

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



Přírodní látky v potravinách s protirakovinnými účinky

Bakalářská práce

Autor práce: Josef Soukup

Vedoucí práce: Ing. Matyáš Orsák, Ph.D.

© 2016 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Přírodní látky v potravinách s protirakovinnými účinky" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 14. 4. 2016

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval panu Ing. Matyáši Orsákovi, Ph.D. za odbornou konzultaci a praktické rady.

Přírodní látky v potravinách s protirakovinnými účinky

Souhrn

Ve své práci se zaměřuji na přírodní látky, které jsou obsaženy v běžně dostupných potravinách a svými účinky mohou výrazně pomoci nejen v prevenci, ale i boji proti rakovině. Jelikož se jedná o značně obsáhlé téma, jsou zde uvedeny pouze látky, které jsou za tímto účelem zkoumány již delší dobu, a jejichž potenciál pro využití v prevenci či léčbě rakoviny je velký. Jedná se o fenolické látky, karotenoidy, sírné sloučeniny, látky obsažené v brukvovité zelenině či zeleném čaji, beta-glukany a jejich zdroje, ale i další zdraví všestranně prospěšné potraviny, jako je kurkuma, zázvor a česnek. Zmiňuji i některé vitaminy (C, E, A, D), které vykazují přímo protirakovinné účinky, či se užívají v kombinaci s jinými prostředky na zvýšení efektivity léčby rakoviny. Nedostatek některých dalších esenciálních vitaminů a minerálů rovněž zvyšuje riziko vzniku některých typů rakovin a velké množství protirakovinně působících látek nalezneme také v bylinách, cizokrajných houbách, mořských organismech a mikroorganismech, ale to náplní přesahuje rámec mé práce.

I když jsou v současné době při léčbě rakoviny k dispozici látky cílené pouze na jeden symptom a mohou mít určitý účinek, tyto léky jsou spojeny s řadou nežádoucích účinků a jsou drahé. Současné paradigma pro léčbu rakoviny je buď zkombinovat několik „jednocílených“ léků nebo navrhnout léky, které modulují několik cílů. Různé typy rakovin mají některé společné rysy, ale vzhledem k rozdílné etiologii každé z nich a rozdílným účinkům jednotlivých protirakovinných látek (byť se mohou chemicky řadit i do stejné skupiny) se účinnost těchto sloučenin proti různým typům rakoviny, většinou v závislosti na metabolismu, distribuci v organismu a cíli určení, značně odlišuje. Proto některé látky mohou vykazovat velice silný protirakovinný účinek u určitých typů rakoviny, zatímco u jiných bude účinek nízký či zcela negativní. Další faktory ztěžující využití mnohých sloučenin v prevenci a boji proti rakovině je biologická dostupnost či stabilita.

Základními typy protirakovinného působení jsou: antioxidační účinky (schopnost pohlcovat/zhášet/vychytávat volné radikály), antiproliferativní účinky (zabránění nekontrolovaného množení), schopnost indukovat apoptózu (navození programované buněčné smrti), schopnost inhibovat metastáze/metastázování a antiangiogenní účinky (zabránění tvorbě nových krevních cév nádoru).

Klíčová slova: karcinogeneze, antioxidant, volný radikál, enzymy, prevence

Natural compounds in foods with anticancer effects

Summary

In this thesis, I focus on natural substances which are present in commonly available foods and their effects can not only considerably prevent, but also help treat cancer. As this is a very extensive topic, included are only substances which have been studied for this purpose for a long time and which have a large potential in this area. These are phenolic compounds, karotenoids, sulfur compounds, substances found in cruciferous vegetables or green tea, β -glucans and their sources, and other health beneficial foods such as turmeric, ginger or garlic. I also mention several vitamins (C, E, A, D) which directly show anti-cancer effects or are used in combination with other means to increase the efficiency of the treatment. The deficiency of some other essential vitamins and minerals increase the risk of certain types of cancer as well and a large amount of anti-cancer acting compounds can be also found in herbs, exotic mushrooms, marine organisms and microorganism, but that area exceeds the content of this thesis.

Although nowadays there are substances targeted at only one symptom and can have a certain effect, these medicaments are associated with many side effects and are also expensive. The contemporary paradigm for cancer treatment is either combine several "single-targeted" medicaments or come up with medicaments that modulate multiple targets. Various types of cancer have similar character, but due to a different etiology of each type and different effect of individual anti-cancer substances (even belonging in the same chemical group), the efficiency of these compounds against various types of cancer, mostly depending on metabolism, distribution in organism and the targeted use, differs significantly. Therefore, some substances can show a very strong anti-cancer effect at certain cancer types, while almost none at different types. Other factors such as biological availability or stability make the utilization of many compounds more difficult.

Basic types of anti-cancer effects are: antioxidant effects (the ability to scavenge free radicals), antiproliferative effects (the inhibition of uncontrolled growth), the ability to induce apoptosis (induction of programmed cell death), the ability to inhibit metastasis and angiogenic effects (prevention of the formation of new blood vessels of the tumor).

Keywords: carcinogenesis, antioxidant, free radical, enzyme, prevention

Obsah

1 Úvod.....	1
2 Cíl práce	2
3 Literární přehled.....	3
3.1 Přírodní látky vs. rakovina.....	3
3.1.1 Protirakovinné účinky.....	4
3.1.2 Buněčná signalizace při rakovině	6
3.2 Fenolické látky.....	7
3.2.1 Flavonoidy	7
3.2.1.1 Kvercetin	16
3.2.1.2 Epigallokatechin-3-gallát	19
3.2.1.3 Isoflavonoidy	20
3.2.2 Stilbenoidy	21
3.2.2.1 Resveratrol.....	21
3.3 Karotenoidy	26
3.3.1 Karoteny.....	29
3.3.1.1 β -karoten.....	29
3.3.1.2 Lykopen	30
3.3.2 Xanthofyly	37
3.3.2.1 Fukoxanthin	37
3.3.2.2 Astaxanthin.....	38
3.4 Sírné sloučeniny.....	38
3.5 Vitaminy a minerály	38
3.5.1 Vitamin A (Retinol)	39
3.5.2 Vitamin C (Askorbová kyselina)	41
3.5.3 Vitamin D	43

3.5.4	Vitamin E (Tokoferoly)	45
3.6	Koncentrované zdroje protirakovinných látek a jejich extrakty	46
3.6.1	Zázvorovník lékařský (<i>Zingiber Officinale</i>)	46
3.6.2	Kurkuma (<i>Curcuma longa</i>) a kurkumin	52
3.6.3	Česnek (<i>Allium sativum</i>)	57
3.6.4	Brukvovité či křížaté (<i>Brassicaceae</i> či <i>Cruciferae</i>)	61
3.6.5	Med	66
3.6.6	Zelený čaj (<i>Camellia Sinensis</i>)	67
3.6.7	β -glukany a extrakty obsahující β -glukany.....	70
3.7	Další přírodní látky a extrakty s protirakovinným účinkem	77
3.8	Úpravy ve stravování	78
4	Závěr.....	79
5	Seznam literatury	82
6	Seznam použitých zkratk a symbolů	115

Úvod

Vzhledem ke stále se zvyšujícím špatným stravovacím návykům populace a nárůstu nádorových onemocnění jsem ve své práci zaměřil na přírodní látky s protirakovinnými účinky, vyskytující se v běžně dostupných potravinách, a jejich využití v prevenci a boji proti rakovině. Nejvýznamněji se však na protirakovinném působení stravy podílí dieta jako celek, tedy vyhýbání se nevhodě upravovaným (smažení, uzení, grilování, ohřívání v plastových nádobách...) a zdraví škodlivým potravinám (či jejich složkám) a dodržování zdravých stravovacích návyků, kde velké množství těchto zdraví prospěšných látek působí v synergii a tedy výrazně silněji. Konzumace čerstvých a celistvých potravin představuje, jak potvrdili mnozí autoři, nejvhodnější cestu, co se prevence a podpůrné léčby rakoviny týče, jelikož obsahuje pestrou škálu esenciálních, ale i neesenciálních nutrientů. Neesenciální nutrienty sice nejsou pro náš organismus nezbytné (či jsme jejich esencialistu zatím neobjevili), ale velkou měrou přispívají ke kvalitě našeho života a správnému fungování organismu. Je rovněž pravděpodobné, že velké množství látek či synergických vztahů naším výzkumům zatím uniká a jak potvrzuje většina studií, konzumace celé potraviny působí často silněji než zkoumaná látka sama o sobě.

1 Cíl práce

Vytvořit přehled prokazatelně protirakovinně působících látek, které můžeme nalézt v běžně dostupných potravinách, zaměřit se na jejich potenciální využití v prevenci a léčbě rakoviny, ale především zjistit, zda pravidelná konzumace některých potravin může výrazně snížit riziko vzniku některých typů rakoviny či je dokonce účinně léčit.

2 Literární přehled

2.1 Přírodní látky vs. rakovina

U velkého množství přírodních látek bylo zjištěno protirakovinné působení. U mnohých jsou základní mechanismy tohoto působení již odhaleny, ale nesčetně dalších je i nadále předměty mnoha výzkumů.

Přírozeně se vyskytující léky, které jsou součástí války proti rakovině, zahrnují vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin), taxany (paklitaxel, docetaxel), podofylotoxin a jeho deriváty (etoposid, teniposid), kamptotecin a jeho deriváty (topotecan, irinotecan), antracykliny (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin) a další. Ve skutečnosti polovina všech léků proti rakovině schválených na mezinárodní úrovni jsou buď přírodní produkty nebo jejich deriváty, nebo byly vyvinuty na základě poznatků získaných z malých molekul nebo makromolekul, které existují v přírodě (Bhanot et al., 2011). V současné době téměř všechny umělé látky, používané při léčbě rakoviny, jsou vysoce toxické a způsobují závažná poškození normálních buněk (Sak, 2014). Ideální protirakovinně působící látka má minimální nepříznivé účinky na normální tkáň a maximální kapacitu pro zabíjení nádorových buněk a/nebo inhibici růstu nádoru (Sak, 2014).

Normální růst buněk je udržován rovnováhou mezi buněčnou proliferací a buněčnou smrtí, kde apoptóza je centrálním regulátorem tkáňové homeostázy (Zhang et al., 2008, Xu et al., 2011). Buňky z různých lidských malignit mají sníženou schopnost podstoupit apoptózu jako odpověď na určité fyziologické stimuly. Indukce apoptózy v nádorových buňkách tedy může představovat slibný přístup jak k chemoprevenci tak chemoterapii, a hledání látek, které mohou specificky vyvolat apoptózu v nádorových buňkách, se stalo atraktivní strategií při hledání léku na rakovinu (Ahmed et Othman, 2013, Jeong et al., 2009, Lee et al., 2002, Park et al., 2008, Anter et al., 2011, Choi et Kim, 2009).

Jedna z nejčastějších událostí potřebných pro vývoj rakoviny u lidí, známá jako „hallmark“ (znak) maligních buněk, je deregulace buněčného cyklu (Yin et al., 2001, Lu et al., 2005, Shukla et Gupta, 2007). Látky, které mohou inhibovat progresi buněčného cyklu a vést k zastavení růstu buněk, jsou ve studiích na prevenci a léčbu rakoviny velmi významné (Yin et al., 2001).

Velká většina rakovin (rakovina plic, prsu, tlustého střeva, prostaty...) se tvoří z epitelové tkáně a jsou nazývány karcinomy. Další kategorie rakovin zahrnují leukémii

(rakovina kostní dřeně, která produkuje červené a bílé krvinky), lymfomy (rakovina lymfatických buněk a žláz) a sarkomy (rakovina stavebních tkání; Quillin, 2005).

2.1.1 Protirakovinné účinky

Obecně lze způsoby, kterými látky působí proti rakovině, rozdělit na: antioxidační účinky (schopnost pohlcovat/zhášet/vychytávat volné radikály), antiproliferativní účinky (schopnost zabránit nekontrolovanému množení), schopnost indukovat apoptózu (navodit programovanou buněčnou smrt), schopnost inhibovat metastáze/metastázování a antiangiogenní účinky (zabránění tvorbě nových krevních cév nádoru).

Antioxidační účinky

Úloha oxidačního stresu zahrnujícího volné radikály je v procesu karcinogeneze dobře známa (Gutteridge et Halliwell, 1992). Reaktivní formy kyslíku (ROS) a reaktivní formy dusíku (RNS), jako jsou hydroxylové radikály (HO^\bullet) superoxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$), peroxid vodíku (H_2O_2), oxid dusnatý (NO^\bullet), peroxydusitan (ONOO^-) a další, jsou látky oxidačního stresu, které poškozují lipidy, proteiny a DNA v buňkách (Orrenius et al., 2007). Buňky mají obranný systém proti oxidačním poškozením. Tento obranný systém se skládá z antioxidantů nebo oxidačních ochranných činidel, jako je kataláza, superoxid dismutáza, peroxidáza, askorbová kyselina, tokoferol a polyfenoly (Block, 1992). Antioxidanty působí jako lapače volných radikálů a mohou inhibovat proces rakoviny *in vivo* (Block, 1992). Přesný antioxidační mechanismus je neznámý, ale navrhovaným mechanismem je darování vodíku, sekvestrace volných radikálů a chelatace kovových iontů. Flavonoidy se též stávají substrátem pro reakci hydroxylového a superoxidového radikálu, čímž jej eliminují (Acker et al., 1996).

Antiproliferativní účinky – Proliferace znamená hojné množení či bujení buněk nebo jejich skupiny. Jedná se tedy o buňky, které se rychle a opakovaně množí. Epitelová buňka se dělí po celý život. Všechny děje v buněčném cyklu jsou regulovány a sledovány pomocí několika různých proteinů (Ahmed et Othman, 2013). Ztráta schopnosti regulovat buněčný cyklus je charakteristická pro rakovinné buňky a vede k nekontrolovatelné proliferaci (Holzapfel et al., 2013). Ovládací panel buněčného cyklu se skládá z cyklinů a cyklin-dependentních kináz. Přechod mezi G1/S fází je důležitý regulační bod, kde je určen osud buňky - klid, proliferace, diferenciace a apoptóza. Nadměrná exprese a dysregulace růstových faktorů buněčného cyklu, jako je například cyklin D1 a cyklin-dependentní kinázy (CDK), je spojována s tvorbou nádorů. Ztráta tohoto řízení je jedním z charakteristických znaků rakoviny (Ahmed et Othman, 2013).

Indukce apoptózy – Apoptóza je programovaná buněčná smrt, která hraje klíčovou roli v různých fyziologických procesech (Nam et al., 2016). Programovaná buněčná smrt (neboli apoptóza) je rozdělena do tří fází: (a) indukční fáze, (b) efektorová fáze a (c) degradační fáze. Indukční fáze stimuluje kaskádovitý přenos proapoptotických signálů přes smrt vyvolávající signály. Efektorová fáze přináší buněčnou smrt přes klíčový regulátor - mitochondrie. Poslední degradační fáze zahrnuje jaderné a cytoplazmatické děje. Jaderné změny zahrnují kondenzaci chromatinu a jádra, buněčné smrštění, fragmentaci DNA a puchýřkovatění membrán. V cytoplazmě je aktivována komplexní kaskáda proteiny štěpících enzymů nazývaných kaspázy. Buňka je nakonec roztržena do apoptotických tělísek, které jsou fagocytovány makrofágy nebo jinými okolními buňkami (Ahmed et Othman, 2013).

Apoptóza obvykle probíhá dvěma cestami (Ahmed et Othman, 2013): kaspázou 8 (neboli cestou receptoru smrti) a kaspázou 9 (neboli cestou mitochondriální).

Specifické aktivity genů regulují komplexní signální dráhy, které jsou odpovědné za apoptózu buněk. Dysregulace apoptotických signálů vede k apoptotickým vadám, které mohou vést k progresi rakoviny. Pro léčbu rakoviny je hlavním problémem rezistence nádorových buněk vůči chemoterapeutickým činidlům. Proto je pro účinnou léčbu rakoviny nutné pochopit regulace apoptotických signálních drah přes chemoterapeutická činidla. Jsou pravděpodobně dvě cesty, které jsou odpovědné za apoptózu (Nam et al., 2016): vnitřní (zprostředkovaná mitochondriemi) nebo vnější (zprostředkovaná signály z jiných buněk).

Inhibice metastázi – Největším nebezpečím rakoviny je její šíření z jednoho orgánu (či části) těla na druhý skrze metastázy. Metastázy souvisí s produkcí matrixových metaloproteináz (MMP) – enzymů, které jsou zodpovědné za degradaci extracelulárních matrixových proteinů v různých typech buněk nebo tkání se kterými se setkávají. Jsou rozděleny do 4 typů: stromelyziny, želatinázy, kolagenázy a membránové MMP. Studie uvádějí, že MMP jsou potřebné pro invazi/metastáze rakovinných buněk (MMP-9 a MMP-2). Z tohoto důvodu může potlačení MMP v rakovinných buňkách snížit šance na vznik metastáz a stát se tak užitečným nástrojem při léčbě rakoviny (Nam et al., 2016).

Antiangiogenní účinky – Představují zabránění v tvorbě nových krevních cév nádoru (angiogenezi). Potlačením novotvorby cév v nádoru je přerušena dodávka živin a kyslíku k nádoru a ten nemůže dále růst a šířit se v organismu. Pokud totiž nádor dosáhne určité velikosti, nedostává se k jeho buňkám z okolí dostatek kyslíku a nádor začne produkovat látku (vaskulární endoteliální růstový faktor – VEGF), která působí (prostřednictvím receptoru) na buňky v cévách (endotelie) a začnou vznikat nové cévy vedoucí k nádoru. Nové cévy nejsou plnohodnotné, krevní proud není dostatečný a k nádoru proto nepronikají

v dostatečné míře ani protinádorové léky. Antiangiogenní léčba tlumí celkově novotvorbu cév v organismu. Tím, že je brzděna tvorba cév v nádoru, dochází ke zpomalení či zastavení jeho růstu (Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, 2016).

2.1.2 Buněčná signalizace při rakovině

Rozvoj rakoviny (tj. kancerogeneze) je obecně uznávána jako komplexní a vícestupňový proces, ve kterém se vyskytují odlišné molekulární a buněčné modifikace. Kvůli zjednodušení pochopení různých možností pro chemoprevenci a chemoterapii byly v rozvoji a progresi rakoviny popsány tři dobře definované stupně:

I. Iniclace (initiation) je rychlá fáze, zahrnující expozici nebo příjem a interakci buněk (zejména DNA) s karcinogenní látkou a její distribuci a transport do jednotlivých orgánů a tkání, kde dochází k metabolické aktivaci a kovalentní interakci s DNA cílové buňky, což vede ke genotoxickému poškození.

II. Promoce (promotion) je považována za relativně reverzibilní proces, ve kterém přetrvávají aktivně proliferující abnormální buňky, replikují se a mohou vytvořit preneoplastické ohnisko buněk.

III. Progrese (progression) je závěrečná fáze neoplastické transformace, kde dojde k nekontrolovanému růstu buněk (tumoru). Spočívá v postupné konverzi premaligních buněk na ty neoplastické, se zvýšením invazivního a metastatického potenciálu a tvorbou nových krevních cév – angiogenezi (Srivastava et al., 2010). Transkripční faktory, jako je NFκB a AP-1, jsou přechodně aktivovány, aby prostřednictvím konkrétních intracelulárních transdukčních signálních drah regulovaly genovou expresi jako odpověď na extracelulární stimuly (Gupta et al., 2004). Vzhledem k tomu, že pokročilé metastazující rakoviny jsou většinou neléčitelné, snaha o prodloužení nebo zablokování procesu kancerogeneze chemoprevencí se stalo důležitou a realizovatelnou strategií pro kontrolu a řízení rakoviny (Singh et al., 2011).

Inhibice oxidativního poškození představuje první linii obranného systému proti karcinogennímu poškození a může být považována za nejefektivnější způsob pro prevenci rakoviny (Higdon et Frei, 2003, Mukhtar et Ahmad, 1999). Toho může být dosaženo zhášením reaktivních forem kyslíku (tj. HO[•] a O₂^{•-}) nebo indukci jejich detoxifikace - indukci konjugačních enzymů fáze II (GST, glukuronidázy a sulfotransferázy). Antioxidační enzymy (CAT, SOD, GPx a GR) jsou důležité složky buněčné stresové reakce, při které může být rozmanité spektrum elektrofilních a oxidačních toxických látek z buňky odstraněno před tím,

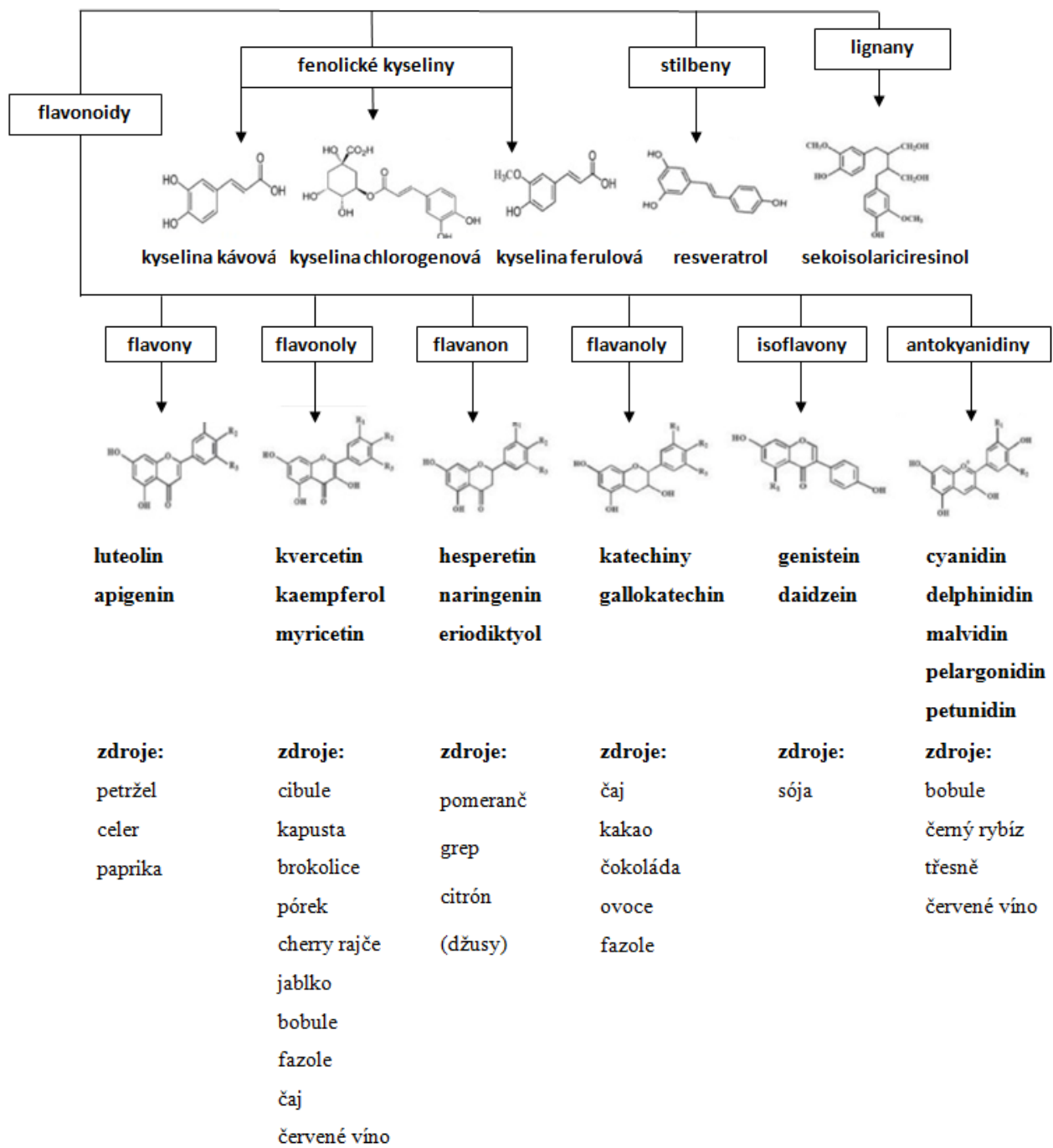
než jsou schopny poškodit DNA cílové buňky. Ve fázi promoce nádoru by mohly být mechanismy, které zastavují nebo zpomalují dělení buněk, potenciálně přínosné (indukce zastavení buněčného cyklu a apoptóza), s cílem obnovit ztracenou rovnováhu mezi buněčnou proliferací a apoptózou (Shankar et al., 2008). V poslední fázi karcinogeneze (progresi) by přerušení angiogeneze nebo prevence úniku maligních buněk z původního umístění a napadení jiné tkáně mohlo být rovněž potenciálně užitečné (Yang et al., 2007).

Centrem pro biologii rakoviny je narušení vnitrobuněčných signálních kaskád, které předávají chybné (aberrantní) signály, což má za následek abnormálních buněčné funkce. V souladu s touto představou, zaměření se na deregulované intracelulární signální kaskády je považováno za racionální přístup pro dosažení chemoprevence (Singh et al., 2011).

2.2 Fenolické látky

2.2.1 Flavonoidy

Flavonoidy jsou přirozeně se vyskytující polyfenolické metabolity, distribuované v celé rostlinné říši a nacházející se ve značném množství v ovoci, zelenině, zrninách, ořechách, semenech, čajích a tradičních léčivých bylinách (Obr. 1). Jsou to jedlé rostlinné pigmenty odpovědné za většinu zbarvení v přírodě. Vyskytují se v každé části rostliny, ale obvykle jsou soustředěny v listech a květech (Sak, 2014).



Obr. 1: Polyfenolické látky ve stravě (přepřacováno podle Kim et al., 2016)

V potravinách rostlinného původu se nachází stovky různých polyfenolů – zejména v zelenině (brokolice, cibule a zelí), ovoci (hrozny, hrušky, jablka, třešně a různé plody obsahují až 200-300 mg polyfenolů na 100 g čerstvé hmotnosti), luštěninách (sója), obilovinách, nápojích pocházejících z rostlin a v čokoládě (Xiao et Högger, 2015, Scalbert et al., 2005, Pandey et Rizvi, 2009). Přibližně 100 mg polyfenolů se nachází v šálku kávy nebo šálku čaje či skleničce červeného vína (Scalbert et al., 2005, Pandey et Rizvi, 2009).

I když flavonoidy nejsou pro člověka esenciální, jsou považovány za nutričně hodnotné sloučeniny. Hovoří se o nich jako o klíčových přírodních produktech, které poskytují hlavní spojení mezi stravou a prevencí chronických onemocnění (Sak, 2014). Flavonoidy jsou známy pro své antioxidační vlastnosti (neboli schopnost pohlcovat volné radikály), chelatační vlastnosti a jsou v současné době zkoumány kvůli jejich potenciálu v léčbě různých nemocí (Chinembiri et al., 2014). Jedním z nejvíce sledovaných účinků flavonoidů je jejich příspěvek k prevenci a léčbě rakoviny (Sak, 2014). Flavonoidy jsou (jakožto přírodní produkty) považovány za bezpečné a snadno dostupné, což z nich činí ideální kandidáty na chemoprotektanty nebo látky přidružené v klinické léčbě (Sak, 2014). Některé flavonoidy při testování ukázaly schopnost pohlcovat UVB záření a tudíž přispěly k fotoprotektivním vlastnostem v rostlinách - působily jako UV filtry a chránily části uložené pod povrchem (Chinembiri et al., 2014).

Pozorování naznačují, že přírodní flavonoidy mají inhibiční účinky na růst mnoha nádorových buněk, zprostředkované různými molekulárními cíli a působící prostřednictvím různých metabolických drah. Avšak přesné mechanismy odpovědné za protinádorové působení flavonoidů nejsou dosud zcela objasněny (Sak, 2014). Flavonoidy se mohou snadno vázat na buněčnou membránu, pronikají do kultivovaných buněk *in vitro* a modulují buněčné metabolické aktivity (Chan et al., 2000, Androutsopoulos et al., 2009). Zmírnění oxidačního poškození, inaktivace karcinogenu, inhibice proliferace a promoce diferenciace, indukce zastavení buněčného cyklu a apoptózy, poškození nádorové angiogeneze a potlačení metastáz přispívají k antikarcinogennímu působení flavonoidů (Kanno et al., 2005, Bestwick et Milne, 2006, Kilani-Jaziri et al., 2012, Bulzomi et al., 2012, Li et al., 2008, Seelinger et al., 2008). Tyto polyfenolické sloučeniny mohou interagovat s xenobiotiky metabolizujících enzymů, inhibují několik kináz zapojených do signální transdukce, interagují s vazebnými místy estrogenu II. typu, a pozměňují exprese genových vzorů (Ben et al., 2011, Benavente-García et Castillo, 2008, Wätjen et al., 2007, Cai et al., 2011). Bylo rovněž zjištěno, že flavonoidy zastavovaly progresi buněčného cyklu buď na hranici G1/S nebo G2/M fáze, modulací

několika regulačních proteinů buněčného cyklu (Benavente-García et Castillo, 2008). Některé studie rovněž poukázaly na schopnost flavonoidů blokovat růst buněk ve více než jedné fázi buněčného cyklu (Neves et al., 2011).

Vzhledem k jejich polyfenolické struktuře mají flavonoidy jak antioxidační tak prooxidační účinek (Leung et al., 2007). I když antioxidační účinek a schopnost zachycovat reaktivní formy kyslíku (ROS) tvoří většinu zjištěných biologických účinků fenolických sloučenin, několik nedávných studií ukázalo, že protirakovinné účinky flavonoidů mohou být zprostředkovány i prooxidačním působením (Li et al., 2008, Habtemariam et Dagne, 2010). Rakovinné buňky vykazují (v porovnání s normálními buňkami) vyšší a trvalé úrovně oxidačního stresu, což činí maligní buňky náchylnější k zabití drogami, které zesilují zvýšené hladiny ROS, například některé flavonoidy (Valdameri et al., 2011, Yuan et al., 2012, Xu et al., 2011, Tsai et al., 2012). Zda flavonoid působí jako antioxidační či prooxidační činidlo závisí na jeho dávce, typu buňky a také kultivačních podmínkách/prostředí (Pacífico et al., 2010, Xu et al., 2011, Matsuo et al., 2005, Chinembiri et al., 2014).

Sak (2014) uvádí, že specifické účinky flavonoidů na funkci buněk mohou rovněž záviset na jejich chemické struktuře. Důležitými faktory, které ovlivňují cytotoxické a/nebo antiproliferační působení polyfenolů, jsou saturace vazby C2-C3 a postavení (stejně jako počet a substituce) hydroxylových skupin v A a B kruzích. Avšak i malé modifikace v molekulách mohou být příčinou silných rozdílů v účincích, kdy flavonoidy s podobnou strukturou mají zcela odlišnou biologickou odezvu (Sak, 2014). Někteří autoři ale poukázali na fakt, že schopnost flavonoidů působit protirakovinně nemůže být odhadována na základě jejich chemické kompozice a struktury (Ben et al., 2011).

Nejasnosti omezující používání flavonoidů v chemoprevenci a léčbě rakoviny.

Zjistilo se (Morales et Haza, 2012, Lu et al., 2005, Rao et al., 2012), že flavonoidy působí cytotoxicky pouze v relativně vysokých dávkách (v mikromolárních koncentracích). Množství flavonoidů (přijatých z výživy) v plasmě závisí na mnoha parametrech, jako jsou jejich funkční skupiny a denní příjem (Androutsopoulos et Spandidos, 2013). Nicméně dosáhnout dostatečně vysokých koncentrací flavonoidů v plasmě, aby se projevíly jejich antiproliferační a cytotoxické účinky, nebude pravděpodobně při orálním podávání možné (Ou et al., 2013, Rao et al., 2012). Například jednorázovou konzumací 550 g grepfruitového džusu bylo dosaženo 6 μM koncentrace narigeninu v plasmě (Harmon et Patel, 2004) a při příjmu 0,5 litru pomerančového džusu, který poskytuje okolo 400 mg hesperidinu, byla koncentrace hesperidinu po 5-7 hodinách v plasmě 0,5 μM (Hsiao et al., 2007). Po jednorázovém podání 400mg chrysinu je jeho koncentrace v plasmě 0,1 μM

(Androutsopoulos et Spandidos, 2013) a maximální hladina luteolinu dosáhne po orálním podání 400 mg koncentrace 0.2 μM po 1-2 hodinách (Lee et al., 2012). Vyšších koncentrací v plasmě může být dosaženo nitrožilním podáním (Ou et al., 2013, Rao et al., 2012) a rovněž se zvyšuje s pravidelným příjmem po delší časové úseky (Lefort et Blay, 2013, Androutsopoulos et Spandidos, 2013, Pandey et al., 2012).

Metabolismus a biologická dostupnost

Navzdory povzbuzujícím preklinickým výsledkům, využití flavonoidů jako chemoprotektantů se setkalo pouze s částečným úspěchem, z velké části kvůli jejich neefektivnímu systémovému transportu a nízké biologické dostupnosti (Luo et al., 2012, Xiao et al., 2009, Walle et al., 2007). Flavonoidy se nejčastěji nacházejí v rostlinných materiálech ve formě glykosidů (vázané na cukry), které jsou lépe rozpustné ve vodě než odpovídající aglykon. Většina glykosidů odolává kyselé hydrolyze v žaludku (Lefort et Blay, 2013) a jsou deglykosylovány pomocí β -glukosidáz v tenkém střevě (Benavente-García et Castillo, 2008). Tyto aglykony jsou dále glukuronidovány a sulfatovány střevní sliznicí a játry před vypuštěním do krevního séra (Patel et al., 2007, Seelinger et al., 2008, Benavente-García et Castillo, 2008). Je proto pravděpodobné, že se fytochemikálie mohou akumulovat v tenkém a tlustém střevě ve vyšších hladinách než v plasmě (Iwuchukwu et al., 2011). Kromě toho značné interindividuální rozdíly mezi lidmi mohou rovněž ovlivnit metabolismus flavonoidů, což ovlivňuje terapeutický účinek těchto polyfenolických sloučenin (Harmon et Patel, 2004). Zároveň by se neměly protirakovinné účinky sledovat pouze u požitého mateřského flavonoidu, ale rovněž i u jeho metabolitů. Aby bylo možno kompletně pochopit roli konzumovaných polyfenolů v lidském zdraví, je nezbytné identifikovat a měřit fyziologické konjugáty flavonoidů (Lee et al., 2012, Torkin et al., 2005, Benavente-García et Castillo, 2008).

Komplexní analýza cytotoxicity flavonoidů na lidských nádorových liniích různého původu.

Bylo prokázáno, že flavonoidy potlačují proliferaci různých nádorových buněk (Benavente-García et Castillo, 2008). Nicméně ne všechny polyfenolické sloučeniny mají stejný antiproliferativní účinek (Forni et al., 2009) a flavonoidy (v závislosti na jejich struktuře) vykazují rozdíly v citlivosti a selektivitě vůči různým nádorovým buňkám (Morales et Haza, 2012, Rodriguez et al., 2002, Nagao et al., 2002). Citlivost nádorových buněk vůči flavonoidům se může lišit v závislosti na jejich odvozených tkáních (Li-Weber, 2009, Himeji et al., 2007), naznačující, že cytotoxicita vyvolaná flavonoidy se může vztahovat k vybraným

typům rakoviny (Kilani-Jaziri et al., 2012, Ikezoe et al., 2001). Účinnost flavonoidů může rovněž kolísat kvůli různé etiologii onemocnění (Chen et al., 2000).

Přes rozsáhlý průzkum, který proběhl s flavonoidy v posledních desetiletích, je k dispozici poměrně málo parametrů kvantitativně charakterizujících účinnost polyfenolických látek u některých typů rakoviny. Nejpoužívanější jsou IC_{50} hodnoty flavonoidů (koncentrace flavonoidu, která je zapotřebí, aby se z 50% inhiboval růst buněk), měřeny za použití buněk získaných z jícnových maligních tkání. Nicméně tyto hodnoty jsou nedostatečné a není s nimi možné zjistit určité specifické vzory (Sak, 2014). Data měřená na liniích rakovinných buněk kostí ukazují pouze nízké či žádné cytotoxické účinky různých flavonoidů. Několik parametrů cytotoxicity je také k dispozici pro buněčné linie odvozené od lidských nádorů močového měchýře, úst, žaludku, slinivky břišní a vaječnicků. Některé vzory účinků a tkáňovou specifickou flavonoidů lze vyvodit z umístění těchto orgánů (Sak, 2014).

V případě rakoviny močového měchýře se zdají být flavony apigenin a luteolin cytotoxicky neaktivnější. Kromě těchto dvou flavonů, chrysin a flavonol kaempferol působily antiproliferativně a indukovali apoptózu u buněk rakoviny dutiny ústní (Sak, 2014). Epitel dutiny ústní může absorbovat flavonoidy přímo a měl by tedy mít prospěch z vysoké expozice těchto potravinou přijímaných fytochemikálií (Yang et al., 2008).

Flavony apigenin, baicalein, luteolin, nobiletin a tangeretin se ukázaly jako neúčinnější flavonoidy v boji proti karcinomu žaludku (Sak, 2014), zatímco luteolin je přímo navrhován jako slibný kandidát pro léčbu rakoviny žaludku (Wu et al., 2008).

Kromě některých flavonolů jako jsou kvercetin, fisetin, a galangin, flavanonový glykosid hesperidin rovněž inhibuje lidské pankreatické nádorové buňky (Sak, 2014), což vysvětluje, proč byla limetková šťáva bohatá na hesperidin vyzdvížena s potenciálem v prevenci rakoviny slinivky břišní (Patil et al., 2009).

Růst lidských ovariálních nádorových buněk není potlačován jen několika flavony, včetně apigeninu, baicaleinu, luteolinu a wogoninu, ale také flavonoly kvercetinem a kaempferolem. Kaempferol je dobrým kandidátem pro chemoprevenci rakoviny vaječnicků, neboť ve studiích na lidech bylo zjištěno významné 40% snížení výskytu rakoviny vaječnicků u jedinců s nejvyšší pětinou spotřeby kaempferolu, ve srovnání s těmi v pětina nejnižší (Luo et al., 2012, Li et al., 2009). Příjem této netoxické a levné fytochemikálie může být snadno začleněn do života většiny žen (Luo et al., 2011).

Metabolická umístění odhalují velké výkyvy v cytotoxicitě flavonoidů

Přítomny v potravinových zdrojích většinou jako glykosidy, jsou flavonoidy štěpeny ve střevě mikrobiálními enzymy a dále metabolizovány v tlustém střevě a v játrech, aby se

uvolnily do krve jako různé konjugáty. Tímto způsobem je epitel střeva vystaven vyšší koncentraci flavonoidů a jejich různým metabolitům (v porovnání s tkáněmi na jiných místech). To platí i pro nádorové buňky tlustého střeva, což podporuje fakt, že rakovina tlustého střeva je nejvíce ovlivněna výživovými faktory (Lefort et Blay, 2009, Wang et al., 2000). Zároveň vystavení různým metabolitům může vysvětlit velké kolísání cytotoxických konstant flavonoidů měřených za použití buněčných linií rakoviny tlustého střeva a jater. Je možné, že některé metabolity mohou být více cytotoxické než původní sloučeniny, což představuje selektivní výhodu protirakovinného účinku *in vivo* (Sak, 2014).

Další důležitý aspekt, který je potřeba vzít v úvahu při analýze dat cytotoxicity flavonoidů, je jejich rozdílný účinek proti nádorům se specifickým mutačním spektrem. Různá efektivita inhibice buněčného růstu a zastavení buněčného cyklu v odpovědi na flavonoidy v různých buněčných liniích kolorektálního karcinomu může být spojena s funkčním stavem p53 a/nebo ras genů. Zatímco apigenin projevil silnější účinek na nádory s mutacemi v genech, které jsou kritické pro vývoj rakoviny tlustého střeva, čímž se ukázal účinnější při regulaci růstu nádorů s určitým mutačním spekterem a méně efektivní v případě normálních buněk divokého typu (Chung et al., 2007, Wang et al., 2004, Wang et al., 2000), kaempferol a hesperetin vykazují vyšší účinnost vůči lidským buněčným liniím rakoviny tlustého střeva s mutací genu p53 (Li et al., 2009, Sivagami et al., 2012).

U některých dalších flavonoidů, včetně kvercetinu a baicaleinu bylo rovněž prokázáno, že se jedná o užitečné látky, použitelné v prevenci a léčbě rakoviny tlustého střeva (Sak, 2014). Avšak glykosidy těchto flavonoidů - rutin a baicalin vykazovaly nulové inhibiční účinky na růst rakovinných buněk tlustého střeva (Wang et al., 2013, You et al., 2010), ukazující, že cukerný zbytek silně ovlivňuje biologickou aktivitu flavonoidů (Sak, 2014).

Nashromážděné důkazy naznačují, že růst karcinomu jaterních buněk může být potlačen flavony apigeninem, luteolinem, wogoninem a baicalinem, což je činí hodnotnými pro terapeutický zásah u lidských hepatomů (Sak, 2014). Apigenin může mít rovněž využití při prevenci virové infekce, která vede k rozvoji rakoviny jater (Cai et al., 2011). Wogonin má hepatoprotektivní účinky proti různým patofyziologickým procesům spojeným s hepatokarcinogenezí a může být velmi konkurenční jako protirakovinné léčivo u maligních hepatomů (Wei et al., 2010, Xu et al., 2013).

Krevní buňky jsou dobrá cílová místa pro flavonoidy

Protirakovinné léky jsou obecně účinnější proti leukémii (v porovnání s jinými malignitami) a v tomto ohledu jsou flavonoidy těmito protirakovinným látkám podobné

(Kanno et al., 2005). Mnoho polyfenolů běžně přijímaných ve stravě vykazuje inhibiční účinky proti několika lidským hematologickým malignitám (Sak, 2014). Flavonoidy se jeví slibně jako látky pro vývoj nových chemoterapeutik pro myeloidní a lymfoidní leukemii (Romanouskaya et Grinev, 2009, Jang et al., 2012, Baumann et al., 2008). Obecně lze říci, že aglykony flavonolů (kvercetin, kaempferol, myricetin) mají poněkud silnější cytotoxické účinky proti rakovině krevních buněk myeloidní řady ve srovnání s buněčnými liniemi lymfocytární leukemie, zatímco glykosidy flavonolů nemají žádný vliv na životaschopnost různých rakovinných krvinek. Na rozdíl od nečinnosti flavanonu naringenin v myeloidních a lymfoidních buněčných liniích leukémie, působí tento polyfenol cytotoxicky na erytroleukemické buňky, což je situace přesně opačná než u flavonolů (apigenin, luteolin, tangeretin), u kterých byl zjištěn silný protirakovinný účinek v myeloidních a lymfoidních buněčných liniích, ale vyjadřovaly výrazně nižší citlivost vůči erytroleukemickým buňkám (Sak, 2014).

Polyfenoly mají vliv na hormon-dependentní i -independentní nádorové buňky

Rakoviny prsu a prostaty jsou hormon-dependentní nádory, protože jejich vývoj a růst může být závislý na expresi estrogenních receptorů (ER) a androgenních receptorů (ARE), v daném pořadí. Většina rakovin prsu je heterogenních a skládají se z ER-pozitivních i ER-negativních buněk. Proto se látky, které jsou schopny inhibovat růst jak ER-pozitivních tak ER-negativních nádorů, těší velkému zájmu (Guthrie et al., 1997). Zdá se, že flavonoidy mají tuto dvojí aktivitu, inhibují tedy receptor pozitivní i receptor negativní buňky rakoviny prsu (Sak, 2014). Bylo zjištěno, že není žádný rozdíl v cytotoxicitě naringenin mezi na ER závislými a na ER nezávislými lidskými buněčnými liniemi rakoviny prsu (Kanno et al., 2005) a pravidelným příjmem tohoto flavanonu se může zpomalit rychlost proliferace buněk rakoviny prsu (Harmon et Patel, 2004). Vysoký příjem flavonů významně koreluje s nižším rizikem rakoviny prsu (Seelinger et al., 2008) a apigenin, baicalein a luteolin jsou slibní kandidáti na využití při léčbě prsních nádorů (Wang et al., 2012, Kim et al., 2012, Long et al., 2008). I když může apigenin cílit jak na ER-dependentní tak i ER-independentní cesty, zdá se, že působí o něco silněji na ER-pozitivní lidské buněčné linie karcinomu prsu a tím se jeví slibněji na využití pro léčbu ER-pozitivních nádorů (Sak, 2014).

AR jsou kritickými faktory pro růst a přežití buněk rakoviny prostaty a ve vývoji chirurgicky neodstranitelných nádorů prostaty. Flavonoidy vykazovaly protirakovinné účinky jak u AR-pozitivních tak u AR-negativních buněčných linií rakoviny prostaty. Nicméně, aglykony flavonolů (kvercetin, fisetin, galangin, kaempferol a myricetin) působí poněkud silnějším cytotoxickým účinkem na AR-dependentní buňky rakoviny prostaty (Sak, 2014).

Vskutku, u kvercetinu bylo prokázáno, že snižuje expresi androgenního receptoru v 22rv1 lidských buňkách rakoviny prostaty (Britton et al., 2012), zatímco fisetin může inhibovat signální dráhy AR (Kim et al., 2010, Khan et al., 2008), což ukazuje, že tyto sloučeniny mohou poskytnout další zdravotní přínos v chemoprevenci a dřívějších fázích karcinogeneze prostaty, kdy je nádor ještě stále závislý na přítomnosti androgenů (Sak, 2014). Flavanon naringenin vykazuje pouze velmi nízkou účinnost vůči lidským AR-pozitivním buňkám rakoviny prostaty, avšak potlačuje růst linií androgen-independentních karcinomů prostaty. Flavony, jako jsou apigenin, baicalein a baicalin vykazují spíše podobné inhibiční účinky na růst obou (AR-pozitivních i AR-negativních) buněk karcinomu prostaty, tudíž jsou nezávislé na stavu androgenního receptoru (Chan et al., 2000, Seo et al., 2011, Chen et al., 2001).

S ohledem na strukturu flavonoidů a povaze substituentů je obzvláště důležité poukázat na skutečnost, že metylace hydroxylové skupiny nesnižuje protirakovinnou kapacitu, ale dokonce ji zvyšuje (Ben et al., 2011, Benavente-García et Castillo, 2008). Z tohoto důvodu, polymethoxylované flavonoidy, jako je například tangeretin a nobiletin, mohou být mnohem účinnější inhibitory růstu nádorových buněk, než flavonoidy s volnými hydroxylovanými skupinami (Benavente-García et Castillo, 2008, Pan et al., 2002).

Buňky rakoviny plic a dělohy, stejně jako melanomu, jsou silně ovlivňovány flavonoidy

Několik aglykonů flavonoidů je schopných v nízkém mikromolárním rozsahu snížit životaschopnost buněk, odhalující nejsilnější cytotoxickou aktivitu myricetinu u rakovinných buněk plic a kvercetinu u melanomu a nádorových buněk děložního čípku. Flavonony nevykazují inhibiční účinky na růst buněčných linií karcinomu plic a děložního čípku, vykazujíce zároveň určitou cytotoxicitu na lidské melanomové buňky (Sak, 2009).

Několik členů ze skupiny flavonoidů vykazuje vysoké cytotoxické účinky proti rakovinným buňkám děložního čípku. Apigenin je pravděpodobně účinnější a citlivější v zabíjení nádorových buněk děložního čípku než buněk melanomu a rakoviny plic. To stejné zřejmě platí i pro chrysin. Luteolin vykazuje vysokou aktivitu jak v buněčných liniích rakoviny děložního čípku tak i melanomu, což ukazuje, že tyto flavony mohou být perspektivní jako hlavní sloučeniny účinných protirakovinných činidel pro příslušná cílová místa. Na druhé straně, polymethoxylované flavony nobiletin a tangeretin patří mezi neúčinnější inhibitory růstu buněk rakoviny melanomu a plic (tangeretin), což je také důvodem, proč se tyto stravou přijímané polyfenoly objevily jako možní kandidáti na léčiva pro léčení těchto malignit (Sak, 2014).

Závěry a perspektivy

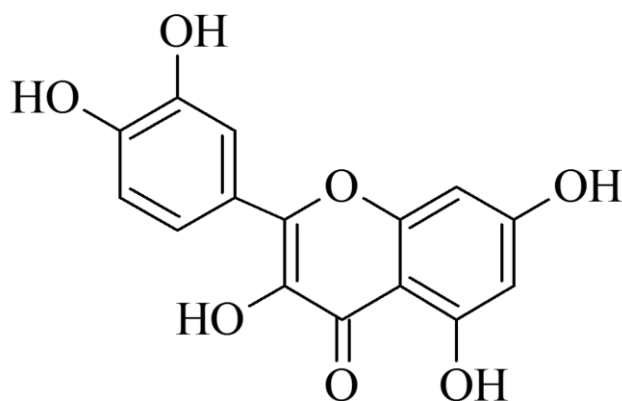
Vztahy mezi výživou a zdravím jsou velmi složité, neboť potraviny obvykle působí prostřednictvím různých cest a každá složka může mít různé molekulární cíle (Sak, 2009, Quillin, 2005). To je také důvod, proč často kombinace fytochemikálií poskytuje větší chemoprevenci než podávání samotných jednotlivých látek (Iwuchukwu et al., 2011, Quillin, 2005). Zlepšující či synergistické účinky byly popsány u mnoha flavonoidů, přispívající ke zdravotním výhodám konzumace ovoce a zeleniny (Sak, 2014, Quillin, 2005).

Formální dělení

Flavonoidy se dělí na anthoxanthiny (které se dále dělí na tři skupiny) a anthokyany. První podskupinou anthoxanthinů jsou flavonoly, flavony a flavan-3-oly, druhou flavanony a poslední isoflavonoidy (fytoestrogeny).

2.2.1.1 Kvercetin

Kvercetin patří do skupiny flavonolů a jedná se o jeden z biologicky neaktivnějších flavonoidů (Chinembiri et al., 2014).



Obr. 2: Chemická struktura kvercetinu

Kvercetin je nejhojněji se vyskytující flavonol v lidské výživě, objevující se v rostlinách v mnoha formách (Chinembiri et al., 2014). Obsahuje pět hydroxylových skupin (Obr. 2), které jsou zodpovědné za jeho biologickou aktivitu a diverzifikaci derivátů (Morand et al., 1998). Hlavními zdroji jsou jablka, rajčata, čaj, hroznové víno a ginkgo. Cibule, byť je konzumována ve stravě v menším množství, obsahuje také velké množství kvercetinu. Dalšími zdroji je hořká čokoláda, hřebíček, černé bezinky a oregáno (Chinembiri et al., 2014). Většinou se však extrahuje z *Sophora japonica* L. (Nam et al., 2016).

Absorpce a metabolismus

Terapeutická účinnost kvercetinů může být definována jeho biologickou dostupností, což je množství farmakologicky aktivního léčiva vstřebaného po orálním podání (Jackson, 1997). Po požití kvercetinů působí střevní bakterie glykosidázy a hydrolyzují cukernou jednotku z β -glukosidázových derivátů kvercetinů a uvolňují kvercetin v jeho aglykonové formě (Tamura et al., 1980). Aglykon kvercetinů se dále vstřebává přes žaludek (Crespy et al., 2002) nebo tenké střevo (Crespy et al., 1999), a to buď pasivní difúzí nebo OATP (organický anionty-přepravující polypeptid) zprostředkovanou absorpcí (Nait Chabane, 2009). Absorbovaný aglykon kvercetinů se potom metabolizuje na jiné farmakologicky aktivní O-methyl, glukuronidové nebo sulfátové formy derivátů v lidské plazmě (Moon et al., 2000). Příjem potravin bohatých na kvercetin (jako je cibule) může zvýšit koncentraci kvercetinových derivátů v plazmě až na mikromolární úroveň a tyto deriváty jsou následně metabolizovány v játrech a dalších orgánech (Conquer et al., 1998). Walle et al. (2001) uvádějí, že většina kvercetinových metabolitů v plazmě je dále metabolizována v plicích a je vyloučena jako CO₂ (23-81,1 % z perorální dávky kvercetinů). Rovněž uvádějí, že pouze 3,3-5,7 % a 1,6-4,6 % z dávky kvercetinů bylo nalezeno v moči a výkalech (Walle et al., 2001). Bylo také pozorováno, že při jednorázovém gastrickém podání volného kvercetinů v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti u samců krys Sprague-Dawley, pouze 0,27 μ g/mL volného kvercetinů bylo kvantifikováno v plazmě, zatímco 93 % kvercetinů bylo metabolizováno do 1 hodiny (Justino et al., 2004). Metabolický proces kvercetinů v těle je tedy poměrně rychlý a v důsledku toho je doba cirkulace aktivní molekuly kvercetinů a jeho biologická dostupnost omezená. Vzhledem k tomuto rychlému metabolickému procesu, pozorovaný farmakologický účinek kvercetinů *in vitro* je do značné míry odlišný od pozorování *in vivo*. Kvercetin má rovněž nízkou rozpustnost ve vodě (asi 1 μ g/mL), což dále ovlivňuje jeho terapeutický potenciál (Nam et al., 2016).

Protirakovinné působení kvercetinů je přisuzováno zejména jeho antioxidačním a protizánětlivým účinkům. Cesty, kterými působí proti rakovině, jsou však nadále předmětem výzkumu (Chinembiri et al., 2014). V poslední době se prokázalo, že má antiproliferativní účinky na různé linie rakovinných buněk a to jak *in vitro*, tak *in vivo*. Je rovněž znám svým modulačním efektem na buněčnou apoptózu, migraci a růst přes různé signální dráhy (Nam et al., 2016).

Inhibice buněčného růstu

Kvercetin je znám svými antiproliferativními účinky na různé typy rakoviny (*in vitro* i *in vivo*). Studie *in vitro* prokázaly, že kvercetin inhibuje růst u leukemických buněčných linií L1210 a P-388 (Suolinna et al., 1975), buněk rakoviny prsu (Kim et al., 2013), buněk rakoviny tlustého střeva COLO 20DM (Hosokawa et al., 1990), buněk ovariálního karcinomu OVCA 433 (Scambia et al., 1990), buněk rakoviny jater HepG2 (Maurya et Vinayak, 2015), epidermoidních buněk A431 (Huang et al., 1999) a buněk karcinomu žaludku (Yoshida, 1990). Antiproliferační účinek perorálně podaného kvercetinu na pankreatické nádorové buňky byl rovněž pozorována *in vivo* (Angst et al., 2013). Možné interakce kvercetinu se signálními drahami, které jsou odpovědné za růst rakoviny, mohou vést k inhibici růstu. Kromě modulace proliferačních signálních drah je kvercetin rovněž znám tím, že interferuje s normální progresí buněčného cyklu, což může vést k inhibici růstu. Na základě současného výzkumu (výsledků jednotlivých studií shrnutých v práci Nama et al. (2016)) lze říci, že kvercetin se může chovat jako potenciální růstový inhibitor nádorových buněk, regulováním různých biochemických buněčných reakcí spojených s růstem buňky a zastavením průběhu buněčného cyklu (Nam et al., 2016). Kvercetin zastavoval progresi buněčného cyklu v G1 fázi u HepG2 buněk (Mu et al., 2007) a další studie ukazují zastavení buněčného cyklu v G2/M po ošetření kvercetinem u buněk HeLa (VidyaPriyadarsini et al., 2010), buněk A549 rakoviny plic (Yeh et al., 2011), SK0V buněk rakoviny vaječníků (Catanzaro et al., 2015), U2OS buněk osteosarkomu (Catanzaro et al., 2015), HSC-3 a TW206 buněk rakoviny úst (Huang et al., 2013).

Inhibice metastáz

Kvercetin prokázal schopnost zabránit metastázám u buněk rakoviny prsu potlačením aktivace a migrace MMP-9 v TPA-léčených MCF-7 buňkách (Lin et al., 2008). Kvercetin inhiboval zvýšení exprese MMP-9 faktorem nádorové nekrózy alfa (TNF- α) v JB6 P+ myších epidermálních buňkách (Hwang et al., 2009). Společně s MMP-9 byl rovněž schopen snížit sekreci MMP-2 u A431 epidermoidních rakovinných buněk (Huang et al., 1999) a v MiaPaCa-2 pankreatických rakovinných buňkách (Lee et al., 2004).

Indukce apoptózy

Studie prokázaly, že kvercetin indukuje apoptózu v různých typech nádorových buněk, regulací vnitřních (zprostředkovaných mitochondriemi) i vnějších (zprostředkovaných signály z jiných buněk) faktorů. Kvercetin zvyšuje syntézu Bax (proapoptotického proteinu) a snižuje syntézu Bcl-2 (antiapoptotického proteinu) v buňkách rakoviny prsu MDA-MB-231 (Chien et al., 2009). Indukce apoptózy pomocí AMP-aktivované proteinkinázy (AMPK), spolu s p53

závislou smrtí apoptotických buněk bylo pozorováno u HT-29 buněk rakoviny tlustého střeva (Kim et al., 2010). Kvercetin indukuje p-53 závislou apoptotickou smrt buněk u ER α -negativních buněk rakoviny prsu (Seo et al., 2011). Naopak kvercetin může indukovat p-53 nezávislé apoptotické dráhy v HT-29 karcinomu tlustého střeva (Kim et al., 2014).

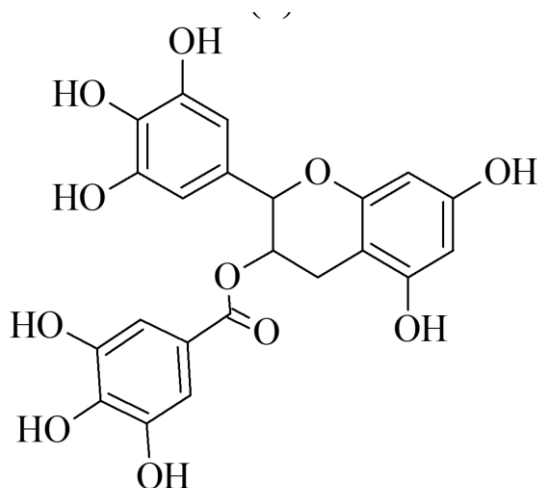
Výsledky výzkumu ukazují, že kvercetin působí proti rakovině kůže (melanomu) ovlivněním životaschopnosti buňky již v menších koncentracích a způsobením apoptózy v koncentracích větších (Chinembiri et al., 2014).

Závěr

Přestože má kvercetin velkou lékařskou hodnotu, jeho aplikace jako terapeutické látky jsou omezené. Problémy, jakými jsou nízká orální biologická dostupnost a nízká rozpustnost ve vodě, ho činí nespolehlivým kandidátem pro terapeutické využití. Kromě toho je také rychlé gastrointestinální trávení kvercetinu jednou z hlavních překážek pro jeho klinické využití. Proto, k překonání těchto nevýhod, jsou v současné době zvažovány nanoformulace kvercetinu. Kvercetinové nanoformulace ukázaly slibné výsledky ve svém vychytávání epitelovým systémem, jakož i zvýšeným dodáním do cílového místa (Nam et al., 2016).

2.2.1.2 Epigallokatechin-3-gallát

Epigallokatechin-3-gallát (EGCG) je stabilní a ve vodě rozpustný flavonoid, řazený mezi flavan-3-oly (Chinembiri et al., 2014).



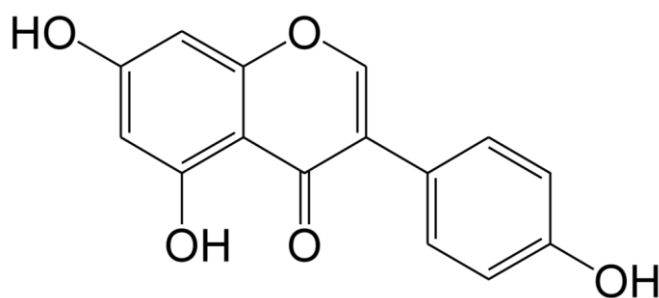
Obr. 3: Chemická struktura epigallokatechin-3-gallátu

Flavan-3-oly jsou obsaženy zejména v čaji (černém, zeleném, oolongu), červeném víně, jahodách a kakaových produktech. Největší množství nalezneme v zeleném čaji. Geografická data naznačují, že právě zelený čaj je důvodem, proč je v Japonsku a Číně tak

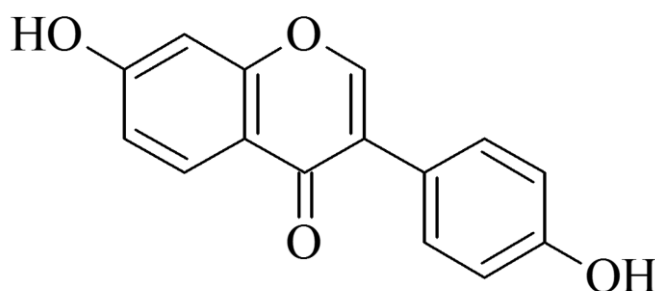
nízký výskyt rakoviny prostaty (Chinembiri et al., 2014). Podobroněji se touto látkou zabývá v kapitole 3.6.6 Zelený čaj.

2.2.1.3 Isoflavonoidy

Isoflavony jsou fenolické sloučeniny, které jsou strukturně a funkčně podobné endogenním estrogenům a ukazují agonistické i antagonistické interakce s receptory pro estrogeny (Wang et al., 2008). Nejvýznamnějšími zástupci jsou genistein (Obr. 4) a daidzein (Obr. 5).



Obr. 4: Chemická struktura genistein



Obr. 5: Chemická struktura daidzeinu

Předpokládá se, že estrogení aktivita sojových isoflavonů hraje důležitou roli v jejich zdraví zlepšujících účincích u menopauzálních symptomů a léčení osteoporózy (Lockwood, 2008).

Mechanismy preventivních účinků isoflavonů/flavonů v případě rakoviny jsou: estrogení/antiestrogení aktivita, antiproliferační účinky, indukce zastavení buněčného cyklu a apoptóza, prevence oxidace, indukce detoxikačních enzymů, regulace imunitního systému hostitele a změny v buněčné signalizaci (Birt et al., 2001, Murata et al., 2006, Chrzan et Bradford, 2007). Předpokládá se, že kombinace těchto mechanismů mohou přispívat k prevenci rakoviny (Miadoková, 2009).

Kontroverzní údaje o estrogeneru podobných (estrogen-like) účincích

Vzhledem k tomu, že nadměrná expozice estrogeneru je hlavním faktorem v rozvoji rakoviny prsu, je vztah mezi sójovými výrobky a karcinomem prsu sporná. Panuje obava, že ze sójy odvozené isoflavony, které vykazují za určitých experimentálních podmínek vlastnosti podobné estrogeneru, mohou stimulovat růst existujících nádorů citlivých na estrogen. Tato obava vznikla na základě důkazů, že isoflavony se váží na estrogenové receptory, transaktivují je a vyvolávají estrogenní účinky u reprodukčních tkání hlodavců. Avšak jsou pouze omezené klinické údaje řešící přímo nádory podporující dopady isoflavonoidů (Messina et al., 2006).

Skutečnost, že genistein při nízkých fyziologicky příslušných úrovních může stimulovat receptory estrogen pozitivních nádorů je přičítána jeho estrogením vlastnostem, přičemž při vyšších úrovních zřejmě mohou převažovat protirakovinné účinky isoflavonoidů (Duffy et al., 2007).

Estrogeneru podobné účinky vyvolaly obavy ohledně spotřeby sóji/isoflavonů zejména v případě žen po menopauze, které mají vysoké riziko vzniku rakoviny prsu. V současné době existuje jen málo důkazů o tom, že by případné slabé estrogenní účinky potravinových isoflavonů mohli mít klinicky významný vliv na prsní tkáň u zdravých žen nebo žen, které prodělaly rakovinu prsu (Messina et Wood, 2008).

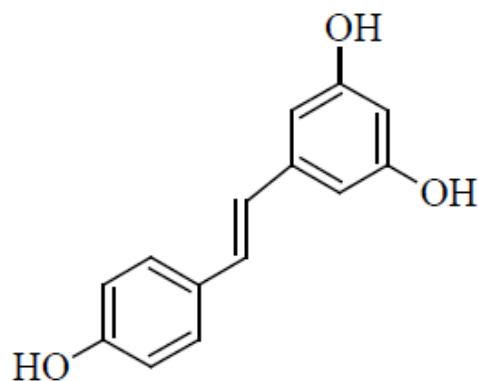
Epidemiologické důkazy ukazují, že vyšší příjem sóji u asijských žen je spojen s téměř třetinovou redukcí rizika vzniku rakoviny prsu a že japonské pacientky s rakovinou prsu, ve srovnání se západními ženami, vykazují lepší šance na přežití i po kontrolní fázi diagnózy. Vyhodnocení krátkodobých účinků vysokých dávek sojových isoflavonoidů ve formě doplňků na reprodukční tkáň v postmenopauzálním modelu primátů ukázala, že vysoké dávky potravinových isoflavonů měly minimální uterotropní nebo mammotropní účinky (Wood et al., 2006).

Dostupné údaje účinků estrogenové terapie na recidivu rakoviny prsu a úmrtnost poskytují určité ujištění pro pacienty s rakovinou prsu, že isoflavonové doplňky, pokud jsou užívány v přirozeném množství, nepřispívají k recidivě. Nicméně je potřeba dalších údajů, aby mohla být tato problematika lépe prošetřena (Messina et Wood, 2008).

2.2.2 Stilbenoidy

2.2.2.1 Resveratrol

Resveratrol je rostlinný fytoalexin a derivát stilbenu (Chinembiri et al., 2014; Obr. 6).



Obr. 6: Chemická struktura resveratrolu

Nachází se v mnoha rostlinných druzích, včetně těch, které jsou často konzumovány lidmi, jako jsou vinné hrozny, arašidy a bobule. Je tvořen v rostlinách jako reakce na mechanické poranění, plísňové infekce a radiaci (Carter et al., 2014). Nejvyšší přirozeně se vyskytující obsah resveratrolu se nachází v křídlatce japonské (*Polygonum cuspidatum*), což je rostlina, která se po staletí využívala v tradiční asijské medicíně k léčbě zánětů a jiných onemocnění (Burns et al., 2012). Koncentrace resveratrolu se výrazně liší mezi jednotlivými druhy rostlin. V borůvkách je například koncentrace resveratrolu pouze orientačních 32 ng/g, ve srovnání s koncentrací až 1920 a 3540 ng/g v arašidech a hroznech (Burns et al., 2012, Lyons et al., 2003). Resveratrol se rovněž nachází v červeném víně (koncentrace 0,1–14,3 mg/l; Goldberg et al., 1995, Kopp, 1998), které se spojováno s tzv. francouzským paradoxem, podle kterého je umírněná konzumace červeného vína spojena s menším rizikem ischemické choroby srdeční (Renaud et de Lorgeril, 1992). Nicméně obsah resveratrolu ve víně je obvykle mnohem nižší, než experimentálně prokázané množství poskytující zdravotní výhody. Nedávná práce však naznačila, že i nižší úrovně resveratrolu mohou poskytnout zlepšení zdraví (Tomé-Carneiro et al., 2012).

Ve studii Janga et al. (1997) zjistili, že povrchová aplikace resveratrolu chránila myši před tvorbou nádorů v modelu rakoviny kůže, po čemž následovalo velké množství dalších publikací zkoumajících resveratrol. Četné studie *in vitro* prokázaly, že resveratrol působí proti rakovině vícero způsoby, působíce na iniciačních i propagačních dráhách rakoviny (Lindsay et al., 2014). Bylo zjištěno, že resveratrol může způsobit zastavení buněčného cyklu, což vede k apoptóze nádorových buněk, předcházet expresi NO-syntázy (NOS) nádoru, čímž blokuje růst a migraci nádoru, stejně tak může působit jako antioxidant bránící poškození DNA, které může vést k tvorbě nádorů (Tsai et al., 1999, Nakagawa et al., 2001, Murakami et al., 2003,

Garvin et al., 2006 Kalra et al., 2008). Kromě toho, resveratrol inhibuje aktivitu cyklooxygenáz (COX), které jsou známy tím, že hrají roli při vzniku nádorů přeměnou kyseliny arachidonové na prostaglandiny - zánětlivé sloučeniny, které podporují proliferaci nádorových buněk (Subbaramaiah et al., 1998, Jang et Pezzuto 1999, MacCarrone et al., 1999). Resveratrol rovněž snižoval v mnoha studiích vazebnou aktivitu nukleárního faktoru κ B (NF- κ B) na DNA. NF- κ B je transkripční faktor, u něhož je při rakovině zvýšena exprese a může řídit transkripci genů, které podporují růst nádoru (Holmes-McNary et Baldwin 2000, Benitez et al., 2009, Csaki et al., 2009, Roy et al., 2009).

Použití a účinnost resveratrolu *in vivo* pro typy rakoviny, které vyžadují orální konzumaci nebo injekci resveratrolu, nejsou až tak přímočaré. Částečně je to způsobeno špatnou biologickou dostupností *trans*-resveratrolu. Wenzel et Somoza (2005) publikovali kritickou a podrobnou zprávu o biologické dostupnosti a metabolismus resveratrolu. U hlodavců a lidí, pokud je konzumován resveratrol orálně, se 70-80 % rychle vstřebá ve střevech přes pasivní difúzi (Andlauer et al., 2000, Soleas et al., 2001, Kaldas et al., 2003, Walle et al., 2004). Po absorpci je resveratrol konjugován na glukuronidy a sulfáty, takže cirkulující hladiny *trans*-resveratrolu jsou nejvyšší 30-60 minut po perorálním podání (Andlauer et al. 2000, De Santi et al., 2000, Soleas et al., 2001, Yu et al., 2002). U lidí jsou cirkulující hladiny nemodifikovaného *trans*-resveratrolu po jednorázové dávce 25 mg/70 kg tělesné hmotnosti pouze ~2 % z maximální koncentrace v séru celkového volného resveratrolu a konjugátů (Goldberg et al., 2003). Další studie ukazují, že nejméně 70 % z resveratrolu je absorbováno po jednorázové dávce o 25 mg, s maximální koncentrací v séru 2 μ M (~490 ng/ml) pro resveratrol a všechny jeho metabolity (Walle et al. 2004).

Klinické studie

Je pouze velmi málo klinických studií týkajících se resveratrolu a rakoviny. Pozitivní účinky byly prokázány u pacientů s rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (ovlivněním Wnt signální dráhy), kde se testoval resveratrol v dávce 20 a 80 mg/den a prášek z hroznů v dávce 80 a 120 g/den. Nejlepší výsledky byly pozorovány u pacientů užívajících nižší dávky prášku z hroznů (Nguyen et al., 2009). Další klinická studie prokázala pozitivní účinky u pacientů s rakovinou jater (indikovala zvýšenou apoptózu v rakovinné tkáni) při dávkách 5 g mikroionizovaného resveratrolu denně (Howells et al., 2011). Těchto studií se však účastnilo pouze 8 (Nguyen et al., 2009) a 9 (Howells et al., 2011) pacientů.

Několik dalších klinických studií se zaměřilo na suplementaci resveratrole a prediktory pro prevenci rakoviny a rizikových faktorů rakoviny u zdravých jedinců. Zvýšení inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF 1) a pokles IGF-vázacího proteinu 3

(IGFBP 3) je spojeno s tvorbou nádorů a metastáz. Brown et al. (2010) zjistili, že po 29 dnech suplementace resveratrolem v dávce 2,5 g/den se významně snížila hladina IGF1 a IGFBP3 v plazmě, což podporuje možné využití resveratrolu jako chemopreventivního prostředku u lidí. V jiné studii se zdravým jedincům podával 1 g resveratrolu po dobu 4 týdnů a sledovaly se hladiny lymfocytů nebo náhradních markerů úrovně aktivity enzymů podílejících se na karcinogenezi a metabolismu léků (Chow et al., 2010). Resveratrol zvýšil hladiny proteinů nebo aktivitu různých karcinogeny detoxikujících enzymů, jako je glutathion-S-transferáza a glukuronosyltransferáza, ale významného zvýšení bylo dosaženo pouze tehdy, pokud hladiny enzymů byly nízké již na začátku léčby. Chow et al. (2010) varovali, že ačkoli farmakologická suplementace resveratrolem se zdá být dobře snášena a může působit protirakovinně prostřednictvím posílení detoxikace karcinogenů, mohla by rovněž ovlivňovat metabolismus různých léčiv prostřednictvím inhibice aktivity cytochromu P450. Proto musí být dále vymezena bezpečnost a účinnost užívání resveratrolu, a to zejména v souvislosti se současným podáváním s jinými léčivy (Chow et al., 2010).

Studie *in vivo*

Carter et al. (2014) ve své práci shrnují dosud publikované *in vivo* studie a pozitivní účinky resveratrolu byly prokázány v prevenci rakoviny prsu, tlustého střeva, jater, slinivky břišní a prostaty. Zároveň však zdůrazňují, že je třeba většího počtu studií provedených *in vivo* (ve vztahu k věku, pohlaví a především množství a pravidelnosti dávkování), abychom zjistili, zda nalezneme resveratrol využití jako chemopreventivní činidlo (Carter et al., 2014). Je pouze velmi málo studií na zvířatech či lidech, které by naznačovaly, že by se resveratrol dal použít jako lék proti rakovině, pokud již došlo ke tvorbě nádorů, a je nepravděpodobné, že by se resveratrol v nejbližší době využíval jako alternativa k současným lékům proti rakovině. Nezdá se, že by se resveratrol zaměřoval na buněčné struktury podílející se na proliferaci, jako jsou mikrotubuly nebo nukleotidové syntetické enzymy, které jsou cíli mnoha z tradičních chemoterapeutik. Proto je nepravděpodobné, že by byl resveratrol účinný jako primární činidlo proti rakovině. Spíše se zdá, že resveratrol částečně udržuje buněčnou homeostázu tím, že chrání buňky před oxidačním poškozením a dalším rakovinotvorným poruchám. Přidání resveratrolu ke standardním chemoterapeutickým léčbám může být proto užitečné při prevenci vzniku sekundárních maligních onemocnění, které vznikají v důsledku mutageních účinků chemoterapie a radioterapie (Kinghorn et al., 2004, Aziz et al., 2005, Le Corre et al., 2005, Lee et Lee, 2006, Khan et al., 2008, Kundu et Surh, 2008, Dennis et al., 2009, Seehusen et al., 2010, Newhauser et Durante, 2011, Szekeres et al., 2011). Resveratrol může také pomoci zabránit dalším dlouhodobým průvodním onemocněním spojeným s léčbou

rakoviny, jako je například srdeční toxicita myocytů a následné selhání srdce z expozice antracyklinům jako je doxorubicin (Tatlidede et al. 2009).

Metabolismus a biologická dostupnost

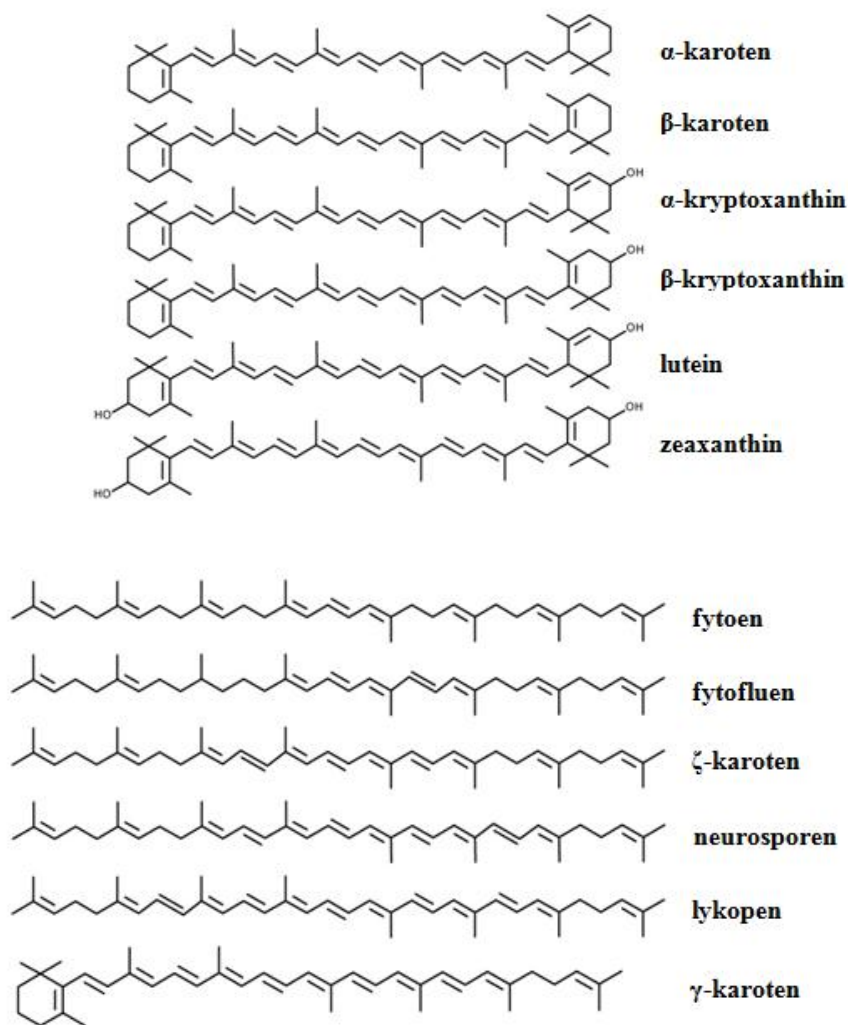
Trans-resveratrol se po perorálním podání rychle konjuguje na glukuronidy a sulfáty (Andlauer et al., 2000, De Santi et al., 2000, Soleas et al., 2001, Yu et al., 2002). Proto je biologická dostupnost *trans*-resveratrolu po perorálním podání nízká (Wenzel et Somoza 2005). V poslední době se začaly zkoumat účinky derivátů resveratrolu s vyšší biologickou dostupností (Szekeres et al., 2011, Dias et al., 2013). Některé z úsilí o zlepšení biologické dostupnosti resveratrolu vedli k terapeutickým kombinacím s jinými sloučeninami, které mohou zabránit nebo oddálit konjugaci resveratrolu. Piperin, sloučenina nacházející se v černém pepři, může inhibovat glukuronidaci (Reen et al., 1993, Shoba et al., 1998). U myší piperin výrazně zvýšil sérové hladiny resveratrolu po orálním podání obou sloučenin (Johnson et al., 2011). Jiné studie se zaměřily na synergické účinky resveratrolu a dalších přirozeně se vyskytujících látek, jako je melatonin, čajové polyfenoly a kvercetin u různých modelů rakoviny. Důkladné review těchto studií naleznete v práci Singha et al. (2013).

Resveratrol a melanom

Chinembiri et al (2014) se ve svém review o přírodních látkách s protirakovinnými účinky v léčbě a prevenci melanomu rovněž zabývali resveratrolem. Ve studiích zmiňovaných v jejich práci bylo zjištěno, že je schopen inhibovat růst melanomových a nemelanomových buněk prostřednictvím indukce apoptózy. Účinnost resveratrolu byla prokázána jeho schopností indukovat apoptózu u doxorubicin rezistentních melanomových buněk myší a jeho schopností inhibovat růst doxorubicin rezistentních melanomových nádorů u myší. Resveratrol má rovněž potenciální využití jako látka zvyšující citlivost buněk na radiaci při léčbě melanomu, protože bylo zjištěno, že rezistentní melanomové buňky dobře reagovaly na léčbu radiací a resveratrolem zároveň. Tato kombinace vykazovala lepší výsledky než samotná léčba radiací či samotná léčba resveratrolem. Kombinace resveratrolu a temozolomidu se ukázala jako účinné cytotoxické činidlo, které působilo proti melanomovým buňkám *in vitro*, ale tyto účinky nebyly přeložitelné do účinků *in vivo* po intraperitoneálním podávání. Tento jev byl potvrzen zjištěními další studie, kde se ukázalo, že po podání resveratrolu nebyl inhibován růst nádorů melanomu u myší. Bylo prohlášeno, že protirakovinné účinky resveratrolu *in vivo* jsou silně omezeny jeho nízkou biologickou dostupností (Chinembiri et al., 2014).

2.3 Karotenoidy

Karotenoidy jsou strukturálně i funkčně velmi různorodá skupina přírodních pigmentů (polyenového typu) rozpustných v tucích. Vyskytují se ve všech organismech schopných fotosyntézy, což je proces, ve kterém je sluneční světlo převáděno na chemickou energii. Karotenoidy jsou důležitými složkami fotosyntetických organel všech vyšších rostlin, mechtů, kapradin a řas (Fiedor et Burda, 2014). Karotenoidy se dělí do dvou hlavních skupin. První z nich jsou vysoce nenasycené uhlovodíky (karoteny), mezi které patří lykopen a γ -karoten, zatímco druhou tvoří xantofyly, mezi které patří například α -, β -kryptoxanthin, lutein a zeaxanthin. Uhlovodíkové karotenoidy (karoteny) obsahují pouze atomy uhlíku a vodíku, ale chybí jim kyslík, zatímco xantofyly se naopak skládají z alespoň jedné oksyložené skupiny na svých koncových β -iononových kruzích (Holzapfel et al., 2013).



Obr. 7: Nejvýznamnější zástupci karotenoidů a jejich chemická struktura. (přepřacováno podle Fiedor et Burda, 2014)

Je popsáno více než 700 karotenoidů (Britton et al., 2004), z nichž asi 50 je složkou lidské stravy (Khachik, 2006), zatímco pouze ~ 20 je přítomno v lidské krvi a tkáních (Parker, 1989). Mezi nejdůležitější patří β -karoten, α -karoten, lykopen, lutein, zeaxanthin, β -kryptoxanthin, α -kryptoxanthin, γ -karoten, neurosporen, ζ -karoten, fytofluen a fytoen (Obr. 7.), z nichž všechny jsou přítomné v lidské plazmě (Khachik, 2006, Beecher et Khachik, 1992). Karotenoidy jsou důležitými prekurzory retinolu (vitamin A), nicméně jejich hlavní funkcí ve všech nefotosyntetizujících organismech se zdá být fotoprotekce. Karotenoidy jsou známy jako velmi efektivní fyzikální a chemické zhášeče singletového kyslíku ($^1\text{O}_2$), stejně jako silné lapače jiných reaktivních forem kyslíku (Fiedor et Burda, 2014). Provitamin A a některé karotenoidy jsou v těle přeměňovány na retinol a využívají jeho účinku v těle, což je nezbytné pro proliferaci, údržbu a diferenciaci buněk v epitelu (Chinembiri et al., 2014). Provitamin A karotenoidy jsou karotenoidy s nesubstituovaným β kruhem (např. β -karoten), které se v těle chovají jako prekursori retinolu. Ne všechny karotenoidy však mohou být v těle přeměněny na vitamin A, jako je tomu například u β -karotenu, který má vysokou aktivitu vitaminu A (Xiaoyang et al., 2011).

Pro své léčivé účinky byly karotenoidy cílem mnoha studií a i v současné době se těší velkému zájmu, zejména pro své možné využití v prevenci a léčbě rakoviny, diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Tyto léčivé vlastnosti jsou přisuzovány zejména jejich antioxidačním účinkům, kdy při vystavení UV záření zabraňují poškození DNA volnými radikály, ale cíly výzkumu jsou i mnohé další mechanismy působení (Chinembiri et al., 2014). Uvádí se, že karotenoidy se také podílí na: stimulaci imunitního systému, modulaci intracelulárních signálních drah (mezerový spoj či nexus) (Bertram, 1993), regulaci buněčného cyklu a apoptózy, modulaci růstových faktorů, diferenciaci buněk (Krinsky, 1993) a modulaci různých typů receptorů a adhezivních molekul a mnoho dalších fyziologicky významných procesů (Palozza et al., 2009).

Karotenoidy (jako vysoce lipofilní molekuly) jsou obvykle umístěny uvnitř buněčné membrány. Striktní uhlovodíky, jako je β -karoten nebo lykopen, jsou uspořádány výhradně uvnitř vnitřní části lipidové dvojvrstvy. "Více" polární pigmentové molekuly, které obsahují připojené atomy kyslíku (např. lutein a zeaxanthin) jsou orientovány zhruba kolmo k povrchu membrány, vystavující své hydrofilní části do vodného prostředí (Wiśniewska et Subczyński, 1998, Wiśniewska et Subczyński, 2006). Začlenění karotenoidů může výrazně ovlivnit vlastnosti membrán (tuhost, mechanickou pevnost, tloušťku, tekutost nebo propustnost), které jsou nezbytné pro jejich řádné fungování. Stabilita a některé další s membránou spojené

procesy, jako je například signální transdukce, jsou modifikovány (Britton, 1995, Gabrielska et Gruszecki, 1996, Gruszecki et Strzałka, 2005). Následné změny mohou mít také za následek významné zvýšení odolnosti membrán vůči reaktivním formám kyslíku (ROS), což má příznivý vliv na lidské zdraví, protože se zdá, že molekulární mechanismy řady chronických onemocnění alespoň částečně zahrnují interakce ROS (Fiedor et Burda, 2014).

Biologická dostupnost a osud v lidském organismu

Karotenoidy jsou hojně přítomné v čerstvém ovoci a zelenině. Žluto-oranžovo-červené plody a zelená listová zelenina jsou na dietetické karotenoidy obzvláště bohaté. Existuje řada faktorů, které mají vliv na biologickou dostupnost, absorpci, rozklad, přepravu a ukládání karotenoidů (Fiedor et Burda, 2014). Typ, množství a prostředí, v němž jsou karotenoidy začleněny, patří k nejvíce patrným faktorům. Uvolnění karotenoidů z potravinové matrice tedy závisí na jejich stavu, stejně jako spojení s jinými sloučeninami - tj. proteiny (Prince et Frisoli, 1993). Mikrokrystalická forma některých karotenoidů (například lykopenu v rajčatech nebo β -karotenu v mrkvi) je činí méně dostupné ve srovnání s těmi, které jsou zcela vnořené do kapiček lipidů. Předpokládá se, že jen asi 5 % z celkových karotenoidů je absorbováno ve střevě, zatímco > 50 % pochází z micelárního roztoku (Olson, 1994). V řadě studií se prokázalo, že tepelné zpracování zvyšuje přístupnost karotenoidů, vzhledem k narušení buněčných stěn a uvolňování vazeb (Bernhardt et Schlich, 2006, Fernandez-Garcia et al., 2011). Další faktory, jako jsou genetické faktory, nutriční stav, pohlaví, stárnutí nebo infekce, rovněž určují biologickou dostupnost karotenoidů (Castenmiller et West, 1997, Yeum et Russell, 2002). Je dobře známo, že jakékoliv onemocnění s abnormálním vstřebáváním tuku z trávicího traktu významně ovlivňuje začlenění karotenoidů. Dále, interakce s léky (například sulfonamidy nebo kyselinou acetylsalicylovou) snižují dostupnost β -karotenu (Castenmiller et West, 1997). V neposlední řadě, interakce mezi různými typy karotenoidů a jinými složkami potravy hrají důležitou roli. Karotenoidy spolu mohou interagovat v průběhu absorpce, metabolismu a při cirkulaci v krevním séru, jak bylo prokázáno při podání β -karotenu a luteinu lidským subjektům (Kostic et al., 1995). Střevní absorpce karotenoidů, jakožto vysoce hydrofobních molekul, zahrnuje podobné fáze jako v případě dietetárních lipidů a vitaminů rozpustných v tucích. To zahrnuje: I. začlenění do směsi lipidových micel v lumenu, II. příjem do střevní sliznice, III. začlenění do chylomikronů a VI. uvolňování do lymfy (Deming et Erdman, 1999, Harrison, 2010). Po trávení chylomikronů lipoproteinovou lipázou a uvolněním jsou karotenoidy většinou dále distribuovány za pomoci lipoproteinů s (velmi) nízkou hustotou - (V)LDL (Parker, 1989, Furr et Clark, 1997). Tím pádem proteiny s nízkou hustotou (LDL) vykazují (mimo jiné) nejvyšší koncentrace karotenoidů v plazmě

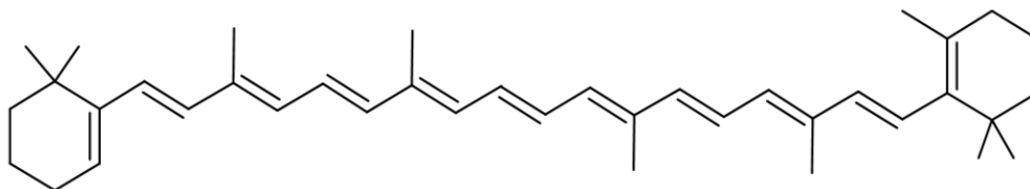
(Khachik, 2006, Olson, 1994, Parker, 1996). Karotenoidy se hromadí hlavně v játrech a tukové tkáni, nicméně jejich poměrně vysoká množství byla také nalezena v nadledvinkách, žlutém tělísku, varlatech, kůži a sítnici (makuly), v rozporu s ledvinami a vaječníky, zatímco v tkáni mozkového kmene byla jejich koncentrace pod detekovatelným limitem (Stahlet al., 1992, Darvin et al., 2011).

Řada prospektivních studií prokázala pozitivní korelaci mezi spotřebou ovoce a zeleniny bohatých na karotenoidy a sníženým rizikem vzniku některých druhů rakoviny (Block et al., 1992, Voorrips et al., 2000, Donaldson, 2004, Key, 2011). Nedávné studie případů a kontrol diety a rakoviny plic u nekuřáků potvrdily inverzní vztah mezi rizikem vzniku rakoviny plic a příjmem potravinových zdrojů bohatých na karotenoidy, jako je například α -karoten, lutein, lykopen, β -kryptoxanthin a β -karoten (Michaud et al., 2000, Brennan et al., 2000). Karotenoidy se rovněž ukázaly účinné v prevenci proti rakovině prostaty, prsu, kůže a endometria (Xiaoyang et al., 2011).

2.3.1 Karoteny

2.3.1.1 β -karoten

Jedním z nejvíce zkoumaných karotenoidů je β -karoten (Obr. 8), který rovněž patří mezi ty nejčastěji konzumované karotenoidy v naší stravě (Chinembiri et al., 2014).



Obr. 8: Chemická struktura β -karotenu

Nejdostupnějšími zdroji karotenoidů jsou mrkve, špenát, kapusta, pepř, dýně, sladké brambory (batáty) a cantaloupe (Chinembiri et al., 2014).

β -karoten byl ve studiích schopen způsobit apoptózu buněk melanomu *in vitro* a také inhiboval specifickou angiogenezi nádoru, čímž zabraňoval jeho růstu. Zpočátku byl β -karoten s velkou úctou považován za výborný chemoprotektant, zásluhou pozitivních výsledků *in vitro*, ale několik studií prováděných na lidech a molích modelech vykazovalo nejednoznačné a konfliktní výsledky, ve spojitosti s jeho protirakovinnými účinky. Prokázalo se, že dieta bohatá na karotenoidy (β -karoten zahrnující) může mít vliv na snížení rizika melanomu. Melanocyty i keratinocyty jsou schopny v sobě akumulovat β -karoten a poté ho,

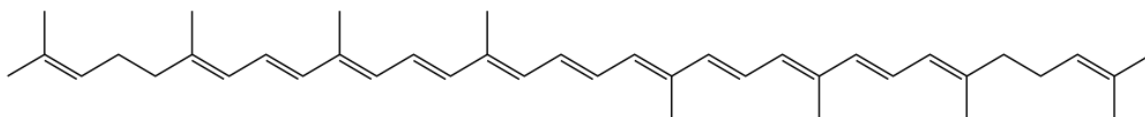
pokud je potřeba, přeměňovat na retinol (Chinembiri et al., 2014). V případové studii metastázující melanom vykazoval regresi, pokud pacient přešel na stravu bohatou na karotenoidy (β -karoten zahrnující). Nicméně v tomto případě se nemuselo jednat přímo o účinky β -karotenu (Chinembiri et al., 2014).

Lidské intervenční studie poukazují na β -karoten jako na důležitý faktor v prevenci rakoviny úst, hltanu a hrtanu (Mayne et Goodwin, 1993). Ve vztahu k rakovině plic byla pozorována snížená morbidita u dospělých nekuřáků užívajících β -karoten (Le Marchand et al., 1993, Mayne et al., 1994). V rozporu s tímto zjištěním, výsledky získané z Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC), zahrnující muže těžké kuřáky, ukázaly významně vyšší výskyt rakoviny plic a celkovou úmrtnost u jedinců užívajících vitamin E a β -karoten ve srovnání s jedinci užívajícími placebo. Tyto výsledky byly potvrzeny studií provedenou Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), stejně jako některými dalšími, v nichž suplementace kombinací β -karotenu a vitaminu A byla testována u mužů a žen s vysokým rizikem vzniku rakoviny plic (lidé pracující s azbestem a kuřáci) a u subjektů, které konzumovaly větší množství alkoholu (Albanes et al., 1996, Omenn et al., 1996, Goodman et al., 2004). Přesto se v průběhu posledních podrobných analýz výsledků ukazuje, že nečekané "kancerogenní" (prooxidační) účinky suplementace karotenoidů mohou být vysvětleny jejich silným narušením nezdravým životním stylem jednotlivců (Góralczyk, 2009). Quillin (2005) uvádí, že přední vědci v oblasti výživy a rakoviny zveřejnili zprávy o tom, že antioxidanty (jako β -karoten) se mohou stát prooxidanty ve špatném biochemickém prostředí, jako je prostředí plné volných radikálů z vysokého užívání tabáku, avšak nikde v přírodě nenalezneme potravinu, která by obsahovala pouze β -karoten či vitamin A, ale je to synergie mnoha karotenoidů (obsažených v ovoci a zelenině), které nás, jak prokázaly mnohé studie, před rakovinou chrání (Quillin, 2005).

Není v podstatě žádná toxická dávka β -karotenu, projevuje se maximálně menší pigmentace kůže (Quillin, 2005). Avšak suplementace β -karotenem u mužů po dobu 12 let neprokázala žádný vliv (pozitivní či negativní) na výskyt zhoubných novotvarů, melanom zahrnující. Taková zjištění činí velmi obtížné zjistit, je-li vůbec β -karoten prospěšný *in vivo* (Chinembiri et al., 2014).

2.3.1.2 Lykopen

Lykopen je jeden z nejběžněji se vyskytujících acyklických karotenoidů a jedná se o pigment vyskytující se v červené a oranžové dužině plodů (Chinembiri et al., 2014).



Obr. 9: Chemická struktura lykopenu

Lykopen se jeví jako jeden z nejsilnějších antioxidantů, prokazující dvakrát účinnější ochrannou kapacitu β -karotenu (Quillin, 2005). Ve větším množství ho nalezneme v červeném melounu, papáje, rajčatech, guavě, grapefruitech, meruňkách a broskvích (Chinembiri et al., 2014). Jelikož všechny výrobky z rajčat obsahují vysoké koncentrace lykopenu, a jsou zároveň nejdůležitějším zdrojem tohoto karotenoidu pro člověka, představují více než 85 % všech zdrojů lykopenu z potravy (Mangels et al., 1993). Nicméně koncentrace lykopenu v čerstvém ovoci vykazují velkou variabilitu, v závislosti na podmínkách prostředí, geografickém umístění, klimatických podmínkách, druhu a zralosti. Průměrný obsah je asi 5-10 mg lykopenu na 100 g rajčat (Shi et Le Maguer, 2000, Hart et al., 1995). U tmavě červených odrůd rajčat bylo zjištěno až 15 mg lykopenu ve 100g, zatímco žluté druhy jsou na lykopen chudší, s obsahem pouze asi 0,5 mg na 100 g (Hart et al., 1995).

Zpracovávané, a tedy méně hydratované rajčatové produkty, jsou bohatší na lykopen než celá, syrová rajčata. Tonucci et al. (1995) zkoumali obsah lykopenu u různých potravin z rajčat (celá rajčata, kečup, omáčka na špagety, rajčatová pasta, rajčatové pyré, rajčatová omáčka) a našli velké rozdíly mezi syrovými rajčaty a zpracovanými produkty (Tab. 1).

Tab. 1: Obsah lykopenu v produktech z rajčat

Zdroj	Obsah lykopenu (mg/100 g) \pm SD
čerstvá rajčata	9.27 \pm 1.02
kečup	17.23 \pm 2.18
omáčka na špagety	15.99 \pm 0.90
rajčatová pasta	55.45 \pm 4.33
rajčatové pyré	16.67
rajčatová omáčka	17.98 \pm 1.47

Lykopen má acyklickou strukturu s otevřeným řetězcem skládajícím se z 13 dvojitých vazeb (Obr. 9). Dvě z nich jsou nekonjugované, zatímco jedenáct je konjugovaných, čímž tvoří chromator. Má zřetelný lipofilní charakter, což ho činí téměř nerozpustným v ethanolu, methanolu a vodě (Shi et Le Maguer, 2000). Vzhledem ke své acyklické struktuře

a nepřítomnosti β -iononového kruhu, nejeví lykopen aktivitu provitaminu A (van Breemen et Pajkovic, 2008), což je důvod jeho lišící se biochemie (ve srovnání s α - a β -karotenem).

Antioxidační účinky

Vzhledem ke své polyenové struktuře, poskytující systém bohatý na elektrony, je lykopen způsobilý cíl pro elektrofilní činidla. Vykazuje tedy výraznou reaktivitu vůči kyslíku a volným radikálům (Krinsky, 1998). Lykopen je známý tím, že je z karotenoidů nejučinnější látka na zhášení kyslíkových radikálů a rovněž zasahuje do reakcí iniciovaných volnými radikály, jako jsou hydroxylové nebo peroxidové radikály (Krinsky, 1998, Di Mascio et al., 1989). Má vynikající antioxidační vlastnosti, které jsou s největší pravděpodobností základem pro jeho preventivní roli vůči rakovině a dalším chronickým onemocněním (Holzapfel et al., 2013).

Vedle jeho radikálových reakcí, bylo u lykopenu také prokázáno, že zvyšuje expresi tzv. prvků antioxidační odezvy (ARE). Buněčné enzymy, jako jsou glutathion-S-transferáza, superoxidodismutáza nebo chinon reduktáza, jsou aktivovány lykopenem, což je ve výsledku další způsob, kterým lykopen chrání buňky před vysoce reaktivními formami kyslíku (van Breemen et Pajkovic, 2008). Linnewiel et al. (2009) uvádějí, že hydrofilní oxidační produkty karotenoidů (spíše než intaktní lipofilní molekuly karotenoidů) jsou zodpovědné za stimulaci ARE systému a byly detekovány *in vitro* u LNCaP a MCF-7 buněk (Linnewiel et al., 2009). Oxidované lykopenové deriváty, vzniklé v důsledku nestability těchto molekul, jsou přítomny v rajčatech, stejně jako v lidském séru a tkáních. Nicméně, bylo zjištěno, že tyto oxidační produkty jsou (ve srovnání s mateřskou sloučeninou) přítomny v různých lidských tkáních pouze v poměrně malém množství. Popsaná oxidace je s největší pravděpodobností přirozená metabolická reakce v rajčatech, nebo může proběhnout v průběhu tepelné úpravy potravin bohatých na rajčata (Khachik et al., 2002). Nicméně přispění těchto derivátů lykopenu jako aktivních antioxidantů může být *in vivo* zanedbatelné, vzhledem k převaze intaktní molekuly lykopenu ve většině lidských tkání (Holzapfel et al., 2013).

Biologická dostupnost a metabolismus lykopenu

Absorpce lykopenu z potravinových zdrojů je u lidí v rozmezí 10-30 % (Stahl et Sies, 1992). Po požití je lykopen vyjmut z přijatých micel lipidů a začleněn do sliznice tenkého střeva. Micely jsou baleny do chylomikronů, které jsou pak přepravovány do jater pomocí lymfatického systému. Lipoproteiny přenášejí molekuly lykopenu do plazmy, odkud jsou distribuovány do jejich cílových orgánů (Parker, 1996). Maximální koncentrace byly nalezeny ve varlatech, prostatě, nadledvinkách a játrech (Rao et Agarwal, 1999).

Studie rovněž ukázaly, že absorpce ze zpracovaných produktů z rajčat je lepší, než ze syrových rajčat. Stahl et Sies (1992) zjistili, že se hladina sérového lykopenu u lidí zvýšila pouze po konzumaci zpracované šťávy, ale nikoli po podání nezpracované rajčatové šťávy. Gärtner et al. (1997) srovnávali rajčatový protlak s čerstvým rajčatovým salátem a byl pozorován dvojnásobný nárůst lykopenu v séru po konzumaci protlaku. Protože je vazba mezi lykopemem a makromolekulami v potravinové matrix poměrně silná, jeho biologická dostupnost z potravy je poměrně malá, ale může být zvýšena zpracováním potravin jako je vaření nebo sekání, čímž se oddělí komplexy mezi lykopemem a bílkovinami (Shi et Le Maguer, 2000, Agarwal et al., 2001). Potravinová matrice, ke které je lykopen pevně připojen, přispívá pravděpodobně k udržení stability *all-trans*-isomerů, čímž se zabrání izomeraci molekuly na *cis*-konformaci. Narušením membrány chromoplastů se snižuje integrita buněk, takže tepelné a mechanické zpracování může způsobit snadnější uvolnění lykopenu z jeho okolí matrice. Nenavázaná molekula je nyní přístupná pro isomeraci do *cis*-konformace, což zlepšuje biologickou dostupnost (Shi et Le Maguer, 2000, Agarwal et al., 2001). Vzhledem k jeho lipofilní povaze, přidání lipidů do potravin s obsahem lykopenu může rovněž zvýšit jeho biologickou dostupnost (Hussein et el-Tohamy, 1990).

Podrobnější informace o biologické dostupnosti a metabolismu lykopenu naleznete v práci Holzapfela et al. (2013).

Prevence poškození DNA

Antioxidační a prooxidační vlastnosti lykopenu se za podmínek kultivace mění v závislosti na čase a dávce. Prooxidační účinky lykopenu byly pozorovány v koncentracích, které jsou vyšší než fyziologické koncentrace pozorované *in vivo* (Hwang et Bowen, 2005). Nízké dávky (1-3 μM) lykopenu nebo β -karotenu chránily buňky buněčné linie HT29 karcinomu tlustého střeva před poškozením DNA indukovaným xanthinem/xanthinoxidázou. Nicméně při zvýšení koncentrace testovaných látek (4-10 μM) byl pozorován účinek opačný (Lowe et al., 1999). Prooxidační efekt byl při vyšších koncentracích lykopenu (> 5 μM) také pozorován u lidských LNCaP buněk rakoviny prostaty (Hwang et Bowen, 2005). V další studii prováděné na lidských LNCaP buňkách rakoviny prostaty byl lykopen schopen (po ošetření 0,2 μM) zabránit poškození DNA (Goo et al., 2007).

Vliv na proliferaci a buněčný růst

Testovalo se 15 různých karotenoidů s ohledem na potenciál inhibovat růst buněčných linií karcinomu prostaty, PC3, DU145 a LNCaP. Autoři zjistili, že životaschopnost buněk se po ošetření acyklickými karotenoidy (v koncentraci 20 $\mu\text{mol/L}$) značně snížila. Ošetření koncentrací 5 $\mu\text{mol/L}$ mělo za následek (zejména u lykopenu) výraznější snížení

životaschopnosti buněk (Kotake-Nara et al., 2001). V další studii se pro testování použily DU145 buňky a zjistilo se, že lykopen snížil rychlosti proliferace v koncentracích od 15 do 25 μM , ale při fyziologických koncentracích $< 2 \mu\text{M}$ se tak nestalo. Za účelem zjistit, zda se tento účinek projevil kvůli oxidačním produktům lykopenu, zkoumala studie antiproliferační účinky apo-12-lykopenalu a apo-8-lykopenalu (koncentrace 1–25 μM) na DU145 buňkách a našla významné snížení proliferace pouze pro apo-12-lykopenal. Na základě tohoto zjištění se předpokládá biologická aktivita alespoň u jednoho z metabolitů lykopenu (Ford et al., 2011). Ošetření buněk LNCaP lykopemem v intervalu 24-96 hodin a v koncentracích až do 10 μM ukázalo antiproliferační účinky (Yang et al., 2012a). Další studie provedená touto skupinou testovala stejným způsobem androgen independentní buněčné linie DU145 a PC3 s podobným výsledkem (Yang et al., 2012b).

Účinky na buněčný cyklus

Extrakt z rajčatového protlaku indukoval zástavu jak v G0/G1 fázi tak v G2/M fázi buněčného cyklu LNCaP buněk (zjištěno pomocí průtokové cytometrie). První účinky byly zjištěny po 24 hodinách po ošetření 0,5 μM extraktu a zvyšovaly se s vyššími koncentracemi a delší časovou periodou. Tyto výsledky ukázaly inhibiční účinek extraktu z rajského protlaku na proliferaci nádorových buněk při fyziologických koncentracích, nicméně autoři neanalyzovali, jaké složky extraktu byly odpovědné za tento účinek (Hwang et Bowen, 2005). Další studie zkoumala vliv lykopenu a jednoho z jeho metabolitů (apo-12-lykopenalu) na buněčný cyklus DU145 buněk. Autoři zjistili pozměněný distribuční vzor v buněčném cyklu při koncentracích 1-25 μM , s akumulací buněk v G1 a G2/M-fázi a snížení počtu buněk v S-fázi. Po ošetření lykopemem odhalili Palozza et al. (2010) u LNCaP buněk sníženou vazebnou schopnost NF- κB , který řídí růst buněk ovlivněním proteinů souvisejících s buněčným cyklem a různých apoptózu zprostředkovávajících proteinů, jako je cyklin D1, p21, p27, p53, Bax nebo Bcl-2. 24 hodinová expozice lykopenu měla za následek na dávce závislé snížení proteinů souvisejících s G0/G1 fází, cyklinu D1, a zvýšení inhibitorů cyklin-kinázy, p53, p21 a p27. Měření rozložení buněčného cyklu LNCaP buněk ukazuje jasný nárůst počtu buněk v G0/G1 fázi a odpovídající snížení počtu buněk v S-fázi (Palozza et al., 2010).

Potenciál indukovat apoptózu

Lykopen byl zkoumán pro svou schopnost indukovat apoptózu v několika studiích *in vitro*. Hwang et Bowen (2005) zjistili apoptózu u LNCaP buněčné linie hormon-senzitivní rakoviny prostaty po 24 a 48 hodinách po ošetření extraktem z rajčatového protlaku. Apoptóza byla detekována převážně v pozdních stádiích a většina z ošetřených buněk reagovala 24 hodin po expozici extraktem z rajčatové pasty. Důležité je, že se významně

zvýšila apoptóza po ošetření fyziologicky relevantními koncentracemi 1 μM . Hantz et al. (2005) používali čistý lykopen místo rajčatového extraktu a studovali jeho vliv na apoptózu. Změny ve funkci mitochondrií jsou typickým krokem na počátku apoptózy. Tyto změny zahrnují zvýšenou propustnost mitochondriální membrány na proteiny, jako je cytochrom c, a narušení transmembránového potenciálu (Lim et al. 2002). Po vystavení LNCaP buněk fyziologicky relevantním koncentracím (0,3, 1,0 a 3,0 μM) lykopenu byl pozorován na dávce závislý proapoptotický účinek. Funkce mitochondrií byla snížena ve všech testovaných koncentracích a byl detekován významný pokles mitochondriálního transmembránového potenciálu při koncentracích 1 a 3 μM lykopenu. Kromě toho autoři pozorovali nárůst cytochromu c u frakcí buněk ošetřených lykopem, což je dalším důkazem apoptózy (Hantz et al., 2005). Bylo rovněž zjištěno významné zvýšení apoptózy u LNCaP buněk po působení 0,08 μM lykopenu, dosažením rovnovážného stavu při 0,4 μM . Nicméně koncentrací lykopenu do 0,8 μM se nepodařilo vyvolat apoptózu u PC3 nádorových buněk prostaty. Na rozdíl od buněk LNCaP, PC3 buňky nejsou hormon-senzitivní. V další studii se snažili zjistit, zda signalizace androgenního receptoru může být zapojena do apoptózy vyvolávajících procesů. Bylo zjištěno, že lykopen nemá žádný vliv na signalizaci těchto receptorů a že různé výsledky studií na apoptózu mohou být tedy nezávislé na androgenní signalizaci (Holzapfel et al., 2013). Teodoro et al. (2012) prokázali zvýšení apoptózy u DU145 buněk karcinomu prostaty po inkubaci s 3 μM lykopem po dobu 96 hodin. Tato dávka se blíží těm, které byly nalezeny u lidí (Teodoro et al., 2012).

Další účinky lykopenu na buňky rakoviny prostaty

Lykopen má pravděpodobně také vliv na invazi a migraci buněk rakoviny prostaty snížením exprese integrinů, které se podílejí na signalizačních procesech týkajících se adheze a invaze (Bureyko et al., 2009). Kromě toho bylo prokázáno, že lykopen inhibuje signalizaci insulinu podobného růstového faktoru-I (IGF-I), a proto narušuje jednu dráhu ve vývoji rakoviny prostaty. Signalizace IGF-I a IGF-II prostřednictvím svého receptoru IGF-IR umožňuje přežití a proliferaci rakovinných buněk. IGF-I signály mohou hrát významnou roli v rozvoji androgen-independentního typu rakoviny prostaty (Wertz, 2009). Po expozici LNCaP buněk lykopem se snížila exprese IGF-IR a zvýšila exprese vazebného proteinu insulinu podobného růstového faktoru 2 (IGFBP 2). IGFBP 2 je vazebný protein pro IGF-I, u kterého bylo prokázáno, že je vysoce exprimován v LNCaP buňkách (Ivanov et al., 2007). Další studie provedená Tangem et al. (2011) ukázala, že lykopen indukuje zřetelnější inhibiční účinek na růst DU145 buněk rakoviny prostaty, které vykazují větší profil exprese IGF-IR, než buňky LNCaP, 22Rv1 nebo PC3, které mají méně výrazné hladiny IGF-IR.

Ačkoli byla zjištěna více než čtyřikrát vyšší akumulace lykopenu u LNCaP buněk než u buněk DU145, inhibiční účinek na růst byl sedmkrát méně zřetelný. Hladiny IGF-IR mohou hrát důležitou roli v lykopenenem zprostředkované inhibici růstu nádorových buněk a jsou ještě významnější, než samotné koncentrace lykopenu (Tang et al., 2011).

Modely *in vivo*

Výsledky dosud publikovaných studií na zvířatech jsou z velké části nekonzistentní. Je to především v důsledku heterogenity formulací lykopenu a užívaných zvířecích modelů. Formulace lykopenu se liší od syntetického lykopenu do vyčištěného lykopenu přírodního původu a nečištěného rajčatového prášku či směsi různých dalších látek. Je třeba zvážit důležité faktory, jako jsou například lékové formy, biologická dostupnost aktivní složky a načasování léčby. Nicméně preklinická data silně naznačují protinádorové působení lykopenu a jeho různých formulací, a to buď samostatně či v kombinaci s jinými látkami (Holzapfel et al., 2013). Přehled *in vivo* studií publikovaných o lykopenu a jeho vlivu na rakovinu prostaty do roku 2013 naleznete v práci Holzapfela et al. (2013).

Lykopen pro prevenci a léčbu rakoviny prostaty: Klinická evidence

Lykopen se svou bohatou dostupností, nízkými náklady a bez vedlejších účinků, by byl vhodný protirakovinný lék, ale stále zde není jasný klinický důkaz, zda ho využít či nevyužít pro prevenci nebo léčbu rakoviny prostaty (Rackley et al., 2006). V literatuře existuje velké množství epidemiologických studií (Etminan et al., 2004, Kirsh et al., 2006, Krista et al., 2011, Peters et al., 2007) analyzujících vliv produktů z rajčat na rakovinu prostaty, ale výzkum, který by zkoumal specificky suplementaci lykopenenem je omezený. I když je značný zájem o lykopen jako terapeutické činidlo, jen málo vysoce kvalitních studií analyzovalo jeho účinek na rakovinu prostaty (Holzapfel et al., 2013).

Prevence rakoviny prostaty

Cochranův přehled publikovali Ilić et al. (2011). Zkoumali schopnost lykopenu zabránit vzniku rakoviny prostaty a identifikovali pouze tři randomizované kontrolované studie s celkovým počtem 154 účastníků s prostatickou intraepiteliální neoplazií nebo benigní hyperplazií prostaty s použitím lykopenu jako intervencí. Pouze u jedné z těchto tří studií se vyskytovala rakovina prostaty. I když byl zjištěn pokles výskytu rakoviny prostaty u intervenční skupiny (na rozdíl od kontrolní skupiny), byl statisticky nevýznamný (Mohanty et al., 2005).

Léčba rakoviny prostaty

Ilić et Misso (2012) publikovali systematický přehled, ve kterém identifikovali pouze čtyři randomizované kontrolované klinické studie, které testovaly lykopen jako terapeutické

činidlo na rakovinu prostaty (Ansari et Gupta, 2003, Grainger et al., 2008, Kucuk et al., 2001, Vaishampayan et al., 2007).

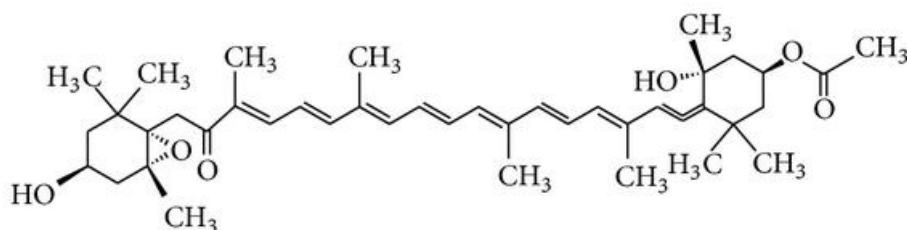
Lykopen ve vztahu k dalším typům rakoviny

Chinembiri et al. (2014) se své práci uvádí, že při průměrné hladině lykopenu v krvi 30.9–40.8 $\mu\text{g/dL}$ se neprokázal žádný vliv na výskyt melanomu. Riziko výskytu melanomu u jedinců s vysokou hladinou lykopenu v séru se výrazně nelišilo od jedinců se středními či malými hladinami. Tato zjištění jen dále potvrdila fakt, že protirakovinné účinky některých sloučenin jsou selektivní pro určité typy rakoviny, protože právě lykopen ve studiích prokazuje protirakovinné účinky na modelech karcinogeneze plic, tlustého střeva, jater a mléčné žlázy (Chinembiri et al., 2014).

2.3.2 Xanthofyly

2.3.2.1 Fukoxanthin

Fukoxanthin je hnědý nebo oranžový mořský karotenoid (Obr. 10), jehož hlavními zdroji jsou jedlé hnědé řasy, chaluhy a zástupci kmene *Heterokontophyta*. Dobrými zdroji jsou *Undari pinnatifida*, *Hijika fusiformis*, *Laminaria japonica*, *Sargassum fulvellum* a *Fucus evanescens* (Chinembiri et al., 2014).

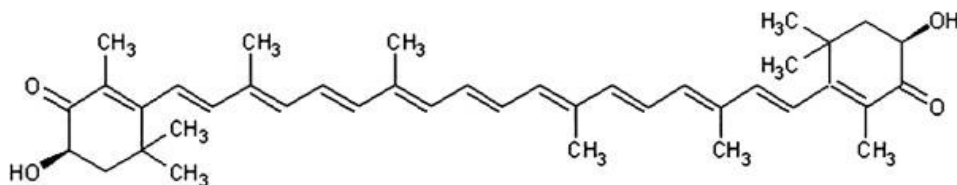


Obr. 10: Chemická struktura fukoxanthinu

Fukoxanthin ve studiích působil proti rakovině vícero mechanismy - snižoval výskyt nádorů, působil antiproliferativně, zastavoval buněčný cyklus, indukoval apoptózu a inhiboval tvorbu metastáz (Chinembiri et al., 2014).

2.3.2.2 Astaxanthin

Astaxanthin je červený karotenoid (Obr. 11), nacházející se v rostlinách, řasách a organismech, které ho konzumují - lososech, červených rybách, krevetách a krabech, u kterých způsobuje růžové či oranžové zbarvení jejich masa (Xiaoyang et al., 2011).



Obr. 11: Chemická struktura astaxanthinu

Své protirakovinné účinky prokázal u myších modelů rakoviny plic a jater. V HepG2 lidské buněčné linii rakoviny jater astaxanthin výrazně inhiboval (v závislosti na dávce) proliferaci buněk rakoviny jater. Analýza průtokové cytometrie ukázala, že astaxanthin omezil progresi buněčného cyklu v G1 fázi a vyvolal apoptózu. Ukázal se jako slibný prostředek pro použití při chemoprevenci a nebo jako terapeutická látka v boji s rakovinou (Xiaoyang et al., 2011).

2.4 Sirné sloučeniny

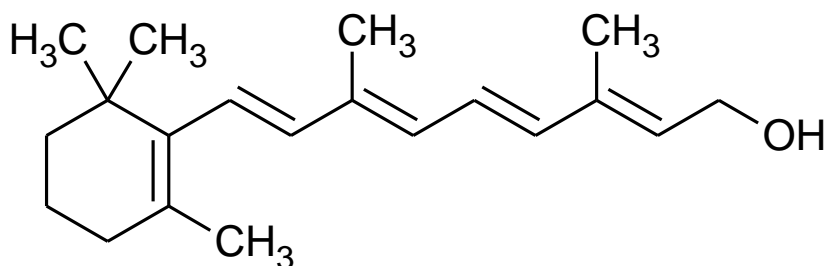
Sirné sloučeniny dále dělíme na sulfidy a glukosinoláty. Podrobně se těmito látkami a zejména allicinem, který patří mezi sulfidy, zabývám v kapitole 3. 6. 3. Česnek.

2.5 Vitaminy a minerály

Vitaminy jsou skupina esenciálních látek, které si tělo nedokáže samo vytvořit, a proto musí být přijímán potravou či suplementy. Jejich důležitost spočívá v mnoha rolích, které ve fyziologických procesech mají (Chinembiri et al., 2014, Quillin, 2005). Vzhledem k obsáhlosti vztahu vitaminů a minerálů k rakovině, které by přesahovalo rámec této práce, zmiňuji pouze vitaminy nejčastěji s prevencí/léčbou rakoviny spojované (A, C, E, D).

Quillin (2005) ve své knize pojednává o jednotlivých vitamínech a minerálech ve vztahu k rakovině, jejich funkci a biologicky dostupných formách. Zdůrazňuje, že nedostatek vitaminů či minerálů může zvyšovat riziko vzniku některých typů rakovin a zároveň apeluje na další faktory ve výživě, které hrají v prevenci a léčbě klíčovou roli.

2.5.1 Vitamin A (Retinol)



Obr. 12: Chemická struktura retinolu

Retinoidy jsou známé tím, že hrají klíčovou roli v procesech diferenciaci a proliferaci buněk, protože mají antiproliferativní a prodiferenční účinky. Hlavními zdroji retinolu jsou vejce, mléko, sýr, maso a játra (Chinembiri et al., 2014).

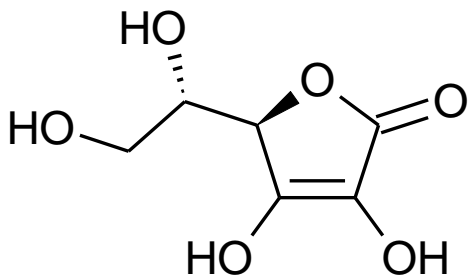
Epidemiologické studie prokázaly preventivní účinek příjmu vitamínu A (Obr. 12) v boji proti rakovině močového měchýře. Nicméně tato zjištění jsou nekonzistentní. Z tohoto důvodu se Tang et al. (2014) rozhodli provést metaanalýzu kvantitativních účinků vitamínu A na rakovinu močového měchýře. Vyhodnotily dle různých kritérií 25 článků zabývajících se přijímaným vitamínem A nebo jeho obsahem v krvi. Zjištění této metaanalýzy ukazují, že vysoký příjem vitamínu A byl spojen s nižším rizikem rakoviny močového měchýře (Tang et al., 2014).

Navzdory uváděným antiproliferativním účinkům vitamínu A a jeho běžnému používání při rakovině, neexistuje komplexní syntéza jeho bezpečnosti a účinnosti u rakoviny plic. Fritz et al. (2011) provedli systematické review a metaanalýzu o vitamínu A a jeho metabolitech ve vztahu k rakovině plic, kde došli k závěru, že neexistuje dostatek dat k podpoření využívání vitamínu A při léčbě či prevenci rakoviny plic. Předběžné důkazy včetně preklinických a pozorovacích studií ukázaly slibné výsledky, pokud jde o patogenezi a riziko onemocnění rakovinou plic, avšak tyto účinky nebyly přenositelné do klinické praxe (Fritz et al., 2011). S respektem k vyozorované evidenci, je možné, že sérový retinol může být biomarker dalších účinných protirakovinných látek v potravě, nebo celkového "zdravého stravování". V tomto případě by se dalo očekávat, že intervence se samotným vitamínem A selže. Tato biomarkerová teorie je ještě aplikovatelnější na β -karoten, který koreluje ještě příměji s příjmem ovoce a zeleniny než sérový retinol. Zvýšený příjem ovoce a zeleniny se považuje za stravování celkově podporující zdraví a je bohaté na komplexní řadu chemopreventivních látek, jako jsou flavonoidy a isothiokyanáty (Ray, 2005, Meyskens et

Szabo, 2005). Biomarkerová hypotéza může částečně vysvětlit selhání vitamínu A jako intervenčního činidla (Fritz et al., 2011).

Na základě analýzy dat z 10 epidemiologických studií, které zahrnují více než 3300 případů melanomu, zjistili Zhang et al. (2014), že příjem retinolu, spíše než celkový příjem vitamínu A nebo β -karotenu, byl spojen se sníženým rizikem melanomu. Bylo zjištěno, že pacienti s nejvyšším příjmem retinolu měli 20% (95 % CI = 8–31 %) snížení rizika melanomu, ve srovnání těmi s nejnižším příjmem (Zhang et al., 2014). Zjištění ochranného účinku příjmu retinolu na riziko melanomu je podpořeno důkazy z experimentálních studií a studií na zvířatech. Retinol patří do třídy sloučenin zvaných retinoidy (van Berkel, 2009), u kterých bylo zjištěno, že zlepšují hojení kůže po poškození ultrafialovým zářením (Oikarinen et al., 1991), snižují výskyt ultrafialovým zářením indukovaných kožních nádorů u myši (Oikarinen et al., 1991) a inhibují růst myších a lidských melanomových buněk (Lotan et al., 1980, Lotan et al., 1978). U retinoidů se rovněž prokázalo, že jsou účinné při léčbě sluncem vyvolané kožní léze a snižují riziko vzniku druhého primárního tumoru u pacientů s předchozí rakovinou epitelu (Khuri et Lippman, 2000). Prospektivní epidemiologické důkazy naznačují možnou interakci mezi příjmem retinolu a anatomickou stránkou melanomu, kdy slunci vystavená místa ukazují silnější příznivý účinek než místa před sluncem chráněná, což naznačuje, že retinol může chránit proti melanomu opravováním sluncem indukovaného poškození kůže (Asgari et al., 2012). Chinembiri et al. (2014) uvádějí, že možným vysvětlením, proč některé studie ukazují neúčinnost retinolu v boji proti melanomu, by mohlo být, že některé receptory na retinovou kyselinu jsou u lidského melanomu utlumeny, takže retinol nemá možnost uplatnit své plné antiproliferativní účinky. Další diskuze vyvolávající zjištění ve vztahu k vitamínu A je, že retinyl palmitát, zásobní forma retinolu v kůži a forma užívaná do opalovacích krémů, má fotokarcinogenní účinky, což vyvolává otázky o jeho bezpečnosti při lokální aplikaci. Retinyl palmitát se používá již celá desetiletí a nebyl zjištěn vztah mezi ním a náchylností jedince k rozvoji rakoviny kůže, takže je považován za relativně bezpečný pro lokální aplikaci (Chinembiri et al., 2014).

2.5.2 Vitamin C (Askorbová kyselina)



Obr. 13: Chemická struktura askorbové kyseliny

Od objevu vitamínu C (Obr. 13; askorbová kyselina, AscH_2 ; askorbát, AscH^-) se počet jeho známých biologických funkcí neustále rozšiřuje (Svirbely et Szent-Györgyi, 1933, Buettner et al., 2006). Vzhledem ke snadné oxidaci askorbátu, pochopení role tohoto antiskorbutického vitamínu bylo velkou výzvou. Jako ve vodě rozpustné redukční činidlo a antioxidační donor, AscH^- může podstoupit dvě po sobě jdoucí jednoelektronové oxidace vedoucí k tvorbě radikálů askorbátu (Asc^{\bullet}) a dehydroaskorbové kyseliny (DHA). Askorbát lze regenerovat z askorbátového radikálu a DHA, a to buď enzymaticky nebo neenzymaticky. Askorbát snadno podléhá na pH závislé autooxidaci za produkce peroxid vodíku (Calcutt, 1951). V přítomnosti katalytických kovů je tato reakce urychlena (Bielski, 1982). Askorbát může mít rovněž prooxidační účinky (Du et al., 2012).

Hlavními zdroji vitamínu C jsou citrusy, brokolice, zelený pepř, rajčata, jahody a melouny (Chinembiri et al., 2014). Příjem askorbátu ze střevního traktu je velmi přísně kontrolován (Graumlich et al., 1997). Nicméně nedávná farmakokinetická data ukazují, že intravenózní podání askorbátu může obejít tuto přísnou kontrolu a následně výrazně zvýšit hladinu v plazmě (Padayatty et al., 2004). Vzhledem k tomu, že askorbát snadno oxiduje za vzniku H_2O_2 , farmakologický askorbát byl navržen jako prekurzor léčiva pro dodání H_2O_2 do nádorů (Chen et al., 2005, Chen et al., 2007, Chen et al., 2008, Du et al., 2010). Tyto nové poznatky přináší pohled na kontroverzní roli askorbátu v léčbě rakoviny. Du et al. (2012) podrobně pojednávají o chemii a biologii vitamínu C a shrnují dosavadní poznatky o jeho využití v léčbě rakoviny (Du et al., 2012).

Vitamin C je významný inhibitor rakoviny. V mnoha studiích podpořil efektivitu ozařování a radiace, zatímco chránil pacienta před možným poškozením zdravých tkání. Jedním z vysvětlení, proč vysoké dávky vitamínu C jsou přednostně toxické pro rakovinné buňky a ne zdravou tkáň, je fakt, že vitamin C vytváří velké množství peroxidu vodíku (H_2O_2)

– silný volný radikál, který je ve zdravých buňkách neutralizován katalázou. Rakovinné buňky katalázu nemají, takže je nemůže chránit (Quillin, 2005).

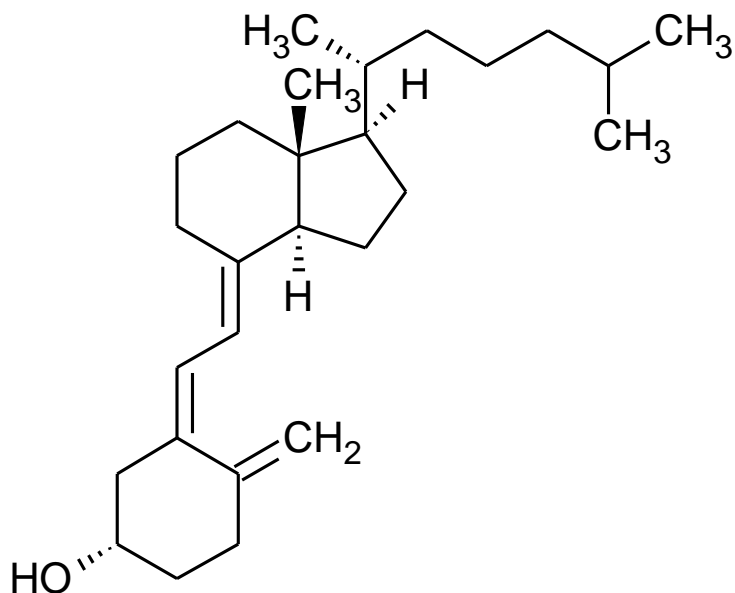
Kvůli zjištění, že je vitamin C velmi dobře absorbován nádorovými buňkami, se v minulosti rozšířil názor, že by pacienti s rakovinou neměli přijímat vitamin C, protože by to mohlo snížit účinnost ozařování a chemoterapie. Žádná studie toto tvrzení nepotvrzuje. Vitamin C je v tak velké míře absorbován nádorovými buňkami, protože jeho struktura je tak podobná glukóze, což je preferované palivo nádorových buněk (Quillin, 2005).

Vitamin C je extrémně bezpečný i při vysokých dávkách. V review ohledně bezpečnosti vitaminu C se ani u 10 000 mg v 8 různých dvojitě zaslepených studiích neprokázal jakýkoliv negativní dopad na jedince. Výjimečně (u některých citlivých jedinců) mohou již dávky 1000 mg denně způsobit gastrointestinální potíže (nejčastěji průjem). Obvinění, že velké dávky vitaminu C by způsobily štávelové ledvinové kameny nebo deficienci vitaminu B-12 nebyly nikdy u pacientů přijímajících vysoké dávky vitaminu C po dobu několika let pozorovány. Dávky až 100 000 mg byly prokázány jako neškodlivé, byť se při zvyšujícím se příjmu vitaminu C snižovalo jeho využití. Někteří experti tvrdí, že dávky 10-20 g představují vrchní hranici tolerance a využitelnosti vitaminu C (Quillin, 2005).

Epidemiologické studie, které zkoumaly možný vztah mezi příjmem vitaminu C a rizikem vzniku melanomu, neprokázaly žádné výhody užívání vitaminu C v prevenci melanomu. Studie účinnosti *in vitro* a *in vivo* však prokázaly jednoznačně pozitivní účinky. Vědci se v současné době domnívají, že vitamin C indukuje apoptózu a inhibuje buněčnou proliferaci a růst. Zjistilo se, že askorbová kyselina zastavuje buněčný cyklus v G1 fázi, regulací supresorových proteinů nádoru (Chinembiri et al., 2014).

Dalším pravděpodobným mechanismem protirakovinného působení vitaminu C je angiogeneze. Má se za to, že vitamin C potlačuje expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) v buňkách melanomu, čímž mu znemožňuje podporovat tvorbu nových kapilár, což může vést k regresi nádoru. Antiproliferační působení je zapříčiněno regulací receptoru na inzulin podobný růstový faktor typu 1 a regulací exprese COX-2 (Chinembiri et al., 2014).

2.5.3 Vitamin D



Obr. 14: Chemická struktura kalciferolu

Vitamin D (souhrnné označení pro steroidní hormonální prekurzory; Obr. 14) je vitamin rozpustný v tucích. Je tvořen ze 7-dehydrocholesterolu, který je v kůži v důsledku slunečního záření (UVB) převeden na previtamin D₃. Po dvou hydroxylacích, které proběhnou v ledvinách a játrech, se vitamin D₃ přeměňuje na svoji steroidní verzi (1,25-dihydroxycholecalciferol). Vitamin D existuje jako ergocalciferol (vitamin D₂, rostlinný prekurzor kalcitriolu), cholecalciferol (vitamin D₃, živočišný prekurzor kalcitriolu), calcidiol a kalcitriol. Celkový význam vitaminu D spočívá v jeho klíčových rolích v imunitním systému, vývoji kostí a proliferaci buněk. Dobrymi zdroji vitaminu D jsou losos, makrela, olej z tresčích jater, vaječné žloutky, houby a kvasnice (Chinembiri et al., 2014).

Vitamin D získává stále větší pozornost jako potenciální chemopreventivní látka proti rakovině plic, protože zvyšuje vrozenou imunitu v plicích a inhibuje některé signální dráhy rakoviny plic (Hansdottir et al., 2008, Hershberger et al., 1999, Nakagawa, 2005, Deeb et al., 2007). Epidemiologická zjištění naznačila vztah vitaminu D s prevencí rakoviny plic. Studie spojily vysoké sérové koncentrace 25-hydroxycholecalciferolu, standardního biomarkeru pro vyhodnocení stavu vitaminu D, se sníženým rizikem rakoviny plic u mužů a žen (Kilkkinen et al., 2008, Afzal et al., 2013). Kromě toho analýzy naznačují, že vitamin D je inverzně spojen s rizikem rakoviny plic u nekuřáků (Cheng et Neuhaus, 2012).

Vitamin A (retinol) hraje klíčovou roli ve vývoji plic a diferenciaci buněk a signalizaci dráhy vitaminu D (Poulain et al., 2009). Receptor vitaminu D (VDR) musí vytvořit heterodimerní komplex s receptorem retinoidu X (RXR), aby regulal genovou transkripci (Carlberg et al., 1993, Bettoun et al., 2003).

Cheng et al. (2014) a mnozí další nepozorovali žádnou spojitost vitaminu D s rakovinou plic mezi kuřáky (Cheng et Neuhouser, 2012, Cheng et al., 2013, Weinstein et al., 2011). Kouření cigaret je spojeno s nižším příjmem vitamínu D (Morabia et al., 2000, Subar et al., 1990) a koncentrací sérového 25-hydroxycholecalciferolu (Brot et al., 1999, Jorde et al., 2005). Kromě toho, kouřením vyprodukovaný karcinogen benzo[a]pyren zvyšuje aktivitu CYP24A1, který degraduje 1,25-dihydroxycholecalciferol, aktivní formu vitaminu D (Matsunawa et al., 2009). Proto mezi kuřáky nemusí vyšší příjem vitaminu D nebo stav vitaminu D nutně vést k většímu biologickému účinku. Naopak odvyknutí si kouřit je spojeno se zvýšením obojího - příjmu vitaminu D i stavu vitamin D na úroveň, která se podobá hodnotám těch, kteří nikdy nekouřili (Bolton-Smith et al., 1993, Need et al., 2002).

Na základě studie prováděné Chengem et al. (2014) a aktuálně dostupných údajů o vlivu vitaminu A na vitamin D v souvislosti s rakovinou plic nelze podat jasný závěr, ani zda se vliv může výrazně lišit mezi kuřáky a nekuřáky (Cheng et al., 2014).

Data z preklinických studií z 90 let naznačují, že sloučeniny vitaminu D mají protirakovinné účinky (Tanaka et al., 1982, Miyaura et al., 1981, Abe et al., 1981). Od doby těchto studií podstatné preklinické důkazy ze studií *in vitro* a zvířecích modelů naznačují, že biologicky aktivní metabolity nebo analogy vitaminu D mohou hrát klíčovou roli v etiologii a progresi rakoviny prostřednictvím antiproliferačních, proapoptotických, prodiferenciačních, a antiangiogenních mechanismů (Deeb et al., 2007, Krishnan et al., 2010, Trump et al., 2010). Řada klinických studií se pokusila posoudit účinnost vitaminu D, jeho metabolitů a analogů v prevenci a léčbě různých nádorových onemocnění, především rakoviny prsu, prostaty a rakoviny jater. Klinické studie využívaly vitamin D₃ a kalcitriol samostatně nebo v kombinaci s cytotoxickými látkami. Většina klinických studií zahrnujících vitamin D a jeho metabolity byla provedena u pacientů s rakovinou prostaty (Woloszynska-Read et al., 2011).

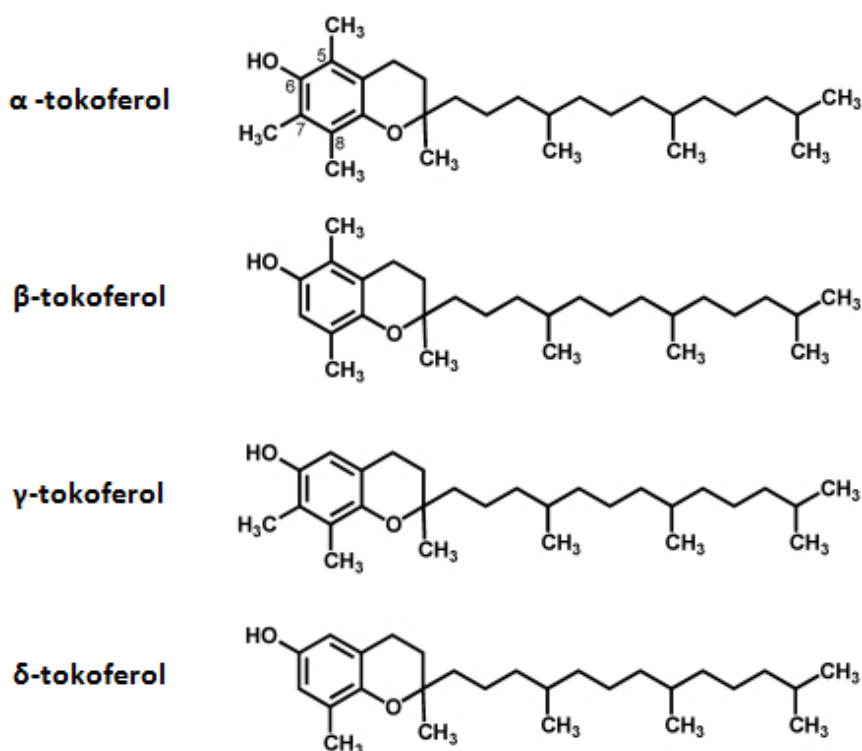
Chinembiri et al. (2014) ve své práci uvádí, že s postupujícím rozvojem rakoviny kůže došlo ke snížení exprese receptorů vitaminu D. To bylo indikátorem, že činnost vitaminu D (nebo jeho nepřítomnost) hrála nějakou roli v rozvoji rakoviny kůže. Protirakovinné působení vitaminu D zahrnuje snížení proliferace a zvýšení diferenciace keratinocytů, čímž se tedy vitamin D nepřímo účastnil procesu opravy poškozené DNA a regulace exprese onkogenních a nádory potlačujících dlouhých nekódujících RNA (lncRNAs) v keratinocytech. Se sníženou

expresí receptorů vitamínu D se tedy rovněž snížilo jeho protirakovinné působení (Chinembiri et al., 2014).

Paradoxně je výskyt rakoviny kůže spojován s genetickými poškozeními v důsledku nadměrného vystavení UVB záření, ale současně je prokázáno, že pravidelné a přiměřené vystavování slunečnímu záření má ochranné účinky proti vzniku rakoviny, protože má důležitou roli v tvorbě vitamínu D (Chinembiri et al., 2014).

2.5.4 Vitamin E (Tokoferoly)

Vitamin E je vitamin rozpustný v tucích. Hlavními zdroji vitamínu E jsou rostlinné oleje, ořechy, semena, vaječné žloutky, chřest, hlávkový salát a celozrnné obiloviny. Tokoferoly (α , β , δ a γ ; Obr. 15) jsou sloučeniny, které společně s tokotrienoly (α , β , δ a γ) tvoří skupinu látek souhrnně označovaných jako vitamin E. Tokotrienoly vykazují silnější protirakovinné působení. Největší zájem budí α -tokoferol, protože se jedná o nejhojněji se vyskytující a nejvíce aktivní formu vitamínu E (Chinembiri et al., 2014).



Obr. 15: Látky označované jako vitamin E a jejich chemická struktura

Některé epidemiologické studie naznačují ochranný účinek vitamínu E proti tvorbě rakoviny, avšak mnoho rozsáhlých intervenčních studií s užitím α -tokoferolu (zpravidla ve velkých dávkách) neprokázaly preventivní účinek proti rakovině. Studie s α -tokoferoly na zvířecích modelech rovněž neprokázaly robustní účinky v prevenci rakoviny. Jedno

z možných vysvětlení pro nedostatek prokazatelných ochranných účinků je fakt, že vysoké dávky α -tokoferolu snižují hladiny δ -tokoferolu v krvi a tkáních. Předpokládá se, že γ -tokoferol, díky svým silným protizánětlivým a dalším účinkům, může být efektivnější forma vitamínu E v prevenci rakoviny (Ju et al., 2010). Tento názor podporují studie Guana et al. (2012), kde δ - a γ -tokoferoly, ale ne α -tokoferol, potlačovali karcinogenezi tlustého střeva u azoxymethanem ošetřených krys F344 a Li et al. (2011), kde se δ -tokoferol ukázal aktivnější při inhibici vzniku nádorů plic *in vivo* než α - nebo γ -tokoferol a závěrem Smolarek et Suh (2011), kteří zkoumali chemopreventivní aktivitu vitamínu E u karcinomu prsu a zaměřili se na γ - a δ -tokoferol. Výsledky Ju et al. (2010) prokázaly, že směs bohatá na γ -tokoferol inhibuje v modelech na zvířatech tumorigenezi tlustého střeva, prostaty, mléčné žlázy a plic, což naznačuje, že tato směs může mít vysoký potenciál pro aplikaci v prevenci rakoviny u lidí (Ju et al., 2010).

Léčba myších melanomových buněk α -tokoferol sukcinitem vedla k inhibici buněčného růstu a proliferaci buněk. Vitamin E sukcinát v sezamovém oleji jako nositeli byl intraperitoneálně injektován do nahých myší, kterým byly implantovány nádory, a bylo zjištěno, že vitamin E významně inhiboval růst melanomových buněk *in vivo* vyvoláním apoptózy. Inhibice růstu melanomu a angiogeneze prostřednictvím sukcinátem vitamínu E regulovaného VEGF byla také pozorována u myší naočkovaných nádory (Chinembiri et al., 2014).

Řada studií byla provedena za účelem stanovení účinnosti vitamínu E jako foto a chemoprotektantu. Bylo zjištěno, že podání přípravku obsahujícího 10 % tokoferolu a 0,3 % tokotrienolů mělo u lidí za následek foto-protektivní účinek, pokud byl lokálně aplikován před vystavením UV záření (Chinembiri et al., 2014).

Quillin (2005) uvádí ve své knize příklady mnoha studií na lidech i zvířatech, kdy vitamin E zefektivnil účinnost užitých látek proti rakovině/ozařování za současné ochrany zdravých buněk.

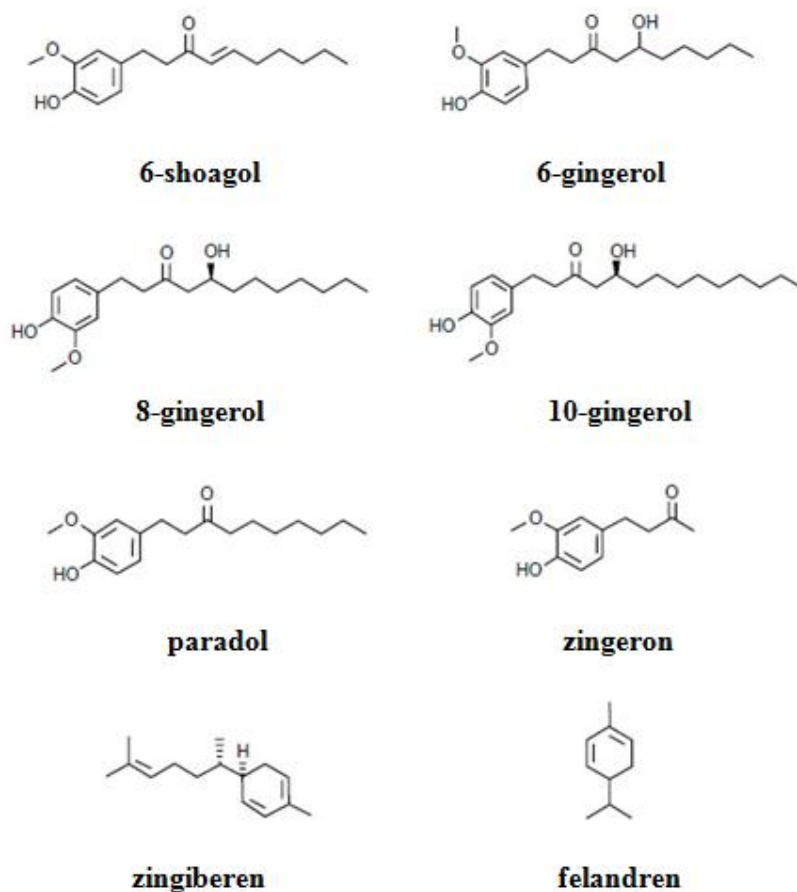
2.6 Koncentrované zdroje protirakovinných látek a jejich extrakty

2.6.1 Zázvorovník lékařský (*Zingiber Officinale*)

Zázvor (*Zingiber officinale*), člen rodiny *Zingiberaceae*, je populární koření používané na celém světě, zejména ve většině asijských zemí. Chemická analýza zázvoru ukázala, že obsahuje více než 400 různých sloučenin. Hlavními složkami v oddenku zázvoru jsou sacharidy (50-70 %), lipidy (3-8 %), terpeny a fenolické sloučeniny. Terpenové složky

zázvoru zahrnují zingiberen, β -bisabolen, α -farnesen, β -sesquiphellandren a α -kurkumen, zatímco mezi fenolické sloučeniny patří gingerol, paradol a shogaol (Obr. 16). Gingeroly (23-25 %) a shogaoly (18-25 %) se zde nacházejí ve větším množství než ostatní (Prasad et Tyagi, 2015).

Mezi aromatické složky patří zingiberen a bisabolen, zatímco štiplavé složky jsou známé jako gingeroly a shogaoly. Ostatní látky související s gingerolem nebo shogaolem (1-10 %), které se nacházejí v oddenku zázvoru, zahrnují: 6-paradol, 1-dehydrogingerdion, 6-gingerdion, 10-gingerdion, 4-gingerdiol, 6-gingerdiol, 8-gingerdiol, 10-gingerdiol a diarylheptanoidy (Obr. 16). Charakteristická vůně a chuť zázvoru vzniká v důsledku směsi těkavých olejů, jako jsou shogaoly a gingeroly (Prasad et Tyagi, 2015).



Obr. 16: Nejvýznamnější složky zázvoru a jejich chemická struktura

Zázvor byl používán jako koření, stejně jako lék, v Indii a Číně již od starověku. Zázvor působí přímo na gastrointestinální systém a snižuje nevolnost. Z tohoto důvodu se používá k prevenci nevolnosti v důsledku chemoterapie, pohybu (dopravní prostředky) a operací (Prasad et Tyagi, 2015).

Důkazy z *in vitro* studií na zvířatech a epidemiologických studií ukazují, že zázvor a jeho aktivní složky potlačují růst a indukují apoptózu u různých typů rakoviny, včetně rakoviny kůže, vaječníků, tlustého střeva, prsu, děložního čípku, úst, ledvin, prostaty, žaludku, slinivky, jater a mozku. Tyto vlastnosti zázvoru a jeho složek jsou pravděpodobně spojeny s jeho antioxidačními, protizánětlivými a antimutagenními účinky, jakož i dalšími biologickými aktivitami (Prasad et Tyagi, 2015).

Rakovina žaludku

Preklinické studie ukázaly, že zázvorový extrakt a jeho složky mají v případě rakoviny žaludku chemopreventivní a antineoplastické účinky. *In vitro* studie prokázaly, že 6-gingerol indukuje apoptózu buněk karcinomu žaludku aktivací kaspasy-3/7. Kromě 6-gingerolu, 6-shogaol rovněž snižuje životaschopnost buněk karcinomu žaludku tím, že poškozuje mikrotubuly (Ishiguro et al., 2007). Zázvorový extrakt také podporuje hojení vředů, protože působí jako antioxidant a zabraňuje poškození žaludeční sliznice. Když byl zázvorový extrakt podán myším Sprague-Dawley, které měly vředy indukované kyselinou octovou, významně se snížila oblast žaludečních vředů (Ko et Leung, 2010).

Zázvor je rovněž účinný při zmírnění vedlejších účinků konvenčních terapeutických činidel, včetně γ -záření, doxorubicinu a cisplatinu, regulováním P-glykoproteinu (Pereira et al., 2011). Zázvorový extrakt vykazuje chemosensitivizační účinky u některých neoplastických buněk *in vitro* a *in vivo* a působí jako antiemetikum při rakovinné chemoterapii (Sharma et al., 1998). Může být tedy užitečný pro zlepšení gastrointestinálních vedlejších účinků chemoterapie (Prasad et Tyagi, 2015). Kromě zázvoru, seskviterpen zerumbone získávaný ze subtropického zázvoru *Zingiber zerumbet* Smith má protirakovinné a protizánětlivé účinky. U buněčné linie rakoviny žaludku, zerumbone inhiboval proliferaci buněk, expresi VEGF a aktivaci NF- κ B (Tsuboi et al., 2014). Tudíž zerumbone působil jako antiangiogenní a protirakovinné léčivo při léčbě rakoviny žaludku (Prasad et Tyagi, 2015).

Rakovina slinivky břišní

Zázvor a jeho složky jsou také účinné proti rakovině slinivky břišní. Park et al. (2006) ukázali, že 6-gingerol inhibuje růst karcinomu pankreatu u HPAC a BxPC-3 buněk prostřednictvím zastavení buněčného cyklu v G1 fázi a nezávisle na stavu p53. Dále zjistili, že 6-gingerol snížil expresi jak cyklinu A tak cyklin-dependentních kináz (CDK), po které následovala blokáce vstupu do S fáze. Další studie ukázala, že 6-gingerol potlačuje invazi a metastázování rakovinných buněk pankreatu. Tyto účinky 6-gingerolu byly zprostředkovány inhibicí NF- κ B. 6-gingerol tak potlačuje invazivní aktivitu Panc-1 buněk (Kim et al., 2013).

Společně se studiiemi *in vitro* i studie na zvířatech ukázaly, že 6-shogaol potlačuje růst rakoviny slinivky břišní a zvyšuje účinek gemcitabinu v potlačování růstu nádorů. Antiproliferativní účinky a senzibilizace na gemcitabin byla 6-shogaolem zprostředkována potlačením NF- κ B, cyklooxygenázy-2 (COX-2), cyklinu D1, survivinu, CIAP-1, XIAP (X-vázaného inhibitoru proteinu apoptózy), Bcl-2 a MMP-9 (matrixové metaloproteinázy 9). Rovněž inhiboval růst nádoru v xenoimplantátním modelu rakoviny pankreatu. Tato inhibice růstu nádoru 6-shogaolem byla spojena s poklesem proliferačního indexu (Ki-67) a zvýšenou apoptózou (Zhou et al., 2014). Zázvorová složka 6-shogaol tedy vykazuje protirakovinné účinky jak *in vitro*, tak *in vivo* (Prasad et Tyagi, 2015).

Složka asijského zázvoru, zerumbone, rovněž inhibuje růst a proliferaci rakoviny slinivky břišní prostřednictvím různých mechanismů. Bylo zjištěno, že zerumbone způsobuje apoptózu u PANC-1 buněk. Indukce apoptózy byla spojena se zvýšením exprese p53 a p21 proteinů, jakož i produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) u PANC-1 buněk ošetřených zerumbonem (Zhang et al., 2012). Tento výsledek naznačuje, že zerumbone indukoval apoptózu PANC-1 buněk signalizační dráhou p53 (Prasad et Tyagi, 2015). Sung et al. (2008) prokázali, že inhibuje invazi pankreatických nádorových buněk regulací (sníženou expresí) chemokinového receptoru CXCR4. Rovněž se ukázalo, že zerumbonem vyvolaná snížená exprese CXCR4 byla způsobena regulací transkripce a inhibicí aktivace NF- κ B (Sung et al., 2008). Na podporu této studie, Shamoto et al. (2014) nedávno prokázali, že zerumbone blokuje angiogenezi pankreatických nádorových buněk prostřednictvím inhibice NF- κ B a na NF- κ B-závislých proangiogenních genových produktů.

Rakovina jater

Studie *in vitro* ukazují, že látky obsažené v zázvoru jsou účinné i proti rakovině jater. 6-shogaol indukoval apoptotickou buněčnou smrt v Mahlamvu buňkách hepatomu. Bylo prokázáno, že vyčerpání glutathionu (GSH) je hlavním faktorem přispívajícím k 6-shogaolem indukované apoptóze buněk Mahlamvu (Chen et al., 2007). V nedávné studii Jeena et al. (2013) se zjistilo, že orální podávání zázvorového oleje po dobu jednoho měsíce zvyšovalo antioxidantní enzymy SOD, GSH a glutathionreduktázu v krvi myši a glutathion-S-transferázy, glutathion peroxidázy a SOD enzymy v játrech myši. Zázvorový olej rovněž výrazně snižoval akutní zánět při chronickém zánětu indukovaném karagenanem, dextranem a formaldehydem (Jeena et al., 2013), čímž ukázal svou roli v prevenci rakoviny jater (Prasad et Tyagi, 2015).

Kromě glutathionu, ROS byly rovněž zapojeny do extraktem ze zázvoru indukované apoptózy buněk hepatomu HepG2. Extrakt zázvoru v dávce 250 μ g/mL výrazně měnil morfolonii buněk, došlo ke smrštění buněk a kondenzaci chromozómů v HepG2 buňkách

(Vijaya et al., 2007). Další studie ukázala, že 6-gingerol indukoval apoptózu u lidských HepG2 buněk (Yang et al., 2012). Bylo rovněž zjištěno, že chránil před peroxidací lipidů v homogenátu/mitochondriích játerních tkání. Tento ochranný mechanismus může mít spojitost se schopností zázvorového extraktu pohlcovat volné radikály (Ajith, 2010). Zázvor potlačoval (ve zvířecím modelu) indukovanou játerní karcinogenezi, neboť zabraňoval tvorbě volných radikálů a snižoval peroxidaci lipidů. Zabraňoval tak krysí hepatokarcinogenezi (Yusof et al., 2009).

Hlavní složky zázvoru (6-shogaol a 6-gingerol) vykazují antiinvazivní účinky proti buňkám hepatomu. Obě sloučeniny inhibují migrační a invazivní schopnosti u PMA-ošetřených HepG2 a PMA-neošetřených Hep3B buněk. Dále bylo zjištěno, že inhibice migrace a invaze byla zprostředkována sníženou aktivitou MMP-9 a zvýšenou expresí TIMP-1 (Weng et al., 2010). Weng et al. (2012) dále podpořili zjištění, že 6-shogaol a 6-gingerol účinně inhiboval invazi a metastázování hepatocelulárního karcinomu (Weng et al., 2012). Habib et al. (2008) na zvířecích modelech ukázali, že zázvorový extrakt inhibuje játerní karcinogenezi u Wistar krys pomocí regulace zvýšených TNF- κ B a TNF- α . Zázvor tudíž může působit jako protirakovinná a protizánětlivá látka, která by mohla být užitečná při prevenci a léčbě rakoviny jater (Habib et al., 2008).

6-shogaol indukuje apoptózu u lidských buněk hepatocelulárního karcinomu prostřednictvím aktivace kaspázy a signalizace stresu ER. U myšího xenoimplantátového modelu SMMC-7721, 6-shogaol inhiboval nádorový růst aktivací kaspázy-3 a inaktivací eIF2 α (Hu et al., 2012). Zjistilo se, že složky zázvorového extraktu modulují cytochrom P450. Inhibice CYP enzymů zázvorovým extraktem nebyla způsobena pouze gingeroly (Mukkavilli et al., 2014) a autoři tedy zdůrazňují, že je důležité konzumovat celá jídla a ne pouze aktivní složky (Prasad et Tyagi, 2015).

Zerumbone vykazuje protirakovinný účinek u krysích jater. Bylo zjištěno, že tento antihepatokarcinogenní účinek zerumbonu je spojen se zvýšením Bax a snížením exprese Bcl-2 proteinů (Taha et al., 2010). Zerumbone má tedy velký potenciál pro léčbu rakoviny jater (Prasad et Tyagi, 2015).

Kolorektální karcinom

Protirakovinné účinky zázvoru proti kolorektálnímu karcinomu jsou dobře zdokumentovány. Početné studie *in vitro* ukázaly, že zázvor a jeho aktivní složky inhibují růst a proliferaci buněk rakoviny tlustého střeva (Prasad et Tyagi, 2015). 6-gingerol inhiboval růst HCT116 buněk rakoviny tlustého střeva (Jeong et al., 2009). Je velké množství mechanismů, které se podílejí na 6-gingerolem indukované inhibici buněčného růstu a apoptózy v lidských

kolorektálních rakovinných buňkách. Patří mezi ně degradace a snížení exprese některých proteinů (Lee et al., 2008).

Celý zázvorový extrakt rovněž zabraňuje vzniku primární fáze rakoviny tlustého střeva u myši ošetřených karcinogenem 1,2-dimethylhydrazinem - DMH (Manju et al., 2006). Suplementace zázvorem tedy výrazně snižuje riziko rakoviny tlustého střeva v důsledku svých hypolipidemických a antioxidačních účinků. Zázvorový extrakt nejen inhibuje karcinogenezi kolorektálních rakovinných buněk, ale také zvyšuje protirakovinné účinky chemoterapeutického léčiva 5-fluorouracilu. Bylo také prokázáno, že zázvorový extrakt synergicky zvyšuje apoptotickou účinnost Gelam medu (Hakim et al., 2014). Stejně jako *in vitro*, 6-gingerol účinně potlačoval růst nádorů u holých myši (Jeong et al., 2009).

Cystein-konjugované shogaoly způsobovaly smrt nádorových buněk tlustého střeva prostřednictvím aktivace mitochondriální apoptotické dráhy (Fu et al., 2014). Hexahydrokurkumin (extrahovaný ze zázvoru) je cytotoxický pro kolorektální nádorové buňky. Bylo pozorováno, že léčba karcinomu tlustého střeva hexahydrokurkuminem (100 μM) vedla u SW480 buněk k apoptóze (Chen et al., 2011), což naznačuje jeho potenciál jako protirakovinné látky. Kromě zázvorového oddenku, rovněž vystavení extraktu ze zázvorových listů způsobovalo sníženou životaschopnost buněk a indukovanou apoptózu u lidských kolorektálních karcinomů buněk HCT116, SW480 a LoVo (Park et al., 2014). Další sloučenina - zerumbon, seskviterpen z jedlého zázvoru *Zingiber zerumbet* Smith, zvyšoval radiosenzitivitu rakovinných buněk tlustého střeva. Zvýšil zářením indukované poškození DNA a inhiboval nukleární expresi reparačních proteinů DNA (Deorukhkar et al., 2015).

Rakovina žlučvodů (cholangiokarcinom)

In vitro studie ukázaly, že zázvor má slibné protirakovinné účinky proti cholangiokarcinomu. Surový lihový extrakt zázvoru indukuje cytotoxické a antioxidační účinky u buněk cholangiokarcinomu. Za použití buněčná linie cholangiokarcinomu (KMC-1), Thatte et al. (2000) uvádějí, že zázvor je schopný indukovat programovou buněčnou smrt. Intrastrická léčba zázvorem zvyšuje u zvířat dobu přežití a přeživší počet zvířat nesoucích karcinogenem vyvolané nádory (Plengsuriyakarn et al., 2012). U xenoinplantátního modelu cholangiokarcinomového nádoru u holých myši zázvorový extrakt inhiboval růst nádoru a vykazoval antikarcinogenní vlastnosti (Plengsuriyakarn et al., 2012). Zázvor tudíž může být považován za jednu z nadějných chemoterapeutických látek pro léčení cholangiokarcinomu (Prasad et Tyagi, 2015).

Klinické studie užití zázvoru proti gastrointestinálním rakovinám

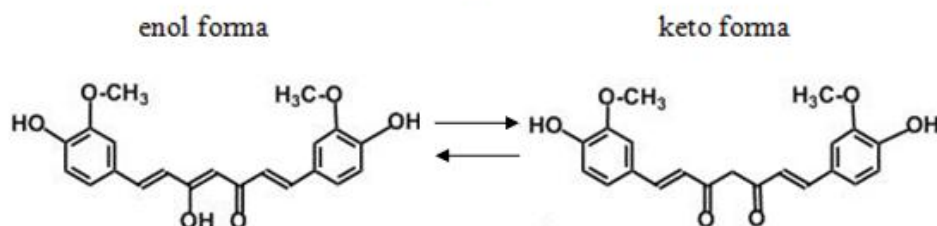
Studie na lidech ukázaly, že zázvor zmenšuje a oddaluje nevolnost, která je stimulována během chemoterapie (Levine et al., 2008).

Shrnutí

Protirakovinové účinky zázvoru jsou přičítány jeho schopnosti modulovat několik signálních molekul, jako jsou NF- κ B, STAT3, MAPK, PI3K, ERK1/2, Akt, TNF- α , COX-2, cyklin D1, CDK, MMP-9, survivin, XIAP-1, XIAP, Bcl-2, kaspázy a další regulační proteiny buněčného růstu (Prasad et Tyagi, 2015).

2.6.2 Kurkuma (*Curcuma longa*) a kurkumin

Hlavní složkou extraktu z kurkumy, která se těší velkému zájmu vědců pro svoje pozitivní účinky na lidské zdraví, je kurkumin (Obr. 17). Kurkumin je žlutý rostlinný polyfenol, který se používá jako koření, ale také jako přírodní látka s léčivými účinky (Chinembiri et al., 2014).



Obr. 17: Chemická struktura kurkuminu

Mezi nejvýznamnější léčivé vlastnosti kurkuminu se řadí jeho protizánětlivé a antioxidační účinky (Chinembiri et al., 2014, Aggarwal et al., 2009), ale má rovněž antivirální, antibakteriální, antimykotické a protirakovinné účinky (Xiaoyang et al., 2011, Aggarwal et al., 2009). Kurkumin se ve studiích obvykle používá jako směs kurkuminoidů, ve které pouze 2-6 % tvoří samotný kurkumin. Komerčně dostupná kurkuma obsahuje okolo 80 % kurkuminu, což může být příčina případných nesrovnalostí ve výsledcích různých studií. Přestože kurkumin nebyl schválen jako lék na jakékoliv onemocnění, bylo zjištěno, že vykazuje určitou účinnost proti různým chorobám (jako je rakovina, artritida, epilepsie, Alzheimerova choroba, diabetes a velké množství gastrointestinálních a zánětlivých onemocnění; Chinembiri et al., 2014, Gupta et al., 2012, Quillin, 2005, Xiaoyang et al., 2011) a zároveň je jeví jako bezpečný i dávkách pohybujících se v řádech několika gramů (Chinembiri et al., 2014, Gupta et al., 2012). Kurkumin při dávkách 8 g/den v kombinaci

s gemcitabinem byl bezpečný a dobře tolerován u pacientů s rakovinou slinivky břišní (Kanai et al., 2012, Dhillon et al., 2008). Kurkumin také ukázal ochranné účinky proti různým jaterním podmínkám - chronické expozici arzenem a intoxikaci alkoholem (Gupta et al., 2012). Kromě toho se u kurkuminu ukázalo, že přímo interaguje s mnoha signálními molekulami (Gupta et al., 2012). Možné využití kurkuminu jako léčiva ke kontrole a léčbě symptomů rakoviny (ale i mnoha dalších onemocnění) bylo zkoumáno vědci a výsledky vypadají velice slibně (Chinembiri et al., 2014).

Kurkumin je většinou testován u nemocných osob, ale výrazně zlepšoval i celkový zdravotní stav u populace středního věku ovlivněním mnoha procesů v těle - snížením hladin plazmatických triglyceridů a amyloidů β , zvýšením aktivity plazmatické katalázy, produkcí oxidu dusného apod. (Disilvestro et al., 2012).

Biologická dostupnost

Ačkoli kurkumin ukázal účinnost proti řadě lidských onemocnění, jeho špatná biologická dostupnost v důsledku špatného vstřebávání, rychlého metabolismu a rychlé systémové eliminaci omezuje jeho terapeutickou účinnost. Proto se vědci snaží zlepšit biologickou dostupnost kurkuminu změnou těchto vlastností. Použití pomocných látek (adjuvans), které mohou blokovat metabolickou dráhu kurkuminu je nejčastěji volená strategie pro zvýšení jeho biologické dostupnosti (Anand et al., 2007, Chinembiri et al., 2014). Účinky kombinace piperinu, známého inhibitoru jaterní a střevní glukuronidace, byla zkoumána ve vztahu k biologické dostupnosti kurkuminu u zdravých lidských dobrovolníků. 20 mg piperinu zvýšilo biologickou dostupnost kurkuminu o 2 000 % oproti skupině přijímající pouze 2 g kurkuminu (Shoba et al., 1998). Další slibné přístupy ke zvýšení biologické dostupnosti kurkuminu u lidí zahrnují použití nanočástic, lipozomů, fosfolipidových komplexů a strukturních analogů (Gupta et al., 2012). Biologická dostupnost kurkumy se rovněž výrazně zvýšila po rekonstituci kurkuminu s nekurkuminoidními složkami kurkumy (Antony et al., 2008).

Protirakovinné účinky

Protože velké množství rakovin je způsobeno dysregulací (poruchou řízení určitého systému) až 500 genů, látky jako je kurkumin, které cílí na více genů, jsou při léčbě rakoviny nejvíce vyhledávány. Dodnes se v mnoha studiích prokázalo, že kurkumin interaguje s širokou paletou proteinů a upravuje jejich projevy a aktivitu. Tyto proteiny zahrnují zánětlivé cytokiny, enzymy, transkripční faktory a genové produkty spojené s životaschopností buňky, proliferací, invazí a angiogenezí (Xiaoyang et al., 2011, Gupta et al., 2010) I když jsou v současné době při léčbě rakoviny k dispozici látky cílené pouze na jeden

symptom a mohou mít určitý účinek, tyto léky jsou spojeny s řadou nežádoucích účinků a jsou drahé. Současné paradigma pro léčbu rakoviny je buď zkombinovat několik „jednocílených“ léků nebo navrhnout léky, které modulují několik cílů. Kvůli svým širokospektrálním účinkům, kurkumin prokázal účinky proti mnoha typům rakoviny v lidských klinických studiích (Gupta et al, 2012).

Kurkumin v kulturách inhiboval (samostatně či v kombinaci s chemoterapeutickými látkami či radiací) šíření různých typů rakovin, zabraňoval u hlodavců vzniku nádorů po vystavení karcinogenům a inhiboval růst lidských nádorů u xeno či orthotransplantátů u zvířat (Xiaoyang et al., 2011).

Xiaoyang et al. (2011) ve své práci uvádějí, že kurkumin snížil přežití RT4V6 a KU7 buněk rakoviny močového měchýře, prostřednictvím zvýšené DNA fragmentace a dalších parametrů, které souvisejí s apoptózou. Další studie zmiňované v jeho práci ukázaly, že kurkumin zvyšuje citlivost rakovinných buněk na různé chemoterapeutické látky. Rovněž se zjistilo, že kurkumin, pravděpodobně vyvoláváním apoptózy a snížením exprese proapoptotického proteinu a angiogenních proteinů VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) a VEGFR-1 (vaskulární endoteliální růstový faktor receptor 1), inhiboval růst rakovinných buněk močového měchýře (253JB-V a KU7) ve zvířecích modelech. Kurkumin se ukázal jako látka působící protirakovinně u rakoviny prsu, tlustého střeva, pankreatu a rakoviny močového měchýře (Xiaoyang et al., 2011).

Zjistilo se, že lokální aplikace kurkuminu před i po expozici UVB zářením měla za následek zpoždění ve tvorbě nádorů a snížení jak výskytu, tak objemu nádorů, bez jakýchkoliv toxických účinků. Orální podávání kurkuminu vedlo k inhibici růstu melanomu (Chinembiri et al., 2014).

Rozsáhlý výzkum v uplynulém půlstoletí ukázal, že kurkumin může modulovat různé buněčné signální dráhy (Gupta et al., 2012).

Kolorektální karcinom

V současné době neexistuje účinná léčba, kromě resekce ve velmi rané fázi s nebo bez chemoterapie. Proto jsou zapotřebí nové strategie, které nahradí nebo doplní stávající terapie. Kurkumin prokázal potenciál proti kolorektálnímu karcinomu v mnoha klinických studiích (Gupta et al., 2012). Sharma et al. (2001, 2004) prováděli dvě klinické studie, kde se postupně zvyšovala dávka kurkuminu, a které zkoumaly farmakologii kurkuminu. Nebyla pozorována žádná toxická dávka a na základě výsledků různých ukazatelů byla doporučena dávka 3,6g v prevenci a léčbě rakoviny i mimo gastrointestinální trakt.

V další studii dostávali pacienti kurkuminové kapsle ve třech různých dávkách (3,6, 1,8 a 0,45 g/den) po dobu 7 dnů. Výťažnosti kurkuminu byly v normálních a maligních kolorektálních tkáních pacientů, kteří dostávali 3,6 g kurkumin, $12,7 \pm 5,7$ a $7,7 \pm 1,8$ nmol/g. Kromě toho dva metabolity kurkuminu, kurkumin sulfát a kurkumin glukuronát, byly identifikovány ve vzorcích tkání. Stopové množství kurkuminu bylo nalezeno v periferní cirkulaci. Ze studie vyplynulo, že denní dávka 3,6 g kurkuminu je farmakologicky účinná u pacientů s kolorektálním karcinomem (Garcea et al., 2005).

V nedávné studii byl kurkumin podáván pacientům s kolorektálním karcinomem po stanovení diagnózy a před operací. Kurkumin (360 mg ve formě kapslí) se podával třikrát denně po dobu 10-30 dnů. Podávání kurkumy vedlo ke zvýšení tělesné hmotnosti, snížení sérové hladiny TNF- α , zvýšil se počet apoptotických buněk a zvýšila se exprese proteinu p53 v nádorové tkáni (He et al., 2011).

Rakovina slinivky břišní

V otevřené studii fáze II se hodnotila účinnost kurkuminu v kombinaci s gemcitabinem proti pokročilé rakovině slinivky břišní. Sedmnáct pacientů zařazených do studie přijímalo orálně jednou denně 8 g kurkuminu po dobu 4 týdnů (gemcitabin byl podáván současně při intravenózní dávce 1000 mg/m² třikrát týdně). Jedenáct pacientů bylo způsobilých k vyhodnocení účinnosti této kombinace, protože podávání kurkuminu bylo ukončeno velmi brzy v důsledku toxicity u pěti pacientů a náhlé smrti u jednoho pacienta. Jeden z 11 hodnotitelných pacientů (9 %) ukázal částečnou odpověď, čtyři (36 %) stabilizovali onemocnění a u šesti (55 %) se vyskytla progresse nádoru. Autoři této studie došli závěru, že kurkumin v dávce 8 g/den je vyšší než maximální tolerovaná dávka, pokud je užíván s gemcitabinem, a že účinnost této kombinace není výrazná (Epelbaum et al., 2010). Na druhou stranu Kanai et al. (2011) nedávno posuzovali bezpečnost a proveditelnost kombinace kurkuminu a gemcitabinu u 21 pacientů s gemcitabin-resistentní rakovinou slinivky břišní. Kurkumin v dávce 8 g/den v kombinaci s gemcitabinem byl bezpečný a dobře tolerován (Kanai et al., 2011).

Rakovina prsu

Docetaxel, inhibitor mikrotubulů, se běžně využívá buď jako monoterapie metastatického onemocnění, nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými činidly v časných stádiích rakoviny prsu. Proveditelnost a snášenlivost kombinace docetaxelu a kurkuminu u pacientů s pokročilým a metastatickým karcinomem prsu byla hodnocena v otevřené studii fáze I. Docetaxel (100 mg/m²) byl podáván jako intravenózní infuze trvající 1 h každé 3 týdny v den 1 po dobu šesti cyklů. Kurkumin byl podáván perorálně v rozmezí od

0,5 g/den po dobu sedmi po sobě jdoucích dnů cyklu a stupňoval se, dokud se neobjevila dávka limitující toxicita. Bylo zjištěno, že maximální tolerovatelná dávka kurkumin je 8 g/den, zatímco doporučená dávka byla 6 g/den po dobu sedmi po sobě následujících dnů každé 3 týdny v kombinaci se standardní dávkou docetaxelu (Bayet-Robert et al., 2010).

Rakovina prostaty

Toto onemocnění se obvykle sleduje pomocí PSA (prostatického specifického antigenu). Zvýšená hladina PSA odráží riziko vzniku rakoviny prostaty. Tedy zlepšením úrovně PSA můžeme pomoci při prevenci rakoviny prostaty (Gupta et al, 2012). Randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie hodnotila účinek sójových isoflavonů a kurkuminu na hladinu PSA v séru u mužů, kteří podstoupili biopsii prostaty z důvodu zvýšené PSA, ale kteří měli negativní zjištění rakoviny prostaty. 85 účastníků bylo náhodně rozděleno na skupinu, která denně užívala doplněk obsahující isoflavony a kurkumin a na skupinu, která užívala placebo. Účastníci byli rozděleni podle své základní hodnoty PSA - vyšší a nižší než 10 ng/ml. 43 účastníků dostávalo kombinaci 100 mg kurkuminu a 40 mg isoflavonů a 42 dostávalo placebo po dobu 6 měsíců. PSA hodnoty byly hodnoceny před a 6 měsíců po léčbě. Hladiny PSA klesly ve skupině pacientů s PSA hodnotami vyššími než 10 ng/ml u těch, kteří obdrželi doplněk obsahující kurkumin a isoflavony. Tyto výsledky naznačují, že isoflavony a kurkumin by mohly modulovat sérové hladiny PSA. Autoři této studie došli k závěru, že kurkumin pravděpodobně působí synergicky s isoflavony na potlačení tvorby PSA (Ide et al., 2010).

Rakovina plic

Kuřáci vylučují značné množství mutagenů v moči a mají vysoké riziko vzniku rakoviny plic. Zatímco kouření zvyšuje mutagenicitu a riziko vzniku rakoviny plic, výživové faktory včetně kurkumy toto riziko snižují. Jedna studie hodnotila antimutagenní účinky kurkumy u 16 chronických kuřáků a 6 nekuřáků, kteří sloužili jako kontrolní skupina. Při podávání 1,5 g/den po dobu 30 dnů, kurkuma významně snižovala vylučování mutagenů u kuřáků, ale v kontrolní skupině nebyly pozorovány žádné změny v počtu mutagenů v moči. Autoři této studie naznačují, že konzumace kurkumy může u kuřáků působit jako účinný antimutagen a může snížit riziko rakoviny plic (Polasa et al., 1992).

Spinocelulární karcinom hlavy a krku (HNSCC)

HNSCC je heterogenní onemocnění, které zahrnuje perorální, laryngeální a faryngeální malignity, přičemž asi 40 % z nich vzniká v dutině ústní. I přes lékařský pokrok, míra přežití 5 let u pacientů s HNSCC zůstává v rozmezí 40-50 %. Studie v posledních několika letech ukázaly roli NF-κB a zánětlivých molekul, jako je například IL-6, IL-8

a VEGF v patogenezi tohoto onemocnění (Aggarwal et al., 2009). Proto zacílení na tyto signální molekuly by mohlo být účinné v boji proti NSCLC. Bylo tedy zkoumáno, zda kurkumin může inhibovat enzym (IKK β), jež se účastní aktivace NF-kB, který potlačuje expresi zánětlivých cytokinů u pacientů s NSCLC. Léčba kurkuminem vedla ke snížení aktivity kináz IKK β ve slinných buňkách pacientů s NSCLC. Autoři této studie konstatovali, že kinázy IKK β by mohly být použity jako biomarkery pro detekci účinku kurkuminu u HNSCC (Kim et al, 2011).

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom, také známý jako myelom plazmatických buněk, je maligní onemocnění plazmatických buněk, spojených s různými klinickými příznaky, včetně léze kosti, hyperkalcémie, anémie a selhání ledvin. Rovněž v případě tohoto onemocnění ukazují klinické studie bezpečnost, snášenlivost a klinickou účinnost kurkuminu (Vadhan-Raj et al., 2007, Golombick et al., 2009), avšak i zde je třeba většího počtu pacientů a dalších studií k potvrzení účinnosti kurkuminu proti mnohočetnému myelomu (Gupta et al, 2012).

2.6.3 Česnek (*Allium sativum*)

Česnek byl používán po staletí jako profylaktický a terapeutický léčivý prostředek. Bylo prokázáno, že česnek má preventivní účinky v případě rakoviny a výrazné posilující účinky na imunitní systém (Schäfer et Kaschula, 2014). Hlavní účinnou složkou je allicin a látka, která vznikne přeskupením allicinu – ajoene. Jejich cytotoxický účinek byl prokázán *in vitro* v rozpětí 2-50 $\mu\text{g/ml}$ (Prakash et al., 2013). Allicin je obranná látka s mnoha biologickými vlastnostmi - inhibuje bakterie, plísňe, viry, kontroluje hypertenzi, diabetes a působí chemopreventivně v případě několika druhů rakoviny (Luo et al., 2015). Některé sírné sloučeniny z česneku, jako je S-allylcystein, jsou uváděny jako látky, které zpomalují růst chemicky vyvolaných a transplantovaných nádorů na různých typech zvířat (Prakash et al., 2013).

Experimenty ukázaly, že allicin může působit chemopreventivně v případě rakoviny žaludku, protože inhibuje růst rakovinných buněk. Přes různé mechanismy se účastní modulace enzymatické aktivity, omezování tvorby DNA, pohlcování volných radikálů, ovlivňuje proliferaci buněk a dokonce i růst nádoru (Luo et al., 2015).

Drcené stroužky jsou bohaté na síru obsahující sloučeniny, souhrnně se nazývající organosulfurové sloučeniny (OSCs), což jsou účinné složky odpovědné za biologickou aktivitu česneku. Pokud jde o rakovinu, česnek má preventivní i léčebné účinky (Schäfer et Kaschula, 2014). Organosulfurové sloučeniny obsažené v česneku inhibovaly proliferaci

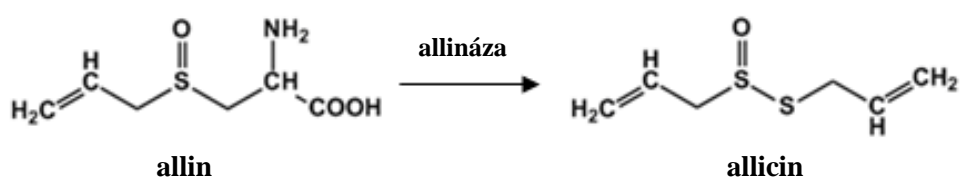
a indukovaly apoptózu u rakovinných buněk a to jak v kultuře, tak u xenotransplantovaných modelů u myši. Centrální v tomto smyslu je blokáce G2/M fáze buněčného cyklu a aktivace mitochondriální kaspázové kaskády (Powolny et Singh, 2008).

Četné epidemiologické studie v prevenci rakoviny ukázaly spojení mezi spotřebou česneku a nižším rizikem rakoviny, zejména rakoviny tlustého střeva a žaludku (Fleischauer et Arab, 2001). Některé z těchto pozorovaných účinků lze vysvětlit schopností česnekových OSCs inhibovat tumorigenezi vyplývající z expozice chemickým karcinogenům, jak se experimentálně prokázalo u zvířat (Herman-Antosiewicz et Singh, 2004, Shukla et Kalra, 2007).

Česnekové OSCs vyvíjí imunologický účinek tím, že vyvolávají různé imunitní odezvy v závislosti na konkrétním experimentálním nastavení. Schäfer et Kaschula (2014) se domnívají, že česnekové OSCs získané ze stravy mohou pomoci při prevenci rakoviny posunutím celkové rovnováhy z nádoru-zprostředkovaných prozánětlivých do hostitelem-zprostředkovaných protinádorových reakcí, které mohou stimulovat imunitní systém k odstranění vznikajícího nádoru.

Organosulfurové sloučeniny v drcených stroužcích česneku

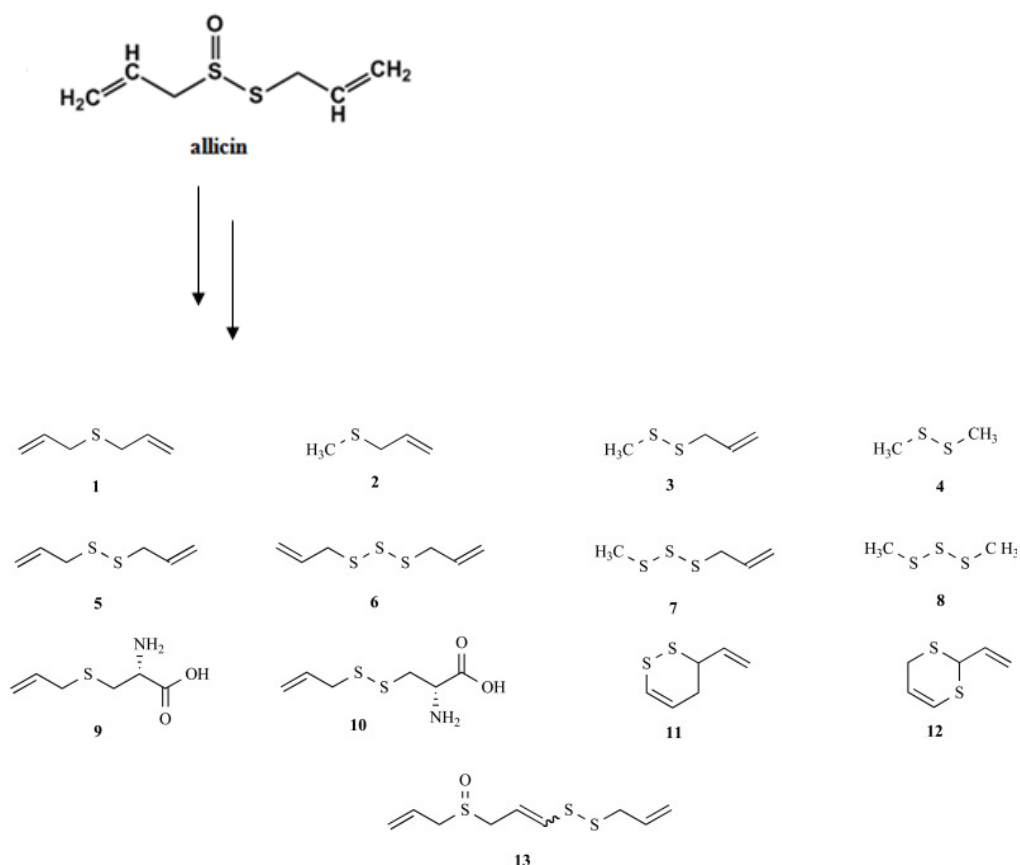
Prospěšné účinky česneku na lidské zdraví jsou přisuzovány organosulfurovým sloučeninám nacházejícím se v rozdrcených stroužcích česneku. Základní organosulfurová sloučenina v nepoškozených stroužcích je (+) S-allyl-L-cysteinsulfoxid (alliin), který je oddělen od vakuolárního enzymu alliinázy. Při poškození stroužku (tj. žvýkáním nebo drcením), alliináza přichází do styku se svým substrátem a následuje eliminační reakce za vzniku prop-2-ensulfenové kyseliny, která zkondenzuje a vytvoří diallyl thiosulfinát (allicin; Obr. 18).



Obr. 18: Přeměna allinu na allicin a jejich chemická struktura

Allicin, složka čerstvě drceného stroužku, je antimikrobiální látka, pravděpodobně generovaná rostlinou na obranu proti invazi patogenů. Nicméně allicin je chemicky nestabilní, degraduje a přeskupuje se v průběhu času a vytváří skupinu allyl sulfidů a polysulfidů druhé

generace (běžně označovaných jako česnekové organosulfidy). Tyto organosulfidy druhé generace se nacházejí ve vyšší koncentraci ve starších preparátech česneku (Schäfer et Kaschula, 2014). Alicin se nachází pouze v čerstvých česnekových přípravcích (česneku) v množství přibližně 3,1 mg/g (Block et al., 1992). Česnekové přípravky se liší v koncentraci sekundárních organosulfurových sloučenin. Tvoří je diallylsulfidy (DAS) 20-240 mg/g, diallyldisulfidy (DADS) 280-900 mg/g, diallyltrisulfidy (DATS) 40-200 mg/g a E/Z-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-trien-9-oxid (E/Z-ajoen) 130-480 mg/g. Jak může být vidět z výše uvedených hodnot, přesné množství sloučenin v přípravku je značně variabilní. *In vivo* alicin není po požití česneku nikdy zjištěn, což experimentálně dokazuje, že alicin je chemicky i metabolicky nestabilní. Je pravděpodobné, že se alicin po požití rychle degraduje do druhé generace organosulfurových sloučenin (jak je pozorováno *in vitro* u česnekových přípravků) a také se podílí na rychlé thiolaci plazmatických proteinů (Schäfer et Kaschula, 2014).



Obr. 19: Převládající sekundární produkty degradace alicinu v rozmačkaném česneku (přepřacováno podle Schäfera et Kaschuly, 2014)

(1) diallylsulfid (DAS), (2) allyl(methyl)sulfid (AMS), (3) allyl(methyl)disulfid (AMDS), (4) dimethyldisulfid (DMDS), (5) diallyldisulfid (DADS), (6) diallyltrisulfid (DATS), (7) allyl(methyl)trisulfid (AMTS), (8) dimethyltrisulfid (DMTS), (9) S-allylcystein

(SAC), (10) S-allylthiocystein (=S-allylmerkaptocystein, SAMC), (11) 2-vinyl-2,4-dihydro-1,3-dithiin, (12) 3-vinyl-3,4-dihydro- 1,2-dithiin, (13) *E/Z*-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxid (*E/Z*-ajoen). Pouze sloučeniny 9 a 10 jsou rozpustné ve vodě (Schäfer et Kaschula, 2014).

Česnekové organosulfidy jsou bohaté na síru, obsahující buď sulfidovou, disulfidovou nebo polysulfidovou funkční skupinu ve svém hlavním řetězci, který je pravděpodobně farmakofor odpovědný za jejich biologickou aktivitu. Bylo zjištěno, že disulfidové vazby v ajoenu jsou důležité jak pro antimikrobiální tak pro protirakovinné účinky, kde přeměna disulfidu na sulfid poskytuje v obou případech neúčinné analogy (Naganawa et al., 1996, Kaschula et al., 2012). Biologická chemie česneku pravděpodobně zahrnuje různé druhy oxidace, tvorbu radikálů, modifikaci proteinů a inhibici enzymových reakcí (Schäfer et Kaschula, 2014).

Epidemiologické a experimentální důkazy chemoprevence rakoviny česnekem

V posledních třiceti letech se vyskytly četné zprávy spojující etiologii rakoviny se spotřebou zeleniny z rodu *Allium*. Existují čtyři systematické review nebo metaanalýzy, které kriticky prověřují obrovské množství literatury na toto téma (Schäfer et Kaschula, 2014). Kim et Kwon (2009) provedli vlastní analýzu publikované epidemiologické literatury od roku 1955 do roku 2007 s využitím review systému US Food and Drug Administration založenou na důkazech. 19 studií bylo identifikováno a vyhodnoceno k závěru, že omezený počet důkazů podporuje vztah mezi spotřebou česneku a sníženým rizikem rakoviny tlustého střeva, prostaty, jícnu, hrtanu, dutiny ústní, vaječníku nebo ledvin, ale nejsou věrohodné důkazy pro spojitost s nižším rizikem rakovinu žaludku, prsu, plic nebo rakoviny endometria. (Kim et Kwon, 2009). Schäfer et Kaschula (2014) shrnují poznatky z dalších studií a shodují se, že kritické zhodnocení epidemiologické literatury podporuje vztah mezi spotřebou zeleniny z rodu *Allium* (včetně česneku) a snížení rizika rakoviny tlustého střeva a žaludku.

Četné studie mezi lety 1980 a 1990 zkoumaly chemopreventivní účinky česnekových OSCs proti chemicky vyvolaným rakovinám u pokusných zvířat. Výzkum tohoto tématu vyvrcholil ve více než 40 publikacích, které byly komplexně shrnuty v review (Herman-Antosiewicz et Singh, 2004, Shukla et Kalra, 2007). V těchto výzkumech je myš nebo potkan předem ošetřen česnekovým extraktem nebo čistou sloučeninou česneku (lokálně nebo orálně) a následně je vystaven chemickému karcinogenu. Výsledky těchto studií, s výjimkou jedné (Cohen et al., 1999) uvádí, že došlo ke snížení velikosti nádoru a počtu nádorů u zvířat předem ošetřených česnekem. Přesněji řečeno (a jak se očekávalo) bylo zjištěno, že čisté sloučeniny česneku - DADS a SAC vykazují zvýšený účinek ve srovnání s extraktem

(Schaffer et al, 1996). Existuje několik řad důkazů (Brady et al., 1991, Park et al., 2002), které naznačují, že tyto pozorované účinky mohou být ve vztahu ke schopnosti česnekových OSCs inhibovat enzymy fáze I (jako jsou cytochrom P450-dependentní monooxygenázy), které jsou odpovědné za aktivaci celé řady karcinogenů, jakož i schopnost zvýšit detoxikační procesy indukci exprese enzymů II fáze, které zahrnují glutathion S-transferázy (Hatono et al., 1996), chinon reduktázy (Singh et al., 1998) a epoxidhydrolázu (Guyonnet et al, 2001).

Volné radikály jsou schopny vyvolat škodlivé účinky, které mohou vést ke vzniku nádorů. Extrakty z česneku a čisté česnekové organosulfurové sloučeniny slouží jako akceptory radikálů a mají antioxidační účinky, jak bylo prokázáno u jejich schopnosti inhibovat peroxidaci lipidů (Rose et al., 2005). Byla vyslovena hypotéza, že zvýšená aktivita antioxidačních enzymů a to katalázy (Sundaresan et Subramanian, 2008), superoxid dismutázy (Gudi et Singh, 1991), glutathion peroxidázy (Sundaresan et Subramanian, 2008, Perchellet et al., 1986), jakož i zvýšený obsah glutathionu (Sundaresan et Subramanian, 2008, Ameen et al., 2003, Pinto et al., 1997), mohou být zodpovědné za tyto pozorované účinky. Na druhé straně, česnekové OSCs indukují ROS v kultivovaných rakovinných buňkách v závislosti na dávce a tento účinek byl spojen s terapeutickým účinkem česneku. Některé studie prokázaly souvislost mezi generací ROS a indukcí apoptózy v rakovinných buňkách (Dirsch et al., 1997, Kwon et al., 2002, Filomeni et al., 2003), i když v jiné studii se nepodařilo najít tuto souvislost (Kelkel et al, 2012).

Na základě studií uvedených v práci Gupty et al. (2012) se zdá, že čistý účinek česneku vyvolává v organismu protizánětlivé imunitní odpovědi. To je zvláště důležité v souvislosti s prozánětlivým a imunosupresivním prostředím během chronického zánětu, což je známý faktor, který usnadňuje kancerogenezi. Autoři předpokládají, že česnek působí jako imunitní modulátor, který může posunout rovnováhu z prozánětlivého a imunosupresivního prostředí k větší reakci proti nádoru vedoucí k potlačení nově vznikajícího nádoru (Gupta et al., 2012).

2.6.4 Brukvovité či křížaté (*Brassicaceae* či *Cruciferae*)

Brukvovitá zelenina zahrnuje zelí, brokolici, růžičkovou kapustu, květák, ředkev a další. Mezi nejzkoumanějšími fytochemikáliemi v brukvovité zelenině patří sulforafan, který se jeví jako látka výrazně přispívající v boji proti rakovině (Quillin, 2005). Další látky v brukvovité zelenině zahrnují indol-3-karbinol, isothiokyanáty, glukosinoláty, dithiolethionáty a fenoly.

Sulforafan je isothiokyanát, který se nachází v brukvovité zelenině (Chinembiri et al., 2014). Tvoří se hydrolytickou přeměnou glukorafaninu po požití brukvovité zeleniny, zejména brokolice a brokolicových klíčků (Tortorella et al., 2015).

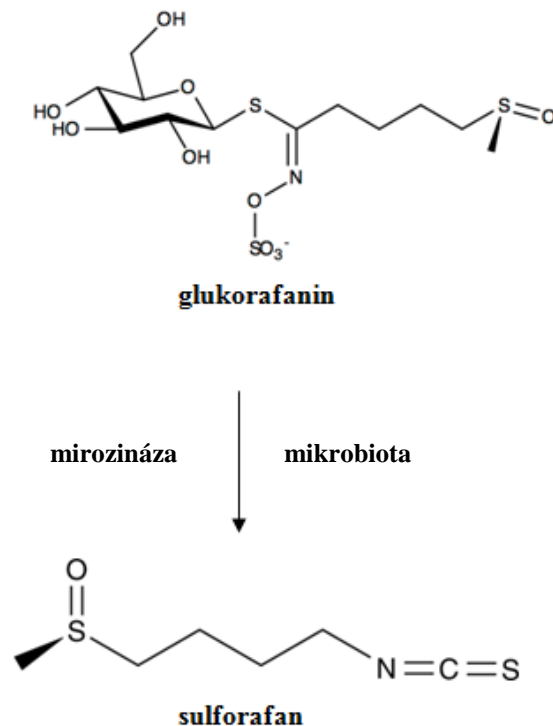
Rostliny, které patří do rodiny *Brassicaceae* vykazují druhově specifické profily glukosinolátů, třídu sloučenin, které pravděpodobně fungují jako součást obranného mechanismu proti patogenům a hmyzu (Araki et al., 2013). Dieta bohatá na brukvovitou zeleninu byla v literatuře rozsáhle spojena s nižším rizikem mnoha typů rakovin, zejména rakoviny prsu (Verhoeven et al., 1996), plic (Feskanich et al., 2000, Neuhouser et al., 2003), prostaty (Joseph et al., 2004) a kolorektálního karcinomu (Voorrips et al., 2000). Strava o 3-5 porcích týdně je dostačující ke snížení rizika vzniku rakoviny o ~ 30-40 % (Jeffery et Keck, 2008). Epidemiologické studie a studie případů a kontrol publikované dodnes, týkající se spotřeby brukvovité zeleniny a rizika vzniku rakoviny, zjistily inverzní vztah mezi nárůstem spotřeby brukvovité zeleniny a výrazně nižším rizikem rakoviny, zahrnující nádorová onemocnění prsu (Terry et al., 2001), plic (Neuhouser et al., 2003), prostaty (Steinbrecher et al., 2009), slinivky břišní (Silverman et al., 1998) a tlustého střeva (McCullough et al., 2003). Systematické přehledy literatury rovněž potvrdily souvislost vyššího příjmu brukvovité zeleniny se sníženým rizikem vzniku rakoviny plic (Lam et al., 2009), prostaty (Liu et al., 2012), prsu (Liu and Lv, 2013) a tlustého střeva (Wu et al., 2013). Bosetti et al. (2012) provedli ucelenou řadu studií případů a kontrol na různé malignity, s cílem posoudit souvislost mezi výskytem rakoviny a spotřebou brukvovité zeleniny. Bylo zjištěno, že jedinci, kteří konzumovali alespoň jednu porci brukvovité zeleniny týdně, měli ve srovnání s těmi, kteří ji nekonzumovali vůbec nebo pouze příležitostně, výrazně nižší riziko rakoviny dutiny ústní a hltanu, jícnu, tlustého střeva, prsu a rakoviny ledvin (Bosetti et al., 2012). Kromě toho byla brukvovitá zelenina spojena s indukci ochranných mechanismů proti zánětu horních cest dýchacích spojeného se znečištěním (Riedl et al., 2009, Ritz et al., 2007), ale i snížením markerů oxidačního stresu a hypertenze u tkání srdce a ledvin (Wu et al., 2004). Objasnění biologických mechanismů, kterými bychom podložili předpokládané zdravotní výhody konzumace brukvovité zeleniny, je předmětem rozsáhlého výzkumu a je třeba dalších studií, abychom jim kompletně porozuměli (Tortorella et al., 2015).

Sulforafan

Důkazy naznačují, že sulforafan by mohl cílit na epigenetické změny pozorované u určitých nádorů, zvrátit aberantní změny v genové transkripci prostřednictvím mechanismů inhibice histondeacetylázy, globální demetylací a modulací mikroRNA (Tortorella et al., 2015).

Metabolismus a biologická dostupnost

Výrazná akumulace glukosinolátu glukorafaninu v brokolici je významná, jelikož se jedná o prekurzor bioaktivního isothiokyanátu sulforafanu. Ten se rychle vstřebává, metabolizuje a vylučuje (~ 80 % se objeví v moči) během 12-24 hodin po požití a/nebo podání (Cramer et Jeffery, 2011). Hydrolytická konverze glukorafaninu na sulforafan působením fyzického poškození rostliny nastává buď působením mirozinázy (intracelulární thioglukosidáza brokolice) rostlinného původu (Fahey et al., 1998) nebo mikrobiotou lidského tlustého střeva (Conaway et al., 2001, Shapiro et al., 1998, Shapiro et al., 2001; Obr. 20).



Obr. 20: Hydrolytická konverze glukorafaninu na sulforafan

Přibližně 60-80 % z glukorafaninu se přemění na sulforafan (Juge et al., 2007), přičemž většina druhů brokolice obsahuje 0,1-30 mmol/g glukorafaninu (Tortorella et al., 2015). Po rychlé difuzi do buněk střevního epitelu, vzhledem k jeho lipofilní povaze a nízké molekulové hmotnosti, sulforafan biotransformuje prostřednictvím dráhy merkapturové kyseliny (Petri et al., 2003). Tento proces zahrnuje jeho počáteční konjugaci s glutathionem, která je rychle katalyzována za účinku důležitých enzymů glutathion-S-transferáz (GST; Strange et al., 2001). Glutathion-S-transferázy hrají důležitou roli v metabolismu sulforafanu na základě jejich schopnosti konjugovat isothiokyanát na glutathion, což vede k jeho

vylučování (Strange et al., 2001). Bylo zjištěno, že GST izoformy (GST-M1 a GST-T1) mají největší aktivitu sulforafanu (Kolm et al., 1995, Zhang et al., 1995).

Metabolity sulforafanu produkované touto dráhou jsou distribuovány po celém těle a hromadí se v různých tkáních. Vysoké koncentrace isothiokyanátových metabolitů jsou přítomny v gastrointestinálním traktu, játrech, ledvinách a krvi (Tortorella et al., 2015).

Základem pro distribuci sulforafanu je vysoká míra vazby na glutathion a jeho schopnost řídit pasivní difúzi (Conaway et al., 2000, Herr et Büchler, 2010). Výsledky ze studií na lidech prokázaly, že 74 % (\pm 29 %) sulforafanu z brokolicového extraktu je pravděpodobně absorbováno v jejunu a část se vrací do střevního lumenu jejunu jako sulforafan-glutathion (Petri et al., 2003). Množství metabolitů sulforafanu v plazmě však může odrážet množství sulforafanu, kterému byly vystaveny tkáně, a je proto považováno za důležitý biomarker při stanovení distribuce. V plazmě tvořil sulforafan-glutathion s volným sulforafanem více než 50 % z celkového počtu metabolitů sulforafanu (Cramer et al., 2011).

Glukorafanin je relativně stabilní při chemických a tepelných vlivech, a proto je hydrolyza zejména enzymatická - zprostředkovaná mirozinázou (Verkerk et al., 2009). Vaření a/nebo blanšírování (během procesu mražení) brukvovité zeleniny inaktivuje mirozinázu, což snižuje biologickou dostupnost sulforafanu (Conaway et al., 2000, Rungapamestry et al., 2007, Vermeulen et al., 2008). Výsledky naznačují, že pouze asi 30-50 % z počáteční podané dávky se vyloučí po těchto způsobech úpravy (Jones et al., 2010, Saha et al., 2012). Vaření po dobu delší než 1 min nebo vaření v páře po dobu více než 4-5 min vede ke ztrátě aktivity mirozinázy (Wang et al., 2012). Conaway et al. (2000) zjistili, že biologická dostupnost sulforafanu z čerstvé brokolice je přibližně třikrát vyšší, než je z vařené brokolice (Conaway et al., 2000).

Chemopreventivní účinky

Chemoprevence, což znamená použití netoxických přírodních nebo syntetických chemických látek, který vykazují schopnost zasahovat do vícestupňové karcinogeneze, se ukázal jako slibný přístup pro snížení rizika rozvoje a progresu malignit (Levi et al., 2001). Sulforafan má schopnost modulovat globální exprese genů. Výsledky různých studií ukazují, že sulforafan ovlivňuje expresi genů podílejících se na metabolismu xenobiotik, antioxidačním působení, regulaci buněčného cyklu, apoptotických drahách a stresových reakcích (Hu et al., 2006, MacLeod et al., 2009, Ye et al., 2013).

Důkazy naznačují, že sulforafan, jeho metabolity a syntetické analogy mají schopnost inhibovat maligní transformaci různých typů buněk a omezovat progresi rakoviny po expozici karcinogenem (Fahey et al., 2002, Gills et al., 2006). Chemopreventivní aktivita sulforafanu

v karcinogenezi souvisí s inhibicí enzymů fáze I, které jsou odpovědné za aktivaci prekurzorů karcinogenů (Barcelo et al., 1996, Zhang et al., 1994) a indukci enzymů fáze II, které jsou odpovědné za mutagenní eliminaci (Zhang et al., 1992). Enzymy fáze I, jako je cytochrom P450 (CYP), jsou důležité při transformaci a bioaktivaci prekurzorů karcinogenů na karcinogeny (Wogan et al., 2004). Buňky mají vrozené obranné mechanismy, aby se minimalizovalo poškození způsobené vysoce reaktivními metabolity, a to indukci enzymů fáze II, které jsou velmi důležité v detoxikaci. Tyto enzymy zahrnují GST, NAD(P)H: quinon oxidoreduktázu (NQO1) a UDP-glukuronosyltransferázu (UGT) (Kensler, 1997). Enzymy fáze II jsou účinné antioxidanty, které mají relativně dlouhý poločas rozpadu a mají schopnost konjugovat endogenní substráty (jako je glutathion) k metabolitům I. fáze, s cílem omezit další biotransformaci a následně zvýšit eliminaci a vylučování (Chen et al., 2005).

Protirakovinné účinky sulforafanu omezující progresi nádorů

Důkazy naznačují, že sulforafan má schopnost omezit progresi vývoje nádoru prostřednictvím řady mechanismů, včetně aktivace apoptózy, inhibice dráhy NFκB a indukce zastavení buněčného cyklu (Tortorella et al., 2015).

Apoptóza neboli programovaná buněčná smrt je významným a selektivním mechanismem v regulaci buněčné proliferace v obou fyziologických i patologických podmínkách (Reed, 2003). Aktuální výzkum terapeutických protirakovinně působících látek se soustředí na schopnost látek aktivovat apoptotické drahy u maligních buněk. Důkazy svědčí o tom, že sulforafan má schopnost indukovat apoptózu prostřednictvím aktivace několika proapoptotických drah (Rudolf et al., 2009). Sulforafan indukoval apoptózu u HeLa buněčné linie lidského karcinomu děložního čípku a HepG2 buněčné linie hepatocelulárního karcinomu *in vitro*, což se ukázalo na tvorbě apoptotických tělísek a akumulaci buněk ve fázi sub-G1 (Park et al., 2007). Podání 10 μM sulforafanu snížilo životaschopnost buněk a indukovalo apoptózu u DU145 buněk karcinomu prostaty (Cho et al., 2005). U HCT-116 nádorových buněk tlustého střeva, 15 μM sulforafanu indukovalo aktivaci proapoptotické kaspázy-7 a kaspázy-9, nezávisle na expresi p53 (Pappa et al., 2006). Apoptóza indukovaná sulforafanem je v poslední době také spojována s aktivací kaspázy-8 a kaspázy-9 (iniciačními kaspázami, které jsou důležité v obou - vnějších i vnitřních apoptotických drahách) u lidských 5637 rakovinných buněk močového měchýře (Park et al., 2014). Studie využívající Jurkat T-leukemické buňky naznačuje, že náchylnost k sulforafanem zprostředkované apoptóze byla závislá na mechanismu buněčného cyklu. Buňky byly nejcitlivější na sulforafanem indukovanou apoptózu v G1 fázi, méně citlivé v G2/M fázi, a nejméně citlivé během S fáze (Fimognari et al., 2007).

Navrhovaný iniciační signál sulforafanem zprostředkované apoptózy je tvorba ROS a narušení potenciálu mitochondriální membrány, což vede k cytosolovému uvolňování cytochromu c pomocí obou drah – receptoru smrti i mitochondriální kaspasové kaskády, jak bylo pozorováno např. u lidských PC3 buněk rakoviny prostaty (Singh et al., 2005).

Tortorella et al. (2015) uvádí ve své práci kompletní přehled všech dosud známých mechanismů, kterými sulforan způsobuje apoptózu a zabraňuje růstu nádorů.

Sulforafan v klinických studiích na lidech

Několik sulforafanových doplňků vyvinutých ke komerčním účelům je v současné době k dispozici. Nicméně je obtížné vyrobit silnou a biologicky dostupnou formu kvůli vlastní nestabilitě molekuly sulforafanu, která brání tomuto způsobu dodání. Dosz et Jeffery (2013) zjistily, že komerčně dostupná mražená brokolice nemá schopnost tvořit sulforafan. Vyrobit doplněk obsahující sulforafan tedy vyžaduje schopnost uchovat jak prekurzor glukorafanin tak enzym mirozinázu pro následný metabolismus a transformaci na biologicky aktivní isothiokyanát (Houghton et al., 2013).

Obyvatelé krajského města Qidong mají vysoké riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu, což bylo částečně způsobeno dlouhodobou expozicí potravinám kontaminovaným aflatoxiny a vzdušnému karcinogenu - fenantrenu (Egner et al., 2011). Byl prokázán inverzní vztah mezi úrovní metabolitů sulforafanu a markerů karcinogenity, včetně aflatoxin-DNA aduktů (Kensler et al., 2005). Bylo rovněž pozorováno, že sulforafan zvyšoval vylučování znečišťujících látek ze vzduchu u jedinců konzumujících nápoj z extraktu brokolice, s podáváním nápoje z brokolicových klíčků obsahující 400 μM glukorafaninu každou noc po dobu 2 týdnů, který nezpůsoboval žádné nežádoucí účinky a byl dobře snášen u 200 jedinců (Kensler et al., 2012). I když tyto výsledky vypadají slibně, odhalily rovněž vysokou variabilitu v biologické dostupnosti účinné sloučeniny. V další studii se tato biologická dostupnost u různých populací pohybovala v rozmezí 1-40 % (Fahey et al., 2012). V nedávné intervenční studii byla u lidských subjektů v první fázi studie celková koncentrace sulforafanových metabolitů v plazmě nejvyšší ($> 2 \mu\text{M}$) 3 hodiny po konzumaci čerstvých brokolicových klíčků (40 g), ve srovnání s měřením ve fázi druhé po podání komerčně dostupného brokolicového suplementu (Clarke et al. 2011).

2.6.5 Med

Med se skládá z různých cukrů, flavonoidů, fenolických kyseliny, enzymů, aminokyselin, proteinů a různých dalších sloučenin (Ahmed et Othman, 2013). Jeho složení se však liší v závislosti na druhu květů a původu medu (Gheldof et al., 2002).

Mechanismus protirakovinného působení medu jako chemopreventivního a terapeutického činidla není prozatím přesně znám. Pravděpodobně je to ale prostřednictvím interference s různými drahami buněčné signalizace, tedy schopností indukovat apoptózu, působit antiproliferativně, modulací protinádorového nekrotického faktoru (anti-TNF), antioxidačnímu a protizánětlivému působení a jeho estrogenním a imunomodulačním účinkům (Ahmed et Othman, 2013).

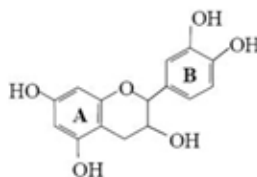
Ukázalo se, že med má protizánětlivé (Cooper et al., 2001), antimikrobiální (Sherlock et al., 2010), antimutagenní (Wang et al., 2002), antioxidační (Al-Mamary et al., 2002) a protirakovinné účinky (Othman, 2012, Swellam et al., 2003, Tomasin et Gomes-Marcondes, 2011). Fenolické sloučeniny v medu projevily antileukemickou aktivitu u různých linií leukemických buněk (Abubakar et al., 2012). Jeho protirakovinné působení bylo prokázáno u mnoha buněčných linií a tkání, jako rakoviny prsu (Tomasin et Gomes-Marcondes, 2011, Fukuda et al., 2011, Tsiapara et al., 2009, Gribel et Pashinskiĭ, 1990, Fauzi et al., 2011) kolorektálního karcinomu (Jaganathan et Mandal, 2009), rakoviny ledvin (Samarghandian et al., 2011), prostaty (Tsiapara et al., 2009), endometria (Tsiapara et al., 2009), krku (Fauzi et al., 2011) a úst (Ghashm et al., 2010). Studie prokazující protirakovinné působení medu jsou jak studie prováděné na tkáňových kulturách (Tsiapara et al., 2009, Fauzi et al., 2011, Jaganathan et Mandal, 2009, Ghashm et al., 2010, Jaganathan et Mandal, 2010), tak na zvířatech (Tomasin et Gomes-Marcondes, 2011, Fukuda et al., 2011, Gribel et Pashinskiĭ, 1990, Orsolice et al., 2003) či se jedná přímo o klinické testy (Smirnova et al., 2000). Polyfenolické látky bývají označovány jako hlavní faktor protirakovinného působení medu (Abubakar et al., 2012, Jaganathan et Mandal, 2009).

Jednotlivé mechanismy protirakovinného působení medu naleznete podrobně zpracovány v review Ahmeda et Othmana (2013).

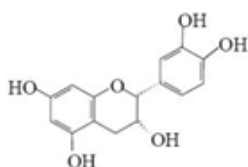
2.6.6 Zelený čaj (*Camellia Sinensis*)

Zelený čaj je velmi oblíbeným nápojem po celém světě a jeho pravidelná konzumace je dlouhodobě spojována se zdravotními přínosy, včetně chemopreventivních účinků (Siddiqui et al., 2010), protože jeho chemie je ve srovnání s jinými čaji lépe známa (Siddiqui et al., 2010, Yang et al., 2009). Zelený čaj se vyrábí z mladých lístků, které se tepelně upraví pražením nebo horkou parou, aby se zabránilo oxidaci. Silné polyfenoly jsou v tomto čaji zachovány, protože tepelná úprava denaturuje enzymy, které by jinak přeměnily polyfenoly na méně účinné látky (Quillin, 2005). Existuje více než 800 publikovaných studií ukazujících

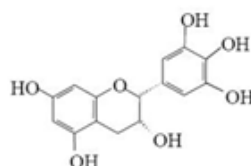
účinky zeleného čaje na rakovinu, zabývající se převážně jeho chemopreventivními účinky (Bettuzzi et al., 2006). Většina chemopreventivních účinků zeleného čaje je zprostředkována jeho polyfenoly, známými jako katechiny. Hlavní katechiny v zeleném čaji jsou epigallokatechin-3-gallát (EGCG), (-)-epikatechin-3-gallát (ECG), (-)-epigallokatechin (EGC) a (-)-epikatechin (EC) (Obr. 21). EGCG je hlavním katechinem v zeleném čaji a představuje 50-80 %, představující 200-300 mg na jeden připravený šálek zeleného čaje (Khan et al., 2006).



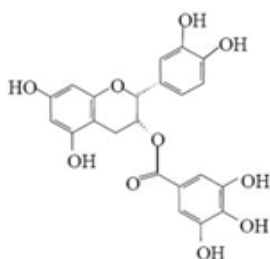
struktura katechinů



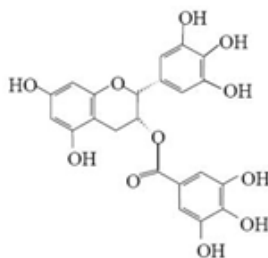
(-)-epikatechin



(-)-epikatechin-3-gallát



(-)-epigallokatechin



(-)-epigallokatechin-3-gallát

Obr. 21: Hlavní katechiny v zeleném čaji a jejich struktura (přepřacováno podle Singha et al., 2012)

EGCG rovněž prokázal další příznivé účinky ve studiích na cukrovku, Parkinsonovu chorobu, Alzheimerovu chorobu, mrtvici, obezitu a má antioxidační účinky (Khan et al., 2006, Higdon et Frei, 2005, Shankar et al., 2008).

Protirakovinné účinky

Protirakovinné účinky EGCG jsou široce podpořeny výsledky z epidemiologických studií, studií v buněčných kulturách, na zvířatech i klinických studií. EGCG je známý

antioxidant a předpokládá se, že tento flavonoid potlačuje zánětlivé procesy, které vedou k transformaci, hyperproliferaci a iniciaci karcinogeneze (Thawonsuwan et al., 2010). Polyfenoly ze zeleného čaje inhibují buněčnou proliferaci a mají silnou antiradikálovou aktivitu (Thawonsuwan et al., 2010). Polyfenoly, konkrétně EGCG, zvyšují antioxidační aktivitu v různých myších orgánech a zvyšují tedy celkové chemopreventivní účinky antioxidantů v těchto buňkách a tkáních (Higdon et Frei, 2005). EGCG může zvýšit komunikaci mezi buňkami mezerovým spojem (vodivý spoj či nexus) a tím chrání buňky před rozvojem nádoru. Experimentální studie naznačují, že tento polyfenol může blokovat promoci nádoru uzavřením receptorů v postižených buňkách (Sigler et Ruch, 1993). Dalším možným mechanismem působení je, že tato sloučenina může usnadnit přímé vázání na určité karcinogeny (Sigler et Ruch, 1993). Jeho inhibiční účinky mohou rovněž potlačit konečné kroky karcinogeneze a to angiogenezi a metastáze (Mukhtar et Ahmad, 2000). Různé studie na zvířatech ukázaly, že léčba EGCG inhibuje výskyt nádorů a multiplicitu u různých orgánů, jako jsou kůže (UV zářením i chemicky indukované), plíce, játra, prsa, prostatata, žaludek, mléčná žláza a tlusté střevo, na základě preklinického pozorování a údajů z klinických studií (Mukhtar et Ahmad, 2000). *In vitro* studie na buněčných kulturách ukazují, že EGCG silně indukuje apoptózu a podporuje zastavení buněčného cyklu změnou exprese regulačních proteinů buněčného cyklu, aktivací apoptózu způsobujících kaspáz a potlačováním aktivace NF κ B (Gupta et al., 2004). Blokuje rovněž karcinogenezi modulováním drah signální transdukce, které se podílejí na vzniku karcinomu. Tento flavonoid rovněž ovlivňuje několik biologických drah, včetně růstovým faktorem zprostředkovanou dráhu, MAP kinázy (mitogenem aktivované proteinokinázy) dependentní dráhu a další (Khan et al., 2006). V poslední době bylo dosaženo obrovského pokroku v objasňování molekulárních mechanismů v chemoprevenci rakoviny tímto polyfenolem (Yang et al., 2007). Podrobný popis mechanismu působení EGCG a jeho klinického využití naleznete v práci Singha et al. (2011).

Buněčná signalizace při rakovině

Nedávné studie ukázaly, že chemopreventivní činidlo na bázi EGCG moduluje jednu nebo více buněčných signálních drah tak, aby přerušilo karcinogenezi (Shankar et al., 2007). Kromě toho čajové flavonoidy vykazují širokou škálu buněčných účinků, které mohou mít vliv na všechny fáze vývoje rakoviny regulací několika klíčových buněčných proteinů zapojených do různých celulárních drah signální transdukce - proliferace, diferenciaci, apoptózy, angiogeneze nebo metastáz, což vede k potenciálnímu příznivému účinku (Khan et al., 2006, Shankar et al., 2007). Potenciální chemopreventivní účinek EGCG se zdá být

celkem specifický a nádorové buněčné linie se zdají být citlivější než normální buňky, protože EGCG vykazuje vyšší cytotoxicitu u nádorových buněk než u jejich normálních protějšků. Inhibice plicního nádoru u A/J myši EGCG byla spojena se snížením buněčné proliferace indukovanou apoptózou a snížením angiogeneze u plicních adenomů a karcinomů (Milligan et al., 2009).

Ostatní mechanismy působení

Singh et al. (2011) ve své práci shrnují studie prováděné do roku 2011 a podrobně popisují mechanismy působení EGCG. Podrobněji se věnují antioxidačnímu potenciálu EGCG, schopnosti indukovat apoptózu a zastavit buněčný cyklus, jeho působení na enzymy fáze I a II, modulaci intracelulárních signálních kaskád, inhibici epigenetických modifikací, inhibici angiogeneze, možné modulaci miRNA exprese a dalším mechanismům působení.

Klinické studie

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje ze studií týkající se chemoprevence EGCG. EGCG nabízí několik potenciálních klinických výhod ve srovnání s jinými tradičními léky proti rakovině. Je obecně k dispozici jako čaj, je levně izolovatelný a může být podáván orálně (Sartippour et al., 2002). Zatímco tradiční látky k léčbě rakoviny často zničí spolu s rakovinnými buňkami i některé zdravé buňky (Ahn et al., 2003), EGCG zřejmě cílí na biochemické a genetické funkce specifické pro rakovinné buňky (Hastak et al., 2003). Některé z protirakovinných látek, které se v současné době používají, mají toxické nežádoucí účinky, ale data z klinických studií naznačují, že EGCG má velmi přijatelný bezpečnostní profil (Hastak et al., 2003). Tyto výhody podporují další rozvoj EGCG jako potenciálně užitečné protirakovinné látky. Prospektivní kohortová studie s více než 8000 jedinci ukázala, že denní konzumace zeleného čaje vedla k opožděnému nástupu rakoviny a navazující studie pacientů s rakovinou prsu zjistila, že u pacientek v I a II stadiu rakoviny prsu došlo k nižšímu počtu recidiv a prodloužení období bez známek onemocnění (Fujiki et al., 1999). Kromě toho EGCG podávaný ve formě kapslí (200 mg p. o.) po dobu 12 týdnů se ukázal účinný u pacientů s cervikální lézí infikovanou lidským papilloma virem (Ahn et al., 2003).

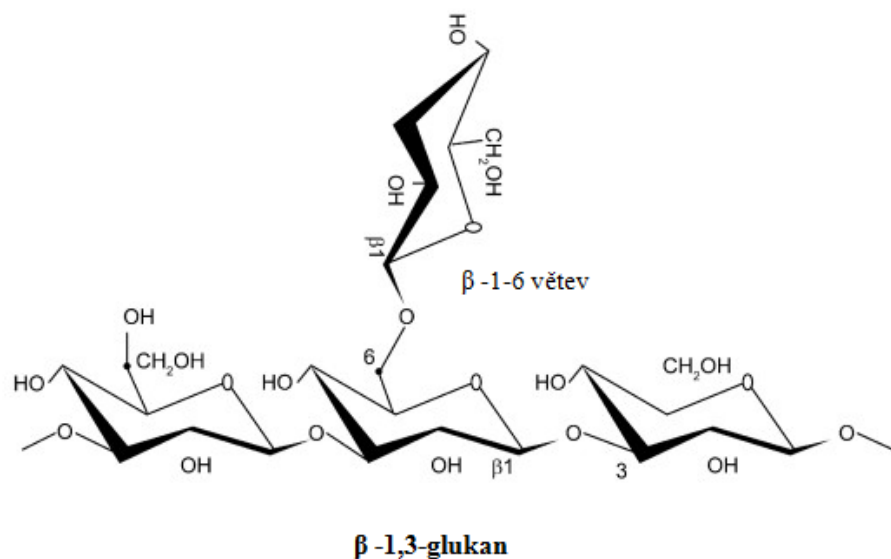
2.6.7 β -glukany a extrakty obsahující β -glukany

Významná část pacientů trpících rakovinou užívala v průběhu léčby podpurné rostlinné extrakty. Jeden z nejčastěji užívaných v zemích Orientu je *Ganoderma Lucidum* (Chan et al., 2009). V odborné literatuře jsou zmiňovány dva mechanismy odpovědné za

protirakovinné působení těchto rostlinných extraktů - přímý cytotoxický účinek a nepřímé imunomodulační působení (Wasser et al., 2002, Borchers et al., 2004). Mnoho v současnosti užívaných cytotoxických chemoterapeutik, jako je vinkristin, taxol a etoposid, jsou původně získávány z bylin. V posledních letech bylo zjištěno, že jedna z účinných látek odpovědných za imunomodulační účinky mnoha těchto rostlin je forma komplexních polysacharidů známých jako " β -D-glukany" (Obr. 22), nebo jednoduše nazývány β -glukany (Chang, 2002, Ooi et Lui, 2000). Receptory a mechanismy působení β -glukanů byly v poslední době důkladně prozkoumány v *in vitro* a *in vivo* experimentech na zvířatech. Vzhledem k tomu, že β -glukany jsou levné a bezpečné (založeno na historických záznamech), jejich potenciální terapeutická hodnota zaslouží další zkoumání (Chan et al., 2009).

Fyzikální a chemické vlastnosti β -glukanu

β -glukany jsou jednou z nejhojnějších forem polysacharidů nacházejících se uvnitř buněčné stěny bakterií a plísní. Všechny β -glukany jsou glukózové polymery, které jsou spolu spojeny pomocí lineárního β -glykosidického hlavní řetězce (s vazbami 1 \rightarrow 3) a liší se od sebe svou délkou a rozvětvením struktur. Větve odvozené z glykosidického přímého řetězce jsou vysoce variabilní a dvě hlavní skupiny větvení glykosidické řetězce jsou 1 \rightarrow 4 nebo 1 \rightarrow 6. Tyto způsoby větvení řetězce se zdají být druhově specifické, například β -glukany plísní mají boční větve 1 \rightarrow 6, zatímco ty bakterií mají boční větve 1 \rightarrow 4. Při řazení větvení je dodržován určitý poměr a větve mohou vznikat z větví (sekundární větve). Ve vodném roztoku procházejí β -glukany konformační změnou do trojitě šroubovice, jedno šroubovice nebo náhodných cívek. Imunitní funkce β -glukanů jsou zřejmě závislé na jejich konformační složitosti (Bohn et al., 1995). Předpokládá se, že vyšší stupeň konstrukční složitosti je spojen se silnějšími imunomodulačními a protirakovinými účinky (Chan et al., 2009).



Obr. 22: Chemická struktura β -glukanu (přepřevání podle Chana et al., 2009)

Dalším významným problémem je kontaminace endotoxinem, ovlivňujícím bezpečnost a potenciální biologický účinek β -glukanů. Lipopolysacharid (LPS) je endotoxin přítomný v buněčné stěně gramnegativních bakterií a skládá se ze tří hlavních částí - lipid A, jádro a polysacharidový řetězec (Dixon et Darveau, 2005). Bylo zjištěno, že z těchto tří složek je lipid A hlavní složkou, která může vyvolat imunitní odpověď. Ke kontaminaci LPS může dojít během kultivace nebo přípravy β -glukanů. Vzhledem k tomu, že LPS je jeden z nejúčinnějších imunitních stimulatorů a jeho kontaminace může vést k falešně pozitivním výsledkům v imunitních testech, měla by být provedena kvantifikace LPS (Gaffin, 1979).

Farmakodynamika a farmakokinetika β -glukanů

Většina β -glukanů je považována za nestravitelné sacharidy a jsou v různé míře fermentovány střevní mikrobiální flórou (Knudsen et al., 1993, Ohno et al., 1995, Wang et al., 2008). Z tohoto důvodu se spekulovalo, že jejich imunomodulační vlastnosti lze částečně přičíst mikrobiálně závislému účinku. Nicméně β -glukany se ve skutečnosti mohou vázat přímo na specifické receptory imunitních buněk, což naznačuje mikrobiálně nezávislý imunomodulační účinek (Vos et al., 2007). Farmakodynamika a farmakokinetika β -glukanů byla studována u zvířecích a lidských modelů:

Studie na zvířatech

Studie s použitím modelu kojených krys pro vyhodnocení absorpce a distribuce enterálně podávaných radioaktivně označených β -glukanů v tkáních zjistila, že většina β -glukanů byla detekována v žaludku a dvanáctníku 5 minut po podání (Vetvicka et al., 2007).

Toto množství se v průběhu prvních 30 minut rychle snížilo. Významné množství β -glukanů vstoupilo do proximálního střeva krátce po požití. Jejich tranzit přes proximální střevo klesal s časem, se současným zvýšením v ileu. Navzdory nízké systémové hladině v krvi (méně než 0,5 %) byly prokázány významné systémové imunomodulační účinky, ve smyslu humorální a buněčné imunitní odpovědi (Chan et al., 2009).

Nízká systémová hladina β -glukanů po požití neodráží celkový obraz farmakodynamiky β -glukanů a nevyklučuje jeho účinky *in vivo*. Hong et al. (2004) označily β -glukany fluoresceinem a sledovaly jejich zpracování po orálním příjmu *in vivo*. Orálně podávané β -glukany byly zachyceny makrofágy přes receptor Dectin-1 a následně byly transportovány do sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně. V kostní dřeni makrofágy degradovaly velké β -1,3-glukany na menší fragmenty rozpustných β -1,3-glukanů. Tyto fragmenty byly následně převzaty granulocyty adheujícími k cévní stěně (marginální hotovost) pomocí komplementárního receptoru 3 (CR3). Tyto granulocyty s CR3 vázaným β -glukan-fluoresceinem zabily inaktivovaný komplement 3b (iC3b) opsonizované (zvýšená citlivost na fagocytózu) nádorové buňky poté, co byly přijaty do místa aktivace komplementu, jako jsou nádorové buňky potažené monoklonální protilátkou (Hong et al, 2004).

Kromě toho, Rice et al. (2005) zjistili, že ve vodě rozpustné β -glukany (jako je laminarin a skleroglukan) mohou být přímo vázány a internalizovány střevním epitelem a slizničním imunitním systémem – GALT buňkami. Dalším významným zjištěním této studie je to, že absorbované β -glukany mohou zvýšit odolnost myši vůči bakteriální infekci (Rice et al., 2005).

Studie prováděné na lidech

V otevřené studii fáze I pro posouzení bezpečnosti a snášenlivosti rozpustných forem orálně podávaných β -glukanů se podávaly 3 různé dávky (100 mg/den, 200 mg/den nebo 400 mg/den) 4 po sobě jdoucí dny. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s léčivem. Opakovaná měření β -glukanů v séru však neukázala žádnou systémovou absorpci prostředku po perorálním podání. Nicméně, koncentrace imunoglobulinů ve slinách se výrazně zvýšila u dávky 400 mg/den, což naznačuje vyvolání systémového imunitního účinku. Jedním z omezení této studie je nízká citlivost stanovení hladiny β -glukanů v séru (Lehne et al., 2006).

Stručně řečeno (většinou na základě studií prováděných na zvířatech) po perorálním podání β -glukany rychle vstupují do proximálního tenkého střeva a jsou zachyceny makrofágy. β -glukany jsou poté internalizovány, roztrženy do menších β -glukanů a přepravovány do kostní dřeně a endoteliálního retikulárního systému. Malé fragmenty β -

glukanů jsou potom makrofágy uvolněny a jsou převzaty cirkulujícími granulocyty, monocyty a dendritickými buňkami. To následně vyvolává imunitní odpověď. Tyto informace by však měly být interpretovány se zvýšenou opatrností, neboť většina navrhovaných mechanismů je založena na *in vitro* a *in vivo* studiích na zvířatech (Chan et al., 2009).

β-glukany jako imunomodulační činidlo

Současné poznatky naznačují, že β-glukany jsou účinnými imunomodulátory s účinky na přirozenou i adaptivní imunitu. Schopnost vrozeného imunitního systému rychle rozpoznat a reagovat na napadající patogen je nezbytná pro kontrolu infekce. Podrobně popsáné imunomodulační účinky na oba typy imunity shrnuje na základě současných poznatků ve své práci Chan et al. (2009).

Protirakovinné účinky β-glukanů

Ukázalo se, že β-glukany samy o sobě nemají přímé cytotoxické účinky. Studie, které implikují cytotoxické účinky β-glukanů, byly buď ze studií, kde se používaly surové extrakty z bylin obsahujících β-glukany, nebo používaly monocyty s připojeným řetězcem β-glukanů. Byliny obsahující β-glukany, jako je *Ganoderma lucidum* (Lingzhi, Reishi) mají i další aktivní složky, jako je ganoderová kyselina z jejího mycelia (Tang et al., 2006) a triterpeny z jejích spór (Lin et al., 2003, Min et al., 2000, Müller et al., 2006), u kterých všech byl samostatně prokázán přímý protirakovinný účinek. Chan et al. (2009) uvádí, že nenalezli žádné přímé cytotoxické účinky β-glukanů u testovaných buněčných linií různých druhů rakoviny - karcinomu, sarkomu ani blastomu. β-glukany rovněž nespouštěly žádné apoptotické dráhy. Naproti tomu stimulovaly proliferaci monocytární linie leukemických buněk *in vitro* a usnadňovaly dozrávání dendritických buněk odvozených od leukemických buněk (Chan et al., 2008). Z tohoto důvodu zůstává kontroverzní, zda je výhodné aplikovat β-glukany u leukemických pacientů a tato varianta by měla být zvažována s opatrností (Chan et al., 2009).

V anglické literatuře nejsou k dispozici žádné klinické studie, které by hodnotily přímo protirakovinné účinky purifikovaných β-glykanů u pacientů s nádorovým onemocněním. Většina studií vyhodnocovala profil toxicity nebo zásadní imunitní změny u pacientů s rakovinou, ale nezabývaly se změnou stavu rakoviny. Kromě toho většina ze souvisejících studií používala buď surové rostlinné extrakty nebo frakce extraktů namísto purifikovaných β-glukanů. Z tohoto důvodu je obtížné určit, zda konkrétní účinky souvisely s β-glukany nebo jinými chemickými látkami nacházejícími se ve směsi (Chan et al., 2009).

V prospektivní klinické studii na krátkodobé imunitní účinky perorálního podání β-glukanů u pacientů s pokročilým karcinomem prsu se srovnávalo 23 pacientek s pokročilým

karcinomem prsu s 16 zdravými kontrolními ženami. β -1,3;1,6-glukan byl orálně dávkován denně. Krevní vzorky byly odebrány v den 0 a 15. Bylo zjištěno, že i přes počáteční relativně nízký počet bílých krvinek, orálně podávaný β -glukan stimuloval proliferaci a aktivaci monocytů v periferní krvi u pacientek s pokročilým karcinomem prsu (Demir et al., 2007). Zda toto zjištění může být přeneseno do klinického přínosu, zůstává nezodpovězeno (Chan et al., 2009).

Klinické studie hodnotící protirakovinné účinky přírodních produktů s β -glukany

Mnoho jedlých hub obsahuje imunogenní látky s potenciálním protirakovinným působením (Kidd, 2000). β -glukany jsou jednou z běžných aktivních složek (Tab. 2).

Tab. 2: Jedlé houby s obsahem β -glukanů (přepřacováno podle Chana et al., 2009)

Rostlina	Běžný název	Struktura β-glukanu	Typ β-glukanu
<i>Lentinus edodes</i>	houba Shiitake	β -1,3;1,6-glukan	Lentinan
<i>Schizophyllum commune</i>	Brazilská houba, Schizophyllum	β -1,3;1,6-glukan	Schizophyllum (SPG) nebo sizofiran
<i>Grifola frondosa</i>	houba Maitake	β -1,3;1,6-glukan s xylózou a manózou	Maitake D-Fraction
<i>Coriolus versicolor</i>	Yun Zhi	Na protein vázaný β -1,3;1,6-glukan	PSP (polysacharidový peptid) PSK (polysacharid-Kureha nebo polysacharid-K, krestin)
<i>Ganoderma lucidum</i>	Lingzhi, Reishi	β -1,3;1,6-glukan	Ganoderma polysacharidy, Ganopoly
<i>Agaricus blazei</i>	Brazilská houba slunce, Houba Himematsutake	Na protein vázaný β -1,6-glukan	Agaricus polysacharidy
<i>Pleurotus ostreatus</i>	houba Oyster, píng gū	β -1,3-glukan s galaktózou a manózou	Pleuran
<i>Coprinus comatus</i>	Střapatá inkoustová čepice, právníkova paruka, nebo střapatá hříva	β -1,3-glukan	Coprinus polysacharidy

V omezených klinických studiích na lidských rakovinách byla většina z nich dobře tolerována. Lentinan, odvozený z *Lentinus edodes*, je forma β -beta-glukanů (Miyakoshi, 1984). Vzhledem k tomu, že má špatnou enterosolventní absorpci, intrapleurální, intraperitoneální (Kawaoka, 2003) nebo intravenózní cesty byly využívány v klinických studiích, které prokázaly jeho klinický prospěch při použití jako adjuvancia při chemoterapii

(Nakano, 1999). Schizophyllan (SPG) neboli sizofren je další β -glukan odvozený od *Schizophyllum commune*. Jeho trojitý helikální komplex β -glukanové struktury zabraňuje adekvátní perorální absorpci, takže se využívá intratumorová cesta, nebo injekční cesta do regionálních lymfatických uzlin (Nakano et al., 1996, Kano et al., 1996). V randomizované studii byl SPG v kombinaci s běžnou chemoterapií schopen zlepšit dlouhodobou míru přežití u pacientek s rakovinou vaječníků (Inoue et al., 1993). Zda se však dá delší doba přežití považovat za účinnou léčbu zůstává otázkou (Chan et al., 2009).

V kontrolované 2 ramenné studii bylo zjištěno, že Maitake D-frakce získané z *Grifola frondosa* (houby Maitake) zmenšovaly v kombinaci s chemoterapií velikost nádorů plic, jater a prsu u více než 60 % pacientů, ve srovnání s chemoterapií samotnou (Kodama et al., 2002). Účinky byly méně zřetelné u pacientů s leukémií, rakovinou žaludku a mozku (Kodama et al., 2003). Platnost klinické studie však byla následně zpochybněna jiným nezávislým pozorovatelem (Black et al., 2002). Dva proteoglykany z *Coriolus versicolor* (Yun Zhi) - PSK (polysacharid-K) a PSP (polysacharidový peptid) - patří mezi nejvíce studované β -glukany obsažené v bylinách (s informacemi z klinických studií). Nicméně PSK i PSP jsou polysacharidy vázané na bílkoviny, takže jejich účinky nemusí být přímo ekvivalentní čistým β -glukanům (Fisher et Yang, 2002). V sérii pokusů z Japonska a Číny byl PSK i PSP dobře snášen bez významných vedlejších účinků (Kidd et al., 2000, Hayakawa et al., 1997, Go et Chung, 1989, Sakamoto et al., 1993, Ohno et al., 1984, Nishiwaki et al., 1990). Rovněž prodloužil přežití některých pacientů s karcinomy a nelymfoidní leukémií (Chan et al., 2009).

Ganoderma polysacharidy jsou β -glukany získané z *Ganoderma lucidum* (Lingzhi, Reishi). Zatímco β -glukan je hlavní složkou mycelia *Ganodermy*, je pouze minoritní složkou ve spórách *Ganodermy* (Chan et al., 2005). Hlavní účinnou složkou v extraktu ze spór *Ganoderma* je triterpenoid, který je cytotoxický. V otevřené studii u pacientů s pokročilým karcinomem plic bylo třicet šest pacientů léčeno 5,4 gramy *Ganoderma* polysacharidů denně po dobu 12 týdnů s neprůkaznou proměnnou a výsledky na profilech cytokinů (Gao et al., 2005). Další studie proběhla u 47 pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem za použití stejného dávkování a doby, ale opět se prokázaly podobně variabilní vzorce imunitních odezev (Chen et al., 2006). Tyto výsledky zdůrazňují nedůslednost klinických výsledků při klinickém použití bylinných výtažků posilujících imunitu, což může být částečně způsobeno nečistotou použitých produktů (Chan et al., 2009).

2.7 Další přírodní látky a extrakty s protirakovinným účinkem

Rozsah této práce ani zdaleka neumožňuje pojmut všechny látky obsažené v potravinách, které mohou svými účinky přispět v boji proti rakovině (prevenci či léčbě), a proto zde uvádím pár dalších, které by zasloužily pozornost. Mezi látky s protirakovinnými účinky v potravinách dále patří: aloe vera (Chinembiri et al., 2014), kapsaicin, nacházející se v chilli (Bhanot et al., 2011), kanabinoidy z konopí (Prakash et al., 2013), včelí produkty (pyl, mateří kašička, propolis, včelí chléb; Quillin, 2005), elagová kyselina, nacházející se v granátovém jablku, jahodách, malinách, brusinkách a dalších (Ray, 2005, Bhanot et al., 2011) ursolová kyselina ve šlupkách jablek, hrušek a švestek (Bhanot et al., 2011), limonen, nacházející se v citrusových plodech (Bhanot et al., 2011), piperin z čeného pepře (Lu et al., 2012), který má rovněž schopnost výrazně zvyšovat vstřebávání a biologickou dostupnost některých dalších látek z potravy, popřípadě doplňků stravy (Reen et al. 1993, Lu et al., 2012), např. kurkuminu (Shoba et al., 1998) či resveratrolu (Johnson et al. 2011), berberin (Lu et al., 2012), CLA (konjugovaná linolenová kyselina), která se nachází v tuku volně se pasoucích zvířat (Quillin, 2005) a mnohé další.

Nesmíme ale zapomenout na další významné složky stravy, které snižují riziko vzniku rakoviny či pomáhají v boji proti rakovině. Jsou to zejména nenasycené mastné kyseliny z řady $n-3$ (Ray, 2005, Quillin, 2005, Serven-Schreiber, 2009) a důležitost jejich poměru k $n-6$ (Simopoulos, 2002, Quillin, 2005, Serven-Schreiber, 2009), vláknina (Ray, 2005, Quillin, 2005, Bhanot et al., 2011) či probiotika (Quillin, 2005).

2.8 Úpravy ve stravování

Výživa velkou měrou přispívá k prevenci a podpoře léčby rakoviny (Quilllin, 2005, Serven-Schreiber, 2009, Coy et Franzová, 2009, Dobos et Kümmel, 2013, Katz et Edelson, 2009, Sak, 2014, Prasad et Tyagi, 2015, Bhanot et al., 2011, David-Sven, 2015). Úpravy ve stravování vyžadují dva důležité kroky – vyřadit ze svého jídelníčku potraviny, které jsou zdraví škodlivé, nevyživné či obsahují zdraví škodlivé látky, a zařadit do něj potraviny bohaté na vitaminy, minerály a fytochemikálie, které zlepšují celkový zdravotní stav jedince a často pomáhají předcházet vzniku rakoviny (Quilllin, 2005, Serven-Schreiber, 2009, Coy et Franzová, 2009). Člověk by se měl vyhýbat zpracovaným, na živiny chudým či dokonce zdraví škodlivým potravinám (bílé mouky a pečivo, cukr a fruktózové sirupy, ztužené rostlinné tuky, uzeniny, tučná masa z vykrmovaných zvířat...), rizikovým úpravám potravin (smažení, grilování, uzení, úpravy za vysokých teplot, ohřívání v plastových nádobách...), plesnivým potravinám a Quilllin (2005) a Coy et Franzová (2009) uvádějí, že i výrazně snížit příjem sacharidů, neboť cukr je hlavním zdrojem energie pro rakovinné buňky (Quilllin, 2005, Serven-Schreiber, 2009, Coy et Franzová, 2009). Důležitý je rovněž poměr $n-6:n-3$, neboť vysoký poměr $n-6:n-3$ působí v organismu zánětlivě a podporuje karcinogenezi (Quilllin, 2005, Serven-Schreiber, 2009, Coy et Franzová, 2009, Simopoulos, 2002). Důležitá je rovněž eliminace některých chemikálií v kosmetice a domácích prostředcích, které mají kancerogenní účinky (Serven-Schreiber, 2009, Quilllin, 2005). V jídelníčku by se měly vyskytovat pouze čerstvé suroviny, co nejméně zpracované a upravovat pouze šetrnými úpravami (dušení, vaření...) a strava by měla být bohatá na ovoce a zeleninu. Další kvalitní a zdraví prospěšné potraviny jsou volně lovené ryby, vejce z volného výběhu, maso z volně se pasoucích zvířat, extra panenské oleje do studené kuchyně (lněný, konopný, olivový ...), přepouštěné máslo ghí či kokosový olej na tepelnou úpravu (které se tak snadno nepřepalují), rybí tuk (zdroj EPA a DHA), semínka (lněná, konopná, chia...) a ořechy, které nejsou kontaminovány plísněmi. Nezapomínat zařazovat do svého jídelníčku velké množství ovoce a zejména zeleniny, které jsou bohaté na různé fytochemikálie - polyfenolické sloučeniny, karotenoidy, sírné sloučeniny či látky obsažené v brukvovité zelenině. Jako koření a ochucovadla využívat zázvor, kurkumu, česnek, chilli a další pochutiny bohaté na protirakovinně působící látky (Quilllin, 2005, Serven-Schreiber, 2009, Coy et Franzová, 2009).

3 Závěr

V běžných potravinách můžeme nalézt nepřehledné množství různých látek a nutrientů, které nám mohou pomoci v prevenci či boji proti rakovině. Jsou to polyfenolické látky, karotenoidy, sírné sloučeniny, látky obsažené v brukvovité zelenině, zeleném čaji, kurkumě, zázvoru, česneku, β -glukany a jejich zdroje. Velké množství těchto látek se jeví slibně *in vitro* či *in vivo*, ale výzkumy přímo na lidech již nemají vždy tak jasné závěry (vzhledem ke složitosti testování a vlivu dalších faktorů) a je třeba dalšího výzkumu s větším počtem pacientů. Jelikož je však velké množství protirakovinných látek obsaženo v běžně dostupných potravinách, představuje obohacení jídelníčku o tyto potraviny přijatelnou cestu v prevenci i podpůrné léčbě rakoviny. Problémy, s kterými se při snaze využít tyto látky setkáváme, zahrnují nejčastěji špatnou biologickou dostupnost a stabilitu.

Flavonoidy působí cytotoxicky pouze v relativně vysokých dávkách (v mikromolárních koncentracích) a při orálním podávání nebude pravděpodobně možné dosáhnout dostatečně vysokých koncentrací flavonoidů v plasmě, aby se projevíly jejich antiproliferativní a cytotoxické účinky. Problémem je rovněž neefektivní systémový transport a nízká biologická dostupnost. Flavonoidy se nejčastěji nacházejí v rostlinných materiálech ve formě glykosidů (vázané na cukry), které jsou lépe rozpustné ve vodě než odpovídající aglykon. Vyšších koncentrací v plasmě může být dosaženo nitrožilním podáním a rovněž se zvyšuje s pravidelným příjmem po delší časové úseky.

Trans-resveratrol se po perorálním podání rychle konjuguje na glukuronidy a sulfáty a proto je biologická dostupnost *trans-resveratrolu* po perorálním podání nízká. V poslední době se začaly zkoumat účinky derivátů *resveratrolu* s vyšší biologickou dostupností. Biologickou dostupnost můžeme zvýšit terapeutickou kombinací s jinými sloučeninami, které mohou zabránit nebo oddálit konjugaci *resveratrolu*, jako je piperin nacházející se v černém pepři. Lze rovněž využít synergické účinky *resveratrolu* a dalších přirozeně se vyskytujících látek, jako je melatonin, čajové polyfenoly a kvercetin.

Uvolnění karotenoidů z potravinové matrice závisí na jejich stavu, stejně jako spojení s jinými sloučeninami (tj. proteiny). Mikrokrystalická forma některých karotenoidů (například lykopenu v rajčatech nebo β -karotenu v mrkvi) je činí méně dostupné ve srovnání s těmi, které jsou zcela vnořené do kapiček lipidů. V řadě studií se prokázalo, že tepelné zpracování zvyšuje přístupnost karotenoidů, vzhledem k narušení buněčných stěn a uvolňování vazeb.

Špatná biologická dostupnost v důsledku špatného vstřebávání, rychlého metabolismu a rychlé systémové eliminace omezuje rovněž terapeutickou účinnost kurkuminu, který má

jinak v léčbě mnoha onemocnění obrovský potenciál. Použití pomocných látek (adjuvans), které mohou blokovat metabolickou dráhu kurkuminu, je nejčastěji volená strategie pro zvýšení biologické dostupnosti kurkuminu. Účinky kombinace s piperinem (známý inhibitor jaterní a střevní glukuronidace) se jeví slibně. Piperinu v dávce 20 mg zvýšil biologickou dostupnost 2 g kurkuminu o 2 000 %.

U zázvoru je v současné době zkoumán zejména nejvhodnější způsob extakce několika protirakovinně působících látek v něm obsažených, kdy jednotlivé složky zázvoru jeví rozdílnou aktivitu v závislosti na způsobu získání (zda zahrnoval či nezahrnoval tepelnou úpravu).

Základní organosulfurová sloučenina v nepoškozených stroužcích česneku je (+) S-allyl-L-cystein sulfoxid (alliin), který je oddělen od vakuolárního enzymu alliinázy. Při poškození stroužku (tj. žvýkáním nebo drcením), alliináza přichází do styku se svým substrátem a následuje eliminační reakce za vzniku prop-2-ensulfenové kyseliny, která zkondenzuje a vytvoří diallyl thiosulfínát (allicin). Nicméně allicin je chemicky nestabilní, degraduje a přeskupuje se v průběhu času a vytváří skupinu allyl sulfidů a polysulfidů druhé generace (běžně označovaných jako česnekové organosulfidy).

V brukvovité zelenině je nejvýznamnější protirakovinně působící sloučeninou isothiokyanát sulforafan, který vzniká z glukosinolátu glukorafaninu. Ten se rychle vstřebává, metabolizuje a vylučuje během 12-24 hodin po požití a/nebo podání. Hydrolytická konverze glukorafaninu na sulforafan působením fyzického poškození rostliny nastává buď působením mirozinázy rostlinného původu nebo mikrobiotou lidského tlustého střeva. Glukorafanin je relativně stabilní při chemických a tepelných vlivech, a proto je hydrolýza zejména enzymatická (zprostředkovaná mirozinázou). Vaření a/nebo blanšírování (během procesu mražení) brukvovité zeleniny inaktivuje mirozinázu, což snižuje biologickou dostupnost sulforafanu. Několik sulforafanových doplňků vyvinutých ke komerčním účelům je v současné době k dispozici, ale je obtížné vyrobit silnou a biologicky dostupnou formu kvůli vlastní nestabilitě molekuly sulforafanu, která brání tomtuto způsobu dodání. Komerčně dostupná mražená brokolice nemá schopnost tvořit sulforafan. Vyrobit doplněk obsahující sulforafan tedy vyžaduje schopnost uchovat jak prekurzor glukorafanin tak enzym mirozinázu pro následný metabolismus a transformaci na biologicky aktivní isothiokyanát.

Katechiny v zeleném čaji nabízí několik potenciálních klinických výhod ve srovnání s jinými tradičními léky proti rakovině. Jsou obecně k dispozici jako čaj, jsou levně izolovatelné, mohou být podávány orálně, nepůsobí toxicky na zdravé buňky a mají dobrý bezpečnostní profil.

Většina β -glukanů je považována za nestravitelné sacharidy, jsou v různé míře fermentovány střevní mikrobiální flórou, a právě z tohoto důvodu se spekulovalo, že jejich imunomodulační vlastnosti lze částečně přičíst mikrobiálně závislému účinku. Nicméně β -glukany se ve skutečnosti mohou vázat přímo na specifické receptory imunitních buněk, což naznačuje mikrobiálně nezávislý imunomodulační účinek. Nicméně se ukázalo, že β -glukany samy o sobě nemají přímé cytotoxické účinky. Studie, které implikují cytotoxické účinky β -glukanů, byly buď ze studií, kde se používaly surové extrakty z bylin obsahujících β -glukany, nebo používaly monocyty s připojeným řetězcem β -glukanů.

Nesčetně studií prokázalo spojitost mezi sníženým rizikem vzniku rakoviny a zdravým způsobem stravování, proto bych rád na závěr ještě jednou zdůraznil, že nejvýznamněji se na protirakovinném působení stravy podílí dieta jako celek, kde velké množství zdraví prospěšných látek působí v synergii a konzumace čerstvých a celistvých potravin (spojená s eliminací rizikových faktorů ve výživě a životním stylu) tedy představuje, jak potvrdili mnozí autoři, nejvhodnější cestu, co se prevence a podpůrné léčby rakoviny týče.

4 Seznam literatury

Abe, E., Miyaura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshiki, S., Suda, T. 1981. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 78 (8). 4990–4994.

Abubakar, B. M., Abdullah, Z. W., Sulaiman, A. S., Suen, B. A. 2012. A review of molecular mechanisms of the anti-leukemic effects of phenolic compounds in honey. *International Journal of Molecular Sciences*. 13 (11). 15054–15073.

Afzal, S., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G. 2013. Low Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Tobacco-Related Cancer. *Clinical Chemistry*. 59 (5). 771–780.

Agarwal, A., Shen, H., Agarwal, S., Rao, A. V. 2001. Lycopene content of tomato products: Its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *Journal of Medicinal Food*. 4 (1). 9–15.

Aggarwal, B. B., Sung, B. 2009. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences*. 30 (2). 85–94.

Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V., Sung, B. 2009. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clinical Cancer Research*. 15 (2). 425–430.

Ahmed, S., Othman, H. N. 2013. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms. *Hindawi Publishing Corporation*. 2013 (829070). p. 7.

Ahn, W. S., Huh, S. W., Bae, S. M., Lee, I. P., Lee, J. M., Namkoong, S. E., Kim, C. K., Sin, J. I. 2003. A major constituent of green tea, EGCG, inhibits the growth of a human cervical cancer cell line, CaSki cells, through apoptosis, G(1) arrest, and regulation of gene expression. *DNA and Cell Biology*. 22 (3). 217–224.

Ahn, W. S., Yoo, J., Huh, S. W., Kim, C. K., Lee, J. M., Namkoong, S. E., Bae, S. M., Lee, I. P. 2003. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *European Journal of Cancer Prevention*. 12 (5). 383–390.

Ajith, T. A. 2010. Ameliorating reactive oxygen species-induced in vitro lipid peroxidation in brain, liver, mitochondria and DNA damage by *Zingiber officinale* Roscoe. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 25 (1). 67–73.

Albanes, D., Heinonen, O. P., Taylor, P. R., Virtamo, J., Edwards, B. K., Rautalahti, M., Hartman, A. M., Palmgren, J., Freedman, L. S., Haapakoski, J., Barrett, M. J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E. R., Tangrea, J. A., Teppo, L., Askin, F. B., Taskinen, E., Erozan, Y., Greenwald, P., Huttunen, J. K. 1996. α -tocopherol and β -carotene supplements and lung cancer incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: Effects of base-line characteristics and study compliance. *Journal of the National Cancer Institute*. 88 (21). 1560–1570.

Al-Mamary, M., Al-Meerri, A., Al-Habori, M. 2002. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutrition Research*. 22 (9). 1041–1047.

Ameen, M., Musthapa, M. S., Abidi, P., Ahmad, I., Rahman, Q. 2003. Garlic attenuates chrysotile-mediated pulmonary toxicity in rats by altering the phase I and phase II drug metabolizing enzyme system. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 17 (6). 366–371.

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., Aggarwal, B. B. 2007. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*. 4 (6). 807–818.

Andlauer, W., Kolb, J., Siebert, K., Furst, P. 2000. Assessment of resveratrol bioavailability in the perfused small intestine of the rat. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*. 26 (2). 47–55.

- Androutsopoulos, V. P., Ruparelia, K., Arroo, R. R., Tsatsakis, A. M., Spandidos, D. A. 2009. CYP1-mediated antiproliferative activity of dietary flavonoids in MDA-MB-468 breast cancer cells. *Toxicology*. 264 (3). 162–170.
- Androutsopoulos, V. P., Spandidos, D. A. 2013. The flavonoids diosmetin and luteolin exert synergistic cytostatic effects in human hepatoma HepG2 cells via CYP1A-catalyzed metabolism, activation of JNK and ERK and P53/P21 up-regulation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 24 (2). 496–504.
- Ansari, M. S., Gupta, N. P. 2003. A comparison of lycopene and orchidectomy vs. orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU International*. 92 (4). 375–378.
- Anter, J., Romero-Jimenez, M., Fernandez-Badmar, Z., Villatoro-Pulido, M., Analla, M., Alonso-Moraga, A., Muñoz-Serrano, A. 2011. Antigenotoxicity, cytotoxicity, and apoptosis induction by apigenin, bisabolol, and protocatechuic acid. *Journal of Medicinal Food*. 14 (3). 276–283.
- Antony, B., Merina, B., Iyer, V. S., Judy, N, Lennertz K, Joyal S. 2008. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95CG (Biocurcumax), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 70 (4). 445–449.
- Araki, R., Hasumi, A., Nishizawa, O. I., Sasaki, K., Kuwahara, A., Sawada, Y., Totoki, Y., Toyoda, A., Sakaki, Y., Li, Y., Saito, K., Ogawa, T., Hirai, M. Y. 2013. Novel bioresources for studies of *Brassica oleracea*: identification of a kale MYB transcription factor responsible for glucosinolate production. *Plant Biotechnology Journal*. 11 (8). 1017–1027.
- Asgari, M. M., Brasky, T. M., White, E. 2012. Association of vitamin A and carotenoid intake with melanoma risk in a large prospective cohort. *The Journal of Investigative Dermatology*. 132 (6). 1573–1582.
- Aziz, M. H., Reagan-Shaw, S., Wu, J., Longley, B. J., Ahmad, N. 2005. Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease? *FASEB Journal*. 19 (9). 1193–1195.
- Barcelo, S., Gardiner, J. M., Gescher, A., Chipman, J. K. 1996. CYP2E1-mediated mechanism of anti-genotoxicity of the broccoli constituent sulforaphane. *Carcinogenesis*. 17 (2). 277–282.
- Bayet-Robert, M., Kwiatkowski, F., Leheurteur, M., Gachon, F., Planchat, E., Abrial, C., Mouret-Reynier, M. A., Durando, X., Barthomeuf, C., Chollet, P. 2010. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 9 (1). 8–14.
- Ben Sghaier, M., Skandrani, I., Nasr, N., Franca, M. G., Chekir-Ghedira, L., Ghedira, K. 2011. Flavonoids and sesquiterpenes from *Teucrium ramosissimum* promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure-activity relationship study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 32 (3). 336–348.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J. 2008. Update on uses and properties of citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56 (15). 6185–6205.
- Benitez, D. A., Hermoso, M. A., Pozo-Guisado, E., Fernandez-Salguero, P. M., Castellon, E. A. 2009. Regulation of cell survival by resveratrol involves inhibition of NFκB-regulated gene expression in prostate cancer cells. *Prostate*. 69 (10). 1045–1054.
- Bernhardt, S., Schlich, E. 2006. Impact of different cooking methods on food quality: Retention of lipophilic vitamins in fresh and frozen vegetables. *Journal of Food Engineering*. 77 (2). 327–333.

- Bertram, J. S. 1993. Cancer prevention by carotenoids: Mechanistic studies in cultured cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 691. 177–191.
- Bestwick, C. S., Milne, L. 2006. Influence of galangin on HL-60 cell proliferation and survival. *Cancer Letters*. 243 (1). 80–89.
- Bettoun, D. J., Burriss, T. P., Houck, K. A., Buck, D. W., Stayrook, K. R., Khalifa, B., Lu, J., Chin, W. W., Nagpal, S. 2003. Retinoid X receptor is a nonsilent major contributor to vitamin D receptor-mediated transcriptional activation. *Molecular Endocrinology*. 17 (11). 2320–2328.
- Bettuzzi, S., Brausi, M., Rizzi, F., Castagnetti, G., Peracchia, G., Corti, A. 2006. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer research*. 66 (2). 1234–1240.
- Bhanot, A., Sharma, R., Noolvi N. M. 2011. Natural sources as potential anti-cancer agents: A review. *International Journal of Phytomedicine*. 3 (1). ISSN: 0975-0185.
- Bielski, B. H. J. 1982. Chemistry of ascorbic acid radicals. *American Chemical Society*. 4. 81–100.
- Black, W. 2002. Several apparent errors surfaced on reading the article in the June 2002 issue of *Alternative Medicine Review* by Kodama et al. entitled "Can maitake MD-fraction aid cancer patients"? *Alternative Medicine Review*. 7 (6). 452-454.
- Block, G. 1992. The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutrition Reviews*. 50 (7). 207–213.
- Block, G., Patterson, B., Subar, A. 1992. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutrition and Cancer*. 18 (1). 1–29.
- Bolton-Smith, C., Woodward, M., Brown, C. A., Tunstall-Pedoe, H. 1993. Nutrient intake by duration of ex-smoking in the Scottish Heart Health Study. *British Journal of Nutrition*. 69 (2). 315–332.
- Borchers, A. T., Keen, C. L., Gershwin, M. E. 2004. Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 229 (5). 393–406.
- Bosetti, C., Filomeno, M., Riso, P., Polesel, J., Levi, F., Talamini, R., Montella, M., Negri, E., Franceschi, S., La Vecchia, C. 2012. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*. 23 (8). 2198–2203.
- Brady, J. F., Ishizaki, H., Fukuto, J. M., Lin, M. C., Fadel, A., Gapac, J. M., Yang, C. S. 1991. Inhibition of cytochrome P-450 2E1 by diallyl sulfide and its metabolites. *Chemical Reserach in Toxicology*. 4 (6). 642–647.
- Breecher, G. R., Khachik, F. 1992. Qualitative relationship of dietary and plasma carotenoids in human beings. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 669. 320–321.
- Brennan, P., Fortes, C., Butler, J., Agudo, A., Benhamou, S., Darby, S., Gerken, M., Jokel, K. H., Kreuzer, M., Mallone, S., Nyberg, F., Pohlbeln, H., Ferro, G., Boffetta, P. 2000. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes & Control*. 11 (1). 49–58.
- Britton, G. 1995. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB Journal*. 9 (15). 1551–1558.
- Britton, G., Liaaen-Jensen, S., Pfander, H. 2004. Carotenoids. *Handbook. Free Radical Research*. 38 (8). p. 885.
- Brown, V. A., Patel, K. R., Viskaduraki, M., Crowell, J. A., Perloff, M., Booth, T. D., Vasilinin, G., Sen, A., Schinas, A. M., Piccirilli, G., Brown, K., Steward, W. P., Gescher, A. J., Brenner, D. E. 2010. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Research*. 70 (22). 9003–9011.

- Buettner, G. R., Schafer, F. Q. 2006. Albert Szent-Györgyi: vitamin C identification. *Biochemist.* 28. 31–33.
- Bulzomi, P., Bolli, A., Galluzzo, P., Acconcia, F., Ascenzi, P., Marino, M. 2012. The naringenin-induced proapoptotic effect in breast cancer cell lines holds out against a high nisphenol a background. *IUBMB Life.* 64 (8). 690–696.
- Burns, J., Yokota, T., Ashihara, H., Lean, M. E., Crozier, A. 2002. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 50 (11). 3337–3340.
- Cai, X., Ye, T., Liu, C., Lu, W., Lu, M., Zhang, J., Wang, M., Cao, P. 2011. Luteolin induced G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells. *Toxicology In Vitro.* 25 (7). 1385–1391.
- Calcutt, G. 1951. The formation of hydrogen peroxide during the autoxidation of ascorbic acid. *Experientia.* 7 (1). 26–26.
- Carlberg, C., Bendik, I., Wyss, A., Meier, E., Sturzenbecker, L. J., Grippo, J. F., Hunziker, W. 1993. Two nuclear signaling pathways for vitamin D. *Nature.* 361 (6413). 657–660.
- Carter, G. L., D'Orazio, A. J, Pearson, J. K. 2014. Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence. *Endocrine-Related Cancer.* 21(3). 209–225.
- Castenmiller, J. J. M., West, C. E. 1997. Bioavailability of carotenoids. *Pure and Applied Chemistry.* 69 (10). 2145–2150.
- Catanzaro, D., Ragazzi, E., Vianello, C., Caparrotta, L., Montopoli, M. 2015. Effect of Quercetin on Cell Cycle and Cyclin Expression in Ovarian Carcinoma and Osteosarcoma Cell Lines. *Natural Product Communications.* 10 (8). 1365–1368.
- Clarke, J. D., Hsu, A., Riedl, K., Bella, D., Schwartz, S. J., Stevens, J. F., Ho, E. 2011. Bioavailability and inter-conversion of sulforaphane and erucin in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement in a cross-over study design. *Pharmacological Research.* 64 (5). 456–463.
- Cohen, L. A., Zhao, Z., Pittman, B., Lubet, R. 1999. S-allylcysteine a garlic constituent fails to inhibit N-methylnitrosourea-induced rat mammary tumorigenesis. *Nutrition and Cancer.* 35 (1). 58–63.
- Conaway, C. C., Getahun, S. M., Liebes, L. L., Pusateri, D. J., Topham, D. K. W., Botero-Omary, M., Chung, F-L. 2000. Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh Broccoli. *Nutrition and Cancer.* 38 (2). 168–178.
- Conaway, C. C., Krzeminski, J., Amin, S., Chung, F-L. 2001. Decomposition rates of isothiocyanate conjugates determine their activity as inhibitors of cytochrome P450 enzymes. *Chemical Reserach in Toxicology.* 14 (9). 1170–1176.
- Conquer, J. A., Maiani, G., Azzini, E., Raguzzini, A., Holub, B. J. 1998. Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *The Journal of Nutrition.* 128 (3). 593–597.
- Cooper, R. A., Molan, P. C., Krishnamoorthy, L., Harding, K. G. 2001. Manuka honey used to heal a recalcitrant surgical wound. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 20 (10). 758–759.
- Coy, F. J., Franzová, M. 2009. *Výživou proti rakovině.* Euromedia Group, k. s. – Ikar. Praha. p. 208. ISBN: 978-80-249-1450-3.
- Cramer, J. M., Jeffery, E. H. 2011. Sulforaphane Absorption and Excretion Following Ingestion of a Semi-Purified Broccoli Powder Rich in Glucoraphanin and Broccoli Sprouts in Healthy Men. *Nutrition and Cancer.* 63 (2). 196–201.
- Cramer, J. M., Teran-Garcia, M., Jeffery, E. H. 2011. Enhancing sulforaphane absorption and excretion in healthy men through the combined consumption of fresh broccoli

- sprouts and a glucoraphanin-rich powder. *The British Journal of Nutrition*. 107 (9). 1333–1338.
- Crespy, V., Morand, C., Besson, C., Manach, C., Demigne, C., Remesy, C. 2002. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 50 (3). 618–621.
- Crespy, V., Morand, C., Manach, C., Besson, C., Demigne, C., Remesy, C. 1999. Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. *The American Journal of Physiology*. 277 (1 Pt 1). 120–126.
- Csaki, C., Mobasheri, A., Shakibaei, M. 2009. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1 β -induced NF- κ B-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Research & Therapy*. 11 (6). 165.
- Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Angiogenní léčba [online]. Linkos. [cit. 2016-3-28]. Dostupné z <<http://www.linkos.cz/slovnicek/antiangiogenni-lecba/>>.
- Darvin, M. E., Sterry, W., Landemann, J., Vergou, T. 2011. The role of carotenoids in human skin. *Molecules*. 16 (12). 10491–10506.
- David-Sven, M. 2015. 100 nejúčinnějších zabijáků rakoviny. Euromedia Group, k. s. – Ikar. Praha. 128 s. ISBN: 978-80-249-2702-2.
- De Santi, C., Pietrabissa, A., Spisni, R., Mosca, F., Pacifici, G. M. 2000. Sulphation of resveratrol, a natural compound present in wine, and its inhibition by natural flavonoids. *Xenobiotica*. 30 (9). 857–866.
- Deeb, K. K., Trump, D. L., Johnson, C. S. 2007. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews, Cancer*. 7 (9). 684–700.
- Deeb, K. K., Trump, D. L., Johnson, C. S. 2007. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*. 7 (9). 684–700.
- Deming, D. M., Erdman, J. W. 1999. Mammalian carotenoid absorption and metabolism. *Pure and Applied Chemistry*. 71 (12). 2213–2223.
- Demir, G., Klein, H. O., Mandel-Molinas, N., Tuzuner, N. 2007. Beta glucan induces proliferation and activation of monocytes in peripheral blood of patients with advanced breast cancer. *International Immunopharmacology*. 7 (1). 113–116.
- Dennis, T., Fanous, M., Mousa, S. 2009. Natural products for chemopreventive and adjunctive therapy in oncologic disease. *Nutrition and Cancer*. 61 (5). 587–597.
- Deol, P. K., Kaur, I. P. 2013. Improving the therapeutic efficiency of ginger extract for treatment of colon cancer using a suitably designed multiparticulate system. *Journal of Drug Targeting*. 21 (9). 855–865.
- Deorukhkar, A., Ahuja, N., Mercado, A. L., Diagaradjane, P., Raju, U., Patel, N., Mohindra, P., Diep, N., Guha, S., Krishnan, S. 2015. Zerumbone increases oxidative stress in a thiol-dependent ROS-independent manner to increase DNA damage and sensitize colorectal cancer cells to radiation. *Cancer Medicine*. 4 (2). 278–292.
- Dhillon, N., Aggarwal, B. B., Newman, R. A., Wolff, R. A., Kunnumakkara, A. B., Abbruzzese, J. L., Ng, C. S., Badmaev, V., Kurzrock, R. 2008. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*. 14 (14). 4491–4499.
- Di Mascio, P., Kaiser, S., Sies, H. 1989. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 274 (2). 532–538.
- Dias, S. J., Li, K., Rimando, A. M., Dhar, S., Mizuno, C. S., Penman, A. D., Levenson, A. S. 2013. Trimethoxy-resveratrol and piceatannol administered orally suppress and inhibit tumor formation and growth in prostate cancer xenografts. *The Prostate*. 73 (11). 1135–1146.

- Dirsch, V. M., Gerbes, A. L., Volmar, A. M. 1998. Ajoene a compound of garlic induces apoptosis in human promyleoleukemic cells, accompanied by generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor kB. *Molecular Pharmacology*. 53 (3). 402–407.
- Disilvestro, R. A., Joseph, E., Zhao, S., Joshua, B. 2012. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutritional Journal*. 11 (1). 79.
- Dixon, D. R., Darveau, R. P. 2005. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host responses to bacterial modification of lipid a structure. *Journal of Dental Research*. 84 (7). 584–595.
- Dobos, G., Kümmel, S. 2013. *Aktivně proti rakovině*. Euromedia Group, k. s. - Ikar. Praha. 304 s. ISBN: 978-80-249-2143-3.
- Donaldson, M. S. 2004. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutritional Journal*. 3 (19). p. 21.
- Dosz, E. B., Jeffery, E. H. 2013. Commercially produced frozen broccoli lacks the ability to form sulforaphane. *Journal of Functional Foods*. 5 (2). 987–990.
- Du, J., Cullen, J. J., Buettner, R. G. 2012. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 1826 (2). 443–457.
- Du, J., Martin, S. M., Levine, M., Wagner, B. A., Buettner, G. R., Wang, S. H., Taghiyev, A. F., Du, C., Knudson, C. M., Cullen, J. J. 2010. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*. 16 (2). 509–520.
- Duffy, C., Perez, K., Partridge, A. 2007. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 57 (5). 260–277.
- Egner, P. A., Chen, J. G., Wang, J. B., Wu, Y., Sun, Y., Lu, J. H., Zhu, J., Zhang, Y. H., Chen, Y. S., Friesen, M. D., Jacobson, L. P., Munoz, A., Ng, D., Qian, G. S., Zhu, Y. R., Chen, T. Y., Botting, N. P., Zhang, Q., Fahey, J. W., Talalay, P., Groopman, J. D., Kensler, T. W. 2011. Bioavailability of Sulforaphane from two broccoli sprout beverages: results of a short-term, cross-over clinical trial in Qidong, China. *Cancer Prevention Research*. 4 (3). 384–395.
- Epelbaum, R., Schaffer, M., Vigel, B., Badmaev, V., Bar-Sela, G. 2010. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutrition and Cancer*. 62 (8). 1137–1141.
- Etminan, M., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F. 2004. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 13 (3). 340–345.
- Fahey, J. W., Haristoy, X., Dolan, P. M., Kensler, T. W., Scholtus, I., Stephenson, K. K., Talalay, P., Lozniewski, A. 2002. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99 (11). 7610–7615.
- Fahey, J. W., Wehage, S. L., Holtzclaw, W. D., Kensler, T. W., Egner, P. A., Shapiro, T. A., Talalay, P. 2012. Protection of Humans by Plant Glucosinolates: efficiency of Conversion of Glucosinolates to Isothiocyanates by the Gastrointestinal Microflora. *Cancer Prevention Research*. 5 (4). 603–611.
- Fahey, J., Stephenson, K. K., Talalay, P. 1998. Glucosinolates, Myrosinase, and Isothiocyanates: three Reasons for Eating Brassica Vegetables. In: *Functional Foods for Disease Prevention I*. ACS Symposium Series. 701 (2). 16–22.

- Fauzi, N. A., Norazmi, N. M., Yaacob, S. N. 2011. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology*. 49 (4). 871–878.
- Fernandez-Garcia, E., Carvajal-Lerida, I., Jaren-Galan, M., Garrido-Fernandez, J., Perez-Galvez, A., Hornero-Mendez, D. 2012. Carotenoids bioavailability from foods: From plant pigments to efficient biological activities. *Food Research International*. 46 (2). 438–450.
- Feskanich, D., Ziegler, R. G., Michaud, D. S., Giovannucci, E. L., Speizer, F. E., Willett, W. C., Colditz, G. A. 2000. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *Journal of the National Cancer Institute*. 92 (22). 1812–1823.
- Fiedor, J., Burda, K. 2014. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. *Nutrients*. 6 (2). 466–488.
- Filomeni, G., Aquilano, K., Rotilio, G., Ciriolo, M. R. 2003. Reactive oxygen species-dependent c-Jun NH₂-terminal kinase/c-Jun signaling cascade mediates neuroblastoma cell death induced by diallyl disulfide. *Cancer Reserach*. 63 (18). 5940–5949.
- Fimognari, C., Lenzi, M., Sciuscio, D., Cantelli-Forti, G., Hrelia, P. 2007. Cell-cycle specificity of sulforaphane-mediated apoptosis in Jurkat T-leukemia cells. *In Vivo (Athens, Greece)*. 21 (2). 377–380.
- Fisher, M., Yang, L. X. 2002. Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK): implications of cancer immunotherapy. *Anticancer Research*. 22 (3). 1737–1754.
- Fleischauer, A., Arab, L. 2001. Garlic and Cancer: A critical review of the epidemiologic literature. *The Journal of Nutrition*. 131 (3). 1032–1040.
- Forni, C., Braglia, R., Lentini, A., Nuccetelli, M., Provenzano, B., Tabolacci, C., Beninati, S. 2009. Role of transglutaminase 2 in quercetin-induced differentiation of B16-F10 murine melanoma cells. *Amino Acids*. 36 (4). 731–738.
- Fritz, H., Kennedy, D., Fergusson, D., Fernandes, R., Doucette, S., Cooley, K., Seely, A., Sagar, S., Wong, R., Seely, D. 2011. Vitamin A and Retinoid Derivatives for Lung Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 6 (6). p. 11.
- Fu, J., Chen, H., Soroka, D. N., Warin, R. F., Sang, S. 2014. Cysteine-conjugated metabolites of ginger components, shogaols, induce apoptosis through oxidative stress-mediated p53 pathway in human colon cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 62 (20). 4632–4642.
- Fujiki, H., Sukanuma, M., Okabe, S., Sueoka, E., Suga, K., Imai, K., Nakachi, K., Kimura, S. 1999. Mechanistic findings of green tea as cancer preventive for humans. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 220 (4). 225–228.
- Furr, H. C., Clark, R. M. 1997. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 8 (7). 364–377.
- Gabrielska, J., Gruszecki, W. I. 1996. Zeaxanthin (dihydroxy- β -carotene) but not β -carotene rigidifies lipid membranes: A ¹H-NMR study of carotenoid-egg phosphatidylcholine liposomes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1285 (2). 167–174.
- Gaffin, S. L. 1979. Endotoxin determination in viscous opaque solutions of iron dextran by *Limulus* amoebocyte lysate. *Progress in clinical and biological research*. 29. 221–227.
- Gao, Y., Tang, W., Dai, X., Gao, H., Chen, G., Ye, J., Chan, E., Koh, H. L., Li, X., Zhou, S. 2005. Effects of water-soluble *Ganoderma lucidum* polysaccharides on the immune functions of patients with advanced lung cancer. *Journal of Medicinal Food*. 8 (2). 159–168.
- Garcea, G., Berry, D. P., Jones, D. J., Singh, R., Dennison, A. R., Farmer, P. B., Sharma, R. A., Steward, W. P., Gescher, A. J. 2005. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the

colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 14 (1). 120–125.

Gartner, C., Stahl, W., Sies, H. 1997. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 66 (1). 116–122.

Ghashm, A. A., Khattak, N. M., Ismail, M. N., Saini, R. 2010. Antiproliferative effect of Tualang honey on oral squamous cell carcinoma and osteosarcoma cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 10 (49).

Gheldof, N., Wang, X. H., Engeseth, N. J. 2002. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50 (21). 5870–5877.

Gills, J. J., Jeffery, E. H., Matusheski, N. V., Moon, R. C., Lantvit, D. D., Pezzuto, J. M. 2006. Sulforaphane prevents mouse skin tumorigenesis during the stage of promotion. *Cancer Letters*. 236 (1). 72–79.

Go, P., Chung, C. H. 1989. Adjuvant PSK immunotherapy in patients with carcinoma of the nasopharynx. *The Journal of International Medical Research*. 17 (2). 141–149.

Goldberg, D. M., Yan, J., Ng, E., Diamandis, E. P., Karumanchiri, A., Soleas, G., Waterhouse, A. L. 1995. A global survey of *trans*-resveratrol concentrations in commercial wines. *American Journal of Enology and Viticulture*. 46 (2). 159–165.

Goldberg, D. M., Yan, J., Soleas, G. J. 2003. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clinical Biochemistry*. 36 (1). 79–87.

Goo, Y. A., Li, Z., Pajkovic, N., Shaffer, S., Taylor, G., Chen, J., Campbell, D., Arnstein, L., Goodlett, D. R., van Breemen, R. B. 2007. Systematic investigation of lycopene effects in LNCaP cells by use of novel large-scale proteomic analysis software. *Proteomics, Clinical Applications*. 1 (5). 513–523.

Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Meysekns, F. L., Omenn, G. S., Valanis, B., Williams, J. H., 2004. The Beta-Carotene And Retinol Efficacy Trial: Incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping β -carotene and retinol supplements. *Journal of the National Cancer Institute*. 96 (23). 1743–1750.

Góralczyk, R. 2009. β -Carotene and lung cancer in smokers: Review of hypotheses and status of research. *Nutrition and Cancer*. 61 (6). 767–774.

Grainger, E. M., Schwartz, S. J., Wang, S., Unlu, N. Z., Boileau, T. W., Ferketich, A. K., Monk, J. P., Gong, M. C., Bahnsen, R. R., DeGroff, V. L., Clinton, S. K. 2008. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutrition and Cancer*. 60 (2). 145–154.

Graumlich, J. F., Ludden, T. M., Conry-Cantilena, C., Cantilena, L. R. J., Wang, Y., Levine, M. 1997. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharmacological Research*. 14 (9). 1133–1139.

Gribel, V. N., Pashinskiĭ, G. V. 1990. [The antitumor properties of honey]. *Voprosy Onkologii*. 36 (6). 704–709.

Gruszecki, W. I., Strzałka, K. 2005. Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1740 (2). 108–115.

Guan, F., Li, G., Liu, B. A., Lee, M.-J., Yang, Z., Chen, Y.-K., Lin, Y., Shih, W., Yang, S. C. 2012. δ - and γ -Tocopherols, but not α -Tocopherol, Inhibit Colon Carcinogenesis in Azoxymethane-Treated F344 Rats. *Cancer Prevention Research*. 5 (4). 644–654.

Gudi, V. A., Singh, S. V. 1991. Effect of diallyl sulfide, a naturally occurring anti-carcinogen, on glutathione-dependent detoxification enzymes of female CD-1 mouse tissues. *Biochemical Pharmacology*. 42 (6). 1261–1265.

- Gupta, C. S., Patchva, S., Aggarwal, B. B. 2012. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *The AAPS Journal*. 15 (1). 195–218.
- Gupta, S. C., Kim, J. H., Prasad, S., Aggarwal, B. B. 2010. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Reviews*. 29 (3). 405–434.
- Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W., Aggarwal, B. B. 2012. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. 39 (3). 283–299.
- Gupta, S., Hastak, K., Afaq, F., Ahmad, N., Mukhtar, H. 2004. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis. *Oncogene*. 23 (14). 2507–2522.
- Gutteridge, C. M. J., Halliwell, B. 1992. Comments on review of free radicals in biology and medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radical Biology and Medicine*. 12 (1). 93–95.
- Guyonnet, D., Belloir, C., Suschetet, M., Siess, M. H., Le Bon, A. M. 2001. Antimutagenic activity of organosulfur compounds from *Allium* is associated with phase II enzyme induction. *Mutation Reserach*. 495 (1-2). 135–145.
- Habib, S. H. M., Makpol, S., Hamid, N. A. A., Das, S., Ngah, W. Z. W., Yusof, Y. A. M. 2008. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 63 (6). 807–813.
- Habtemariam, S., Dagne, E. 2010. Comparative antioxidant, prooxidant and cytotoxic activity of sigmoidin A and eriodictyol. *Planta Medica*. 76 (6). 589–594.
- Hakim, L., Alias, E., Makpol, S., Ngah, W.Z. W., Morad, N. A., Yusof, Y. A. 2014. Gelam honey and ginger potentiate the anti cancer effect of 5-FU against HCT 116 colorectal cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 15 (11). 4651–4657.
- Hansdottir, S., Monick, M. M., Hinde, S. L., Lovan, N., Look, D. C., Hunninghake, G. W. 2008. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 181 (10). 7090–7099.
- Hantz, H. L., Young, L. F., Martin, K. R. 2005. Physiologically attainable concentrations of lycopene induce mitochondrial apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 230 (3). 171–179.
- Harmon, A. W., Patel, Y. M. 2004. Naringenin inhibits glucose uptake in MCF-7 breast cancer cells: A mechanism for impaired cellular proliferation. *Breast Cancer Research and Treatment*. 85 (2). 103–110.
- Harrison, E. H. 2010. Mechanisms of Intestinal Absorption of Carotenoids: Insights from *in Vitro* Systems. In: Landrum, J. T., editor. *Carotenoids: Physical, Chemical, and Biological Functions and Properties*. CRC Press, Taylor & Francis Group. 367–381.
- Hart, D. J., Scott, K. J. 1995. Development and evaluation of an HPLC method for the analysis of carotenoids in foods, and the measurement of the carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. *Food Chemistry*. 54 (1). 101–111.
- Hastak, K., Gupta, S., Ahmad, N., Agarwal, M. K., Agarwal, M. L., Mukhtar, H. 2003. Role of p53 and NF-kappaB in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells. *Oncogene*. 22 (31). 4851–4859.
- Hatono, S., Jimenez, A., Wargovich, M. J. 1996. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. *Carcinogenesis*. 17 (5). 1041–1044.
- Hayakawa, K., Mitsuhashi, N., Saito, Y., Nakayama, Y., Furuta, M., Nakamoto, S., Kawashima, M., Niibe, H. 1997. Effect of Krestin as adjuvant treatment following radical radiotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Detection and Prevention*. 21 (1). 71–77.

He, Z. Y., Shi, C. B., Wen, H., Li, F. L., Wang, B. L., Wang, J. 2011. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Investig.* 29 (3). 208–213.

Herman-Antosiewicz, A., Singh, S. V. 2004. Signal transduction pathways leading to cell cycle arrest and apoptosis induction in cancer cells by *Allium* vegetable derived organosulfur compounds: a review. *Mutation Reserach.* 555 (1-2). 121–131.

Hershberger, P. A., Modzelewski, R. A., Shurin, Z. R., et al. 1999. 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-D3) inhibits the growth of squamous cell carcinoma and down-modulates p21(Waf1/Cip1) *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research.* 59 (11). 2644–2649.

Higdon, J. V., Frei, B. 2003. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Critical reviews in food science and nutrition.* 43 (1). 89–143.

Himeji, M., Ohtsuki, T., Fukazawa, H., Tanaka, M., Yazaki, S., Ui, S., Nishio, K., Yamamoto, H., Tasaka, K., Mimura, A. 2007. Difference of growth-inhibitory effect of *Scutellaria baicalensis*-producing flavonoid wogonin among human cancer cells and normal diploid cell. *Cancer Letters.* 245 (1-2). 269–274.

Holmes-McNary, M., Baldwin, A. S. 2000. Chemopreventive properties of *trans*-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I κ B kinase. *Cancer Research.* 60. 3477–3483.

Holzappel, P. N., Holzappel, M. P., Champ, S., Feldthusen, J., Clements, J., Hutchmacher, W. D. 2013. The Potential Role of Lycopene for the Prevention and Therapy of Prostate Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences.* 14 (7). 14620–14646.

Hong, F., Yan, J., Baran, J. T., Allendorf, D. J., Hansen, R. D., Ostroff, G. R., Xing, P. X., Cheung, N. K., Ross, G. D. 2004. Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *Journal of Immunology (Baltimore).* 173 (2). 797–806.

Houghton, C. A., Fassett, R. G., Coombes, J. S. 2013. Sulforaphane: translational research from laboratory bench to clinic. *Nutrition Reviews.* 71 (11). 709–726.

Howells, L. M., Berry, D. P., Elliott, P. J., Jacobson, E. W., Hoffmann, E., Hegarty, B., Brown, K., Steward, W. P., Gescher, A. J. 2011. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases – safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prevention Research.* 4 (9). 1419–1425.

Hsiao, Y. C., Hsieh, Y. S., Kuo, W. H., Chiou, H. L., Yang, S. F., Chiang, W. L., Chu, S. C. 2007. The tumor-growth inhibitory activity of flavanone and 2'-OH flavanone *in vitro* and *in vivo* through induction of cell cycle arrest and suppression of cyclins and CDKs. *Journal of Biomedical Science.* 14 (1). 107–119.

Hu, R., Khor, T. O., Shen, G., Jeong, W-S., Hebbar, V., Chen, C., Xu, C., Reddy, B., Chada, K., Kong, A-NT. 2006. Cancer chemoprevention of intestinal polyposis in *ApcMin/+* mice by sulforaphane, a natural product derived from cruciferous vegetable. *Carcinogenesis* 27 (10). 2038–2046.

Hu, R., Zhou, P., Peng, Y.-B., Xu, X., Ma, J., Liu, Q., Zhang, L., Wen, X. D., Qi, L.W., Gao, N., Li, P. 2012. 6-shogaol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells and exhibits anti-tumor activity *in vivo* through endoplasmic reticulum stress. *PLoS One.* 7 (6).

Huang, C. Y., Chan, C. Y. Chou, I. T., Lien, C. H., Hung, H. C., Lee, M. F. 2013. Quercetin induces growth arrest through activation of FOXO1 transcription factor in EGFR-overexpressing oral cancer cells. *The Journal of Nutritional and Biochemistry.* 24 (9). 1596–1603.

Hussein, L., el-Tohamy, M. 1990. Vitamin A potency of carrot and spinach carotenes in human metabolic studies. *International Journal of Vitamins and Nutrients Research*. 60 (3). 229–235.

Hwang, E. S., Bowen, P. E. 2005. Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells. *BioFactors* (Oxford, England). 23 (2). 97–105.

Hwang, E. S., Bowen, P. E. 2005. Effects of tomato paste extracts on cell proliferation, cell-cycle arrest and apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *BioFactors* (Oxford, England). 23 (2). 75–84.

Hwang, M. K., Song, N. R., Kang, N. J., Lee, K. W., Lee, H. J. 2009. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase is required for tumor necrosis factor- α -induced upregulation of matrix metalloproteinase-9: Its direct inhibition by quercetin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 41 (7). 1592–1600.

Chan, C-F. G., Chan, K. W., Sz, M-Y. D. 2009. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology & Oncology*. 2. p. 25.

Chan, F. L., Choi, H. L., Chen, Z. Y., Chan, P. S., Huang, Y. 2000. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by a flavonoid, baicalin. *Cancer Letters*. 160 (2). 219–228.

Chan, W. K. D., Cheung, C. C., Law, H. K. D., Lau, Y. L. D., Chan, G. C. D. 2008. *Ganoderma lucidum* polysaccharides can induce human monocytic leukemia cells into dendritic cells with immuno-stimulatory function. *Journal of Hematology & Oncology*. 1. p. 9.

Chan, W. K., Lam, D. T., Law, H. K., Wong, W. T., Koo, M. W., Lau, A. S., Lau, Y. L., Chan, G. C. 2005. *Ganoderma lucidum* mycelium and spore extracts as natural adjuvants for immunotherapy. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* (New York). 11 (6). 1047–1057.

Chang, R. 2002. Bioactive polysaccharides from traditional Chinese medicine herbs as anticancer adjuvants. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* (New York). 8 (5). 559–565.

Chen, C. H., Huang, L. L., Huang, C. C., Lin, C. C., Lee, Y., Lu, F. J. 2000. Baicalein, a novel apoptotic agent for hepatoma cell lines: A potential medicine for hepatoma. *Nutrition and Cancer*. 38 (2). 287–295.

Chen, C.-Y., Liu, T.-Z., Liu, Y.-W., Tseng, W. C., Liu, R. H., Lu, F. J., Lin, Y. S., Kuo, S. H., Chen, C. H. 2007. 6-Shogaol (Alkanone from Ginger) induces apoptotic cell death of human hepatoma p53 mutant mahlavu subline via an oxidative stress-mediated caspase-dependent mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 55 (3). 948–954.

Chen, C.-Y., Yang, W.-L., Kuo, S.-Y. 2011. Cytotoxic activity and cell cycle analysis of hexahydrocurcumin on SW 480 human colorectal cancer cells. *Natural Product Communications*. 6 (11). 1671–1672.

Chen, Q., Espey, M. G., Krishna, M. C., Mitchell, J. B., Corpe, C. P., Buettner, G. R., Shacter, E., Levine, M. 2005. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102 (38). 13604–13609.

Chen, Q., Espey, M. G., Sun, A. Y., Pooput, C., Kirk, K. L., Krishna, M. C., Khosh, D.B., Drisko, J., Levine, M. 2008. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105 (32). 11105–11109.

Chen, Q., Espey, M. G., Sun, A., Lee, J., Krishna, M. C., Shacter, E., Choyke, P. L., Pooput, C., Kirk, K. L., Buettner, G. R., Levine, M. 2007. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular

fluid *in vivo*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 104 (21). 8749–8754.

Chen, X., Hu, Z. P., Yang, X. X., Huang, M., Gao, Y., Tang, W., Chan, S. Y., Dai, X., Ye, J., Ho, P. C., Duan, W., Yang, H. Y., Zhu, Y. Z., Zhou, S. F. 2006. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *International Immunopharmacology*. 6 (3). 499–508.

Chen, Y., Shertzer, H. G., Schneider, S. N., Nebert, D. W., Dalton, T. P. 2005. Glutamate Cysteine ligase catalysis dependence on ATP and modifier subunit for regulation of tissue glutathione levels. *The Journal of Biological Chemistry*. 280 (40). 33766–33774.

Cheng, D. T-Y., Goodman, E. G., Thornquist, D. M., Barnett, J. M., Beresford, A. A. S., LaCroix, Z. A., Zheng, Y., Neuhausser, L. M. 2014. Estimated intake of vitamin D and its interaction with vitamin A on lung cancer risk among smokers. *International Journal of Cancer*. 135(9). 2135–2145.

Cheng, T. Y., Neuhausser, M. L. 2012. Serum 25-hydroxyvitamin D, interaction with vitamin A and lung cancer mortality in the U.S. population. *Cancer Causes & Control*. 23 (9). 1557–1565.

Chien, S. Y., Wu, Y. C., Chung, J. G., Yang, J. S., Lu, H. F., Tsou, M. F., Wood, W. G., Kuo, S. J., Chen, D. R. 2009. Quercetin-induced apoptosis acts through mitochondrial- and caspase-3-dependent pathways in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Human & Experimental Toxicology*. 28 (8). 493–503.

Chinembiri, T. N., du Plessis, L. H., Gerber, M., Hamman, J. H., du Plessis, J. 2014. Review of Natural Compounds for Potential Skin Cancer Treatment. *Molecules*. p. 25. ISSN 1420-3049.

Choi, E. J., Kim, G. H. 2009. Apigenin causes G(2)/M arrest associated with the modulation of p21(Cip1) and Cdc2 and activates p53-dependent apoptosis pathway in human breast cancer SK-BR-3 cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 20 (4). 285–290.

Chow, H. H., Garland, L. L., Hsu, C. H., Vining, D. R., Chew, W. M., Miller, J. A., Perloff, M., Crowell, J. A., Alberts, D. S. 2010. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prevention Research*. 3 (9). 1168–1175.

Chung, C. S., Jiang, Y., Cheng, D., Birt, D. F. 2007. Impact of adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor gene in human colon cancer cell lines on cell cycle arrest by apigenin. *Molecular Carcinogenesis*. 46 (9). 773–782.

Ide, H., Tokiwa, S., Sakamaki, K., Nishio, K., Isotani, S., Muto, S., Hama, T., Masuda, H., Horie, S. 2010. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *The Prostate*. 70 (10). 1127–1133.

Ikezoe, T., Chen, S. S., Heber, D., Taguchi, H., Koeffler, H. P. 2001. Baicalin is a major component of PC-SPES which inhibits the proliferation of human cancer cells via apoptosis and cell cycle arrest. *The Prostate*. 49 (4). 285–292.

Ilic, D., Forbes, K. M., Hammad, C. 2011. Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Systematic Review*. 11.

Ilic, D., Misso, M. 2012. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review. *Maturitas*. 72 (4). 269–276.

Inoue, M., Tanaka, Y., Sugita, N., Yamasaki, M., Yamanaka, T., Minagawa, J., Nakamuro, K., Tani, T., Okudaira, Y., Karita, T. 1993. Improvement of long-term prognosis in patients with ovarian cancers by adjuvant sizofiran immunotherapy: a prospective randomized controlled study. *Biotherapy (Dordrecht, Netherlands)*. 6 (1). 13–18.

Ishiguro, K., Ando, T., Maeda, O., Ohmiya, N., Niwa, Y., Kadomatsu, K., Goto, H. 2007. Ginger ingredients reduce viability of gastric cancer cells via distinct mechanisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 362 (1). 218–223.

Iwuchukwu, O. F., Tallarida, R. J., Nagar, S. 2011. Resveratrol in combination with other dietary polyphenols concomitantly enhances antiproliferation and UGT1A1 induction in Caco-2 cells. *Life Sciences*. 88 (23-24). 1047–1054.

Jackson, M. J. 1997. The assessment of bioavailability of micronutrients: Introduction. *European Journal of Clinical Nutrition*. 51 (1). 1–2.

Jaganathan, K. S., Mandal, M. 2009. Honey constituents and their apoptotic effect in colon cancer cells. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*. 1 (2). 29–36.

Jaganathan, K. S., Mandal, M. 2010. Involvement of non-protein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. *Investigational New Drugs*. 28 (5). 624–633.

Jang, M., Pezzuto, J. M. 1999. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*. 25 (2-3). 65–77.

Jeena, K., Liju, V. B., Kuttan, R. 2013. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of essential oil from ginger. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 57 (1). 51–62.

Jeffery, E. H., Keck, A. S. 2008. Translating knowledge generated by epidemiological and *in vitro* studies into dietary cancer prevention. *Molecular Nutrition & Food Research*. 52 (1). 7–17.

Jeong, C.-H., Bode, A. M., Pugliese, A., Cho, Y. Y., Kim, H. G., Shim, J. H., Jeon, Y. J., Li, H., Jiang, H., Dong, Z. 2009. [6]-Gingerol suppresses colon cancer growth by targeting leukotriene A4 hydrolase. *Cancer Research*. 69 (13). 5584–5591.

Jeong, J. C., Kim, M. S., Kim, T. H., Kim, Y. K. 2009. Kaempferol induces cell death through ERK and Akt-dependent down-regulation of XIAP and survivin in human glioma cells. *Neurochemical Research*. 34 (5). 991–1001.

Johnson, J. J., Nihal, M., Siddiqui, I. A., Scarlett, C. O., Bailey, H. H., Mukhtar, H., Ahmad, N. 2011. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Molecular Nutrition & Food Research*. 55 (8). 1169–1176.

Jones, R., Frisina, C., Winkler, S., Imsic, M., Tomkins, R. 2010. Cooking method significantly effects glucosinolate content and sulforaphane production in broccoli florets. *Food Chemistry*. 123 (2). 237–242.

Joseph, M. A., Moysich, K. B., Freudenheim, J. L., Shields, P. G., Bowman, E. D., Zhang, Y., Marshall, J. R., Ambrosone, C. B. 2004. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutrition and Cancer*. 50 (2). 206–213.

Ju, J., Picinich, C. S., Yang, Z., Zhao, Y., Suh, N., Kong, A-N., Yang, S. C. 2010. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. *Carcinogenesis*. 31 (4). 533–542.

Juge, N., Mithen, R. F., Traka, M. 2007. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 64 (9). 1105–1127.

Justino, G. C., Santos, M. R., Canario, S., Borges, C., Florencio, M. H., Mira, L. 2004. Plasma quercetin metabolites: Structure-antioxidant activity relationships. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 432 (1). 109–121.

Kaldas, M. I., Walle, U. K., Walle, T. 2003. Resveratrol transport and metabolism by human intestinal Caco-2 cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 55 (3). 307–312.

Kanai, M., Yoshimura, K., Asada M, Imaizumi, A., Suzuki, C., Matsumoto, S., Nishimura, T., Mori, Y., Masui, T., Kawaguchi, Y., Yanagihara, K., Yazumi, S., Chiba, T., Guha, S., Aggarwal, B. B. 2011. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 68 (1). 157–164.

- Kanno, S., Tomizawa, A., Hiura, T., Osanai, Y., Shouji, A., Ujibe, M., Ohtake, T., Kimura, K., Ishikawa, M. 2005. Inhibitory effects of naringenin on tumor growth in human cancer cell lines and sarcoma S-180-implanted mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 28 (3). 527–530.
- Kano, Y., Kakuta, H., Hashimoto, J. 1996. Effect of sizofiran on regional lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Biotherapy (Dordrecht, Netherlands)*. 9 (4). 257–262.
- Karp, D. D., Lee, S. J., Keller, S. M., Wright, G. S., Aisner, S., Belinsky, S. A., Johnson, D. H., Johnston, M. R., Goodman, G., Clamon, G., Okawara, G., Marks, R., Frechette, E., McCaskill-Stevens, W., Lippman, S. M., Ruckdeschel, J., Khuri, F. R. 2013. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Chemoprevention Trial of Selenium Supplementation in Patients With Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG 5597. *Journal of Clinical Oncology*. p. 12.
- Kaschula, C. H., Hunter, R., Stellenboom, N., Cairra, M. R., Winks, S., Oqunleye, T., Richards, P., Cotton, J., Zilbeyaz, K., Wang, Y., Siyo, V., Ngarande, E., Parker, M. I. 2012. Structure-activity studies on the anti-proliferation activity of ajoene analogues in WHCO1 oesophageal cancer cells. *European Journal of Medical Chemistry*. 50. 236–254.
- Katz, R., Edelson, M. 2009. *The Cancer-fighting Kitchen*. Ten Speed Press. New York. p. 222. ISBN: 978-1-58761-344-9.
- Kawaoka, T., Yoshino, S., Hazama, S., Tangoku, A., Oka, M. 2003. [Clinical evaluation of intrapleural or peritoneal administration of lentinan and OK-432 for malignant effusion]. *Gan To Kagaku Ryoho (Cancer & chemotherapy)*. 30 (11). 1562–1565.
- Kelkel, M., Cerella, C., Mack, F., Schneider, T., Jacob, C., Schumacher, M., Dicato, M., Diederich, M. 2012. ROS-independent JNK activation and multisite phosphorylation of Bcl-2 link diallyl tetrasulfide-induced mitotic arrest to apoptosis. *Carcinogenesis*. 33 (11). 2162–2171.
- Kensler, T. W. 1997. Chemoprevention by inducers of carcinogen detoxication enzymes. *Environmental Health Perspectives*. 105 (4). 965-970.
- Kensler, T. W., Chen, J. G., Egner, P. A., Fahey, J. W., Jacobson, L. P., Stephenson, K. K., Ye, L., Coady, J. L., Wang, J. B., Wu, Y., Sun, Y., Zhang, Q. N., Zhang, B. C., Zhu, Y. R., Qian, G. S., Carmella, S. G., Hecht, S. S., Benning, L., Gange, S. J., Groopman, J. D., Talalay, P. 2005. Effects of glucosinolate-rich broccoli sprouts on urinary levels of aflatoxin-DNA adducts and phenanthrene tetraols in a randomized clinical trial in He Zuo township, Qidong, People's Republic of China. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 14 (11). 2605–2613.
- Kensler, T. W., Ng, D., Carmella, S. G., Chen, M., Jacobson, L. P., Muñoz, A., Egner, P. A., Chen, J. G., Qian, G. S., Chen, T. Y. 2012. Modulation of the metabolism of airborne pollutants by glucoraphanin-rich and sulforaphane-rich broccoli sprout beverages in Qidong, China. *Carcinogenesis*. 33 (1). 101–107.
- Key, T. J. 2011. Fruit and vegetables and cancer risk. *British Journal of Cancer*. 104. 6–11.
- Khachik, F. 2006. Distribution and metabolism of dietary carotenoids in humans as a criterion for development of nutritional supplements. *Pure and Applied Chemistry*. 78 (8). 1551–1557.
- Khachik, F., Carvalho, L., Bernstein, P. S., Muir, G. J., Zhao, D. Y., Katz, N. B. 2002. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Experimental and Biological Medicine (Maywood)*. 227 (10). 845–851.
- Khan, N., Afaq, F., Mukhtar, H. 2008. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxidants & Redox Signaling*. 10 (3). 475–510.

- Khan, N., Afaq, F., Saleem, M., Ahmad, N., Mukhtar, H. 2006. Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer research*. 66 (5). 2500–2505.
- Khuri, F. R., Lippman, S. M. 2000. Lung cancer chemoprevention. *Seminars in Surgical Oncology*. 18 (2). 100–105.
- Kidd, P. M. 2000. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Alternative Medicine Review*. 5 (1). 4–27.
- Kilani-Jaziri, S., Frachet, V., Bhourri, W., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L., Ronot, X. 2012. Flavones inhibit the proliferation of human tumor cancer cell lines by inducing apoptosis. *Drug and Chemical Toxicology*. 35 (1). 1–10.
- Kilkkinen, A., Knekt, P., Heliövaara, M., Rissanen, H., Marniemi, J., Hakulinen, T., Aromaa, A. 2008. Vitamin D status and the risk of lung cancer: a cohort study in Finland. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 17 (11). 3274–3278.
- Kim, G. T., Lee, S. H., Kim, J. I., Kim, Y. M. 2014. Quercetin regulates the sestrin 2-AMPK-p38 MAPK signaling pathway and induces apoptosis by increasing the generation of intracellular ROS in a p53-independent manner. *International Journal of Molecular Medicine*. 33 (4). 863–869.
- Kim, H. J., Kim, S. K., Kim, B. S., Lee, S. H., Park, Y. S., Park, B. K., Kim, S. J., Kim, J., Choi, C., Kim, J. S., Cho, S. D., Jung, J. W., Roh, K. H., Kang, K. S., Jung, J. Y. 2010. Apoptotic effect of quercetin on HT-29 colon cancer cells via the AMPK signaling pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 58 (15). 8643–8650.
- Kim, J. Y., Kwon, O. 2009. Garlic intake and cancer risk: An analysis using the food and drug administration's evidence-based review system for the scientific evaluation of health claims. *American Journal of Clinical Nutrition*. 89 (1). 257–264.
- Kim, S. G., Veena, M. S., Basak, S. K., Han, E., Tajima, T., Gjertson, D. W., Starr, J. Eidelman, O., Pollard, B. H., Srivastava, M., Srivatsan, S. E., Wang, B. M. 2011. Curcumin treatment suppresses IKKbeta kinase activity of salivary cells of patients with head and neck cancer: a pilot study. *Clinical Cancer Reserach*. 17 (18). 5953–5961.
- Kim, S. O., Kim, M. R. 2013. [6]-gingerol prevents disassembly of cell junctions and activities of MMPs in invasive human pancreas cancer cells through ERK/NF-κB/snail signal transduction pathway. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 (761852). p. 9.
- Kim, Y., Keogh, B. J., Clifton, M. P. 2016. Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients*. 8 (1). p. 17.
- Kinghorn, A. D., Su, B. N., Jang, D. S., Chang, L. C., Lee, D., Gu, J. Q., Carcache-Blanco, E. J., Pawlus, A. D., Lee, S. K., Park, E. J., Cuendet, M., Gills, J. J., Bhat, K., Park, H. S., Mata-Greenwood, E., Song, L. L., Jang, M., Pezzuto, J. M. 2004. Natural inhibitors of carcinogenesis. *Planta Medica*. 70 (8). 691–705.
- Kirsh, V. A., Mayne, S. T., Peters, U., Chatterjee, N., Leitzmann, M. F., Dixon, L. B., Urban, D. A., Crawford, E. D., Hayes, R. B. 2006. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 15 (1). 92–98.
- Knudsen, K. E., Jensen, B. B., Hansen, I. 1993. Digestion of polysaccharides and other major components in the small and large intestine of pigs fed on diets consisting of oat fractions rich in beta-D-glucan. *The British Journal of Nutrition*. 70 (2). 537–556.
- Ko, J. K., Leung, C. C. 2010. Ginger extract and polaprezinc exert gastroprotective actions by anti-oxidant and growth factor modulating effects in rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 25 (12). 1861–1869.
- Kodama, N., Komuta, K., Nanba, H. 2002. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? *Alternative Medicine Review*. 7 (3). 236–239.

- Kodama, N., Komuta, K., Nanba, H. 2003. Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-Fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *Journal of Medicinal Food*. 6 (4). 371–377.
- Kolm, R. H., Danielson, U. H., Zhang, Y., Talalay, P., Mannervik, B. 1995. Isothiocyanates as substrates for human glutathione transferases: structure-activity studies. *Biochemical Journal*. 311 (2). 453–459.
- Kopp, P. 1998. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the ‘French paradox’? *European Journal of Endocrinology*. 138 (6). 619–620.
- Kostic, D., White, W. S., Olson, J. A. 1995. Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and β -carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 62 (3). 602–610.
- Krinsky, N. I. 1993. Micronutrients and their influence on mutagenicity and malignant transformation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 686. 229–242.
- Krinsky, N. I. 1998. The antioxidant and biological properties of the carotenoids. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 854. 443–447.
- Krishnan, A. V., Trump, D. L., Johnson, C. S., Feldman, D. 2010. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 39 (2) 401–418.
- Kristal, A. R., Till, C., Platz, E. A., Song, X., King, I. B., Neuhauser, M. L., Ambrosone, C. B., Thompson, I. M. 2011. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 20 (4). 638–646.
- Kucuk, O., Sarkar, F. H., Sakr, W., Djuric, Z., Pollak, M. N., Khachik, F., Li, Y. W., Banerjee, M., Grignon, D., Bertram, J. S., Crissman, J. D., Pontes, E. J., Wood, D. P. 2001. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 10 (8). 861–868.
- Kundu, J. K., Surh, Y. J. 2008. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Letters*. 269 (2). 243–261.
- Kwon, K. B., Yoo, S. J., Ryu, D. G., Yang, J. Y., Rho, H. W., Kim, J. S., Park, J. W., Kim, H. R., Park, B. H. 2002. Induction of apoptosis by diallyl disulfide through activation of caspase-3 in human leukemia HL-60 cells. *Biochemical Pharmacology*. 63 (1). 41–47.
- Lam, T. K., Gallicchio, L., Lindsley, K., Shiels, M., Hammond, E., Tao, X. G., Chen, L., Robinson, K. A., Caulfield, L. E., Herman, J. G., Guallar, E., Alberg, A. J. 2009. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 18 (1). 184–195.
- Le Corre, L., Chalabi, N., Delort, L., Bignon, Y. J., Bernard-Gallon, D. J. 2005. Resveratrol and breast cancer chemoprevention: molecular mechanisms. *Molecular Nutrition & Food Research*. 49 (5). 462–471.
- Le Marchand, L., Hankin, J. H., Kolonel, L. N., Beecher, C. R., Wilkens, L. R., Zhao, L. P. 1993. Intake of specific carotenoids and lung cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2 (3). 183–187.
- Lee, E. J., Oh, S. Y., Sung, M. K. 2012. Luteolin exerts anti-tumor activity through the suppression of epidermal growth factor receptor-mediated pathway in MDA-MB-231 ER-negative breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*. 50 (11). 4136–4143.
- Lee, K. W., Lee, H. J. 2006. The roles of polyphenols in cancer chemoprevention. *BioFactors*. 26 (2). 105–121.
- Lee, L. T., Huang, Y. T., Hwang, J. J., Lee, A. Y., Ke, F. C., Huang, C. J., Kandaswami, C., Lee, P. P., Lee, M. T. 2004. Transinactivation of the epidermal growth

factor receptor tyrosine kinase and focal adhesion kinase phosphorylation by dietary flavonoids: Effect on invasive potential of human carcinoma cells. *Biochemical Pharmacology*. 67 (11). 2103–2114.

Lee, S. H., Cekanova, M., Seung, J. B. 2008. Multiple mechanisms are involved in 6-gingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*. 47 (3). 197–208.

Lee, W. R., Shen, S. C., Lin, H. Y., Hou, W. C., Yang, L. L., Chen, Y. C. 2002. Wogonin and fisetin induce apoptosis in human promyeloleukemic cells, accompanied by a decrease of reactive oxygen species, and activation of caspase 3 and Ca(2+)-dependent endonuclease. *Biochemical Pharmacology*. 63 (2). 225–36.

Lefort, E. C., Blay, J. 2013. Apigenin and its impact on gastrointestinal cancers. *Molecular Nutrition & Food Research*. 57 (1). 126–144.

Lehne, G., Haneberg, B., Gaustad, P., Johansen, P. W., Preus, H., Abrahamsen, T. G. 2006. Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. *Clinical and Experimental Immunology*. 143 (1). 65–69.

Leung, H. W., Lin, C. J., Hour, M. J., Yang, W. H., Wang, M. Y., Lee, H. Z. 2007. Kaempferol induces apoptosis in human lung non-small carcinoma cells accompanied by an induction of antioxidant enzymes. *Food Chemistry and Toxicology*. 45 (10) 2005–2013.

Levi, M. S., Borne, R. F., Williamson, J. S. 2001. A Review of Cancer Chemopreventive Agents. *Current Medical Chemistry*. 8 (11). 1349–1362.

Levine, M. E., Gillis, M. G., Koch, S. Y., Voss, A. C., Stern, R. M., Koch, K. L. 2008. Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 14 (5). 545–551.

Li, N., Liu, J. H., Zhang, J., Yu, B. Y. 2008. Comparative evaluation of cytotoxicity and antioxidative activity of 20 flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56 (10). 3876–3883.

Li, W., Du, B., Wang, T., Wang, S., Zhang, J. 2009. Kaempferol induces apoptosis in human HCT116 colon cancer cells via the Ataxia-Telangiectasia Mutated-p53 pathway with the involvement of p53 Upregulated Modulator of Apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*. 177 (2). 121–127.

Li, X. G., Lee, M.-J., Liu, B. A., Yang, Z., Lin, Y., Shih, J. W., Yang, S. C. 2011. δ -Tocopherol Is More Active than α - or γ -Tocopherol in Inhibiting Lung Tumorigenesis *In Vivo*. *Cancer Prevention Research*. 4 (3). 404–413.

Limm, M. L., Lum, M. G., Hansen, T. M., Roucou, X., Nagley, P. 2002. On the release of cytochrome c from mitochondria during cell death signaling. *Journal of Biomedical Science*. 9 (6 Pt 1). 488–506.

Lin, C. W., Hou, W. C., Shen, S. C., Juan, S. H., Ko, C. H., Wang, L. M., Chen, Y. C. 2008. Quercetin inhibition of tumor invasion via suppressing PKC δ /ERK/AP-1-dependent matrix metalloproteinase-9 activation in breast carcinoma cells. *Carcinogenesis*. 29 (9). 1807–1815.

Lin, S. B., Li, C. H., Lee, S. S., Kan, L. S. 2003. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest. *Life Sciences*. 72 (21). 2381–2390.

Linnewiel, K., Ernst, H., Caris-Veyrat, C., Ben-Dor, A., Kampf, A., Salman, H., Danilenko, M., Levy, J., Sharoni, Y. 2009. Structure activity relationship of carotenoid derivatives in activation of the electrophile/antioxidant response element transcription system. *Free Radical Biology & Medicine*. 47 (5). 659–667.

Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Gaziano, J. M., Hartline, J. A., Parsons, J. K., Bearden, J. D., Crawford, E. D., Goodman, G. E., Claudio, J., Winkquist, E., Cook, E. D., Karp, D. D., Walther, P., Lieber, M. M., Kristal, A. R., Darke, A. K., Arnold, K. B., Ganz, P. A., Santella, R. M., Albanes, D., Taylor, P. R., Probstfield, J. L., Jagpal, T. J., Crowley, J. J., Meyskens, F. L., Baker, L. H., Coltman, C. A. 2009. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 301 (1). 39–51.

Liu, B., Mao, Q., Cao, M., Xie, L. 2012. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *International Journal of Urology*. 19 (2). 134–141.

Liu, X., Lv, K. 2013. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast*. 22 (3). 309–313.

Li-Weber, M. 2009. New therapeutic aspects of flavones: The anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. *Cancer Treatment Reviews*. 35 (1). 57–68.

Lockwood, G. B. 2008. The beneficial effects of soy isoflavones in osteoporosis of the elderly. *Agro Food Industry Hi-tech*. 19 (5). 38–41.

Lotan, R., Giotta, G., Nork, E., Nicolson, G. L. 1978. Characterization of the inhibitory effects of retinoids on the in vitro growth of two malignant murine melanomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 60 (5). 1035–1041.

Lotan, R., Neumann, G., Lotan, D. 1980. Relationships among retinoid structure, inhibition of growth, and cellular retinoic acid-binding protein in cultured S91 melanoma cells. *Cancer Research*. 40 (4). 1097–1102.

Lowe, G. M., Booth, L. A., Young, A. J., Bilton, R. F. 1999. Lycopene and β -carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radical Research*. 30 (2). 141–151.

Lu, J-J., Bao, J-L., Chen, X-P., Huang, M., Wang, Y-T. 2012. Alkaloids Isolated from Natural Herbs as the Anticancer Agents. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012 (485042). p. 12.

Lu, X., Jung, J., Cho, H. J., Lim, D. Y., Lee, H. S., Chun, H. S., Kwon, D. Y., Park, J. H. 2005. Fisetin inhibits the activities of cyclin-dependent kinases leading to cell cycle arrest in HT-29 human colon cancer cells. *The Journal of Nutrition*. 135 (12). 2884–2890.

Luo, H., Jiang, B., Li, B., Li, Z., Jiang, B. H., Chen, Y. C. 2012. Kaempferol nanoparticles achieve strong and selective inhibition of ovarian cancer cell viability. *International Journal of Nanomedicine*. 2012 (7). 3951–3959.

Luo, H., Rankin, G. O., Li, Z., Depriest, L., Chen, Y. C. 2011. Kaempferol induces apoptosis in ovarian cancer cells through activating p53 in the intrinsic pathway. *Food Chemistry*. 128 (2). 513–519.

Luo, R., Fang, D., Hang, H., Tang, Z. 2015. Recent Progress of Allicin on Cell Growth Inhibition and Apoptosis in Gastric Cancer Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 16 (12). ISSN (Online): 1875-5992.

Lyons, M. M., Yu, C., Toma, R. B., Cho, S. Y., Reiboldt, W., Lee, J., van Breemen, R. B. 2003. Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 51 (20). 5867–5870.

M. Fukuda, K. Kobayashi, Y. Hirono, Miyagawa, M., Ishida, T., Ejiogu, C. E., Sawai, M., Pinkerton, E. K. Takeuchi, M. 2011. Jungle honey enhances immune function and antitumor activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011 (908743). p. 8.

- MacCarrone, M., Lorenzon, T., Guerrieri, P., Agro, A. F. 1999. Resveratrol prevents apoptosis in K562 cells by inhibiting lipoxygenase and cyclooxygenase activity. *European Journal of Biochemistry*. 265 (1). 27–34.
- MacLeod, A. K., McMahon, M., Plummer, S. M., Higgins, L. G., Penning, T. M., Igarashi, K., Hayes, J. D. 2009. Characterization of the cancer chemopreventive NRF2-dependent gene battery in human keratinocytes: demonstration that the KEAP1–NRF2 pathway, and not the BACH1–NRF2 pathway, controls cytoprotection against electrophiles as well as redox-cycling compounds. *Carcinogenesis*. 30 (9). 1571–1580.
- Mangels, A. R., Holden, J. M., Beecher, G. R., Forman, M. R., Lanza, E. 1993. Carotenoid content of fruits and vegetables: An evaluation of analytic data. *Journal of American Dietetic Association*. 93 (3). 284–296.
- Manju, V., Viswanathan, P., Nalini, N. 2006. Hypolipidemic effect of ginger in 1,2-dimethyl hydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 16 (8). 461–472.
- Mansour M. A., Bekheet S. A., Al-Rejaie S. S., Al-Shabanah, O. A., Al-Howiriny, T. A., Al-Rikabi, A. C., Abdo, A. A. 2010. Ginger ingredients inhibit the development of diethylnitrosoamine induced premalignant phenotype in rat chemical hepatocarcinogenesis model. *BioFactors*. 36 (6). 483–490.
- Matsuo, M., Sasaki, N., Saga, K., Kaneko, T. 2005. Cytotoxicity of flavonoids toward cultured normal human cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 28 (2). 253–259.
- Mayne, S. T., Janerich, D. T., Greenwald, P., Chorost, S., Tucci, C., Zaman, M. B., Melamed, M. R., Kiely, M., McKneally, M. F. 1994. Dietary beta carotene and lung cancer risk in U.S. nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 86 (1). 33–38.
- 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. 2003. A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. *Cancer Causes & Control*. 14 (10). 959–970.
- Menkes, M. S., Comstock, G. W., Vuilleumier, J. P., Helsing, K. J., Rider, A. A., Brookmeyer, R. 1986. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 315 (20). 1250–1254.
- Messina, M., McCaskill-Stevens, W., Lampe, J. W. 2006. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *Journal of the National Cancer Institute*. 98 (18). 1275–1284.
- Messina, M., Wood, C. E. 2008. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. *Nutrition Journal*. 7 (1). 17–28.
- Meyskens, F. L., Szabo, E. 2005. Diet and cancer: the disconnect between epidemiology and randomized clinical trials. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 14 (6). 1366–1369.
- Miadoková, E. 2009. Isoflavonoids – an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdisciplinary Toxicology*. 2 (4). 211–218.
- Michaud, D. S., Feskanich, D., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Willett, W. C., Giovannucci, E. 2000. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 72 (4). 990–997.
- Min, B. S., Gao, J. J., Nakamura, N., Hattori, M. 2000. Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against meth-A and LLC tumor cells. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 48 (7). 1026–1033.
- Miyakoshi, H., Aoki, T., Mizukoshi, M. 1984. Acting mechanisms of Lentinan in human – II. Enhancement of non-specific cell-mediated cytotoxicity as an interferon inducer. *International Journal of Immunopharmacology*. 6 (4). 373–379.

- Miyaura, C., Abe, E., Kuribayashi, T., Tanaka, H., Konno, K., Nishii, Y., Suda, T. 1981. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 induces differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 102 (3). 937–943.
- Mohanty, N. K., Saxena, S., Singh, U. P., Goyal, N. K., Arora, R. P. 2005. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urologic Oncology*. 23 (6). 383–385.
- Moon, J. H., Nakata, R., Oshima, S., Inakuma, T., Terao, J. 2000. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 279 (2). 461–467.
- Morales, P., Haza, A. I. 2012. Selective apoptotic effects of piceatannol and myricetin in human cancer cells. *Journal of Applied Toxicology: JAT*. 32 (12). 986–993.
- Morand, C., Crespy, V., Manach, C., Besson, C., Demigne, C., Remesy, C. 1998. Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties. *The American Journal of Physiology*. 275 (1 Pt 2). 212–219.
- Mu, C., Jia, P., Yan, Z., Liu, X., Li, X., Liu, H. 2007. Quercetin induces cell cycle G1 arrest through elevating Cdk inhibitors p21 and p27 in human hepatoma cell line (HepG2). *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 29 (3). 179–183.
- Mukhtar, H., Ahmad, N. 1999. Green tea in chemoprevention of cancer. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 52 (2). 111–117.
- Mukhtar, H., Ahmad, N. 2000. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *The American journal of clinical nutrition*. 71 (6). 1698–1702.
- Mukkavilli, R., Gundala, S. R., Yang, C., Donthamsetty, S., Cantuaria, G., Jadhav, G. R., Vangala, S., Reid, M. D., Aneja, R. 2014. Modulation of cytochrome P450 metabolism and transport across intestinal epithelial barrier by ginger biophenolics. *PLoS One*. 9 (9).
- Muller, C. I., Kumagai, T., O'Kelly, J., Seeram, N. P., Heber, D., Koeffler, H. P. 2006. *Ganoderma lucidum* causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells. *Leukemia research*. 30 (7). 841–848.
- Naganawa, R., Iwata, N., Ishikawa, K., Fukuda, H., Fujino, T., Suzuki, A. 1996. Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic. *Applied and Environmental Microbiology*. 62 (11). 4238–4242.
- Nagao, T., Abe, F., Kinjo, J., Okabe, H. 2002. Antiproliferative constituents in plants 10. Flavones from the leaves of *Lantana montevidensis* Briq. and consideration of structure-activity relationship. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 25 (7). 875–879.
- Nait Chabane, M., al Ahmad, A., Peluso, J. Muller, C. D., Ubeaud, G. 2009. Quercetin and naringenin transport across human intestinal Caco-2 cells. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 61 (11). 1473–1483.
- Nakagawa, K., Sasaki, Y., Kato, S., Kubodera, N., Okano, T. 2005. 22-Oxa-1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis*. 26 (6). 1044–1054.
- Nakano, H., Namatame, K., Nemoto, H., Motohashi, H., Nishiyama, K., Kumada, K. 1999. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement of quality of life. Kanagawa Lentinan Research Group. *Hepato-gastroenterology*. 46 (28). 2662–2668.
- Nakano, T., Oka, K., Hanba, K., Morita, S. 1996. Intratumoral administration of sizofiran activates Langerhans cell and T-cell infiltration in cervical cancer. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 79 (1). 79–86.

- Nam, J.-S., Sharma, A. R., Nguyen, L. T., Chakraborty, C., Sharma, G., Lee, S.-S. 2016. Application of Bioactive Quercetin in Oncotherapy: From Nutrition to Nanomedicine. *Molecules* 21 (1). 108.
- Need, A. G., Kemp, A., Giles, N., Morris, H. A., Horowitz, M., Nordin, B. E. 2002. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 13 (1). 83–88.
- Neuhouser, M. L., Patterson, R. E., Thornquist, M. D., Omenn, G. S., King, I. B., Goodman, G. E. 2003. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 12 (4). 350–358.
- Neves, M. P., Cidade, H., Pinto, M., Silva, A. M., Gales, L., Damas, A. M., Lima, R. T., Vasconcelos, M. H., de São José Nascimento, M. 2011. Prenylated derivatives of baicalein and 3,7-dihydroxyflavone: Synthesis and study of their effects on tumor cell lines growth, cell cycle and apoptosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46 (6). 2562–2574.
- Newhauser, W. D., Durante, M. 2011. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nature Reviews. Cancer*. 11 (6). 438–448.
- Nguyen, A. V., Martinez, M., Stamos, M. J., Moyer, M. P., Planutis, K., Hope, C., Holcombe, R. F. 2009. Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Management and Research*. 1. 25–37.
- Niraula, S., Pond, G., de Wit, R., Eisenberger, M., Tannock, I. F., Joshua, A. M. 2013. Influence of concurrent medications on outcomes of men with prostate cancer included in the TAX 327 study. *Cancer Urology Association Journal*. 7 (1-2). 74–81.
- Nishiwaki, Y., Furuse, K., Fukuoka, M., Ota, M., Niitani, H., Asakawa, M., Nakai, H., Sakai, S., Ogawa, N. 1990. [A randomized controlled study of PSK combined immunotherapy for adenocarcinoma of the lung. The Advanced Lung Cancer Immunotherapy Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho (Cancer & chemotherapy)*. 17 (1). 131–136.
- Ohno, N., Terui, T., Chiba, N., Kurachi, K., Adachi, Y., Yadomae, T. 1995. Resistance of highly branched (1→3)-beta-D-glucans to formolysis. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 43 (6). 1057–1060.
- Ohno, R., Yamada, K., Masaoka, T., Ohshima, T., Amaki, I., Hirota, Y., Horikoshi, N., Horiuchi, A., Imai, K., Kimura, I., et al. 1984. A randomized trial of chemoimmunotherapy of acute nonlymphocytic leukemia in adults using a protein-bound polysaccharide preparation. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*. 18 (3). 149–154.
- Oikarinen, A., Peltonen, J., Kallioinen, M. 1991. Ultraviolet radiation in skin ageing and carcinogenesis: the role of retinoids for treatment and prevention. *Annals of Medicine*. 23 (5). 497–505.
- Olson, J. A. 1994. Absorption, transport, and metabolism of carotenoids in humans. *Pure and Applied Chemistry*. 66 (5). 1011–1016.
- Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens, F. L., Valanis, B., Williams, J. H., Barnhart, S., Cherniack, M. G., Brodtkin, C. A., Hammar, S. 1996. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 88 (21). 1550–1559.
- Ooi, V. E., Liu, F. 2000. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Current Medicinal Chemistry*. 7 (7). 715–729.
- Opletal, L. 2010. Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Nakladatelství Karolinum. Praha. 378 s. ISBN: 978-80-246-1884-5.

- Orrenius, S., Gogvadze, V., Zhivotovsky, B. 2007. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 47. 143–183.
- Orsolic, N., Knezevic, A., Sver, L., Terzic, S., Hackenberger, K. B., Basic, I. 2003. Influence of honey bee products on transplantable murine tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. 1 (4). 216–226.
- Othman, H. N. 2012. Honey and cancer: sustainable inverse relationship particularly for developing nations: a review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012 (410406). p. 10.
- Ou, Y. C., Kuan, Y. H., Li, J. R., Raung, S. L., Wang, C. C., Hung, Y. Y., Chen, C. J. 2013. Induction of apoptosis by luteolin involving akt inactivation in human 786-o renal cell carcinoma cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 (109105). p. 13.
- Pacifico, S., Scognamiglio, M., D'Abrosca, B., Piccolella, S., Tsafantakis, N., Gallicchio, M., Ricci, A., Fiorentino, A. 2010. Spectroscopic characterization and antiproliferative activity on HepG2 human hepatoblastoma cells of flavonoid C-glycosides from *Petrorhagia velutina*. *Journal of Natural Products*. 73 (12). 1973–1978.
- Padayatty, S. J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H. D., Hewitt, S. M., Katz, A., Wesley, R. A., Levine, M. 2004. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of International Medicine*. 140 (7). 533–537.
- Palozza, P., Serini, S., Ameruso, M., Verdecchia, S. 2009. Modulation of Intracellular Signaling Pathways by Carotenoids. 5. 211–235.
- Pandey, K. B., Rizvi, S. I. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2 (5). 270–278.
- Pandey, M., Kaur, P., Shukla, S., Abbas, A., Fu, P., Gupta, S. 2012. Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: *In vitro* and *in vivo* study. *Molecular Carcinogenesis*. 51 (12). 952–962.
- Pappa, G., Lichtenberg, M., Iori, R., Barillari, J., Bartsch, H., Gerhäuser, C. 2006. Comparison of growth inhibition profiles and mechanisms of apoptosis induction in human colon cancer cell lines by isothiocyanates and indoles from *Brassicaceae*. *Mutation Research*. 599 (1-2). 76–87.
- Park, G., Park, J., Song, H., Eo, H. J., Kim, M. K., Lee, J. W., Lee, M. H., Cho, K. H., Lee, J. R., Cho, H. J., Jeong, J. B. 2014. Anti-cancer activity of Ginger (*Zingiber officinale*) leaf through the expression of activating transcription factor 3 in human colorectal cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 14 (1).
- Park, H. S., Han, M. H., Kim, G-Y., Moon, S-K., Kim, W-J., Hwang, H. J., Park, K. Y., Choi, Y. H. 2014. Sulforaphane induces reactive oxygen species-mediated mitotic arrest and subsequent apoptosis in human bladder cancer 5637 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 64. 157–165.
- Park, J. H., Jin, C. Y., Lee, B. K., Kim, G. Y., Choi, Y. H., Jeong, Y. K. 2008. Naringenin induces apoptosis through downregulation of Akt and caspase-3 activation in human leukemia THP-1 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 46 (12). 3684–3690.
- Park, K. A., Kweon, S., Choi, H. 2002. Anticarcinogenic effect and modification of cytochrome P450 2E1 by dietary garlic powder in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 35 (6). 615–622.
- Park, Y. J., Wen, J., Bang, S., Park, S. W. Song, S. Y. 2006. [6]-Gingerol induces cell cycle arrest and cell death of mutant p53-expressing pancreatic cancer cells. *Yonsei Medical Journal*. 47 (5). 688–697.
- Parker, R. S. 1989. Carotenoids in human blood and tissues. *The Journal of Nutrition*. 119 (1). 101–104.

- Parker, R. S. 1996. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB Journal*. 10 (5). 542–551.
- Parker, R. S. 1996. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB Journal*. 10 (5). 542–551.
- Patel, D., Shukla, S., Gupta, S. 2007. Apigenin and cancer chemoprevention: Progress, potential and promise (review). *International Journal of Oncology*. 30 (1). 233–245.
- Patil, J. R., Chidambara Murthy, K. N., Jayaprakasha, G. K., Chetti, M. B, Patil, B. S. 2009. Bioactive compounds from Mexican lime (*Citrus aurantifolia*) juice induce apoptosis in human pancreatic cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 57 (22). 10933–10942.
- Pereira, M. M., Haniadka, R., Chacko, P. P., Palatty, P. L., Baliga, M. S. 2011. *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) as an adjuvant in cancer treatment: a review. *Journal of B.U.ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 16 (3). 414–424.
- Perchellet, J. P., Perchellet, E. M., Abney, N. L., Zirnstein, J. A., Belman, S. 1986. Effects of garlic and onion oils on glutathione peroxidase activity the ratio of reduced/oxidized glutathione and ornithine decarboxylase induction in isolated mouse epidermal cells treated with tumor promoters. *Cancer Biochemistry Biophysics*. 8 (4). 299–312.
- Peters, U., Leitzmann, M. F., Chatterjee, N., Wang, Y., Albanes, D., Gelmann, E. P., Friesen, M. D., Riboli, E., Hayes, R. B. 2007. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: A nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 16 (5). 962–968.
- Petri, N., Tannergren, C., Holst, B., Mellon, F. A., Bao, Y., Plumb, G. W., Bacon, J., O'Leary, K. A., Kroon, P. A., Knutson, L., Forsell, P., Eriksson, T., Lennernas, H., Williamson, G. 2003. Absorption/Metabolism of sulforaphane and quercetin, and regulation of phase II enzymes, in human jejunum in vivo. *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*. 31 (6). 805–813.
- Pinto, J. T., Qiao, C., Xing, J., Rivlin, R. S., Protomastro, M. L., Weissler, M. L., Tao, Y., Thaler, H., Heston, W. D. 1997. Effects of garlic thioallyl derivatives on growth, glutathione concentration, and polyamine formation of human prostate carcinoma cells in culture. *American Journal of Clinical Nutrition*. 66 (2). 398–405.
- Plengsuriyakarn T., Viyanant V., Eursitthichai V., Picha, P., Kupradinun, P., Itharat, A., Na-Bangchang, K. 2012. Anticancer activities against cholangiocarcinoma, toxicity and pharmacological activities of Thai medicinal plants in animal models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 12 (23).
- Plengsuriyakarn T., Viyanant V., Eursitthichai V., Tesana, S., Chaijaroenkul, W., Itharat, A., Na-Bangchang, K.. 2012. Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* roscoe against cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 13 (9). 4597–4606.
- Polasa, K., Raghuram, T. C., Krishna, T. P., Krishnaswamy, K. 1992. Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis*. 7 (2). 107–109.
- Poulain, S., Evenou, F., Carre, M. C., Corbel, S., Vignaud, J. M., Martinet, N. 2009. Vitamin A/retinoids signalling in the human lung. *Lung Cancer*. 66 (1). 1–7.
- Powolny, A., Singh, S. V. 2008. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Letters*. 269 (2). 305–314.
- Prakash, O., Kumar, A., Kumar, P., Ajeet. 2013. Anticancer Potential of Plants and Natural Products: A Review. *American Journal of Pharmacological Sciences*. 2013, 1 (6). pp 104-115.

- Prasad, S., Tyagi, K. A. 2015. Ginger and Its Constituents: Role in Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015 (142979). p. 11.
- Prince, M. R., Frisoli, J. K. 1993. Beta-carotene accumulation in serum and skin. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 57 (2). 175–181.
- Qullin, P. 2005. *Beating Cancer with Nutrition*. Nutrition Times Press, Inc. Carlsbad. p. 412. ISBN: 978-0-9638372-9-5
- Rackley, J. D., Clark, P. E., Hall, M. C. 2006. Complementary and alternative medicine for advanced prostate cancer. *The Urologic Clinics of North America*. 33 (2). 237–246.
- Rao, A. V., Agarwal, S. 1999. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutrition Research*. 19 (2). 305–323.
- Rao, P. S., Satelli, A., Moridani, M., Jenkins, M., Rao, U. S. 2012. Luteolin induces apoptosis in multidrug resistant cancer cells without affecting the drug transporter function: Involvement of cell line-specific apoptotic mechanisms. *International Journal of Cancer*. 130 (11). 2703–2714.
- Ray, A. 2005. Cancer preventive role of selected dietary factors. *Indian Journal of Cancer*. 42 (1). 15–24.
- Reed, J. C. 2003. Apoptosis-targeted therapies for cancer. *Cancer cell*. 3 (1). 17–22.
- Reen, R. K., Jamwal, D. S., Taneja, S. C., Koul, J. L., Dubey, R. K., Wiebel, F. J., Singh, J. 1993. Impairment of UDP-glucose dehydrogenase and glucuronidation activities in liver and small intestine of rat and guinea pig *in vitro* by piperine. *Biochemical Pharmacology*. 46 (2). 229–238.
- Rice, P. J., Adams, E. L., Ozment-Skelton, T., Gonzalez, A. J., Goldman, M. P., Lockhart, B. E., Barker, L. A., Breuel, K. F., Deponti, W. K., Kalbfleisch, J. H., Ensley, H. E., Brown, G. D., Gordon, S., Williams, D.L. 2005. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 314 (3). 1079–1086.
- Riedl, M. A., Saxon, A., Diaz-Sanchez, D. 2009. Oral sulforaphane increases Phase II antioxidant enzymes in the human upper airway. *Clinical Immunology*. 130 (3). 244–251.
- Ritz, S. A., Wan, J., Diaz-Sanchez, D. 2007. Sulforaphane-stimulated phase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 292 (1). 33-39.
- Rodriguez, J., Yanez, J., Vicente, V., Alcaraz, M., Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Lozano, J. A. 2002. Effects of several flavonoids on the growth of B16F10 and SK-MEL-1 melanoma cell lines: Relationship between structure and activity. *Melanoma Research*. 12 (2). 99–107.
- Roy, P., Madan, E., Kalra, N., Nigam, N., George, J., Ray, R. S., Hans, R. K., Prasad, S., Shukla, Y. 2009. Resveratrol enhances ultraviolet B-induced cell death through nuclear factor- κ B pathway in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 384 (2). 215–220.
- Rudolf, E., Andělová, H., Červinka, M. 2009. Activation of several concurrent proapoptotic pathways by sulforaphane in human colon cancer cells SW620. *Food and Chemical Toxicology*. 47 (9). 2366–2373.
- Rungapamestry, V., Duncan, A. J., Fuller, Z., Ratcliffe, B. 2007. Effect of cooking brassica vegetables on the subsequent hydrolysis and metabolic fate of glucosinolates. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 66 (1). 69–81.
- Saha, S., Hollands, W., Teucher, B., Needs, P. W., Narbad, A., Ortori, C. A., Barrett, D. A., Rossiter, J. T., Mithen, R. F., Kroon, P. A. 2012. Isothiocyanate concentrations and

interconversion of sulforaphane to erucin in human subjects after consumption of commercial frozen broccoli compared to fresh broccoli. *Molecular Nutrition & Food Research*. 56 (12). 1906–1916.

Sak, K. 2014. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacognosy Review*. 8 (16). 122–146.

Sakamoto, J., Nakazato, H. 1993. [Evaluation of adjuvant immunochemotherapy in advanced gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho (Cancer & chemotherapy)*. 20 (16). 2525–2530.

Samarghandian, S., Afshari, T. J., Davoodi, S. 2011. Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacognosy Magazine*. 7 (25). 46–52.

Sartippour, M. R., Shao, Z. M., Heber, D., Beatty, P., Zhang, L., Liu, C., Go, V. L., Brooks, M. N. 2002. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. *The Journal of Nutrition*. 132 (8). 2307–2311.

Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. 2005. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 45 (4). 287–306.

Seehusen, D. A., Baird, D., Bode, D. 2010. Primary care of adult survivors of childhood cancer. *American Family Physician*. 81 (10). 1250–1255.

Seelinger, G., Merfort, I., Wölfle, U., Schempp, C. M. 2008. Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*. 13 (10). 2628–2651.

Seibert, H., Maser, E., Schweda, K., Seibert, S., Gülden, M. 2011. Cytoprotective activity against peroxide-induced oxidative damage and cytotoxicity of flavonoids in C6 rat glioma cells. *Food and Chemical Toxicology*. 49 (9). 2398–2407.

Seo, H. S., Ju, J. H., Jang, K., Shin, I. 2011. Induction of apoptotic cell death by phytoestrogens by up-regulating the levels of phospho-p53 and p21 in normal and malignant estrogen receptor alpha-negative breast cells. *Nutrition Research (New York)*. 31 (2). 139–146.

Serven-Schreiber, D. 2009. *Anticancer: A New Way of Life*. Viking Penguin. New York. p. 274. ISBN: 978-0-670-02164-2.

Shamoto, T., Matsuo, Y., Shibata, T., Tsuboi, K., Nagasaki, T., Takahashi, H., Funahashi, H., Okada, Y., Takeyama, H. 2014. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF- κ B activity in pancreatic cancer. *Pancreas*. 43 (3). 396–404.

Shankar, S., Chen, Q., Srivastava, R. K. 2008. Inhibition of PI3K/AKT and MEK/ERK pathways act synergistically to enhance antiangiogenic effects of EGCG through activation of FOXO transcription factor. *Journal of Molecular Signaling*. 3 (7).

Shankar, S., Suthakar, G., Srivastava, R. K. 2007. Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell cycle and induces apoptosis in pancreatic cancer. *Front Biosci*. 12. 5039–5051.

Shapiro, T. A., Fahey, J. W., Wade, K. L., Stephenson, K. K., Talalay, P. 1998. Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 7 (12). 1091–1100.

Shapiro, T. A., Fahey, J. W., Wade, K. L., Stephenson, K. K., Talalay, P. 2001. Chemoprotective Glucosinolates and Isothiocyanates of Broccoli Sprouts: metabolism and Excretion in Humans. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 10 (5). 501–508.

Sharma S. S., Gupta, Y. K. 1998. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of Ethnopharmacology*. 62 (1). 49–55.

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. 2004. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Reserach*. 10 (20). 6847–6854.
- 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. 2004. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Reserach*. 10 (20). 6847–6854.
- 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. 2001. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clinical Cancer Reserach*. 7 (7). 1894–1900.
- Sherlock, O., Dolan, A., Athman, R., Power, A., Gethin, G., Cowman, S., Humphreys, H. 2010. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 10 (47).
- Shi J., Le Maguer, M. 2000. Lycopene in tomatoes: Chemical and physical properties affected by food processing. *Critical Reviews in Biotechnology*. 20 (4). 293–334.
- Shoba, G. Joy, D., Joseph, T. Majeed, M., Rajendran, R., Srinivas, P. S. S. R. 1998. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*. 64 (4). 353-356.
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., Srinivas, P. S. 1998. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*. 64 (4). 353–356.
- Shukla S, Gupta S. 2007. Apigenin-induced cell cycle arrest is mediated by modulation of MAPK, PI3K-Akt, and loss of cyclin D1 associated retinoblastoma dephosphorylation in human prostate cancer cells. *Cell Cycle (Georgetown)*. 6 (9). 1102–1114.
- Shukla, Y., Kalra, N. 2007. Cancer chemoprevention with garlic and its constituents. *Cancer Letters*. 247 (2). 167–181.
- Schäfer, G., Kaschula, H. K. 2014. The Immunomodulation and Anti-Inflammatory Effects of Garlic Organosulfur Compounds in Cancer Chemoprevention. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 14 (2). 233–240.
- Schaffer, E. M., Liu, J. Z., Green, J., Dangler, C. A., Milner, J. A. 1996. Garlic and associated allyl sulfur components inhibit N-methyl-N-nitrosourea induced rat mammary carcinogenesis. *Cancer Letters*. 102 (1-2). 199–204.
- Siddiqui, I. A., Asim, M., Hafeez, B. B., Adhami, V. M., Tarapore, R. S., Mukhtar, H. 2010. Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 25 (4). 1198-1207.
- Sigler, K., Ruch, R. J. 1993. Enhancement of gap junctional intercellular communication in tumor promoter-treated cells by components of green tea. *Cancer letters*. 69 (1). 15–9.
- Silverman, D. T., Swanson, C. A., Gridley, G., Wacholder, S., Greenberg, R. S., Brown, L. M., Hayes, R. B., Swanson, G. M., Schoenberg, J. B., Pottern, L. M., Schwartz, A. G., Fraumeni, J. F., Hoover, R. N. 1998. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Journal of the National Cancer Institute*. 90 (22). 1710–1719.
- Simopoulos, A. P. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 56 (8). 365-379.
- Singh, C. K., George, J., Ahmad, N. 2013. Resveratrol-based combinatorial strategies for cancer management. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1290. 113–121.

- Singh, N. B., Shankar, S., Srivastava, K. R. 2011. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*. 82(12). 1807–1821.
- Singh, S. V., Pan, S. S., Srivastava, S. K., Xia, H., Hu, X., Zaren, H. A., Orchard, J. L. 1998. Differential induction of NAD(P)H: quinone oxidoreductase by anti-carcinogenic organosulfides from garlic. *Biochemical and Biophysical Reserach Communications*. 244 (3). 917–920.
- Sivagami, G., Vinothkumar, R., Preethy, C. P., Riyasdeen, A., Akbarsha, M. A., Menon, V. P., Nalini, N. 2012. Role of hesperetin (a natural flavonoid) and its analogue on apoptosis in HT-29 human colon adenocarcinoma cell line: A comparative study. *Food and Chemical Toxicology*. 50 (3-4). 660–671.
- Smirnova, I. I., Filatova, I. E., Suvorov, N. A., Bylinskaia, N. E. 2000. The use of therapeutic/prophylactic dragee “honey laminolact” in radiotherapy of uterine tumors. *Voprosy Onkologii*. 46 (6). 748–750.
- Smolarek, K. A. Suh, N. 2011. Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on γ - and δ -Tocopherol. *Nutrients*. 3 (11). 962–986.
- Soleas, G. J., Angelini, M., Grass, L., Diamandis, E. P., Goldberg, D. M. 2001. Absorption of *trans*-resveratrol in rats. *Methods in Enzymology*. 335. 145–154.
- Srivastava, R. K., Kurzrock, R., Shankar, S. 2010. MS-275 sensitizes TRAIL-resistant breast cancer cells, inhibits angiogenesis and metastasis, and reverses epithelial-mesenchymal transition in vivo. *Molecular cancer therapeutics*. 9 (12). 3254–66.
- Stahl, W., Schwarz, W., Sundquist, A. R., Sies, H. 1992. *cis-trans* Isomers of lycopene and β -carotene in human serum and tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 294 (1). 173–177.
- Stahl, W., Sies, H. 1992. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *The Journal of Nutrition*. 122 (11). 2161–2166.
- Steinbrecher, A., Nimptsch, K., Husing, A., Rohrmann, S., Linseisen, J. 2009. Dietary glucosinolate intake and risk of prostate cancer in the EPIC-Heidelberg cohort study. *International Journal of Cancer*. 125 (9). 2179–2186.
- Strange, R. C., Spiteri, M. A., Ramachandran, S., Fryer, A. A. 2001. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutation Reserach*. 482 (1-2). 21–26.
- Suadican, P., Hein, H. O., Gyntelberg, F. 2012. Serum selenium level and risk of lung cancer mortality: a 16-year follow-up of the Copenhagen Male Study. *European Respiratory Journal*. 39 (6). 1443–1448.
- Subbaramaiah, K., Chung, W. J., Michaluart, P., Telang, N., Tanabe, T., Inoue, H., Jang, M., Pezzuto, J. M., Dannenberg, A. J. 1998. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 273 (34). 21875–21882.
- Sundaresan, S., Subramanian, P. 2008. Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by S-allylcysteine. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 310 (1-2). 209–214.
- Sung B., Jhurani S., Ahn, K. S., Mastuo, Y., Yi, T., Guha, S., Liu, M., Aggarwal, B. B. 2008. Zerumbone down-regulates chemokine receptor CXCR4 expression leading to inhibition of CXCL12-induced invasion of breast and pancreatic tumor cells. *Cancer Research*. 68 (21). 8938–8944.
- Suolinna, E. M., Buchsbaum, R. N., Racker, E. 1975. The effect of flavonoids on aerobic glycolysis and growth of tumor cells. *Cancer Research*. 35 (7). 1865–1872.
- Svirbely, J. L., Szent-Györgyi, A. 1933. The chemical nature of vitamin C. *Biochemical Journal*. 27 (1). 279–285.

- Swellam, T., Miyanaga, N., Onozawa, M., Hattori, K., Kawai, K., Shimazui, T., Akaza, H. 2003. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *International Journal of Urology*. 10 (4). 213–219.
- Szekeres, T., Saiko, P., Fritzer-Szekeres, M., Djavan, B., Jager, W. 2011. Chemopreventive effects of resveratrol and resveratrol derivatives. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1215. 89–95.
- Taha, M. M. E., Abdul, A. B., Abdullah, R., Ibrahim, T. A. T., Abdelwahab, S. I., Mohan, S. 2010. Potential chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated and 2-acetylaminofluorene-promoted hepatocarcinogenesis by zerumbone from the rhizomes of the subtropical ginger (*Zingiber zerumbet*) *Chemico-Biological Interactions*. 186 (3). 295–305.
- Tamura, G., Gold, C., Ferro-Luzzi, A., Ames, B. N. 1980. Fecalase: A model for activation of dietary glycosides to mutagens by intestinal flora. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 77 (8). 4961–4965.
- Tanaka, H., Abe, E., Miyaura, C., Kuribayashi, T., Konno, K., Nishii, Y., Suda, T. 1982. 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *The Biochemical Journal*. 204 (3). 713–719.
- Tang, J-E., Wang, R-J., Zhong, H., Yu, B., Chen, Y. 2014. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *World Journal of Surgical Oncology*. 12 (130). p. 9.
- Tang, W., Liu, J. W., Zhao, W. M., Wei, D. Z., Zhong, J. J. 2006. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sciences*. 80 (3). 205–211.
- Tatlidede, E., Sehirli, O., Velioglu-Ogunc, A., Cetinel, S., Yegen, B. C., Yarat, A., Suleymanoglu, S., Sener, G. 2009. Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. *Free Radical Research*. 43 (3). 195–205.
- Teodoro, A. J., Oliveira, F. L., Martins, N. B., Maia Gde, A., Martucci, R. B., Borojevic, R. 2012. Effect of lycopene on cell viability and cell cycle progression in human cancer cell lines. *Cancer Cell International*. 12 (1). p. 9.
- Terry, P., Wolk, A., Persson, I., Magnusson, C. 2001. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA*. 285 (23). 2975–2977.
- Thatte, U., Bagadey, S., Dahanukar, S. 2000. Modulation of programmed cell death by medicinal plants. *Cellular and Molecular Biology*. 46 (1). 199–214.
- Thawonsuwan, J., Kiron, V., Satoh, S., Panigrahi, A., Verlhac, V. 2010. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) affects the antioxidant and immune defense of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Fish physiology and biochemistry*. 36 (3). 687–697.
- Tomasin, R., Gomes-Marcondes, M. C. 2011. Oral administration of Aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytotherapy Research*. 25 (4). 619–623.
- Tome-Carneiro, J., Gonzalez, M., Larrosa, M., Yanez-Gascon, M. J., Garcia-Almagro, F. J., Ruiz-Ros, J. A., Garcia-Conesa, M. T., Tomas-Barberan, F. A., Espin, J. C. 2012. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*. 110 (3). 356–363.
- Tonucci, L. H., Holden, J. M., Beecher, G. R., Khachik, F., Davis, C. S., Mulokozi, G. 1995. Carotenoid content of thermally processed tomato-based food-products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 43 (3). 579–586.
- Torkin, R., Lavoie, J. F., Kaplan, D. R., Yeger, H. 2005. Induction of caspase-dependent, p53-mediated apoptosis by apigenin in human neuroblastoma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 4 (1). 1–11.

- Tortorella, M. S., Royce, G. S., Licciardi, V. P., Karagiannis, C. T. 2015. Dietary Sulforaphane in Cancer Chemoprevention: The Role of Epigenetic Regulation and HDAC Inhibition. *Antioxidants & Redox Signaling*. 22 (16). 1382–1424.
- Trump, D. L., Deeb, K. K., Johnson, C. S. 2010. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *The Cancer Journal*. 16(1). 1–9.
- Tsai, C. F., Yeh, W. L., Huang, S. M., Tan, T. W., Lu, D. Y. 2012. Wogonin induces reactive oxygen species production and cell apoptosis in human glioma cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 13 (8). 9877–9892.
- Tsiapara, V. A., Jaakkola, M., Chinou, I., Graikou, K., Tolonen, T., Virtanen, V., Moutsatsou, P. 2009. Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7), prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer (Ishikawa) cells: profile analysis of extracts. *Food Chemistry*. 116 (3). 702–708.
- Tsuboi, K., Matsuo, Y., Shamoto, T., Shibata, T., Koide, S., Morimoto, M., Guha, S., Sung, B., Aggarwal, B. B., Takahashi, H., Takeyama, H. 2014. Zerumbone inhibits tumor angiogenesis via NF- κ B in gastric cancer. *Oncology Reports*. 31 (1). 57–64.
- Vaishampayan, U., Hussain, M., Banerjee, M., Seren, S., Sarkar, F. H., Fontana, J., Forman, J. D., Cher, M. L., Powell, I., Pontes, J. E., Kucuk, O. 2007. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutrition and Cancer*. 59 (1). 1–7.
- Valdameri, G., Trombetta-Lima, M., Worfel, P. R., Pires, A. R., Martinez, G. R., Noleto, G. R., Cadena, S. M., Sogayar, M. C., Winnischofer, S. M., Rocha, M. E. 2011. Involvement of catalase in the apoptotic mechanism induced by apigenin in HepG2 human hepatoma cells. *Chemical and Biological Interactions*. 193 (2). 180–189.
- van Acker, S. A., van den Berg, D. J., Tromp, M.N., Griffioen, D. H., van Bennekom, W. P., van der Vijgh, W. J., Bast, A. 1996. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*. 20 (3). 331–342.
- van Berkel, T. J. 2009. Bringing retinoid metabolism into the 21st century. *The Journal of Lipid Research*. 50 (12). 2337–2339.
- Van Breemen, R. B., Pajkovic, N. 2008. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Letters*. 269 (2). 339–351.
- Verhoeven, D. T., Goldbohm, R. A., van Poppel, G., Verhagen, H., van den Brandt, P. A. 1996. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 5 (9). 733–748.
- Verkerk, R., Schreiner, M., Krumbein, A., Ciska, E., Holst, B., Rowland, I., De Schrijver, R., Hansen, M., Gerhäuser, C., Mithen, R., Dekker, M. 2009. Glucosinolates in Brassica vegetables: the influence of the food supply chain on intake, bioavailability and human health. *Molecular Nutrition & Food Research*. 53 (2). 219.
- Vermeulen, M., Klöpping-Ketelaars, I. W. A. A., van den Berg, R., Vaes, W. H. J. 2008. Bioavailability and Kinetics of Sulforaphane in Humans after Consumption of Cooked versus Raw Broccoli. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 56 (22). 10505–10509.
- Vetvicka, V., Dvorak, B., Vetvickova, J., Richter, J., Krizan, J., Sima, P., Yvin, J. C. 2007. Orally administered marine (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan Phycarine stimulates both humoral and cellular immunity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 40 (4). 291–298.
- VidyaPriyadarsini, R., SenthilMurugan, R., Maitreyi, S., Ramalingam, K., Karunakaran, D., Nagini, S. 2010. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-kappaB inhibition. *European Journal of Pharmacology*. 649 (1-3). 84–91.
- Vijaya, P. V., Arul, D. C. S., Ramkuma, K. M. 2007. Induction of apoptosis by ginger in HEp-2 cell line is mediated by reactive oxygen species. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 100 (5). 302–307.

Vinceti, M., Crespi, M. C., Malagoli, C., Giovane, D. C, Krogh, V. 2013. Friend or Foe? The Current Epidemiologic Evidence on Selenium and Human Cancer Risk. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews.* 31 (4). 305–341.

Voorrips, L. E., Goldbohm, A., Brants, H. A. M., van Poppel, G. A. F. C., Sturmans, F., Hermus, R. J. J., van den Brandt, P. A. 2000. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 9 (4). 357–365.

Voorrips, L. E., Goldbohm, R. A., van Poppel, G., Sturmans, F., Hermus, R. J., van den Brandt, P. A. 2000. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *American Journal of Epidemiology.* 152 (11). 1081–1092.

Vos, A., M'Rabet, L., Stahl, B., Boehm, G., Garssen, J. 2007. Immune-modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates. *Critical Reviews in Immunology.* 27 (2). 97–140.

Walle, T., Hsieh, F., DeLegge, M. H., Oatis, J. E., Walle, U. K. 2004. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metabolism and Disposition.* 32 (12). 1377–1382.

Walle, T., Ta, N., Kawamori, T., Wen, X., Tsuji, P. A., Walle, U. K. 2007. Cancer chemopreventive properties of orally bioavailable flavonoids-methylated versus unmethylated flavones. *Biochemical Pharmacology.* 73 (9). 1288–1296.

Walle, T., Walle, U. K., Halushka, P. V. 2001. Carbon Dioxide Is the Major Metabolite of Quercetin in Humans. *The Journal of Nutrition.* 131 (10). 2648–2652.

Wang, G. C., Farnham, M., Jeffery, E. H. 2012. Impact of thermal processing on sulforaphane yield from broccoli (*Brassica oleracea* L. ssp. *italica*). *Journal of Agriculture and Food Chemistry.* 60 (27). 6743–6748.

Wang, H., Weening, D., Jonkers, E., Boer, T., Stellaard, F., Small, A. C., Preston, T., Vonk, R. J., Priebe, M. G. 2008. A curve fitting approach to estimate the extent of fermentation of indigestible carbohydrates. *European Journal of Clinical Investigation.* 38 (11). 863–868.

Wang, W., Heideman, L., Chung, C. S., Pelling, J. C., Koehler, K. J., Birt, D. F. 2000. Cell-cycle arrest at G2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines. *Molecular Carcinogenesis.* 28 (2). 102–110.

Wang, W., VanAlstyne, P. C., Irons, K. A., Chen, S., Stewart, J. W., Birt, D. F. 2004. Individual and interactive effects of apigenin analogs on G2/M cell-cycle arrest in human colon carcinoma cell lines. *Nutrition and Cancer.* 48 (1). 106–114.

Wang, X. H., Andrae, L., Engeseth, N. J. 2002. Antimutagenic effect of various honeys and sugars against Trp-p-1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 50 (23). 6923–6928.

Wang, Y., Gho, W. M., Chan, F. L., Chen, S., Leung, L. K. 2008. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. *British Journal of Nutrition.* 99 (2). 303–310.

Wasser, S. P. 2002. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 60 (3). 258–274.

Wätjen, W., Weber, N., Lou, Y. J., Wang, Z. Q., Chovolou, Y., Kampkötter, A., Kahl, R., Proksch, P. 2007. Prenylation enhances cytotoxicity of apigenin and liquiritigenin in rat H4IIE hepatoma and C6 glioma cells. *Food Chemistry and Toxicology.* 45 (1). 119–124.

- Weng, C.-J., Wu, C.-F., Huang, H.-W., Ho, C.-T., Yen, G.-C. 2010. Anti-invasion effects of 6-shogaol and 6-gingerol, two active components in ginger, on human hepatocarcinoma cells. *Molecular Nutrition and Food Research*. 54 (11). 1618–1627.
- Wenzel, E., Somoza, V. 2005. Metabolism and bioavailability of *trans*-resveratrol. *Molecular Nutrition & Food Research*. 49 (5). 472–481.
- Wiśniewska, A., Subczyński, W. K. 1998. Effects of polar carotenoids on the shape of the hydrophobic barrier of phospholipid bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1368 (2). 235–246.
- Wiśniewska, A., Subczyński, W. K. 2006. Accumulation of macular xanthophylls in unsaturated membrane domains. *Free Radical Biology & Medicine*. 40 (10). 1820–1826.
- Wogan, G. N., Hecht, S. S., Felton, J. S., Conney, A. H., Loeb, L. A. 2004. Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 14 (6). 473–486.
- Woloszynska-Read, A., Johnson, S. C., Trump, L. D. 2011. Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Best Practice & Research, Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25 (4). 605–615.
- Wood, C. E., Appt, S., Clarkson, T. B., Franke, A. A., Lees, C., Doerge, D. R., Cline, J. M. 2006. Effects of high-dose soy isoflavones and equol on reproductive tissues in female cynomolgus monkeys. *Biology of Reproduction*. 75 (3). 477–486.
- Wu, B., Zhang, Q., Shen, W., Zhu, J. 2008. Anti-proliferative and chemosensitizing effects of luteolin on human gastric cancer AGS cell line. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 313 (1-2). 125–132.
- Wu, L., Ashraf, N. M. H., Facci, M., Wang, R., Paterson, P. G., Ferrie, A., Juurlink, B. H. 2004. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 101 (18). 7094–7099.
- Wu, Q. J., Yang, Y., Vogtmann, E., Wang, J., Han, L. H., Li, H. L., Xiang, Y. B. 2013. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Annals of Oncology*. 24 (4). 1079–1087.
- Xiao, H., Yang, C. S., Li, S., Jin, H., Ho, C. T., Patel, T. 2009. Monodemethylated polymethoxyflavones from sweet orange (*Citrus sinensis*) peel inhibit growth of human lung cancer cells by apoptosis. *Molecular Nutrition & Food Research*. 53 (3). 398–406.
- Xiao, J. B., Hogger, P. 2015. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Current insights and future perspectives. *Current Medicinal Chemistry*. 22 (1). 23–38.
- Xiaoyang, M., Santosh, K., Patrick, Y. W., Xudong, H. 2011. Crude drugs as anticancer agents, review article. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2011, 4 (1). 17-25. ISSN:1940-5901.
- Xu, X. F., Cai, B. L., Guan, S. M., Li, Y., Wu, J. Z., Wang, Y., Liu, B. 2011. Baicalin induces human mucoepidermoid carcinoma Mc3 cells apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Investigational New Drugs*. 29 (4). 637–645.
- Xu, Y., Xin, Y., Diao, Y., Lu, C., Fu, J., Luo, L., Yin, Z. 2011. Synergistic effects of apigenin and paclitaxel on apoptosis of cancer cells. *PLoS One*. 6 (12).
- Yang, C. M., Lu, I. H., Chen, H. Y., Hu, M. L. 2012a. Lycopene inhibits the proliferation of androgen-dependent human prostate tumor cells through activation of PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 23 (1). 8–17.
- Yang, C. M., Lu, Y. L., Chen, H. Y., Hu, M. L. 2012b. Lycopene and the LXR α agonist T0901317 synergistically inhibit the proliferation of androgen-independent prostate cancer cells via the PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 23 (9). 1155–1162.

- Yang, C. S., Lambert, J. D., Ju, J., Lu, G., Sang, S. 2007. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. *Toxicology and applied pharmacology*. 224 (3). 265–273.
- Yang, C. S., Wang, X., Lu, G., Picinich, S. C. 2009. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nature reviews Cancer*. 9 (6). 429–439.
- Yang, G., Wang, S., Zhong, L., Dong, X., Zhang, W., Jiang, L., Geng, C., Sun, X., Liu, X., Chen, M., Ma, Y. 2012. 6-gingerol induces apoptosis through lysosomal-mitochondrial axis in human hepatoma G2 cells. *Phytotherapy Research*. 26 (11). 1667–1673.
- Yang, S. F., Yang, W. E., Chang, H. R., Chu, S. C., Hsieh, Y. S. 2008. Luteolin induces apoptosis in oral squamous cancer cells. *Journal of Dental Research*. 87 (4). 401–406.
- Ye, L., Yu, T., Li, Y., Chen, B., Zhang, J., Wen, Z., Zhang, B., Zhou, X., Li, X., Li, F., Cao, W., Huang, Z. 2013. Sulforaphane enhances the ability of human retinal pigment epithelial cell against oxidative stress, and its effect on gene expression profile evaluated by microarray analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013 (413024). p. 13.
- Yeh, S. L., Yeh, C. L., Chan, S. T., Chuang, C. H. 2011. Plasma rich in quercetin metabolites induces G2/M arrest by upregulating PPAR-gamma expression in human A549 lung cancer cells. *Planta Medica*. 77 (10). 992–998.
- Yeum, K.-J., Russell, R. M. 2002. Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annual Review of Nutrition*. 22. 483–504.
- Yin, F., Giuliano, A. E., Law, R. E., Van Herle, A. J. 2001. Apigenin inhibits growth and induces G2/M arrest by modulating cyclin-CDK regulators and ERK MAP kinase activation in breast carcinoma cells. *Anticancer Research*. 21 (1A). 413–420.
- Yu, C., Shin, Y. G., Chow, A., Li, Y., Kosmeder, J. W., Lee, Y. S., Hirschelman, W. H., Pezzuto, J. M., Mehta, R. G., van Breemen, R. B. 2002. Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol. *Pharmaceutical Research*. 19 (12). 1907–1914.
- Yuan, L., Wang, J., Xiao, H., Xiao, C., Wang, Y., Liu, X. 2012. Isoorientin induces apoptosis through mitochondrial dysfunction and inhibition of PI3K/Akt signaling pathway in HepG2 cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 265 (1). 83–92.
- Yusof, Y. A. M., Ahmad, N., Das, S., Sulaiman, S., Murad, N. A. 2009. Chemopreventive efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) in ethionine induced rat hepatocarcinogenesis. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 6 (1). 87–93.
- Zhang, S., Liu, Q., Liu, Y., Qiao, H. 2012. Zerumbone, a Southeast Asian ginger sesquiterpene, induced apoptosis of pancreatic carcinoma cells through p53 signaling pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012 (936030). p. 8.
- Zhang, Y. S., Kolm, R. H., Mannervik, B., Talalay, P. 1995. Reversible Conjugation of Isothiocyanates with Glutathione Catalyzed by Human Glutathione Transferases. *Biochemical and Biophysiological Research Communications*. 206 (2). 748–755.
- Zhang, Y., Chen, A. Y., Li, M., Chen, C., Yao, Q. 2008. Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *The Journal of Surgical Research*. 148 (1). 17–23.
- Zhang, Y., Talalay, P. 1994. Anticarcinogenic Activities of Organic Isothiocyanates: chemistry and Mechanisms. *Cancer Research*. 54 (7). 1976–1981.
- Zhang, Y., Talalay, P., Cho, C. G., Posner, G. H. 1992. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 89 (6). 2399–2403.
- Zhang, Y-P., Chu, R-X., Liu, H. 2014. Vitamin A Intake and Risk of Melanoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 9 (7). p. 7.

- Zhou L., Qi L., Jiang L., Zhou, P., Ma, J., Xu, X., Li, P.. 2014. Antitumor activity of gemcitabine can be potentiated in pancreatic cancer through modulation of TLR4/NF- κ B signaling by 6-shogaol. *The AAPS Journal*. 16 (2). 246–257.
- Zhuo, H., Smith, A. H., Steinmaus, C. 2004. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 13 (5). 771–778.

5 Seznam použitých zkratek a symbolů

AKT – proteinkináza B (také PKB)
AMPK - AMP-aktivovaná proteinová kináza
anti-TNF – inhibitor faktoru nádorové nekrózy
AP-1 – aktivační protein 1
AR - androgenní receptory
ARE - prvky antioxidační odezvy
Bak - antiapoptotický protein
Bax - proapoptotický protein
Bcl-2 – genová rodina bcl genů (z **B-cell lymphoma**)
BRAC1 - tumor supresorový gen
BRAC2 - tumor supresorový gen
CAT - chloramphenicol acetyltransferáza
CDK – cyklin dependentní kinázy
CIAP-1 – buněčný inhibitor apoptózy 1
COX – cyklooxygenáza
COX-2 – forma cyklooxygenázy (COX)
CR3 - komplementární receptor 3
CXCR4 - chemokinový receptor typu 4 (gen)
Cyklin A - cykliny účastníci se především S-fáze buněčného cyklu a regulace vstupu do mitózy
Cyklin D1 – protein regulující cyklin dependentní kinázy
CYP – cytochrom P450
CYP24A1 - gen
cytochromu P450 - enzym
Dectin-1 – receptor
DMH - 1,2-dimethylhydrazin
eIF2 α – eukaryotický iniciační faktor
ER - estrogenní receptory
ER α - estrogenní receptor alfa
GALT – slizniční imunitní systém (z **gut associated lymphoid tissue**)
GPx – glutathion peroxidáza
GR – glutathion reductáza
GSH – glutathion
GST – glutathion-S-transferáza
HNSCC - spinocelulární karcinom hlavy a krku
IGF 1 - inzulínu podobný růstový faktor 1
IGF II - inzulínu podobný růstový faktor 2
IGFBP 2 - vazebný protein inzulínu podobného růstového faktoru
IGFBP 3 – vazebný protein inzulínu podobného růstového faktoru (IGF)
IGF-IR – receptor inzulínu podobného růstového faktoru
IKK β – gen
IL-6 – interleukin 6 (cytokin)
IL-8 – interleukin 8 (cytokin)
LPS – lipopolysacharid
MAP - mitogenem aktivovaný protein
MAP kinázy – mitogenem aktivované proteinkinázy
MMP - matrixmetaloproteázy (MMP-9 a MMP-2)
NF κ B – nukleární faktor kappa B (ovlivňuje expresi genů)

NQO1 - gen kódující enzym NAD(P)H: quinon oxidoreduktáza
OATP - transportní molekula v bazolaterální membráně hepatocytu (z organic anion transporting polypeptide)
OSCs - organosulfurové sloučeniny
p21 - protein, který tlumí činnost cyklin-dependentních kináz G1 fáze a tím brání vstupu buněk do dalších kol buněčného cyklu
p27 - inhibitor cyklin-dependentních kináz
p53 – protein (tumor supresorový gen)
P-glykoprotein – bílkovina, která zajišťuje transport léčiva z mozkomíšní tekutiny a tedy z mozku do krve
PI3K - fosfatidylinositol-3-kináza
PLA - kopolymer
PLGA - kopolymer
PMA – p-methoxyamfetamin
PSA - prostatický specifický antigen
PSK - polysacharid-K
PSP - Polysacharopeptid
ras geny – rodina protoonkogenů
RNS – reaktivní formy dusíku
ROS – reaktivní formy kyslíku
SOD – superoxid dismutáza
SPG – sizofren
STAT3 – transkripční faktor (z Signal transducer and activator of transcription 3)
Survivin – protein inhibující apoptózu
TIMP-1 - tkáňový inhibitor matrixmetaloproteináz 1
TNF- α – faktor nádorové nekrózy α
TPA - 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetát
UGT - UDP-glucuronosyltransferáza
VEGF - vaskulární endoteliální růstový faktor
VEGFR-1 – vaskulární endoteliální růstový faktor receptor 1
Wnt – signální dráha
XIAP - X-vázaný inhibitor proteinu apoptózy