

Received: 2015.04.10?
Accepted: 2016.10.27
Published: 2017.03.02

Chemioprewencja nowotworów – wybrane molekularne mechanizmy działania*

Cancer chemoprevention – selected molecular mechanisms

Katarzyna Walczak, Sebastian Marciniak, Grażyna Rajtar

Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Wpływ diety na powstawanie chorób nowotworowych oraz przeciwdziałanie procesowi nowotworzenia od lat wzbudza duże zainteresowanie i jest przedmiotem wielu analiz. Niektóre składniki codziennej diety, takie jak resweratrol, kurkumina, genisteina, gingerol i wiele innych, mogą w znaczący sposób zmniejszać ryzyko występowania chorób nowotworowych czy wpływać na tempo progresji nowotworu. Koncepcja chemioprewencji nowotworów zakłada wykorzystanie naturalnych lub syntetycznych substancji o aktywnościach biologicznych mogących zapobiegać lub hamować rozwój nowotworu. Wśród czynników chemioprewencyjnych znajduje się wiele związków aktywnych występujących w produktach naturalnych, np. w czosnku, imbirze, soi, kurkumie, pomidorach, roślinach krzyżowych czy zielonej herbacie. Ich działanie opiera się na hamowaniu procesów leżących u podstawy kancerogenezy (procesów zapalnych, transformacji czy proliferacji), a ponadto mogą również wpływać na końcowe fazy nowotworzenia – angiogenezę i przerzutowanie. Mimo stosunkowo niewielkiej toksyczności mechanizmy działania środków chemioprewencyjnych są często takie jak leków stosowanych obecnie w terapii nowotworów. Ich powszechne stosowanie może się przyczynić do zmniejszenia zachorowalności na choroby nowotworowe oraz podniesienia efektywności konwencjonalnych terapii przeciwnowotworowych.

W pracy omówiono wybrane molekularne mechanizmy działania środków chemioprewencyjnych uwzględniając ich rolę w przekazywaniu sygnałów, regulacji cyklu komórkowego, procesu apoptozy, przerzutowania i angiogenezy. Scharakteryzowano także rolę czynników chemioprewencyjnych w procesie zapalnym, metabolizmie ksenobiotyków oraz oporności wielolekowej.

Słowa kluczowe:

chemioprewencja nowotworów • szlaki sygnałowe • cykl komórkowy • apoptoza • angiogeneza • ksenobiotyki • kwas kynureninowy

Summary

The effect of diet on cancer formation and prevention of carcinogenesis has attracted considerable attention for years and is the subject of several studies. Some components of the daily diet, such as resveratrol, curcumin, genistein, gingerol, can significantly reduce the risk of cancer or affect the rate of tumor progression. Cancer chemoprevention assumes the use of natural or synthetic biologically active substances in order to prevent, inhibit or reverse the progression of cancer. There are many biologically active compounds in several natural products, i.e. garlic,

*Źródło finansowania: zadanie badawcze finansowane z dotacji celowej na prowadzenie badań służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich nr MNmb 622, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Key words:	ginger, soy, curcuma, tomatoes, cruciferous plants or green tea. Their chemopreventive activity is based on the inhibition of processes underlying carcinogenesis (inflammation, transformation and proliferation), but also affects the final phase of carcinogenesis - angiogenesis and metastasis. Despite the relatively low toxicity of chemopreventive agents, their molecular targets often coincide with the objectives of the currently used cancer therapies. The widespread use of chemopreventive agents may contribute to reduction of the rate of cancer incidence, and increase the effectiveness of conventional cancer therapies. In the present study, selected molecular mechanisms of the chemopreventive activity have been discussed, especially their involvement in the regulation of signal transduction, cell cycle regulation, apoptosis, metastasis and angiogenesis. The role of chemopreventive agents in the inflammatory process, the metabolism of xenobiotics and multidrug resistance has been also characterized.
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1232522
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3799
Word count:	3100
Tables:	1
Figures:	–
References:	140

Adres autorki: dr n. med. Katarzyna Walczak, Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin; e-mail: walczak.ka@gmail.com

Wykaz skrótów: **ABC** - rodzina transporterów wiążących ATP (ATP-binding cassette transporters), **AP-1** – kompleks AP-1 (activated protein-1), **CDK** - kinaza zależna od cyklin (cyclin-dependent kinase), **COX-2** - cyklo-oxygenaza-2, **DADS** - disulfid dialilowy, **DATS** - trisulfid dialilowy, **EGCG** - galusanian epigalokatechiny (epigallocatechin-3-gallate), **EGF** - nabłonkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor), **GSK** - kinaza syntazy glikogenu (glycogen synthase kinase), **IAPs** - inhibitory apoptozy (inhibitors of apoptosis), **IGF** - insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor), **IL** – interleukina, **KYNA** - kwas kynureninowy, **LOX** – lipooksygenaza, **MAPK** - szlak kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases), **MMP** – metaloproteinaza (metalloproteinase), **NF-κB** - czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB), **PI3K** – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (phosphoinositide 3-kinase), **PKC** - kinaza białkowa C (protein kinase C), **STAT1** - białko pełniące rolę transduktora sygnału i aktywatora transkrypcji (signal transducers and activators of transcription), **TAMs** - makrofagi związane z nowotworem (tumor associated macrophages), **TIL** - limfocyty infiltrujące nowotwór (tumor-infiltrating lymphocytes), **TIMP-1** - tkankowy inhibitor metaloproteinaz (tissue inhibitor of metalloproteinases), **TNF** - czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **t-PA** - tkankowy aktywator plazminogenu (tissue plasminogen activator), **TRAIL** - receptor apoptotyczny dla liganda powiązanego z TNF (TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor), **uPA** - aktywator plazminogenu typu urokinazy (urokinase-type plasminogen activator), **VEGF** - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor).

Wpływ diety na powstawanie chorób nowotworowych oraz przeciwdziałanie procesowi nowotworzenia od lat wzbudza duże zainteresowanie i jest przedmiotem wielu analiz [52,98]. Wykazano, że spożywanie dużych ilości wysoko przetworzonych produktów mięsnych i ograniczenie w diecie naturalnych źródeł błonnika, witamin czy składników mineralnych zwiększa ryzyko występowania wielu typów nowotworów, m.in. raka jelita grubego czy raka piersi [95,114]. Jednak niektóre składniki codziennej diety mogą w znaczący sposób zmniejszać ryzyko występowania chorób nowotworowych czy wpływać na tempo progresji nowotworu. Wyselekcjonowano

wiele związków pochodzenia naturalnego, które mogą znaleźć zastosowanie w prewencji nowotworów lub wspomaganiu standardowej terapii przeciwnowotworowej, a postęp nauki umożliwił określenie molekularnych mechanizmów działania poszczególnych związków [7,17,87,97].

Ze względu na wciąż rosnącą liczbę osób zapadających na choroby nowotworowe oraz stosunkowo niewielką efektywność leczenia zaawansowanych stadiów choroby, priorytetem wydaje się prewencja chorób nowotworowych. Koncepcja chemioprewencji nowotworów

powstała w latach siedemdziesiątych ub.w. Zakłada wykorzystanie naturalnych lub syntetycznych substancji aktywnych biologicznie, które mogą zapobiegać, hamować lub odwracać progresję nowotworu. Teoria została oparta na założeniu o wielopoziomowym podłożu oraz wieloetapowości procesu nowotworzenia [106]. Czynniki chemioprewencyjne powinny charakteryzować się brakiem lub małą toksycznością, dużą skutecznością działania na wielu etapach procesu kancerogenezy, znanym mechanizmem działania oraz niskimi kosztami produkcji, a preferowany sposób podania, to podanie doustne [90]. Zgodnie z pierwotnie zaproponowaną przez Lee Wattenberga klasyfikacją, czynniki chemioprewencyjne można podzielić na dwie grupy – czynniki blokujące oraz czynniki supresorowe [131]. Czynniki blokujące zapobiegają dotarciu kancerogenów do miejsc docelowych, metabolicznej aktywacji kancerogenezy czy ich bezpośredniej interakcji z ważnymi makrocząsteczkami komórkowymi (DNA, RNA, białka). Natomiast czynniki supresorowe hamują proces transformacji nowotworowej komórek na etapie inicjacji lub progresji nowotworu [111].

Najważniejszą strategią chemioprewencji wydaje się zapobieganie występowaniu nowotworów w populacji zdrowej ludności, a także w grupie osób o zwiększonym czynnikiem ryzyka (np. palacze czy nosiciele mutacji genetycznych). Drugą grupą docelową do chemioprewencji są pacjenci z już zdiagnozowanymi zmianami przednowotworowymi (np. z leukoplakią jamy ustnej czy gruczolakami jelita grubego), u których czynniki chemioprewencyjne mają zahamować proces ich przekształcania się w nowotwory złośliwe. Inna grupa pacjentów to osoby, u których zakończył się proces leczenia pierwotnych zmian nowotworowych, a chemioprewencja ma zapobiegać nawrotowi choroby [117]. Wśród czynników chemioprewencyjnych znajduje się wiele związków aktywnych występujących w produktach naturalnych, np. w czosnku, imbirze, soi, kurkumie, pomidorach, roślinach krzyżowych czy zielonej herbacie. Ich działanie chemioprewencyjne opiera się na hamowaniu procesów leżących u podstawy kancerogenezy (procesów zapalnych, transformacji czy proliferacji), a ponadto mogą również warunkować końcowe fazy nowotworzenia – angiogenezę i przerzutowanie [28]. Czynniki chemioprewencyjne oddziałują na wiele molekularnych mechanizmów, m.in. szlaki przekazywania sygnałów, regulację cyklu komórkowego czy apoptozę. W pracy scharakteryzowano wybrane mechanizmy działania środków chemioprewencyjnych.

CZYNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE JAKO INHIBITORY SZLAKÓW PRZEKAZYWANIA SYGNAŁÓW

Przekaznictwo sygnałów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych stanowi podstawę prawidłowego funkcjonowania komórek. W komórkach nowotworowych jest zaburzona wewnątrzkomórkowa sieć sygnałowa obejmująca receptory, kinazy, czynniki transkrypcyjne i geny docelowe [108]. Zaburzenia przekazywania sygnałów w szlakach,

takich jak szlak kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases, MAPK), kinazy białkowej C (protein kinase C, PKC), kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/Akt (phosphoinositide 3-kinase/Akt, PI3K/Akt), kinazy syntazy glikogenu (glycogen synthase kinase, GSK) prowadzą do nieprawidłowej transmisji sygnałów mitotycznych i zwiększonej proliferacji komórek. Wiele naturalnych środków chemioprewencyjnych, wśród nich kurkumina (fenol roślinny, składnik przyprawy curry), genisteina (izoflawonoid sojowy), resweratrol z czerwonych winogron i jagód, katechiny z zielonej herbaty, roślinne terpenoidy i flawonoidy, oddziałuje na poszczególne elementy szlaków sygnałowych [1,34,42,44,61].

Zaburzenia w przekazywaniu sygnałów do receptorów czynników wzrostowych, takich jak nabłonkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor, EGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor, IGF) czy czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor, VEGF) mogą doprowadzić do nowotworzenia w wyniku zwiększonej proliferacji komórek, supresji sygnałów proapoptotycznych, przerzutowania czy inicjacji procesów angiogenezy [38]. Wiele chemioprewencyjnych czynników pochodzenia roślinnego, w tym kurkumina, genisteina, resweratrol czy katechiny, wykazują silne właściwości hamujące szlaki sygnałowe receptorów czynników wzrostowych. Kurkumina działa antyproliferacyjnie hamując aktywację szlaku sygnałowego zależnego od EGFR [140]. Zahamowanie tej drogi sygnałowej może zainicjować procesy proapoptotyczne w komórkach nowotworowych oraz wpływać na zahamowanie ich inwazyjności. Kurkumina hamuje również szlaki sygnałowe zależne od receptora HER2/neu, którego nadekspresję wykryto w raku piersi, stercza, jajników i płuc oraz zakłóca komunikację między tym receptorem a receptorem estrogenowym [41]. Dlatego czynniki chemioprewencyjne o takich aktywnościach biologicznych mogą być wykorzystane również w terapii hormonoopornych nowotworów piersi zwiększając wrażliwość komórek nowotworowych na sygnały hormonalne [28].

Wiele szlaków sygnałowych oddziałuje na aktywację białek NF- κ B (czynnik jądrowy κ B, nuclear factor κ B), AP-1 (activated protein-1), c-myc czy β -kateninę regulując w ten sposób transkrypcję genów docelowych odpowiedzialnych za transformację i progresję nowotworu. Białka kodowane przez geny docelowe są bowiem zaangażowane w procesy zapalne, immunoregulację, procesy przetrwalne czy regulację cyklu komórkowego [51]. Wiele roślinnych czynników chemioprewencyjnych jest zaangażowanych w hamowanie proliferacji i inicjację apoptozy przez interakcję z czynnikami transkrypcyjnymi NF- κ B i AP-1. Do najważniejszych zalicza się kurkuminę, katechiny, 6-gingerol z imbiru i resweratrol. Znacząco obniżają tempo proliferacji komórek oraz uwrażliwiają je na proces apoptozy [12,111]. W badaniach *in vitro* wykazano, że kurkumina zmniejsza ekspresję białek antyapoptotycznych (Bcl-2, Bcl-XL) w różnych liniach komórkowych [28].

Kompleks AP-1 jest zbudowany z homo- lub heterodimerów białek z rodziny JUN i FOS i jest aktywowany w wyniku działania szlaku sygnałowego MAPK. Działa jako czynnik transkrypcyjny aktywując transkrypcję wielu genów zaangażowanych w procesy adaptacji komórkowej, proliferacji i różnicowania, m.in. cykliny D1, Bcl-2, Bcl-XL, VEGF, metaloproteinaz (MMP) czy urokinazowego aktywatora plazminogenu (urokinase-type plazminogen activator, uPA). Ekspresja dwóch ostatnich jest silnie związana z procesami angiogenezy oraz inwazyjnością nowotworów [29]. Wiele roślinnych środków chemioprewencyjnych, a wśród nich: kurkumina, kapsaicyna z chili, resweratrol i katechiny zielonej herbaty, blokuje proces aktywacji AP-1, hamując transformację nowotworową oraz progresję nowotworu [54,111].

NF-κB jest czynnikiem transkrypcyjnym dla genów zaangażowanych w procesy przyżyciowe komórki (drogę wewnątrzpodochodną apoptozy: Bcl-2, Bcl-XL), adhezję (MMP), stan zapalny czy procesy wzrostu i różnicowania (cyklina D1, VEGF). NF-κB jest aktywowany przez różne czynniki, w tym także przez kancerogeny, czynniki prozapalne, dym papierosowy, estry forbolu, H₂O₂ czy czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor, TNF) [28]. Zaburzenia aktywacji NF-κB bardzo często są kojarzone z działaniem antyapoptotycznym i stymulacją proliferacji komórek nowotworowych, a nadekspresja tego czynnika transkrypcyjnego jest odpowiedzialna za zmiany fenotypowe komórek charakterystyczne w transformacji nowotworowej [33,81,121]. Utrzymanie odpowiedniego poziomu aktywności NF-κB jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki, lecz jego konstytutywna aktywacja przyczynia się do rozwoju wielu typów nowotworów, m.in. niedrobnokomórkowego raka płuc, raka jelita grubego, żołądka, piersi czy płaskonabłonkowego raka głowy i szyi [10]. Znanych jest wiele związków o charakterze chemioprewencyjnym, które hamują proces aktywacji NF-κB. Wśród tej grupy znajduje się kurkumina, katechiny, ester fenetylowy kwasu kawowego (CAPE) z propolisu, resweratrol, kapsaicyna czy kwas ursolowy – terpen roślinny występujący w rozmarynie i szalwii [79,84,101,102,103,138].

CZYNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE JAKO INHIBITORY CYKLU KOMÓRKOWEGO

Stres komórkowy może prowadzić do zahamowania cyklu komórkowego w wyniku aktywacji punktów kontrolnych. Punkt kontrolny fazy G1/S zapobiega replikacji uszkodzonego DNA, natomiast punkt kontrolny fazy G2/M nie dopuszcza do segregacji uszkodzonych chromosomów do komórek potomnych podczas mitozy [39]. Wiele czynników chemioprewencyjnych hamuje procesy wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych przez modulację ekspresji i/lub aktywacji białek regulatorowych cyklu komórkowego, m.in. cykliny D1, cykliny B1, kinazy zależnej od cyklin 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2), cdc2, p53, p21 Waf1/Cip1, p27Kip1 [23,80,89].

Park i wsp. wykazali, że kurkumina hamuje cykl komórkowy w fazie G0/G1 i G2/M. Jest także pozytywnym regulatorem inhibitorów kinaz zależnych od cyklin, takich jak p21 Cip1/Waf1, p27Kip1 oraz negatywnym regulatorem cykliny B1 i cdc2 [86]. Inni badacze przedstawili dowody, że substancja czynna zielonej herbaty galusianian epigalokatechiny (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) hamuje cykl komórkowy oraz inicjuje procesy apoptozy przez zależne od dawki zwiększenie ekspresji p21 Waf1/Cip1, p27Kip1, p16INK4A oraz obniżenie ekspresji białek, takich jak cyklina D1, cyklina E, CDK2 i CDK4 [37]. Natomiast resweratrol hamuje cykl komórkowy w fazie G2 przez inaktywację kinaz cdc2 i CDK7 [63].

CZYNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE ODDZIAŁUJĄCE NA PROCES APOPTOZY

Apoptoza jest procesem programowanej śmierci komórkowej odgrywającym główną rolę w zachowaniu homeostazy tkankowej i eliminacji komórek neoplastycznych. Czynniki chemioprewencyjne mogą oddziaływać na wiele elementów efektorowych i regulatorowych procesu apoptozy, m.in. na kaspazy, antyapoptotyczne białka rodziny Bcl-2, czynnik transkrypcyjny NF-κB czy inhibitory apoptozy (inhibitors of apoptosis, IAPs), takie jak XIAP, cIAP1, cIAP2 czy surwiwina [43,49,69,78,82,93,96,115,134]. Ważną rolę w chemioprewencji nowotworów odgrywa oddziaływanie czynników chemioprewencyjnych na białka szlaku wewnątrzpodochodnego apoptozy Bcl-2 i Bcl-XL, które hamują proces programowanej śmierci komórkowej zapobiegając aktywacji i translokacji proapoptotycznego białka Bax i Bak do mitochondriów oraz hamują uwalnianie cytochromu c [22]. Znając interakcje czynników chemioprewencyjnych z wieloma białkami zaangażowanymi w proces apoptozy, można stwierdzić, że substancje te oddziałują na wszystkie szlaki apoptotyczne: drogę zewnątrzpodochodną zależną od tzw. receptorów śmierci (rodzina białek p75NTR, receptora TNF1, receptora CD95, receptora liganda powiązanego z TNF wywołującego apoptozę -TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor= (TRAIL)), drogę wewnątrzpodochodną oraz pseudoreceptorową [93].

W wielu badaniach wykazano, że czynniki chemioprewencyjne indukują apoptozę w różnych typach komórek nowotworowych oddziałując na wiele białek zaangażowanych w proces programowanej śmierci komórkowej [74,105,112,113]. Resweratrol zwiększa ekspresję białka p21 Waf1/Cip1 przyczyniając się do zahamowania cyklu komórkowego w fazie S w komórkach raka piersi MCF-7 [89]. Organiczne związki siarki występujące w czosnku, takie jak: ajoene, disulfid diallilowy (DADS) czy trisulfid diallilowy (DATS) indukują apoptozę (drogą wewnątrzpodochodną) przez zwiększenie uwalniania cytochromu c, aktywację kaspazy 3 i 8 oraz spadek aktywności białka Bcl-2 w różnych liniach komórkowych [64,110,115,136]. Natomiast genisteina indukują apoptozę w ludzkich komórkach nabłonkowych przez indukcję supresora nowotworzenia PTEN

[25]. Wykazano także, że kurkumina, EGCG i likopen stymulują procesy proapoptotyczne przez zależną od p53 indukcję Bax oraz hamują progresję cyklu komórkowego zwiększając ekspresję inhibitorów kinaz cyklicznych p21 Waf1/Cip1 i p27Kip1 [35,53,75,122].

CZYNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE ODDZIAŁUJĄCE NA MOBILNOŚĆ KOMÓREK NOWOTWOROWYCH I PROCES PRZERZUTOWANIA

Ważną strategią chemioprewencji jest zahamowanie procesu migracji komórek nowotworowych, co może ograniczyć progresję i przerzutowanie nowotworu. Nabyty przez komórki nowotworowe potencjał inwazyjny umożliwia rozprzestrzenianie się komórek z ogniska pierwotnego do odległych organów przez naczynia krwionośne lub układ limfatyczny. Przerzutowanie to proces wieloetapowy, który może być zahamowany przez czynniki chemioprewencyjne na jednym lub kilku etapach. Wykazano znaczący udział czynników chemioprewencyjnych pochodzenia roślinnego zwłaszcza w hamowaniu wczesnych etapów przerzutowania: ekspresji enzymów degradujących macierz zewnątrzkomórkową, zmiany kształtu i właściwości motorycznych komórek nowotworowych [31,70,71,88,91,94]. Do związków hamujących ekspresję lub aktywność MMP należą m.in. resweratrol [71], EGCG i kemferol z zielonej herbaty [31,70], gingerol [88] i polifenole z jabłek [94]. Wybrane czynniki chemioprewencyjne wpływają także negatywnie na aktywność motoryczną komórek nowotworowych, co może być związane ze zmianą ekspresji białek adhezyjnych: N-, E-, P-kadheryny czy β -kateniny. Wykazano także, że EGCG, gingerol czy substancje aktywne biologicznie z wierzby [30] hamują migrację wielu typów komórek nowotworowych.

CZYNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE JAKO INHIBITORY ANGIOGENEZY

Angiogeneza czyli regulowane tworzenie nowych naczyń krwionośnych, jest podstawą wielu procesów fizjologicznych, takich jak rozwój embrionalny, tworzenie łożyska, gojenie ran. Angiogeneza jest jednocześnie procesem odgrywającym ważną rolę w procesach wzrostu nowotworów oraz przerzutowaniu [32]. Komórki nowotworowe mogą wytwarzać ważne czynniki angiogenne, takie jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) czy wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor, FGF2) [24]. Działanie prewencyjne może się opierać na hamowaniu ekspresji czynników angiogennych w komórkach nowotworowych, hamowaniu aktywności MMP lub zakłócaniu przekazywania sygnałów między receptorem a czynnikami angiogennymi [80].

Mechanizm działania roślinnych substancji chemioprewencyjnych, takich jak resweratrol, genisteina, apigenina (seler, pietruszka), izoflawonoid diadzeina (soja) opiera się na ich hamującym wpływie na ekspresję i aktywność czynników angiogennych (MMP-9, VEGF). Ponadto związki chemioprewencyjne zwiększają aktywność tkankowego inhibitora metaloproteinaz TIMP-1, co prowadzi

do hamowania procesu przerzutowania i angiogenezy [14,45,116]. Badania wykazały, że kurkumina wpływa hamująco na aktywność MMP-2 i MMP-9, ograniczając degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, a tym samym tworzenie nowych naczyń krwionośnych [19,102]. Przez interakcję z kinazami tyrozynowymi Src czy FAK, kurkumina, genisteina i EGCG oddziałują na szlak sygnałowy PI3K odpowiedzialny za indukcję genów proangiogennych cyklooksygenazy-2 (COX-2), VEGF, IL-8 i MMP [65,92]. Wykazano, że EGCG hamuje proliferację przez zahamowanie syntezy VEGF, inhibicję MMP-2 i MMP-9 oraz modulację czynników transkrypcyjnych AP-1, NF- κ B czy STAT1 (białko pełniące rolę transduktora sygnału i aktywatora transkrypcji, Signal Transducers and Activators of Transcription) [50,72]. EGCG oddziałuje także na tkankowy aktywator plazminogenu t-PA, główną proteazę w procesie przerzutowania nowotworów [48].

CZYNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE JAKO INHIBITORY MEDIATORÓW STANU ZAPALNEGO

W wielu badaniach wykazano związek między nowotworzeniem a procesem zapalnym [6]. Mikrośrodowisko zapalne nowotworu tworzą głównie makrofagi związane z nowotworem (tumor associated macrophages, TAMs) oraz limfocyty infiltrujące nowotwór (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) wytwarzające wiele czynników odgrywających znaczącą rolę w procesie zapalnym, m.in. TNF, IL-1, -6, -8, czynniki wzrostu i STAT [6,55]. Wiele środków chemioprewencyjnych pełni rolę przeciwutleniaczy i hamuje aktywność mediatorów stanu zapalnego COX-2 i lipooksygenazy (LOX) przez supresję czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, kompleksu AP-1 czy zahamowanie indukowalnej syntezy tlenu azotu [27,60,80,84].

W badaniach przedklinicznych zasugerowano rolę regulacji ekspresji COX-2 w prewencji oraz leczeniu chorych z różnymi typami nowotworów. Ekspresja tego enzymu jest zwiększona w większości zmian przednowotworowych i nowotworach jelita grubego, wątroby, trzustki, piersi, płuca, pęcherza moczowego, skóry, żołądka, głowy i szyi [18,62,108,135]. Wiele czynników wzrostowych, cytokin, onkogenów i innych promotorów nowotworzenia stymuluje transkrypcję COX-2. Wykazano, że wiele związków obecnych w codziennej diecie lub stosowanych w medycynie tradycyjnej, takich jak kurkumina, genisteina, gingerol, kapsaicyna, EGCG, resweratrol, selektywnie hamuje ekspresję COX-2 [2,16,60,137]. Nadekspresja COX-2 jest odpowiedzialna za proces angiogenezy w komórkach nowotworowych, dlatego też te nietoksyczne substancje mogą być bardzo pomocne w leczeniu wielu typów nowotworów [46]. Inhibitory COX-2 są szczególnie przydatne w leczeniu chorych z zaawansowanymi nowotworami piersi przez hamowanie aktywności HER-2/neu oraz syntezy prostaglandyn [108]. Czynniki, takie jak genisteina, katechiny i resweratrol działają przez negatywną regulację EGFR i HER-2/neu, zmniejszając ekspresję COX-2 [28].

CZNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE JAKO MODULATORY METABOLIZMU KSENOBIOTYKÓW I KANCEROGENÓW

Nieustannie jesteśmy narażeni na działanie ksenobiotyków, często o właściwościach kancerogennych, przez oddziaływanie środowiska czy stylu życia, np. sposobu odżywiania. Istotną rolę w chemioprewencji nowotworów odgrywiają substancje modyfikujące aktywność lub ekspresję enzymów uczestniczących w metabolizmie kancerogenów. Znaczącą rolę w adaptacji organizmu do panujących warunków środowiskowych, a tym samym obecnych w nim ksenobiotyków, pełni kompleks enzymatyczny cytochromu P450 [5]. Wiele kancerogenów jest metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450. W wyniku tych reakcji mogą powstawać nieaktywne biologicznie metabolity lub reaktywne metabolity o aktywnościach genotoksycznych, co w dalszych etapach może doprowadzić do kancerogenezy [21]. Reaktywne metabolity mogą jednak być poddane dalszym przemianom, przez enzymy I lub II fazy, do nieaktywnych metabolitów usuwanych z organizmu [77]. Substancje chemioprewencyjne mogą modyfikować funkcjonowanie kompleksu cytochromu P450 oddziałując na różne jego elementy: receptor AhR – czynnik transkrypcyjny aktywowany ligandem, izoformy enzymu CYP (CYP 1A1, 1A2, 2E1, 3A4), aromatazę (CYP19) czy enzymy II fazy detoksykacji (UDP-glukuronylotransferaza, S-transferaza glutationowa, reduktaza chinonowa) [77]. Do substancji chemioprewencyjnych modulujących aktywność lub ekspresję izoenzymów CYP można zaliczyć m.in.: katechiny [133], kurkuminę [36,76], resweratrol [8,20,76,99], genisteinę [66,99] czy kwercetynę [76,99]. Innym przykładem naturalnego inhibitora enzymatycznego jest monoterpen występujący w czarnym kminku (*Nigella sativa*) – tymochinon (2-metylo-5-isopropyl-1,4-benzoquinon; TQ). Roślina była od dawna stosowana do leczenia chorób układu pokarmowego, astmy, otyłości i nadciśnienia. Pierwszy raz wyizolowano TQ z nasion w 1963 r. i zaczęto poznawać jego działania farmakologiczne, w tym także chemioprewencyjne. Badania wykazały, że jednym z mechanizmów działania przeciwnowotworowego TQ jest hamowanie aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm kancerogenów, zwłaszcza CYP1, który może metabolizować wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne do wysoko reaktywnych rakotwórczych związków [58]. TQ znacząco redukuje aktywność wątrobowych enzymów CYP1A2 i CYP3A4, odpowiedzialnych za przemianę aflatoksyny B1 (AFB1) w metabolicznie aktywny hepatokancerogen.

Istotną rolę w chemioprewencji raka piersi i stercza mogą odgrywać naturalne substancje hamujące aktywność aromatazy (CYP19) [9]. Do grupy inhibitorów aromatazy zalicza się m.in. luteolinę należącą do grupy flawonów. Występuje w produktach spożywczych, takich jak: seler, tymianek, zielona papryka, rumianek, herbata, czerwony pieprz. Flawony działają zarówno na poziomie ekspresji genu aromatazy, jak i na poziomie enzymatycznym [68]. Do grupy naturalnych substancji chemiopre-

wencyjnych o właściwościach inhibitorów aromatazy można zaliczyć także chryzynę z propolisu, galanginę występującą w alpinii lekarskiej i kicie pszczelim czy genisteinę [77].

Aktywacja enzymów II fazy, takich jak UDP-glukuronylotransferaza, S-transferaza glutationowa czy reduktaza chinonowa może stanowić jeden z mechanizmów chemioprewencyjnych przez detoksykację kancerogenów. Do substancji chemioprewencyjnych o takim mechanizmie działania należą m.in.: chryzyna [130], flawonoidy sojowe genisteina i biochanina A [3,109], katechiny zielonej herbaty [15,104] czy kwercetyna [120,123,124,132]. Innym przykładem inhibitora enzymatycznego mogą być składniki kawy palonej (kwas chinowy, kawowy, ferulowy czy kumarowy), które hamują aktywność enzymów drugiej fazy, sulfotransferaz estrogenowych – SULT1E1 [47] przyczyniając się do obniżenia częstotliwości występowania różnych rodzajów nowotworów u kobiet po menopauzie [13].

CZNNIKI CHEMIOPREWENCYJNE JAKO INHIBITORY OPORNOŚCI WIELOLEKOWEJ

Tradycyjna chemioterapia nowotworów często powoduje wytworzenie oporności na wiele leków różniących się zarówno budową strukturalną, jak i mechanizmem działania. W zjawisku oporności wielolekowej znaczącą rolę odgrywa rodzina transporterów wiążących ATP (ABC), a wśród niej glikoproteina G i białka z rodziny MRP. Glikoproteina P jest białkiem transportującym, usuwającym substancje obce, przez co zapobiega ich kumulacji w komórkach i utrudnia osiągnięcie miejsc docelowych. Ulega nadekspresji w wielu typach komórek nowotworowych, m.in. w raku nerki, stercza czy jelita grubego. Badania wykazały znaczącą rolę kurkuminy i genisteiny w hamowaniu występowania klasycznego zjawiska oporności wielolekowej. Kurkumina obniża bowiem ekspresję glikoproteiny G w komórkach raka szyjki macicy (KB-V1), zarówno na poziomie RNA, jak i na poziomie białkowym, zwiększając skuteczność działania winblastyny [4]. Podobne badania nad EGCG wykazały jego interakcję z pompami MRP-1 i MRP-2 [40]. Czynniki chemioprewencyjne oddziałując na białka transportowe mogą doprowadzić do akumulacji leków cytotoksycznych wewnątrz komórek nowotworowych, będąc tym samym bezpiecznymi i nietoksycznymi czynnikami odwracającymi zjawisko oporności wielolekowej [28].

KWAS KYNURENINOWY JAKO POTENCJALNY CZYNNIK CHEMIOPREWENCYJNY

Kwas kynureninowy (KYNA) przez wiele lat był uznawany jedynie jako uboczny produkt degradacji tryptofanu. Dopiero intensywne badania prowadzone od lat osiemdziesiątych ub.w. wykazały, że KYNA pełni funkcję czynnika modulującego neurotransmisję glutaminianergiczną w ośrodkowym układzie nerwowym [11,119]. Został wykryty także w narządach obwodowych

i płynach ustrojowych. Obecność KYNA potwierdzono w ludzkiej ślinie [56], soku żołądkowym, trzustkowym, żółci [85], a także śluzie ze szczurzego jelita cienkiego [57], jelita grubego u świni [85] oraz śluzie pobranym od pacjentów z okolic kątnicy i bliższej części okrężnicy [125]. Niedawne badania dokumentują aktywny udział komórek nabłonka jelita grubego w syntezie KYNA [125]. Co ważne, KYNA jest obecny w wielu produktach żywnościowych, a badania na szczurach wykazały, że jest absorbowany z jelita do krwiobiegu, a następnie do wątroby i nerek [118]. KYNA silnie hamuje *in vitro* proliferację komórek raka jelita grubego (Caco-2, $IC_{50} = 1,2$ mM; HT-29, $IC_{50} = 0,9$ mM; LS-180, $IC_{50} = 0,2$ mM), raka nerki (Caki-2, $IC_{50} = 0,04$ mM) i glioblastoma (T98G, $IC_{50} = 1,3$ mM), w zakresie stężeń, które mogą być osiągnięte dojelitowym podaniem tego związku [125,126,129]. Antyproliferacyjne właściwości KYNA mogą być związane z nadekspresją inhibitora kinaz cyklinozależnych - białka p21 Waf1/Cip1 [128] oraz wpływem tej substancji na aktywację kinaz szlaków sygnałowych [127]. Przedstawione wyniki sugerują, że KYNA może być zaliczany do potencjalnych substancji chemioprewencyjnych w prewencji i uzupełnieniu konwencjonalnej terapii raka jelita grubego i raka nerki.

PODSUMOWANIE

Czynniki chemioprewencyjne oddziałują na wiele procesów zachodzących w komórkach nowotworowych, a wielotorowość działania przyczynia się do zwiększenia ich potencjału w walce z nowotworami. Warto podkreślić, że mimo stosunkowo niewielkiej toksyczności środków chemioprewencyjnych, ich molekularne cele często pokrywają się z mechanizmami działania obecnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych (tab. 1). Powszechne stosowanie tych środków może się przyczynić do zmniejszenia zachorowalności na choroby nowotworowe oraz podniesienia skuteczności konwencjonalnych terapii przeciwnowotworowych.

Ze względu na duże zróżnicowanie zawartości substancji chemioprewencyjnych w produktach pochodzenia roślinnego uzasadnione wydają się pomiary zawartości tych substancji w żywności. Na podstawie szeroko dostępnych danych, konsumenci mogliby świadomie wybierać żywność o dużej zawartości składników o właściwościach chemioprewencyjnych, co miało korzystny wpływ na opóźnienie lub zahamowanie potencjalnego procesu nowotworowego.

Tabela 1. Wpływ wybranych środków chemioprewencyjnych na procesy komórkowe

Substancja aktywna	Efekt	Piśmiennictwo
Szlaki przekazywania sygnałów		
[6]-gingerol	Aktywacja AP-1	12
Kapsaicyna	Hamowanie aktywacji NF- κ B, AP-1 i szlaku sygnałowego STAT3	84
Kurkumina	Hamowanie aktywacji szlaku sygnałowego zależnego od EGFR	140
	Hamowanie aktywności szlaków sygnałowych zależnych od receptora HER2/neu	41
Kwas ferulowy (produkt degradacji kurkuminy)	Hamowanie aktywacji NF- κ B Modulacja ekspresji genów NF- κ B, AP-1 i STAT	101, 102
Kwas kawowy	Hamowanie aktywacji szlaku NF- κ B	79
Polifenole zielonej herbaty EGCG	Hamowanie szlaku NF- κ B i AP-1	42, 54
Resweratrol	Hamowanie szlaku Akt/mTOR i aktywacja szlaku p38MAPK	34, 61
	Interakcje ze szlakiem NF- κ B i AP-1	
Piceatannol (produkt metabolizmu resweratrolu)	Hamowanie aktywacji szlaku NF- κ B	138
Składniki aktywne nasion <i>Livistona chinensis</i> R Brown	Interakcje ze szlakiem sygnałowym MAPK	44
Cykl komórkowy		
EGCG	Zwiększanie ekspresji p21 Waf1/Cip1, p27Kip1, p16INK4A Hamowanie ekspresji cykliny D1, cykliny E, CDK2 i CDK4	37

Tabela 1. cd.

Kurkumina	Zwiększanie ekspresji p27 Kip1, p21 Waf1/Cip1 Hamowanie ekspresji cykliny B1 i cdc2	86
Resweratrol	Hamowanie aktywności cdc2 i CDK7 Zwiększanie ekspresji p21 Waf1/Cip1, p27 Kip1, p53	63, 89
Apoptoza		
EGCG	Hamowanie antyapoptotycznych aktywności białek z rodziny Bcl-2	53
Genisteina	Indukcja apoptozy –aktywacja supresora nowotworzenia PTEN	25
Kurkumina	Aktywacja kaspazy 3, 8 i 9 Indukcja aktywacji receptora Fas	35
Organiczne związki siarki: ajoene, disulfid dialilowy (DADS) czy trisulfid dialilowy (DATS)	Zwiększenie uwalniania cytochromu c	64, 110, 115
	Aktywacja kaspazy 3 i 8 zahamowanie aktywności białka Bcl-2	136
Resweratrol	Indukcja apoptozy w komórkach raka piersi	89
Mobilność komórek nowotworowych i proces przerzutowania		
[6]-gingerol	Hamowanie ekspresji MMP-2, MMP-9 Modulacja aktywności białek adhezyjnych Hamowanie migracji komórek nowotworowych	88
EGCG i kemferol	Hamowanie ekspresji MMP-2	70
	Zwiększenie ekspresji białek adhezyjnych (kadheryny, kateniny) Hamowanie aktywności MMP	31
Polifenole z jabłek	Hamowanie wzrostu przerzutujących komórek	94
Resweratrol	Hamowanie ekspresji MMP-9	71
Angiogeneza		
EGCG	Hamowanie angiogenezy poprzez inhibicję MMP	116
	Hamowanie produkcji VEGF, inhibicja MMP-2 i MMP-9, tkankowego aktywatora plazminogenu t-PA oraz modulowanie czynników transkrypcyjnych AP-1, NF-κB czy STAT1	48, 50, 72
Kurkumina	Hamowanie angiogenezy poprzez oddziaływanie na ekspresję genów dla receptorów czynników wzrostu, MMP, enzymów i białek adhezyjnych	19, 92, 102
Luteolina i kwercetyna	Hamowanie aktywności MMP i procesu angiogenezy	45
Resweratrol	Hamowanie procesu angiogenezy	14
Stan zapalny		
[6]-gingerol	Hamowanie ekspresji COX-2	60
EGCG	Hamowanie ekspresji COX-2, TNFα, IL-8	28, 60
Ekstrakt z cykorii	Hamowanie ekspresji COX-2	16
Genisteina	Hamowanie aktywności COX-2	28, 137
Kapsaicyna	Hamowanie ekspresji COX-2, iNOS	60
Kurkumina	Hamowanie ekspresji COX-2	46, 60
Resweratrol	Hamowanie ekspresji COX-1, COX-2, iNOS	28, 60
Metabolizm ksenobiotyków i kancerogenów		

Tabela 1. cd.

Biochanina A	Zwiększenie aktywności UDP-glukuronylotransferazy	109
Chryzyna	Hamowanie aktywności CYP19	77
	Indukowanie UGT1A1	130
Galangina	Hamowanie aktywności CYP19	77
Genisteina	Hamowanie ekspresji CYP1A i CYP1B indukowanej policyklicznymi węglowodorami aromatycznymi	66
	Zwiększenie aktywności CYP1A	99
	Hamowanie aktywności CYP19	77
Katechiny zielonej i czarnej herbaty	Hamowanie ekspresji CYP1A indukowanej 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxyną (TCDD)	133
	Zwiększenie aktywności CYP1A1, CYP1A2 i CYP2B1 Zwiększenie aktywności UDP-glukuronylotransferazy	104
Kurkumina	Indukowanie ekspresji i zwiększanie aktywności CYP1A	76
Kwercetyna	Zwiększenie aktywności CYP1A	76
	Pośrednie indukowanie ekspresji CYP1A poprzez interakcję z 6-formylindolo[3,2-b]karbazolem (FICZ)	99
	Indukowanie reduktazy chinonowej	120
	Zwiększanie aktywności UDP-glukuronylotransferazy	123
	Hamowanie ekspresji genu kodującego S-transferazę glutationu (GST)	124
Resweratrol	Hamowanie ekspresji CYP1A i CYP1B indukowanej TCDD	8, 20
	Pośrednie indukowanie ekspresji CYP1A poprzez interakcję z 6-formylindolo[3,2-b]karbazolem (FICZ)	76
Składniki kawy palonej (kwas chinowy, kwas kawowy, kwas ferulowy, kwas kumarowy)	Hamowanie SULT1E1	47
Tymochinon	Zmniejszenie aktywności CYP1A2 i CYP3A4	58
Oporność wielolekowa		
EGCG	Interakcja z pompami MRP-1 i MRP-2	40
Kurkumina	Zmniejszenie ekspresji glikoproteiny G	4

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aggarwal B.B., Shishodia S.: Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 71: 1397-1421
- [2] Ahn K.S., Noh E.J., Zhao H.L., Jung S.H., Kang S.S., Kim Y.S.: Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase II by Platycodon grandiflorum saponins via suppression of nuclear factor- κ B activation in RAW 264.7 cells. *Life Sci.*, 2005; 76: 2315-2328
- [3] Ansell P.J., Espinosa-Nicholas C., Curran E.M., Judy B.M., Philips B.J., Hannink M., Lubahn D.B.: In vitro and in vivo regulation of antioxidant response element-dependent gene expression by estrogens. *Endocrinology*, 2004; 145: 311-317
- [4] Anuchapreeda S., Leechanachai P., Smith M.M., Ambudkar S.V., Limtrakul P.N.: Modulation of P-glycoprotein expression and function by curcumin in multidrug-resistant human KB cells. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 64: 573-582
- [5] Baer-Dubowska W., Szaefer H.: Modulation of carcinogen-metabolism by flavonoids. *Pharmacol. Ther.*, 2001; 110: 1-15

bolizing cytochromes P450 by phytochemicals in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2013; 9: 927-941

[6] Balkwill F., Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 2001; 357: 539-545

[7] Bayala B., Bassole I.H., Scifo R., Gnoula C., Morel L., Lobaccaro J.M., Simpore J.: Anticancer activity of essential oils and their chemical components - a review. *Am. J. Cancer Res.*, 2014; 4: 591-607

[8] Beedanagari S.R., Bebenek I., Bui P., Hankinson O.: Resveratrol inhibits dioxin-induced expression of human CYP1A1 and CYP1B1 by inhibiting recruitment of the aryl hydrocarbon receptor complex and RNA polymerase II to the regulatory regions of the corresponding genes. *Toxicol. Sci.*, 2009; 110: 61-67

[9] Behan L.A., Amir E., Casper R.F.: Aromatase inhibitors for prevention of breast cancer in postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*, 2015; 22: 342-350

[10] Bharti A.C., Donato N., Singh S., Aggarwal B.B.: Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor- κ B and I κ B α kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood*, 2003; 101: 1053-1062

[11] Birch P.J., Grossman C.J., Hayes A.G.: Kynurenate and FG9041 have both competitive and non-competitive antagonist actions at excitatory amino acid receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 1988; 151: 313-315

[12] Bode A.M., Ma W.Y., Surh Y.J., Dong Z.: Inhibition of epidermal growth factor-induced cell transformation and activator protein 1 activation by [6]-gingerol. *Cancer Res.*, 2001; 61: 850-853

[13] Bøhn S.K., Blomhoff R., Paur I.: Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2014; 58: 915-930

[14] Bräkenhielm E., Cao R., Cao Y.: Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J.*, 2001; 15: 1798-1800

[15] Bu-Abbas A., Clifford M.N., Ioannides C., Walker R.: Stimulation of rat hepatic UDP-glucuronosyl transferase activity following treatment with green tea. *Food Chem. Toxicol.*, 1995; 33: 27-30

[16] Cavin C., Delannoy M., Malnoe A., Debefve E., Touché A., Courtois D., Schilter B.: Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 327: 742-749

[17] Chang H.P., Sheen L.Y., Lei Y.P.: The protective role of carotenoids and polyphenols in patients with head and neck cancer. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2015; 78: 89-95

[18] Chapple K.S., Cartwright E.J., Hawcroft G., Tisbury A., Bonifer C., Scott N., Windsor A.C., Guillou P.J., Markham A.F., Coletta P.L., Hull M.A.: Localization of cyclooxygenase-2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am. J. Pathol.*, 2000; 156: 545-553

[19] Chen H.W., Yu S.L., Chen J.J., Li H.N., Lin Y.C., Yao P.L., Chou H.Y., Chien C.T., Chen W.J., Lee Y.T., Yang P.C.: Anti-invasive gene expression profile of curcumin in lung adenocarcinoma based on a high throughput microarray analysis. *Mol. Pharmacol.*, 2004; 65: 99-110

[20] Ciolino H.P., Yeh G.C.: Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol. *Mol. Pharmacol.*, 1999; 56: 760-767

[21] Conney A.H.: Enzyme induction and dietary chemicals as approaches to cancer chemoprevention: the Seventh DeWitt S. Goodman Lecture. *Cancer Res.*, 2003; 63: 7005-7031

[22] Cory S., Adams J.M.: The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat. Rev. Cancer*, 2002; 2: 647-656

[23] Cragg G.M., Newman D.J.: Plants as a source of anti-cancer agents. *J. Ethnopharmacol.*, 2005; 100: 72-79

[24] Cross M.J., Claesson-Welsh L.: FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 201-207

[25] Dave B., Eason R.R., Till S.R., Geng Y., Velarde M.C., Badger T.M., Simmen R.C.: The soy isoflavone genistein promotes apoptosis in mammary epithelial cells by inducing the tumor suppressor PTEN. *Carcinogenesis*, 2005; 26: 1793-1803

[26] Den Hollander P., Savage M.I., Brown P.H.: Targeted therapy for breast cancer prevention. *Front. Oncol.*, 2013; 3: 250

[27] Dilly A.K., Ekambaram P., Guo Y., Cai Y., Tucker S.C., Fridman R., Kandouz M., Honn K.V.: Platelet-type 12-lipoxygenase induces MMP9 expression and cellular invasion via activation of PI3K/Akt/NF- κ B. *Int. J. Cancer*, 2013; 133: 1784-1791

[28] Dorai T., Aggarwal B.B.: Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett.*, 2004; 215: 129-140

[29] Eferl R., Wagner E.F.: AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 2003; 3: 859-868

[30] Enayat S., Banerjee S.: The ethanolic extract of bark from *Salix aegyptiaca* L. inhibits the metastatic potential and epithelial to mesenchymal transition of colon cancer cell lines. *Nutr. Cancer*, 2014; 66: 999-1008

[31] Fang C.Y., Wu C.C., Hsu H.Y., Chuang H.Y., Huang S.Y., Tsai C.H., Chang Y., Tsao G.S., Chen C.L., Chen J.Y.: EGCG inhibits proliferation, invasiveness and tumor growth by up-regulation of adhesion molecules, suppression of gelatinases activity, and induction of apoptosis in nasopharyngeal carcinoma cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16: 2530-2558

[32] Ferrara N., Kerbel R.S.: Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 2005; 438: 967-974

[33] Gasparini C., Celeghini C., Monasta L., Zauli G.: NF- κ B pathways in hematological malignancies. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2014; 71: 2083-2102

[34] Ge J., Liu Y., Li Q., Guo X., Gu L., Ma Z.G., Zhu Y.P.: Resveratrol induces apoptosis and autophagy in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK. *Biomol. Environ. Sci.*, 2013; 26: 902-911

[35] Goel A., Jhurani S., Aggarwal B.B.: Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008; 52: 1010-1030

[36] Gross-Steinmeyer K., Stapleton P.L., Tracy J.H., Bammler T.K., Strom S.C., Buhler D.R., Eaton D.L.: Modulation of aflatoxin B1-mediated genotoxicity in primary cultures of human hepatocytes by diindolylmethane, curcumin, and xanthohumols. *Toxicol. Sci.*, 2009; 112: 303-310

[37] Gupta S., Hussain T., Mukhtar H.: Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2003; 410: 177-185

[38] Hahn W.C., Weinberg R.A.: Rules for making human tumor cells. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 1593-1603

[39] Hartwell L.H., Weinert T.A.: Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 1989; 246: 629-634

[40] Hong J., Lambert J.D., Lee S.H., Sinko P.J., Yang C.S.: Involvement of multidrug resistance-associated proteins in regulating cellular levels of (-)-epigallocatechin-3-gallate and its methyl metabolites. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 310: 222-227

[41] Hong R.L., Spohn W.H., Hung M.C.: Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of p185^{neu} and also depletes p185^{neu}. *Clin. Cancer Res.*, 1999; 5: 1884-1891

[42] Hu G., Zhang L., Rong Y., Ni X., Sun Y.: Downstream carcinogenesis signaling pathways by green tea polyphenols: a translational perspective of chemoprevention and treatment for cancers. *Curr. Drug Metab.*, 2014; 15: 14-22

- [43] Hu X., Han Z., Wyche J.H., Hendrickson E.A.: Helix 6 of tBid is necessary but not sufficient for mitochondrial binding activity. *Apoptosis*, 2003; 8: 277-289
- [44] Huang W.C., Hsu R.M., Chi L.M., Leu Y.L., Chang Y.S., Yu J.S.: Selective downregulation of EGF receptor and downstream MAPK pathway in human cancer cell lines by active components partially purified from the seeds of *Livistona chinensis* R. Brown. *Cancer Lett.*, 2007; 248: 137-146
- [45] Huang Y.T., Hwang J.J., Lee P.P., Ke F.C., Huang J.H., Huang C.J., Kandaswami C., Middleton E. Jr., Lee M.T.: Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1999; 128: 999-1010
- [46] Iñiguez M.A., Rodríguez A., Volpert O.V., Fresno M., Redondo J.M.: Cyclooxygenase-2: a therapeutic target in angiogenesis. *Trends Mol. Med.*, 2003; 9: 73-78
- [47] Isshiki M., Ohta H., Tamura H.: Coffee reduces *SULT1E1* expression in human colon carcinoma Caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2013; 36: 299-304
- [48] Jankun J., Selman S.H., Swiercz R., Skrzypczak-Jankun E.: Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature*, 1997; 387: 561
- [49] Juin P., Geneste O., Raimbaud E., Hickman J.A.: Shooting at survivors: Bcl-2 family members as drug targets for cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1644: 251-260
- [50] Jung Y.D., Ellis L.M.: Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2001; 82: 309-316
- [51] Karin M.: Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, 2006; 441: 431-436
- [52] Key T.J., Schatzkin A., Willett W.C., Allen N.E., Spencer E.A., Travis R.C.: Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.*, 2004; 7: 187-200
- [53] Khan N., Mukhtar H.: Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett.*, 2008; 269: 269-280
- [54] Khoi P.N., Park J.S., Kim J.H., Xia Y., Kim N.H., Kim K.K., Jung Y.D.: (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks nicotine-induced matrix metalloproteinase-9 expression and invasiveness via suppression of NF- κ B and AP-1 in endothelial cells. *Int. J. Oncol.*, 2013; 43: 868-876
- [55] Klampfer L.: The role of signal transducers and activators of transcription in colon cancer. *Front. Biosci.*, 2008; 13: 2888-2899
- [56] Kuc D., Rahnema M., Tomaszewski T., Rzeski W., Wejsza K., Urbanik-Sypniewska T., Parada-Turska J., Wielosz M., Turski W.A.: Kynurenic acid in human saliva – does it influence oral microflora? *Pharmacol. Rep.*, 2006; 58: 393-398
- [57] Kuc D., Zgrajka W., Parada-Turska J., Urbanik-Sypniewska T., Turski W.A.: Micromolar concentration of kynurenic acid in rat small intestine. *Amino Acids*, 2008; 35: 503-505
- [58] Kundu J., Chun K., Aruoma O.I., Kundu J.K.: Mechanistic perspectives on cancer chemoprevention/chemotherapeutic effects of thymoquinone. *Mutat. Res.*, 2014; 768: 22-34
- [59] Kundu J.K., Chun K.S., Kim S.O., Surh Y.J.: Resveratrol inhibits phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression in mouse skin: MAPKs and AP-1 as potential molecular targets. *Biofactors*, 2004; 21: 33-39
- [60] Kundu J.K., Surh Y.J.: Breaking the relay in deregulated cellular signal transduction as a rationale for chemoprevention with anti-inflammatory phytochemicals. *Mutat. Res.*, 2005; 591: 123-146
- [61] Kundu J.K., Surh Y.J.: Molecular basis of chemoprevention by resveratrol: NF- κ B and AP-1 as potential targets. *Mutat. Res.*, 2004; 555: 65-80
- [62] Kutchera W., Jones D.A., Matsunami N., Groden J., McIntyre T.M., Zimmerman G.A., White R.L., Prescott S.M.: Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 4816-4820
- [63] Kuwajerwala N., Cifuentes E., Gautam S., Menon M., Barrack E.R., Reddy G.P.: Resveratrol induces prostate cancer cell entry into S phase and inhibits DNA synthesis. *Cancer Res.*, 2002; 62: 2488-2492
- [64] Lea M.A., Randolph V.M., Patel M.: Increased acetylation of histones induced by diallyl disulfide and structurally related molecules. *Int. J. Oncol.*, 1999; 15: 347-352
- [65] Leu T.H., Su S.L., Chuang Y.C., Maa M.C.: Direct inhibitory effect of curcumin on Src and focal adhesion kinase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 2003; 66: 2323-2331
- [66] Leung H.Y., Yung L.H., Poon C.H., Shi G., Lu A.L., Leung L.K.: Genistein protects against polycyclic aromatic hydrocarbon-induced oxidative DNA damage in non-cancerous breast cells MCF-10A. *Br. J. Nutr.*, 2009; 101: 257-262
- [67] Li A., Li S., Zhang Y., Xu X., Chen Y., Li H.: Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*, 2014; 6: 6020-6047
- [68] Li F., Ye L., Lin S., Leung L.K.: Dietary flavones and flavonones display differential effects on aromatase (CYP19) transcription in the breast cancer cells MCF-7. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011; 344: 51-58
- [69] Lin A., Karin M.: NF- κ B in cancer: a marked target. *Semin. Cancer Biol.*, 2003; 13: 107-114
- [70] Lin C.W., Chen P.N., Chen M.K., Yang W.E., Tang C.H., Yang S.F., Hsieh Y.S.: Kaempferol reduces matrix metalloproteinase-2 expression by down-regulating ERK1/2 and the activator protein-1 signaling pathways in oral cancer cells. *PLoS One*, 2013; 8: e80883
- [71] Lin F.Y., Hsieh Y.H., Yang S.F., Chen C.T., Tang C.H., Chou M.Y., Chuang Y.T., Lin C.W., Chen M.K.: Resveratrol suppresses TPA-induced matrix metalloproteinase-9 expression through the inhibition of MAPK pathways in oral cancer cells. *J. Oral Pathol. Med.*, 2015; 44: 699-706
- [72] Lin J.K., Liang Y.C., Lin-Shiau S.Y.: Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem. Pharmacol.*, 1999; 58: 911-915
- [73] Loatan R.: Cell invasion as a target for chemoprevention. W: Cellular and molecular targets for chemoprevention, red.: V.E. Steele, G.D. Stoner, G.J. Kelloff, C.W. Boone. CRC Press, USA, 1992: 339-340
- [74] Majewska A., Hoser G., Furmanowa M., Urbańska N., Pietrosiuk A., Zobel A., Kuraś M.: Antiproliferative and antimitotic effect, S phase accumulation and induction of apoptosis and necrosis after treatment of extract from *Rhodiola rosea* rhizomes on HL-60 cells. *J. Ethnopharmacol.*, 2006; 103: 43-52
- [75] Meeran S.M., Katiyar S.K.: Cell cycle control as a basis for cancer chemoprevention through dietary agents. *Front. Biosci.*, 2008; 13: 2191-2202
- [76] Mohammadi-Bardbori A., Bengtsson J., Rannug U., Rannug A., Wincent E.: Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *Chem. Res. Toxicol.*, 2012; 25: 1878-1884
- [77] Moon Y.J., Wang X., Morris M.E.: Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol. In Vitro*, 2006; 20: 187-210
- [78] Nakshatri H., Goulet R.J. Jr.: NF- κ B and breast cancer. *Curr. Probl. Cancer*, 2002; 26: 282-309
- [79] Natarajan K., Singh S., Burke T.R. Jr., Grunberger D., Aggarwal B.B.: Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- κ B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 9090-9095
- [80] Neergheen V.S., Bahorun T., Taylor E.W., Jen L.S., Aruoma O.I.: Targeting specific cell signaling transduction pathways by dietary and medicinal phytochemicals in cancer chemoprevention. *Toxicology*, 2010; 278: 229-241

- [81] Nguyen D.P., Li J., Yadav S.S., Tewari A.K.: Recent insights into NF- κ B signaling pathways and the link between inflammation and prostate cancer. *BJU Int.*, 2014; 114: 168-176
- [82] Orłowski R.Z., Baldwin A.S. Jr.: NF- κ B as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol. Med.*, 2002; 8: 385-389
- [83] Oyagbemi A.A., Azeez O.I., Saba A.B.: Interactions between reactive oxygen species and cancer: the roles of natural dietary antioxidants and their molecular mechanisms of action. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2009; 10: 535-544
- [84] Oyagbemi A.A., Saba A.B., Azeez O.I.: Capsaicin: a novel chemopreventive molecule and its underlying molecular mechanisms of action. *Indian J. Cancer*, 2010; 47: 53-58
- [85] Paluszkiwicz P., Zgrajka W., Saran T., Schabowski J., Piedra J.L., Fedkiv O., Rengman S., Pierzynowski S.G., Turski W.A.: High concentration of kynurenic acid in bile and pancreatic juice. *Amino Acids*, 2009; 37: 637-641
- [86] Park M.J., Kim E.H., Park I.C., Lee H.C., Woo S.H., Lee J.Y., Hong Y.J., Rhee C.H., Choi S.H., Shim B.S., Lee S.H., Hong S.I.: Curcumin inhibits cell cycle progression of immortalized human umbilical vein endothelial (ECV304) cells by up-regulating cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, p27KIP1 and p53. *Int. J. Oncol.*, 2002; 21: 379-383
- [87] Pistollato F., Giampieri F., Battino M.: The use of plant-derived bioactive compounds to target cancer stem cells and modulate tumor microenvironment. *Food Chem. Toxicol.*, 2015; 75: 58-70
- [88] Poltronieri J., Becceneri A.B., Fuzer A.M., Filho J.C., Martin A.C., Vieira P.C., Pouliot N., Cominetti M.R.: [6]-gingerol as a cancer chemopreventive agent: a review of its activity on different steps of the metastatic process. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2014; 14: 313-321
- [89] Pozo-Guisado E., Alvarez-Barrientos A., Mulero-Navarro S., Santiago-Josefat B., Fernandez-Salguero P.M.: The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 64: 1375-1386
- [90] Rajamanickam S., Agarwal R.: Natural products and colon cancer: current status and future prospects. *Drug Dev. Res.*, 2008; 69: 460-471
- [91] Ramamoorthi G., Sivalingam N.: Molecular mechanism of TGF- β signaling pathway in colon carcinogenesis and status of curcumin as chemopreventive strategy. *Tumour Biol.*, 2014; 35: 7295-7305
- [92] Reddy S., Aggarwal B.B.: Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase. *FEBS Lett.*, 1994; 341: 19-22
- [93] Reed J.C.: Apoptosis-targeted therapies for cancer. *Cancer Cell.*, 2003; 3: 17-22
- [94] Ribeiro F.A., Gomes de Moura C.F., Aguiar O. Jr., de Oliveira F., Spadari R.C., Oliveira N.R., Oshima C.T., Ribeiro D.A.: The chemopreventive activity of apple against carcinogenesis: antioxidant activity and cell cycle control. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2014; 23: 477-480
- [95] Rossi R.E., Pericleous M., Mandair D., Whyand T., Caplin M.E.: The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer Res.*, 2014; 34: 6861-6875
- [96] Schimmer A.D., Welsh K., Pinilla C., Wang Z., Krajewska M., Bonneau M.J., Pedersen I.M., Kitada S., Scott F.L., Bailly-Maitre B., Glinsky G., Scudiero D., Sausville E., Salvesen G., Nefzi A., Ostresh J.M., Houghten R.A., Reed J.C.: Small-molecule antagonists of apoptosis suppressor XIAP exhibit broad antitumor activity. *Cancer Cell*, 2004; 5: 25-35
- [97] Schwartz B., Hadar Y.: Possible mechanisms of action of mushroom-derived glucans on inflammatory bowel disease and associated cancer. *Ann. Transl. Med.*, 2014; 2: 19
- [98] Schwingshackl L., Hoffmann G.: Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Cancer*, 2014; 135: 1884-1897
- [99] Sergent T., Dupont I., Van der Heiden E., Scippo M.L., Pussemier L., Larondelle Y., Schneider Y.J.: CYP1A1 and CYP3A4 modulation by dietary flavonoids in human intestinal Caco-2 cells. *Toxicol. Lett.*, 2009; 191: 216-222
- [100] Shaw R.J., Cantley L.C.: Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*, 2006; 441: 424-430
- [101] Shen L., Ji H.F.: Contribution of degradation products to the anticancer activity of curcumin. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 7108-7109
- [102] Shishodia S.: Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression. *Biofactors*, 2013; 39: 37-55
- [103] Shishodia S., Majumdar S., Banerjee S., Aggarwal B.B.: Ursolic acid inhibits nuclear factor- κ B activation induced by carcinogenic agents through suppression of I κ B α kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1. *Cancer Res.*, 2003; 63: 4375-4383
- [104] Sohn O.S., Surace A., Fiala E.S., Richie J.P. Jr., Colosimo S., Zang E., Weisburger J.H.: Effects of green and black tea on hepatic xenobiotic metabolizing systems in the male F344 rat. *Xenobiotica*, 1994; 24: 119-127
- [105] Son Y.O., Kim J., Lim J.C., Chung Y., Chung G.H., Lee J.C.: Ripe fruit of *Solanum nigrum* L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells. *Food Chem. Toxicol.*, 2003; 41: 1421-1428
- [106] Sporn M.B.: Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res.*, 1976; 36: 2699-2702
- [107] Stein R.C., Waterfield M.D.: PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today*, 2000; 6: 347-357
- [108] Subbaramaiah K., Dannenberg A.J.: Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003; 24: 96-102
- [109] Sun X.Y., Plouzek C.A., Henry J.P., Wang T.T., Phang J.M.: Increased UDP-glucuronosyltransferase activity and decreased prostate specific antigen production by biochanin A in prostate cancer cells. *Cancer Res.*, 1998; 58: 2379-2384
- [110] Sundaram S.G., Milner J.A.: Diallyl disulfide induces apoptosis of human colon tumor cells. *Carcinogenesis*, 1996; 17: 669-673
- [111] Surh Y.J.: Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat. Rev. Cancer*, 2003; 3: 768-780
- [112] Tan M.L., Ooi J.P., Ismail N., Moad A.I., Muhammad T.S.: Programmed cell death pathways and current antitumor targets. *Pharm. Res.*, 2009; 26: 1547-1560
- [113] Tang N.P., Li H., Qiu Y.L., Zhou G.M., Ma J.: Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009; 201: 605.e1-605.e8
- [114] Tárraga López P.J., Albero J.S., Rodríguez-Montes J.A.: Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Clin. Med. Insights Gastroenterol.*, 2014; 7: 33-46
- [115] Tilli C.M., Stavast-Kooy A.J., Vuerstaek J.D., Thissen M.R., Krelkels G.A., Ramaekers F.C., Neumann H.A.: The garlic-derived organosulfur component ajoene decreases basal cell carcinoma tumor size by inducing apoptosis. *Arch. Dermatol. Res.*, 2003; 295: 117-123
- [116] Tosetti F., Ferrari N., De Flora S., Albini A.: Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. *FASEB J.*, 2002; 16: 2-14
- [117] Tsao A.S., Kim E.S., Hong W.K.: Chemoprevention of cancer. *CA. Cancer J. Clin.*, 2004; 54: 150-180
- [118] Turski M.P., Turska M., Zgrajka W., Kuc D., Turski W.A.: Presence of kynurenic acid in food and honeybee products. *Amino Acids*, 2009; 36: 75-80
- [119] Turski W.A., Nakamura M., Todd W.P., Carpenter B.K., Whetsell

- W.O. Jr., Schwarcz R.: Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res.*, 1988; 454: 164-169
- [120] Uda Y., Price K.R., Williamson G., Rhodes M.J.: Induction of the anticarcinogenic marker enzyme, quinone reductase, in murine hepatoma cells in vitro by flavonoids. *Cancer Lett.*, 1997; 120: 213-216
- [121] Vaiopoulos A.G., Athanasoula K.C., Papavassiliou A.G.: NF- κ B in colorectal cancer. *J. Mol. Med.*, 2013; 91: 1029-1037
- [122] van Breemen R.B., Pajkovic N.: Multitargeted therapy of cancer by lycopen. *Cancer Lett.*, 2008; 269: 339-351
- [123] van der Logt E.M., Roelofs H.M., Nagengast F.M., Peters W.H.: Induction of rat hepatic and intestinal UDP-glucuronosyltransferases by naturally occurring dietary anticarcinogens. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 1651-1656
- [124] van Zanden J.J., Ben Hamman O., van Iersel M.L., Boeren S., Cnubben N.H., Lo Bello M., Vervoort J., van Bladeren P.J., Rietjens I.M.: Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by the flavonoid quercetin. *Chem. Biol. Interact.*, 2003; 145: 139-148
- [125] Walczak K., Dąbrowski W., Langner E., Zgrajka W., Piłat J., Kocki T., Rzeski W., Turski W.A.: Kynurenic acid synthesis and kynurenine aminotransferases expression in colon derived normal and cancer cells. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2011; 46: 903-912
- [126] Walczak K., Deneka-Hannemann S., Jarosz B., Zgrajka W., Stoma F., Trojanowski T., Turski W.A., Rzeski W.: Kynurenic acid inhibits proliferation and migration of human glioblastoma T98G cells. *Pharmacol. Rep.*, 2014; 66: 130-136
- [127] Walczak K., Turski W.A., Rajtar G.: Kynurenic acid inhibits colon cancer proliferation in vitro: effects on signaling pathways. *Amino Acids*, 2014; 46: 2393-2401
- [128] Walczak K., Turski W.A., Rzeski W.: Kynurenic acid enhances expression of p21 Waf1/Cip1 in colon cancer HT-29 cells. *Pharmacol. Rep.*, 2012; 64: 745-750
- [129] Walczak K., Zurawska M., Kiś J., Starownik R., Zgrajka W., Bar K., Turski W.A., Rzeski W.: Kynurenic acid in human renal cell carcinoma: its antiproliferative and antimigrative action on Caki-2 cells. *Amino Acids*, 2012; 43: 1663-1670
- [130] Walle T., Otake Y., Galijatovic A., Ritter J.K., Walle U.K.: Induction of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1 by the flavonoid chrysin in the human hepatoma cell line hep G2. *Drug Metab. Dispos.*, 2000; 28: 1077-1082
- [131] Wattenberg L.W.: Chemoprevention of cancer. *Cancer Res.*, 1985; 45: 1-8
- [132] Williams J.A., Ring B.J., Cantrell V.E., Campanale K., Jones D.R., Hall S.D., Wrighton S.A.: Differential modulation of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)-catalyzed estradiol-3-glucuronidation by the addition of UGT1A1 substrates and other compounds to human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 2002; 30: 1266-1273
- [133] Williams S.N., Pickwell G.V., Quattrochi L.C.: A combination of tea (*Camellia senensis*) catechins is required for optimal inhibition of induced CYP1A expression by green tea extract. *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51: 6627-6634
- [134] Workman P.: Drug discovery strategies: technologies to accelerate translation from target to drug. *J. Chemother.*, 2004; 16, Suppl. 4: 13-15
- [135] Wu C.Y., Lee W.H., Wang J.Y., Chiang H., Chang J.L., Tsai W.C., Sheu L.F., Jin J.S.: Tissue microarray-determined expression profiles of cyclooxygenase-2 in colorectal adenocarcinoma: association with clinicopathological parameters. *Chin. J. Physiol.*, 2006; 49: 298-304
- [136] Xiao D., Choi S., Johnson D.E., Vogel V.G., Johnson C.S., Trump D.L., Lee Y.J., Singh S.V.: Diallyl trisulfide-induced apoptosis in human prostate cancer cells involves c-Jun N-terminal kinase and extracellular-signal regulated kinase-mediated phosphorylation of Bcl-2. *Oncogene*, 2004; 23: 5594-5606
- [137] Ye F., Wu J., Dunn T., Yi J., Tong X., Zhang D.: Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in head and neck cancer cells by genistein. *Cancer Lett.*, 2004; 211: 39-46
- [138] Youn J., Lee J.S., Na H.K., Kundu J.K., Surh Y.J.: Resveratrol and piceatannol inhibit iNOS expression and NF- κ B activation in dextran sulfate sodium-induced mouse colitis. *Nutr. Cancer*, 2009; 61: 847-854
- [139] Yu X., Zhu J., Mi M., Chen W., Pan Q., Wei M.: Anti-angiogenic genistein inhibits VEGF-induced endothelial cell activation by decreasing PTK activity and MAPK activation. *Med. Oncol.*, 2012; 29: 349-357
- [140] Zhen L., Fan D., Yi X., Cao X., Chen D., Wang L.: Curcumin inhibits oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion via EGFR signaling pathways. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2014; 7: 6438-6446

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.