnych w skórce i miąższu jabłek [45]. Badania *in vitro* wykazały, że ekstrakt procyjanidyn w dawce 70 μ g/ml całkowicie hamuje wzrost nowotworowych komórek okrężnicy SW620. Stwierdzono, że w wyniku działania tych związków następuje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M i indukcja apoptozy. W komórkach eksponowanych na preparaty procyjanidyn obserwowano zmiany liczby pośrednich cząstek sygnałowych: kinaz regulowanych przez sygnał pozakomórkowy (ERK – extracellular signal-regulated kinases), C-Jun N-końcowej kinazy (JNK – c-Jun-terminal kinase) i kinazy białkowej C (PKC – protein kinase C). Odnotowano 50% zwiększenie nieaktywnych (niefosforylowanych) i aktywnych (fosforylowanych) postaci ERK1,2 i JNK. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami aktywacja ERK może być istotna dla indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych. Ponadto działanie proapoptotyczne procyjanidyn było związane z 50% zmniejszeniem aktywności PKC w nowotworowych komórkach SW620 eksponowanych na preparat procyjanidyn. Gosse i wsp. sugerują, że interakcje między procyjanidynami a błoną komórkową mogą zakłócać translokację PKC z cytosolu do błony i prowadzić do obniżenia aktywności enzymu. Stwierdzono także, że spadek aktywności PKC w odpowiedzi na działanie procyjanidyn był związany z 50% ograniczeniem aktywności dekarboksylazy ornitynowej (ODC) i S-adenozylometioninowej (AdoMetDC), dwóch enzymów uczestniczących bezpośrednio w biosyntezie poliamin. Tak więc zmiany aktywności PKC mogą modulować biosyntezę poliamin, których niski poziom może wywoływać apoptozę w komórkach nowotworowych [45].



Działanie przeciwnowotworowe preparatu procyjanidyn z jabłek potwierdzono również w badaniach na modelach zwierzęcych, w których karcynogeneza była indukowana chemicznie za pomocą azoksymetanu. Po 6 tygodniach suplementacji diety preparatem procyjanidyn w ilości około 6 mg/kg masy ciała/dzień stwierdzono 50% ograniczenie całkowitej liczby ACF oraz różnorodności krypt w szczurów. Autorzy stwierdzili, że procyjanidyny z jabłek hamują promocję i progresję procesu karcynogenezy oraz ze względu na wysoki potencjał przeciwoksydacyjny stanowią czynnik ochronny na etapie inicjacji nowotworu [45]. Procyjanidyny są kolejnym przykładem naturalnych związków nietoksycznych, będących składnikami codziennej diety, przeciwnowotworowo oddziałujących w jelicie grubym w sposób bezpośredni i efektywny.

FITOESTROGENY

Badania epidemiologiczne wskazują na ochronny wpływ terapii hormonalnej estrogenami w odniesieniu do nowotworów jelita grubego [8]. Za działanie ochronne prawdopodobnie odpowiada zdolność hormonów do wiązania z receptorem estrogenowym β (ER- β). Dowody na to, że ER- β jest zaangażowany w rozwój polipów gruczolakowatych jelita grubego, skierowały uwagę badaczy na możliwość zastosowania agonistów ER- β w prewencji chorób tej części przewodu pokarmowego. Ze względu na to, że długotrwałe leczenie hormonalne może być związane z wystąpieniem wielu niepożądanych skutków, cennym wydaje się zastosowanie naturalnych niesteroidowych związków pochodzenia roślinnego, tzw. fitoestrogenów wykazujących podobieństwo strukturalne i funkcjonalne do hormonów estrogenowych.

Fitoestrogeny, w odróżnieniu do estrogenów (estradiolu), wykazują zróżnicowane powinowactwo do receptorów estrogenowych – wysokie do ER- β i niskie do ER- α . Z tego powodu fitoestrogeny mogą działać jako agonści lub antagoniści estrogenów w zależności od rodzaju receptorów estrogenowych obecnych w tkance, poziomu ich ekspresji oraz poziomu hormonów endogennych i działać jako selektywne modulatory receptorów estrogenowych [8, 108].

Spośród fitoestrogenów największym zainteresowaniem cieszą się izoflawony (przede wszystkim genisteina i daidzeina) występujące głównie w roślinach strączkowych i soi oraz lignany. Te drugie są biopolimerami znajdującymi się w owocach i warzywach ulegającymi pod wpływem mikroflory przewodu pokarmowego transformacji do właściwych, niskocząsteczkowych fitoestrogenów, takich jak enterolakton i enterodiol [104]. Dane literaturowe wskazują, że fitoestrogeny mogą działać ochronnie w stosunku do raka jelita grubego poprzez mechanizmy hormonalne, wiążąc się z ER- β , ale także wchodząc w interakcje z enzymami zaangażowanymi w biosyntezę i metabolizm hormonów steroidowych [69]. Poza modulacją aktywności receptorów estrogenowych związki te mają wiele korzystnych właściwości, które potwierdzono głównie w badaniach *in vitro*. Wyniki doświadczeń prowadzonych na ludzkich komórkach jelita grubego linii HT-29, Caco-2, SW620 i SW480 zgodnie wskazują na zdolność izoflawonów oraz metabolitów lignanowych do hamowania proliferacji oraz indukcji apoptozy komórek nowotworowych, m.in. dzięki inhibicji tyrozynowych kinaz białkowych oraz

obniżaniu aktywności topoizomeraz DNA [15,111,154,157]. Ponadto stwierdzono, że substancje te mają duży potencjał antyoksydacyjny [87], w związku z tym chronią przed rozwojem nowotworów poprzez zapobieganie oksydacyjnym uszkodzeniom DNA komórek [147]. Wang i wsp. wskazali, że osłonowe oddziaływanie fitoestrogenów może polegać również na usprawnianiu procesów unieczynniania karcynogenów przez indukowanie enzymów II fazy [145].

Wyniki badań izoflawonów sojowych z użyciem modeli zwierzęcych charakteryzuje duża niespójność. Murillo i wsp. oraz Thiagarajan i wsp. zaobserwowali redukcję przednowotworowych zmian ACF przez ekstrakt białek sojowych oraz płatki sojowe zawierające izoflawony [88,139]. Obiecujące rezultaty uzyskano również w badaniach nad wpływem diety zawierającej 10% miso (fermentowanego produktu sojowego) na zmiany przednowotworowe u szczurów poddawanych działaniu karcynogenu [93]. Spożywanie zwiększonej ilości tego produktu przyczyniło się do zmniejszenia rozmiaru ACF indukowanych azoksymetanem, jednak nie miało wpływu na częstość ich występowania. W innych badaniach z zastosowaniem modeli zwierzęcych suplementacja diety izoflawonami sojowymi, albo nie przynosiła żadnego efektu [27,128], lub wiązała się ze zwiększeniem wrażliwości zwierząt na zmiany nowotworowe indukowane chemicznie [26,105].

Badania na zwierzętach laboratoryjnych dotyczące lignanów, choć mniej liczne, wskazują na możliwy udział tej grupy związków w hamowaniu zmian nowotworowych okrężnicy generowanych substancjami karcynogennymi [122]. Bommareddy i wsp. analizując znaczenie diety zawierającej siemie lniane, bogate źródło opisywanych substancji, stwierdzili efektywną redukcję częstości występowania, rozmiaru oraz różnorodności nowotworów okrężnicy u szczurów oraz zaobserwowali ograniczenie aktywności enzymów zapalnych COX-1 i COX-2 [11,12].

Rezultaty badań kohortowych nad zależnościami między dietą zawierającą produkty bogate w fitoestrogeny a nowotworami jelita grubego również pozostają niejednoznaczne, często zależą od płci oraz dokładnego umiejscowienia nowotworu i różnią się w zależności od zastosowanego produktu. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Chinach i Japonii, mające na celu określenie wpływu konkretnych produktów sojowych na wystąpienie raka jelita grubego, wskazują na zmniejszenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór, głównie przez spożywanie niefermentowanych produktów sojowych [53,55]. Podobnie badania kontrolne przeprowadzone przez Le Marchanda i wsp. dowiodły, że zastosowanie diety bogatej w rośliny strączkowe i soję przyczyniło się do zredukowania ryzyka występowania raka jelita grubego [74]. Z kolei w innych analizach nie wykazano związku między spożywaniem produktów sojowych a ryzykiem choroby nowotworowej [92,117]. W opisywanych przykładach autorzy badań analizowali wpływ produktów sojowych nieuwzględniając dokładnych ilości spożywanych fitoestrogenów. Trudno więc na podstawie uzyskanych przez nich wyników orzekać o znaczeniu tej grupy związków w chemioprewencji. Dopiero na podstawie późniejszych badań Cotterchio i wsp., dotyczących wpływu diety bogatej w lignany oraz izoflawony na rozwój nowotworów jelita grubego można wnioskować o ochronnej roli tych związków [24].

IZOTIOCYJANIANY

Grupą związków pochodzenia roślinnego wzbudzającą za interesowanie ze względu na dobrze zdefiniowane właściwości przeciwnowotworowe są produkty rozkładu glukozynolanów, zwłaszcza izotiocyaniany (ITC). Głównym źródłem tych substancji są warzywa krzyżowe, zwłaszcza brokuły bogate w sulforafan (SF), izotiocyanian allilowy (AITC), izotiocyanian benzylowy (BEITC) oraz izotiocyanian fenetylowy (PEITC).

ITC przyczyniają się do deaktywacji elektrofilnych metabolitów karcynogenów i reaktywnych form tlenu przez indukcję enzymów II fazy za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego Nrf2 [133]. W badaniach *in vitro* udowodniono, że niektóre ITC, a zwłaszcza sulforafan, w sposób wybiórczy indukują enzymy II fazy i jednocześnie obniżają aktywność enzymów I fazy biorących udział w przemianach prokarcynogenów do bardziej cytotoksycznych pochodnych [14,57,132]. Kassie i wsp. w badaniach na zwierzętach eksponowanych na 2-amino-3-metylimidazo[4,5-f]chinolinę wykazali, że ochronny wpływ soków przygotowanych z warzyw krzyżowych skierowany przeciwko ACF jest skorelowany z ich oddziaływaniem na enzym II fazy detoksyfikacji – transferazę UDP-glukuronilową obecną w wątrobie. Poza tym stwierdzono, że efekt ochronny warzyw krzyżowych może być wynikiem stymulowania aktywności enzymów II fazy umiejscowionych w jelicie grubym [63,64]. W tym kontekście Keck i wsp. wykazali, że zastosowanie diety zawierającej liofilizat brokułowy w dawce 200 g na kilogram masy ciała zwierzęcia skutkuje indukcją aktywności reduktazy chinonowej w błonie śluzowej okrężnicy [66]. Badania nad właściwościami przeciwnowotworowymi czystych izotiocyanianów zostały podjęte przez Chung i wsp. Autorzy przy zastosowaniu modelu zwierzęcego F344 i indukcji karcynogenezy azoksymetanem wykazali, że suplementacja diety sulforafanem i PEITC skutkuje ograniczeniem zmian nowotworowych podczas fazy inicjacji oraz promocji karcynogenezy. Wyniki badań wskazują, że testowane związki powodowały ograniczenie całkowitej liczby ACF oraz różnorodności krypt u szczurów [21].

Poza wspomnianym znaczeniem ITC w zapobieganiu nowotworom jelita grubego mają one również właściwości przemawiające za możliwością ich wykorzystania jako czynników terapeutycznych na etapie rozwoju tego nowotworu. W licznych badaniach *in vitro* wykazano, że podstawowy mechanizm działania ITC w stadium promocji karcynogenezy polega na indukcji apoptozy oraz hamowaniu cyklu komórek nowotworowych jelita grubego [38,39,57,59,68,96,126,155]. Proapoptotyczne działanie ITC (w postaci kiełków brokułowych) wykazano również na modelu zwierzęcym, w którym proces karcynogenezy był indukowany 1,2-dimetylohydrazyną [125,127]. Dane literaturowe wskazują również na przeciwwzrostowe właściwości ITC. W badaniach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* wykazano zdolność sulforafanu do obniżania poziomu wielu czynników zapalnych, w tym m.in. COX-2 [20,78,138,150].

Obiecujące wyniki badań z użyciem zwierząt modelowych nie znalazły dotąd potwierdzenia w badaniach klinicznych. W większości analiz epidemiologicznych nie zaobserwowano znaczącego wpływu warzyw z rodziny kapustowatych na zachorowalność na nowotwory jelita grubego

[33,83,84]. Jedynie badania prowadzone w populacji niemieckiej wykazały korelację odwrotną między dietą bogatą w warzywa krzyżowe a ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, chociaż efekt ten zaobserwowano tylko wśród badanych kobiet [144]. Prawdopodobną przyczyną rozbieżności wyników badań klinicznych i badań prowadzonych z wykorzystaniem zwierząt doświadczalnych jest wielkość dawki testowanych związków. Stężenia ITC lub porcje warzyw podawane zwierzętom znacznie przewyższały ich poziom spożywany w codziennej ludzkiej diecie. Poza tym stwierdzono, że efektywność inhibicyjnego działania warzyw kapustnych na nowotwory jelita grubego może być uzależniona od genotypu poszczególnych osobników [124]. Decydującą rolę w korzystnym oddziaływaniu ITC odgrywa prawdopodobnie polimorfizm genów izoenzymów S-transferazy glutationu GSTM1 i GSTT1. GST jest zaangażowana w detoksyfikację wielu karcynogenów chemicznych i odpowiada za metabolizm spożywanych ITC. Potwierdzili to Seow i wsp., którzy odnotowali 57% obniżenie ryzyka wystąpienia nowotworów jelita grubego w grupie osobników pozbawionych genów GSTM1 i GSTT1 spożywających duże ilości ITC w stosunku do osób stosujących dietę ubogą w te związki [118]. Analiza wyników badań, w której wzięto pod uwagę jedynie udział ITC w diecie, bez uwzględnienia uwarunkowań genetycznych osób, nie wykazała istotnych różnic między spożyciem ITC a ryzykiem wystąpienia nowotworu. Wykazana zależność między polimorfizmem genów GST a dietą może mieć znaczenie w dalszych badaniach epidemiologicznych nad efektem działania biologicznie czynnych substancji w odniesieniu do nowotworów jelita grubego i odbytu.

KURKUMINA

Kurkumina jest polifenolem o dużej aktywności przeciwoksydacyjnej występującym w kłączu ostroży długiego *Curcuma longa*, zwanego potocznie kurkumą. Badania wykazały, że przeciwnowotworowe działanie tego związku w odniesieniu do raka jelita grubego dotyczy ograniczania przeżywalności komórek nowotworowych, hamowania ich proliferacji, inwazyjności, a także blokowania procesu angiogenezy i ograniczania zdolności tworzenia przerzutów. Potencjał antynowotworowy kurkuminy wynika z jej oddziaływania na różne mechanizmy przekazywania sygnałów komórkowych oraz udziału w regulacji ekspresji biomarkerów, takich jak: NF- κ B, PPAR- γ peroksisomowy proliferator aktywator receptorów), EGR-1 (białko odpowiedzi wczesnego wzrostu), β -katenina, MAPKs (kinazy białkowe aktywowane przez mitogeny), cyklina D1, EGFR1 (receptor naskórkowego czynnika wzrostu), *N*-acetylotransferaza, COX-2 i 5-LOX (5-lipooksygenaza), GADD153 (growth arrest and DNA damage), p53, Bcl-2, Bcl-xL czy IL-8 [71].

Ponadto w badaniach *in vivo* stwierdzono, że kurkumina działa ochronnie przeciwko różnym karcynogenom indukującym tumorigenezę w nablönku okrężnicy zwierząt doświadczalnych [70]. Wykazano m.in., że związek ten hamuje rozwój nowotworów jelit indukowanych azoksymetanem [72], kwasem trinitrobenzenosulfonowym [142], kwasem dinitrobenzenosulfonowym [110], 2,4-dinitrochlorobenzolem [143] i dimetylohydrazyną [123]. Przeciwnowotworowy potencjał kurkuminy wiązany jest również z uwrażliwianiem komórek nowotworowych na działanie czynników chemioterapeutycznych: 5-fluorouracylu i oksaliplatyny



[77]. Sugeruje się także, że związek ten może wspomagać skuteczność niszczenia komórek nowotworowych w radioterapii [70, 71].

Obiecujące rezultaty uzyskano również w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwierdzonym nowotworem jelita grubego oraz pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby. Sharma i wsp. stwierdzili, że przyjmowanie przez pacjentów z zaawansowanym nowotworem okrężnicy i poddawanych chemioterapii ekstraktu kurkuminy w dawce 440 mg na dobę powodowało 59% redukcję aktywności GST [121] natomiast w dawce 3,6 g na dobę powodowało 62 i 57% ograniczenie poziomu indukcyjnej prostaglandyny 2 (PGE-2) we krwi po odpowiednio 1 i 29 dniach terapii [120]. Podobnie Plummer i wsp. obserwowali przeciwnowotworowy zależny od dawki efekt działania kurkuminy, który przejawiał się w ograniczaniu aktywności COX-2 i wytwarzaniu PGE-2 we krwi pacjentów z nowotworem okrężnicy [100]. Badania kliniczne potwierdziły przeciwzapalne właściwości kurkuminy i jej terapeutyczne znaczenie w chorobach zapalnych jelit (wrzodziejącym przewlekłym zapaleniu jelita grubego, wrzodziejącym przewlekłym zapaleniu prostaty i chorobie Leśniowskiego-Crohna) [48,51] oraz ograniczaniu symptomów zespołu jelita drażliwego [17].

GALUSAN EPIGALLOKATECHINY

Galusan-3-epigallokatechiny jest głównym związkiem biologicznie czynnym występującym w zielonej herbaty. Wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w Chinach i Japonii wskazują na odwrotne korelacje między spożyciem zielonej herbaty a ryzykiem występowania nowotworu jelita grubego [152]. Metz i wsp. stwierdzili 60% redukcję zmian preneoplastycznych u szczurów otrzymujących ekstrakt z zielonej herbaty [85].

Prewencyjne znaczenie zielonej herbaty w odniesieniu do nowotworu jelita grubego może być wynikiem hamowania ekspresji COX-2 oraz iNOS (indukowalna syntaza tlenu azotu) w tkankach nowotworowo zmienionych, co powoduje m.in. zmniejszenie syntezy prostaglandyn i tlenu azotu. Celem zastosowania zielonej herbaty w terapii może być wzmacnianie działania innych czynników przeciwzapalnych [52]. Synergistyczne działanie galusanu epigallokatechiny i Sulindacu – niesteroidowego leku przeciwzapalnego – potwierdzono na modelu mysim *Apc^{Min}*, w którym zaobserwowano silniejsze hamowanie zmian preneoplastycznych przy suplementacji diety w ten związek [35].

Na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że spożywanie zielonej herbaty w ilości większej niż 10 filiżanek dziennie zmniejsza ryzyko występowania raka jelita grubego [89]. Działania ochronnego nie odnotowano przy spożywaniu zielonej herbaty w ilościach mniejszych. Przeciwnowotworowa aktywność zielonej herbaty jest ściśle wiązana z działaniem galusanu epigallokatechiny, który jak udowodniono, jest odpowiedzialny za blokowanie cyklu komórkowego w fazie G₀/G₁ przez inhibicję aktywności topozomerazy I oraz indukację apoptozy w nowotworowych komórkach jelita grubego *in vitro*. Pozytywne rezultaty badań wskazują na możliwość wspierania tradycyjnych czynników terapeutycznych przez zastosowanie związków naturalnych, takich jak galusan epigallokatechiny [9].

RESWERATROL

Resweratrol wykazuje bardzo szerokie działanie prewencyjne i terapeutyczne, które zostało dobrze udokumentowane i opisane w wielu opracowaniach, opublikowanych również w polskim piśmiennictwie naukowym. Dane literaturowe wskazują na potencjalne zastosowanie resweratrolu w chemioprewencji raka jelita grubego. Aktywność przeciwnowotworowa tego związku wynika z jego właściwości przeciwoksydacyjnych, przeciwzapalnych, przeciwmutagenicznych i przeciwnowotworowych oraz antyproliferacyjnych. Badania na zwierzętach predysponowanych do rozwoju nowotworów jelit wykazały, że związek ten hamuje wzrost komórek nowotworowych oraz ogranicza chemicznie indukowane ACF dzięki modulacji ekspresji bax i p21, genów zaangażowanych w regulację proliferacji komórek i ich apoptozę [116,136]. W badaniach *in vitro* stwierdzono zdolność resweratrolu do hamowania cyklu nowotworowych komórek okrężnicy [149].

Ostatnie doniesienia literaturowe wskazują na możliwość synergistycznego działania resweratrolu i opisanej wcześniej kurkuminy [80]. Zastosowanie obu związków jednocześnie powodowało bardziej efektywne hamowanie proliferacji nowotworowych komórek okrężnicy HCT-116 oraz stymulację apoptozy przez osłabienie aktywności NF-κB. Stwierdzono również, że jednoczesna ekspozycja na resweratrol i kurkuminy powodowała zwiększoną inhibicję konstitutywnej aktywacji EGFR i innych receptorów należących do tej rodziny, a także receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R, insulin-like growth factor 1 receptor) [80]. Zablockowanie funkcji receptora EGFR skutkuje zahamowaniem wielu ważnych funkcji biologicznych istotnych w progresji raka jelita grubego.

PODSUMOWANIE

W przypadku chemioprewencji za pomocą związków naturalnych bardzo ważnym zagadnieniem są wzajemne korelacje między poszczególnymi składnikami występującymi w danym produkcie czy diecie, gdyż ostateczny efekt ich wspólnego działania może być inny niż przy podawaniu każdej substancji oddzielnie. Wynika to z synergistycznego, addytywnego czy nawet antagonistycznego działania poszczególnych substancji. Suplementacja diety naturalnymi związkami biologicznie czynnymi, zwłaszcza z wykorzystaniem związków polifenolowych o dużym potencjale przeciwoksydacyjnym, powinna być zbilansowana i dostosowana do pozostałych składników diety. W przypadku zastosowania zbyt dużych dawek antyoksydantów możliwa jest zmiana kierunku ich działania z przeciwoksydacyjnego w prooksydacyjne.

Chemioprewencja ma obecnie ograniczone zastosowanie w walce z rakiem jelita grubego, co jest związane przede wszystkim z brakiem jednoznacznych dowodów na ochronne i terapeutyczne działanie związków chemioprewencyjnych. Ze względu na to, że proces onkogenezy trwa zwykle 10–20 lat, a ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem i często dotyczy pacjentów w 6–7 dekadzie życia, badania nad wpływem naturalnych związków biologicznie czynnych na inicjację i rozwój tego nowotworu są badaniami długoletnimi i jedynie kohortowymi. Dodatkowo, według klinicystów, brak czułego i miarodajnego markera zmian nowotworowych w nabłonku jelita grubego utrudnia prowadzenie badań nad chemioprewencją tego nowotworu. Dlatego większość badań

nad potencjałem przeciwnowotworowym prowadzonych jest z wykorzystaniem kultur komórkowych i modeli zwierzęcych. Ze względu na to, że większość danych epidemiologicznych ma wyłącznie charakter obserwacyjny, w kontekście profilaktyki nowotworów złośliwych jelita grubego, nie ma obecnie zaleceń stosowania diety bogatej w konkretne związki o działaniu chemioprewencyjnym w populacji ogólnej.

Mimo braku jednoznacznych dowodów na przeciwnowotworowe działanie naturalnych biologicznie czynnych składników żywności, z chemioprewencją nowotworu jelita grubego, za pomocą tych związków, wiąże się ogromne nadzieje i sugeruje się, że w przyszłości może ona odegrać znaczącą rolę w ograniczeniu zachorowalności na ten rodzaj nowotworu.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmed F.E.: Effect of diet, life style, and other environmental/chemopreventive factors on colorectal cancer development, and assessment of the risks. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 2004; 22: 91–147
- [2] Alberts D.S., Martinez M.E., Roe D.J., Guillén-Rodríguez J.M., Marshall J.R., van Leeuwen J.B., Reid M.E., Ritenbaugh C., Vargas P.A., Bhattacharyya A.B., Earnest D.L., Sampliner R.E.: Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1156–1162
- [3] Augenlicht L.: Colon cancer prevention: Dietary modulation of cellular and molecular mechanisms. *Nutrition*, 1999; 15: 648–650
- [4] Baer-Dubowska W.: Chemoprewencja – profilaktyka i terapia wspomagana raków głowy i szyi. *Post. Chir. Głowy i Szyi*, 2003; 2: 3–14
- [5] Baer-Dubowska W.: Stres oksydacyjny jako przyczyna chorób. W: *Przeciwnutleniające w żywności. Aspekty zdrowotne technologiczne molekularne i analityczne*. red: W. Grajek, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa, 2007; 69–131
- [6] Bagchi D., Sen C.K., Bagchi M., Atalay M.: Anti-angiogenic, antioxidant, and anti-carcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. *Biochem. (Mosc.)*, 2004; 69: 75–80
- [7] Baron J.A., Beach M., Mandel J.S., van Stolk R.U., Haile R.W., Sandler R.S., Rothstein R., Summers R.W., Snover D.C., Beck G.J., Bond J.H., Greenberg E.R.: Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 101–107
- [8] Barone M., Tanzi S., Lofano K., Scavo M.P., Guido R., Demarinis L., Principi M.B., Bucci A., Di Leo A.: Estrogens, phytoestrogens and colorectal neoproliferative lesions. *Genes Nutr.*, 2008; 3: 7–13
- [9] Berger S.J., Gupta S., Belfi C.A., Gosky D.M., Mukhtar H.: Green tea constituent (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 288: 101–105
- [10] Bermúdez-Soto M.J., Larrosa M., Garcia-Cantalejo J.M., Espin J.C., Tomás-Barberán F.A., Garcia-Conesa M.T.: Up-regulation of tumor suppressor carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in human colon cancer Caco-2 cells following repetitive exposure to dietary levels of a polyphenol-rich chokeberry juice. *J. Nutr. Biochem.*, 2007; 18: 259–271
- [11] Bommarreddy A., Arasada B.L., Mathees D.P., Dwivedi C.: Chemopreventive effects of dietary flaxseed on colon tumor development. *Nutr. Cancer*, 2006; 54: 216–222
- [12] Bommarreddy A., Zhang X., Schrader D., Kaushik R.S., Zeman D., Mathees D.P., Dwivedi C.: Effects of dietary flaxseed on intestinal tumorigenesis in ApcMin mouse. *Nutr. Cancer*, 2009; 61: 276–283
- [13] Bonithon-Kopp C., Kronborg O., Giacosa A., Ráth U., Faivre J.: Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *European Cancer Prevention Organisation Study Group. Lancet*, 2000; 356: 1300–1306
- [14] Bonnesen C., Eggleston I.M., Hayes J.D.: Dietary indoles and isothiocyanates that are generated from cruciferous vegetables can both stimulate apoptosis and confer protection against DNA damage in human colon cell lines. *Cancer Res.*, 2001; 61: 6120–6130
- [15] Booth C., Hargreaves D.F., Hadfield J.A., McGown A.T., Potten C.S.: Isoflavones inhibit intestinal epithelial cell proliferation and induce apoptosis *in vitro*. *Br. J. Cancer*, 1999; 80: 1550–1557
- [16] Brandstetter H., Grams F., Glitz D., Lang A., Huber R., Bode W., Krell H.W., Engh R.A.: The 1.8-Å crystal structure of a matrix metalloproteinase 8-barbiturate inhibitor complex reveals a previously unobserved mechanism for collagenase substrate recognition. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 17405–17412
- [17] Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Booth J.: Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study. *J. Altern. Complement. Med.*, 2004; 10: 1015–1018
- [18] Chan E.P., Lichtenstein G.R.: Chemoprevention: risk reduction with medical therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2006; 35: 675–712
- [19] Charron C.S., Kurilich A.C., Clevidence B.A., Simon F.W., Harrison D.J., Britz S.J., Baer D.J., Novotny J.A.: Bioavailability of anthocyanins from purple carrot juice: effects of acylation and plant matrix. *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57: 1226–1230
- [20] Cheung K.L., Khor T.O., Kong A.N.: Synergistic effect of combination of phenethyl isothiocyanate and sulforaphane or curcumin and sulforaphane in the inhibition of inflammation. *Pharm. Res.*, 2009; 26: 224–231
- [21] Chung F.L., Conaway C.C., Rao C.V., Reddy B.S.: Chemoprevention of colonic aberrant crypt foci in Fischer rats by sulforaphane and phenethyl isothiocyanate. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 2287–2291
- [22] Clark L.C., Dalkin B., Kronrad A., Combs G.F.Jr., Turnbull B.W., Slate E.H., Witherington R., Herlong J.H., Janosko E., Carpenter D., Borosso C., Falk S., Rounder J.: Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br. J. Urol.*, 1998; 81: 730–734
- [23] Coates E.M., Popa G., Gill C.I., McCann M.J., McDougall G.J., Stewart D., Rowland I.: Colon-available raspberry polyphenols exhibit anti-cancer effects on *in vitro* models of colon cancer. *J. Carcinog.*, 2007; 6: 4
- [24] Cotterchio M., Boucher B.A., Manno M., Gallinger S., Okey A., Harper P.: Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. *J. Nutr.*, 2006; 136: 3046–3053
- [25] Dai J., Gupte A., Gates L., Mumper R.J.: A comprehensive study of anthocyanin-containing extracts from selected blackberry cultivars: extraction methods, stability, anticancer properties and mechanisms. *Food Chem. Toxicol.*, 2009; 47: 837–847
- [26] Daly K.T., Tracy A.C., Malik M., Wang T., Francke-Carroll S., Magnuson B.A.: Enhanced estrogenic responses and sensitivity to azoxymethane following dietary soy isoflavone supplementation in older female rats. *Food Chem. Toxicol.*, 2007; 45: 628–637
- [27] Davies M.J., Bovey E.A., Adlercreutz H., Rowland I.R., Rumsby P.C.: Effects of soy or rye supplementation of high-fat diets on colon tumour development in azoxymethane-treated rats. *Carcinogenesis*, 1999; 20: 927–931
- [28] De Flora S.: Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 1998; 402: 151–158
- [29] de Vogel S., Dindore V., van Engeland M., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A., Weijnenberg M.P.: Dietary folate, methionine, riboflavin, and vitamin B-6 and risk of sporadic colorectal cancer. *J. Nutr.*, 2008; 138: 2372–2378
- [30] Duthie S.J., Narayanan S., Blum S., Pirie L., Brand G.M.: Folate deficiency *in vitro* induces uracil misincorporation and DNA hypomethylation and inhibits DNA excision repair in immortalized normal human colon epithelial cells. *Nutr. Cancer*, 2000; 37: 245–251
- [31] Eide T.J.: Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int. J. Cancer*, 1986; 38: 173–176
- [32] Fimognari C., Berti F., Nusse M., Cantelli-Forti G., Hrelia P.: Induction of apoptosis in two human leukemia cell lines as well as differentiation in human promyelocytic cells by cyanidin-3-O-β-glucopyranoside. *Biochem. Pharmacol.*, 2004; 67: 2047–2056
- [33] Flood A., Velie E.M., Chatterjee N., Subar A.F., Thompson F.E., Lacey J.V.Jr., Schairer C., Troisi R., Schatzkin A.: Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 75: 936–943
- [34] Fotiadis C.I., Stoidis C.N., Spyropoulos B.G., Zografos E.D.: Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 6453–6457



- [35] Fujiki H., Suganuma M., Kurusu M., Okabe S., Imayoshi Y., Taniguchi S., Yoshida T.: New TNF- α releasing inhibitors as cancer preventive agents from traditional herbal medicine and combination cancer prevention study with EGCG and sulindac or tamoxifen. *Mutat. Res.*, 2003; 523-524: 119–125
- [36] Fuller R.: Probiotics in human medicine. *Gut*, 1991; 32: 439–442
- [37] Galvano F., La Fauci L., Lazzarino G., Fogliano V., Ritieni A., Ciappellano S., Battistini N.C., Tavazzi B., Galvano G.: Cyanidins: metabolism and biological properties. *J. Nutr. Biochem.*, 2004; 15: 2–11
- [38] Gamet-Payrastré L., Li P., Lumeau S., Cassar G., Dupont M.A., Chevolleau S., Gasc N., Tulliez J., Tercé F.: Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Res.*, 2000; 60: 1426–1433
- [39] Gamet-Payrastré L., Lumeau S., Gasc N., Cassar G., Rollin P., Tulliez J.: Selective cytostatic and cytotoxic effects of glucosinolates hydrolysis products on human colon cancer cells *in vitro*. *Anticancer Drugs*, 1998; 9: 141–148
- [40] Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S.: Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biol. Ther.*, 2006; 5: 1265–1269
- [41] Ghoneum M., Hamilton J., Brown J., Gollapudi S.: Human squamous cell carcinoma of the tongue and colon undergoes apoptosis upon phagocytosis of *Saccharomyces cerevisiae*, the baker's yeast, *in vitro*. *Anticancer Res.*, 2005; 25: 981–989
- [42] Gibson G.R., Roberfroid M.B.: Dietary modulation of the human colonic microbiota, introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 1995; 125: 1401–1412
- [43] Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Fuchs C., Rosner B.A., Speizer F.E., Willett W.C.: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129: 517–524
- [44] Glei M., Matuschek M., Steiner C., Böhm V., Persin C., Pool-Zobel B.L.: Initial *in vitro* toxicity testing of functional food rich in catechins and anthocyanins in human cells. *Toxicol. In Vitro*, 2003; 17: 723–729
- [45] Gossé F., Guyot S., Roussi S., Lobstein A., Fischer B., Seiler N., Raul F.: Chemopreventive properties of apple procyanidins on human colon cancer derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2005; 26: 1291–1295
- [46] Hagiwara A., Miyashita K., Nakanishi T., Sano M., Tamano S., Kadota T., Koda T., Nakamura M., Imaida K., Ito N., Shirai T.: Pronounced inhibition by a natural anthocyanin, purple corn color, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-associated colorectal carcinogenesis in male F344 rats pretreated with 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett.*, 2001; 171: 17–25
- [47] Hagiwara A., Yoshino H., Ichihara T., Kawabe M., Tamano S., Aoki H., Koda T., Nakamura M., Imaida K., Ito N., Shirai T.: Prevention by natural food anthocyanins, purple sweet potato color and red cabbage color, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-associated colorectal carcinogenesis in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine. *J. Toxicol. Sci.*, 2002; 27: 57–68
- [48] Hanai H., Iida T., Takeuchi K., Watanabe F., Maruyama Y., Andoh A., Tsujikawa T., Fujiyama Y., Mitsuyama K., Sata M., Yamada M., Iwaoka Y., Kanke K., Hiraishi H., Hirayama K., Arai H., Yoshii S., Uchijima M., Nagata T., Koide Y.: Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 4: 1502–1506
- [49] Harris G.K., Gupta A., Nines R.G., Kresty L.A., Habib S.G., Frankel W.L., LaPerle K., Gallaher D.D., Schwartz S.J., Stoner G.D.: Effects of lyophilized black raspberries on azoxymethane-induced colon cancer and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. *Nutr. Cancer*, 2001; 40: 125–133
- [50] Hofstad B., Almendinger K., Vatn M., Andersen S.N., Owen R.W., Larsen S., Osnes M.: Growth and recurrence of colorectal polyps: a double-blind 3-year intervention with calcium and antioxidants. *Digestion*, 1998; 59: 148–156
- [51] Holt P.R., Katz S., Kirshoff R.: Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.*, 2005; 50: 2191–2193
- [52] 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 lipoxigenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem. Pharmacol.*, 2001; 62: 1175–1183
- [53] Hoshiyama Y., Sekine T., Sasaba T.: A case-control study of colorectal cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1993; 171: 153–165
- [54] Howe G.R., Benito E., Castelleto R., Cornée J., Esteve J., Gallagher R.P., Iscovich J.M., Deng-ao J., Kaaks R., Kune G.A., Kune S., L'Abbe K.A., Lee H.P., Lee M., Miller A.B., Peters R.K., Potter J.D., Riboli E., Slattery M.L., Trichopoulos D., Tuyns A., Tzonou A., Whittemore A.S., Wu-Williams A.H., Shu Z.: Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992; 84: 1887–1896
- [55] Hu J.F., Liu Y.Y., Yu Y.K., Zhao T.Z., Liu S.D., Wang Q.Q.: Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. *Int. J. Epidemiol.*, 1991; 20: 362–367
- [56] Jacobs E.T., Haussler M.R., Martinez M.E.: Vitamin D activity and colorectal neoplasia: a pathway approach to epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005; 14: 2061–2063
- [57] Jakubíková J., Sedlák J., Mithen R., Bao Y.: Role of PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways in sulforaphane- and erucin-induced phase II enzymes and MRP2 transcription, G2/M arrest and cell death in Caco-2 cells. *Biochem. Pharmacol.*, 2005; 69: 1543–1552
- [58] Jan G., Belzacq A.S., Haouzi D., Rouault A., Metivier D., Kroemer G., Brenner C.: Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death Differ.*, 2002; 9: 179–188
- [59] Jeong W.S., Kim I., Hu R., Kong A.N.: Modulation of AP-1 by natural chemopreventive compounds in human colon HT-29 cancer cell line. *Pharm. Res.*, 2004; 21: 649–660
- [60] Jing P., Bomser J.A., Schwartz S.J., He J., Magnuson B.A., Giusti M.M.: Structure-function relationships of anthocyanins from various anthocyanin-rich extracts on the inhibition of colon cancer cell growth. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56: 9391–9398
- [61] Kampman E., Slattery M.L., Caan B., Potter J.D.: Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 2000; 11: 459–466
- [62] Kang S.Y., Seeram N.P., Nair M.G., Bourquin L.D.: Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in ApcMin mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. *Cancer Lett.*, 2003; 194: 13–19
- [63] Kassie F., Rabot S., Uhl M., Huber W., Qin H.M., Helma C., Schulte-Hermann R., Knasmüller S.: Chemoprotective of garden cress (*Lepidium sativum*) and its constituents towards 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)-induced genotoxic effects and colonic preneoplastic lesions. *Carcinogenesis*, 2002; 23: 1155–1161
- [64] Kassie F., Uhl M., Rabot S., Grasl-Kraupp B., Verkerk R., Kundi M., Chabicosky M., Schulte-Hermann R., Knasmüller S.: Chemoprevention of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)-induced colonic and hepatic preneoplastic lesions in the F344 rat by cruciferous vegetables administered simultaneously with the carcinogen. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 255–261
- [65] Katsube N., Iwashita K., Tsushida T., Yamaki K., Kobori M.: Induction of apoptosis in cancer cells by bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the anthocyanins. *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51: 68–75
- [66] Keck A.S., Qiao Q., Jeffery E.H.: Food matrix effects on bioactivity of broccoli-derived sulforaphane in liver and colon of F344 rats. *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51: 3320–3327
- [67] Kim Y.I.: Role of folate in colon cancer development and progression. *J. Nutr.*, 2003; 133 (Suppl.1): 3731S–3739S
- [68] Kiriln W.G., Cai J., DeLong M.J., Patten E.J., Jones D.P.: Dietary compounds that induce cancer preventive phase 2 enzymes activate apoptosis at comparable doses in HT29 colon carcinoma cells. *J. Nutr.*, 1999; 129: 1827–1835
- [69] Krazeisen A., Breitling R., Moller G., Adamski J.: Phytoestrogens inhibit human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001; 171: 151–162
- [70] Kunnumakkara A.B., Diagaradjane P., Guha S., Deorukhkar A., Shentu S., Aggarwal B.B., Krishnan S.: Curcumin sensitizes human colorectal cancer xenografts in nude mice to γ -radiation by targeting nuclear factor κ B-regulated gene products. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 2128–2136
- [71] Kunnumakkara A.B., Guha S.M.D., Aggarwal B.B.: Curcumin and colorectal cancer: add spice to your life. *Curr. Colorectal Cancer Rep.*, 2009; 5: 5–14
- [72] Kwon Y., Malik M., Magnuson B.A.: Inhibition of colonic aberrant crypt foci by curcumin in rats is affected by age. *Nutr. Cancer*, 2004; 48: 37–43
- [73] Lala G., Malik M., Zhao C., He J., Kwon Y., Giusti M.M., Magnuson B.A.: Anthocyanin-rich extracts inhibit multiple biomarkers of colon cancer in rats. *Nutr. Cancer*, 2006; 54: 84–93

- [74] Le Marchand L., Hankin J.H., Wilkens L.R., Kolonel L.N., Englyst H.N., Lyu L.C.: Dietary fiber and colorectal cancer risk. *Epidemiology*, 1997; 8: 658–665
- [75] Lee J.W., Shin J.G., Kim E.H., Kang H.E., Yim I.B., Kim J.Y., Joo H.G., Woo H.J.: Immunomodulatory and antitumor effects *in vivo* by the cytoplasmatic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J. Vet. Sci.*, 2004; 5: 41–48
- [76] Levine A.J., Harper J.M., Ervin C.M., Chen Y.H., Harmon E., Xue S., Lee E.R., Frankel H.D., Haile R.W.: Serum 25-hydroxyvitamin D, dietary calcium intake, and distal colorectal adenoma risk. *Nutr. Cancer*, 2001; 39: 35–41
- [77] Li L., Ahmed B., Mehta K., Kurzrock R.: Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 2007; 6: 1276–1282
- [78] Lin W., Wu R.T., Wu T., Khor T.O., Wang H., Kong A.N.: Sulforaphane suppressed LPS-induced inflammation in mouse peritoneal macrophages through Nrf2 dependent pathway. *Biochem. Pharmacol.*, 2008; 76: 967–973
- [79] MacLennan R., Macrae F., Bain C., Battistutta D., Chapuis P., Gratten H., Lambert J., Newland R.C., Ngu M., Russell A., Ward M., Wahlqvist M.L.: Randomized trial of intake of fat, fiber, and β -carotene to prevent colorectal adenomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87: 1760–1766
- [80] Majumdar A.P., Banerjee S., Nautiyal J., Patel B.B., Patel V., Du J., Yu Y., Elliott A.A., Levi E., Sarkar F.H.: Curcumin synergizes with resveratrol to inhibit colon cancer. *Nutr. Cancer*, 2009; 61: 544–553
- [81] Marcus P.M., Newcomb P.A.: The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *Int. J. Epidemiol.*, 1998; 27: 788–793
- [82] Matsuzaki T.: Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Int. J. Food Microbiol.*, 1998; 41: 133–140
- [83] Matusiak D., Murillo G., Carroll R.E., Mehta R.G., Benya R.V.: Expression of vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase in normal and malignant human colon. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005; 14: 2370–2376
- [84] McCullough M.L., Robertson A.S., Chao A., Jacobs E.J., Stampfer M.J., Jacobs D.R., Diver W.R., Calle E.E., Thun M.J.: A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2003; 14: 959–970
- [85] Metz N., Lobstein A., Schneider Y., Gossé F., Schleiffer R., Anton R., Raul F.: Suppression of azoxymethane-induced preneoplastic lesions and inhibition of cyclooxygenase-2 activity in the colonic mucosa of rats drinking a crude green tea extract. *Nutr. Cancer*, 2000; 38: 60–64
- [86] Michels K.B., Giovannucci E., Joshupura K.J., Rosner B.A., Stampfer M.J., Fuchs C.S., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C.: Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000; 92: 1740–1752
- [87] Mitchell J.H., Gardner P.T., McPhail D.B., Morrice P.C., Collins A.R., Duthie G.G.: Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1998; 360: 142–148
- [88] Murillo G., Choi J.K., Pan O., Constantinou A.I., Mehta R.G.: Efficacy of garbanzo and soybean flour in suppression of aberrant crypt foci in the colons of CF-1 mice. *Anticancer Res.*, 2004; 24: 3049–3055
- [89] 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
- [90] Nelson M.A., Goulet A.C., Jacobs E.T., Lance P.: Studies into the anticancer effects of selenomethionine against human colon cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005; 1059: 26–32
- [91] Netzel M., Netzel G., Kammerer D.R., Schieber A., Carle R., Simons L., Bitsch I., Bitsch R., Konczak I.: Cancer cell antiproliferation activity and metabolism of black carrot anthocyanins. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 2007; 8: 365–372
- [92] Nishi M., Yoshida K., Hirata K., Miyake H.: Eating habits and colorectal cancer. *Oncol. Rep.*, 1997; 4: 995–998
- [93] Ohuchi Y., Myojin Y., Shimamoto F., Kashimoto N., Kamiya K., Watanabe H.: Decrease in size of azoxymethane induced colon carcinoma in F344 rats by 180-day fermented miso. *Oncol. Rep.*, 2005; 14: 1559–1564
- [94] Olsson M.E., Gustavsson K.E., Andersson S., Nilsson A., Duan R.D.: Inhibition of cancer cell proliferation *in vitro* by fruit and berry extracts and correlations with antioxidant levels. *J. Agric. Food Chem.*, 2004; 52: 7264–7271
- [95] Oshima M., Dinchuk J.E., Kargman S.L., Hancock B., Kwong E., Trzaskos J.M., Evans J.F., Taketo M.M.: Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, 1996; 87: 803–809
- [96] Parnaud G., Li P., Cassar G., Rouimi P., Tulliez J., Combaret L., Gamet-Payrastré L.: Mechanism of sulforaphane-induced cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Nutr. Cancer*, 2004; 48: 198–206
- [97] Peterlik M., Grant W.B., Cross H.S.: Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res.*, 2009; 29: 3687–3698
- [98] Peters U., McGlynn K.A., Chatterjee N., Gunter E., Garcia-Closas M., Rothman N., Sinha R.: Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001; 10: 1267–1274
- [99] Platz E.A., Giovannucci E.: Vitamin D and calcium in colorectal and prostate cancers. In: Heber D., Blackburn GL, Go VLW(eds) *Nutritional Oncology*. Academic Press, San Diego, 1999; 223–252
- [100] Plummer S.M., Hill K.A., Festing M.F., Steward W.P., Gescher A.J., Sharma R.A.: Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001; 10: 1295–1299
- [101] Pool-Zobel B.L.: Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br. J. Nutr.*, 2005; 93 (Suppl.1): S73–S90
- [102] Prescott S.M., White R.L.: Self-promotion? Intimate connections between APC and prostaglandin H synthase-2. *Cell*, 1996; 87: 783–786
- [103] Prior R.L., Wu X.: Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. *Free Radic. Res.*, 2006; 40: 1014–1028
- [104] Qu H., Madl R.L., Takemoto D.J., Baybutt R.C., Wang W.: Lignans are involved in the antitumor activity of wheat bran in colon cancer SW480 cells. *J. Nutr.*, 2005; 135: 598–602
- [105] Rao C.V., Wang C.X., Simi B., Lubet R., Kelloff G., Steele V., Reddy B.S.: Enhancement of experimental colon cancer by genistein. *Cancer Res.*, 1997; 57: 3717–3722
- [106] Rayman M.P.: The importance of selenium to human health. *Lancet*, 2000; 356: 233–241
- [107] Reid M.E., Duffield-Lillico A.J., Sunga A., Fakih M., Alberts D.S., Marshall J.R.: Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 1777–1781
- [108] Riggs B.L., Hartmann L.C.: Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 618–629
- [109] Rodrigo K.A., Rawal Y., Renner R.J., Schwartz S.J., Tian Q., Larsen P.E., Mallery S.R.: Suppression of the tumorigenic phenotype in human oral squamous cell carcinoma cells by an ethanol extract derived from freeze-dried black raspberries. *Nutr. Cancer*, 2006; 54: 58–68
- [110] Salh B., Assi K., Templeman V., Parhar K., Owen D., Gómez-Muñoz A., Jacobson K.: Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2003; 285: G235–G243
- [111] Salti G.I., Grewal S., Mehta R.R., Das Gupta T.K., Boddie A.W.Jr., Constantinou A.I.: Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. *Eur. J. Cancer*, 2000; 36: 796–802
- [112] Scalbert A., Williamson G.: Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.*, 2000; 130(Suppl.8S): 2073S–2085S
- [113] Schatzkin A., Lanza E., Corle D., Lance P., Iber F., Caan B., Shike M., Weissfeld J., Burt R., Cooper M.R., Kikendall J.W., Cahill J.: Lack of effect of a low-fat, high-fibre diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1149–1155
- [114] Seeram N.P.: Berry fruits for cancer prevention: current status and future prospects. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56: 630–635
- [115] Seeram N.P., Adams L.S., Zhang Y., Lee R., Sand D., Scheuller H.S., Heber D.: Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells *in vitro*. *J. Agric. Food Chem.*, 2006; 54: 9329–9339
- [116] Sengottuvelan M., Deeptha K., Nalini N.: Resveratrol ameliorates DNA damage, prooxidant and antioxidant imbalance in 1,2-dimethylhydrazine induced rat colon carcinogenesis. *Chem. Biol. Interact.*, 2009; 181: 193–201
- [117] Seow A., Quah S.R., Nyam D., Straughan P.T., Chua T., Aw T.C.: Food groups and the risk of colorectal carcinoma in an Asian population. *Cancer*, 2002; 95: 2390–2396



- [118] Seow A., Yuan J.M., Sun C.L., Van Den Berg D., Lee H.P., Yu M.C.: Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*, 2002; 23: 2055–2061
- [119] Serafino A., Sinibaldi-Vallebona P., Lazzarino G., Tavazzi B., Rasi G., Piermarchi P., Andreola F., Moroni G., Galvano G., Galvano F., Garaci E., Differentiation of human melanoma cells induced by cyanidin-3-O- β -glucopyranoside. *FASEB J.*, 2004; 18: 1940–1942
- [120] Sharma R.A., Euden S.A., Platton S.L., Cooke D.N., Shafayat A., Hewitt H.R., Marczylo T.H., Morgan B., Hemingway D., Plummer S.M., Pirmohamed M., Gescher A.J., Steward W.P.: Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 6847–6854
- [121] Sharma R.A., McLelland H.R., Hill K.A., Ireson C.R., Euden S.A., Manson M.M., Pirmohamed M., Marnett L.J., Gescher A.J., Steward W.P.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 1894–1900
- [122] Sheng H., Hirose Y., Hata K., Zheng Q., Kuno T., Asano N., Yamada Y., Hara A., Osawa T., Mori H.: Modifying effect of dietary sesaminol glucosides on the formation of azoxymethane-induced premalignant lesions of rat colon. *Cancer Lett.*, 2007; 246: 63–68
- [123] Shpitz B., Giladi N., Sagiv E., Lev-Ari S., Liberman E., Kazanov D., Arber N.: Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in a rat model. *Digestion*, 2006; 74: 140–144
- [124] Slattery M.L., Kampman E., Samowitz W., Caan B.J., Potter J.D.: Interplay between dietary inducers of GST and the GSTM-1 genotype in colon cancer. *Int. J. Cancer*, 2000; 87: 728–733
- [125] Smith T.K., Lund E.K., Johnson I.T.: Inhibition of dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci and induction of apoptosis in rat colon following oral administration of the glucosinolate sinigrin. *Carcinogenesis*, 1998; 19: 267–273
- [126] Smith T.K., Lund E.K., Parker M.L., Clarke R.G., Johnson I.T.: Allyl-isothiocyanate causes mitotic block, loss of cell adhesion and disrupted cytoskeletal structure in HT29 cells. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 1409–1415
- [127] Smith T.K., Mithen R., Johnson I.T.: Effects of Brassica vegetable juice on the induction of apoptosis and aberrant crypt foci in rat colonic mucosal crypts *in vivo*. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 491–495
- [128] Sorensen I.K., Kristiansen E., Mortensen A., Nicolaisen G.M., Wijnands J.A., van Kranen H.J., van Kreijl C.F.: The effect of soy isoflavones on the development of intestinal neoplasia in ApcMin mouse. *Cancer Lett.*, 1998; 130: 217–225
- [129] Sporn M.B., Suh N.: Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 525–530
- [130] Srivastava A., Akoh C.C., Fischer J., Krewer G.: Effect of anthocyanin fractions from selected cultivars of Georgia-grown blueberries on apoptosis and phase II enzymes. *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55: 3180–3185
- [131] Stoner G.D., Wang L.S., Casto B.C.: Laboratory and clinical studies of cancer chemoprevention by antioxidants in berries. *Carcinogenesis*, 2008; 29: 1665–1674
- [132] Svehliková V., Wang S., Jakubiková J., Williamson G., Mithen R., Bao Y.: Interactions between sulforaphane and apigenin in the induction of UGT1A1 and GSTA1 in Caco-2 cells. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 1629–1637
- [133] Talalay P., Dinkova-Kostova A.T., Holtzclaw W.D.: Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. *Adv. Enzyme Regul.*, 2003; 43: 121–134
- [134] Taper H.S., Roberfroid M.: Inulin/oligofructose and anticancer therapy. *Br. J. Nutr.*, 2002; 87(Suppl.2): S283–S286
- [135] Terry P., Jain M., Miller A.B., Howe G.R., Rohan T.E.: Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int. J. Cancer*, 2002; 97: 864–867
- [136] Tessitore L., Davit A., Sarotto I., Caderni G.: Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21CIP expression. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 1619–1622
- [137] Thangaraju M., Cresci G.A., Liu K., Ananth S., Gnanaprakasam J.P., Browning D.D., Mellinger J.D., Smith S.B., Digby G.J., Lambert N.A., Prasad P.D., Ganapathy V.: GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res.*, 2009; 69: 2826–2832
- [138] Thejass P., Kuttan G.: Immunomodulatory activity of Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate from broccoli (*Brassica oleracea*). *Phytomedicine*, 2007; 14: 538–545
- [139] Thiagarajan D.G., Bennink M.R., Bourquin L.D., Kavas F.A.: Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein, and calcium. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 68(Suppl.6): 1394S–1399S
- [140] Thomasset S., Berry D.P., Cai H., West K., Marczylo T.H., Marsden D., Brown K., Dennison A., Garcea G., Miller A., Hemingway D., Steward W.P., Gescher A.J.: Pilot study of oral anthocyanins for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev. Res.*, 2009; 2: 625–633
- [141] Trepel F.: Dietary fibre: more than a matter of dietetics. I. Compounds, properties, physiological effects. *Wien Klin. Wochenschr.*, 2004; 116: 465–476
- [142] Ukil A., Maity S., Karmakar S., Datta N., Vedasiromoni J.R., Das P.K.: Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 139: 209–218
- [143] Venkataranganna M.V., Rafiq M., Gopumadhavan S., Peer G., Babu U.V., Mitra S.K.: NCB-02 (standardized Curcumin preparation) protects dinitrochlorobenzene-induced colitis through down-regulation of NF- κ B and iNOS. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 1103–1107
- [144] Voorrips L.E., Goldbohm R.A., van Poppel G., Sturmans F., Hermus R.J., van den Brandt P.A.: Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 2000; 152: 1081–1092
- [145] Wang W., Liu L.Q., Higuchi C.M., Chen H.: Induction of NADPH:quinone reductase by dietary phytoestrogens in colonic Colo205 cells. *Biochem. Pharmacol.*, 1998; 56: 189–195
- [146] Weingarten M.A., Zalmanovici A., Yaphe J.: Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008; (1): CD003548
- [147] Wijeratne S.S., Cuppett S.L.: Soy isoflavones protect the intestine from lipid hydroperoxide mediated oxidative damage. *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55: 9811–9816
- [148] Willett W.C.: Diet and cancer. *Oncologist*, 2000; 5: 393–404
- [149] Wolter F., Akoglu B., Clausnitzer A., Stein J.: Downregulation of the cyclin D1/Cdk4 complex occurs during resveratrol-induced cell cycle arrest in colon cancer cell lines. *J. Nutr.*, 2001; 131: 2197–2203
- [150] Woo K.J., Kwon T.K.: Sulforaphane suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 (COX-2) expression through the modulation of multiple targets in COX-2 gene promoter. *Int. Immunopharmacol.*, 2007; 7: 1776–1783
- [151] Wu K., Willett W.C., Fuchs C.S., Colditz G.A., Giovannucci E.L.: Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002; 94: 437–446
- [152] Yang C.S., Chung J.Y., Yang G., Chhabra S.K., Lee M.J.: Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *J. Nutr.*, 2000; 130(Suppl.2S): 472S–478S
- [153] Yi W., Fischer J., Krewer G., Akoh C.C.: Phenolic compounds from blueberries can inhibit colon cancer cell proliferation and induce apoptosis. *J. Agric. Food Chem.*, 2005; 53: 7320–7329
- [154] Yu Z., Li W., Liu F.: Inhibition of proliferation and induction of apoptosis by genistein in colon cancer HT-29 cells. *Cancer Lett.*, 2004; 215: 159–166
- [155] Zhang Y., Tang L., Gonzalez V.: Selected isothiocyanates rapidly induce growth inhibition of cancer cells, *Mol. Cancer Ther.*, 2003; 2: 1045–1052
- [156] Zhao C., Giusti M.M., Malik M., Moyer M.P., Magnuson B.A.: Effects of commercial anthocyanin-rich extracts on colonic cancer and non-tumorigenic colonic cell growth. *J. Agric. Food Chem.*, 2004; 52: 6122–6128
- [157] Zhu Q., Meisinger J., Van Thiel D.H., Zhang Y., Mobarhan S.: Effects of soybean extract on morphology and survival of Caco-2, SW620, and HT-29 cells. *Nutr. Cancer*, 2002; 42: 131–140

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.