

# Zastosowanie czosnku w prewencji chorób nowotworowych

## The role of garlic in prophylaxis of cancer

### STRESZCZENIE

Zachorowalność na nowotwory złośliwe i liczba zgonów z ich powodu wzrastają zarówno w Polsce, jak i na świecie. W rozwoju nowotworów bierze udział wiele czynników genetycznych i środowiskowych. Do czynników środowiskowych zaliczany jest między innymi sposób odżywiania. Niektóre składniki diety mogą pełnić rolę w profilaktyce chorób nowotworowych. Wyniki badań potwierdziły, że istnieje związek pomiędzy konsumpcją czosnku a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia niektórych rodzajów nowotworów. Związki siarkowe wykazują wpływ na enzymy systemu detoksykacyjnego organizmu, hamując aktywność cytochromu P-450 i pobudzając aktywność transferazy glutationowej. Związki zawarte w cebuli czosnku przejawiają również zdolności hamowania cyklu komórkowego i indukowania apoptozy komórek nowotworowych, co może wynikać z ich wpływu na aktywność niektórych kinaz serynowo-treoninowych, czyli JNK i PKB.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 1, 43–49)

**Słowa kluczowe:** czosnek, allicyna, profilaktyka, choroby nowotworowe

### ABSTRACT

There is an increasing rate of morbidity and mortality of cancer both in Poland and worldwide each year. The development of cancer involves variety of genetic and environmental (such as diet) factors. Some components of diet may play a crucial role in prophylaxis of cancer. Studies have confirmed that there is a link between garlic consumption and reduced risk of some types of cancer. Sulfur compounds have an impact on the body's detoxification system by inhibiting the activity of cytochrome P-450 and increasing the activity of glutathione transferase. The compounds contained in garlic bulb also demonstrate the ability to inhibit the cell cycle and induce apoptosis of neoplastic cells due to their effect on the activity of certain serine-threonine kinases, i.e. JNK and PKB.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 1, 43–49)

**Key words:** garlic, allicin, cancer, prophylaxis

**Ilona Lis<sup>1</sup>, Paweł Bogdański<sup>1</sup>,  
Gerard Nowak<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
<sup>2</sup>Katedra i Zakład Naturalnych Surowców Leczniczych i Kosmetycznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Adres do korespondencji:

mgr Ilona Lis  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych  
i Nadciśnienia Tętniczego,  
UM im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Smarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
tel.: 512 921 033  
e-mail: ilona.lis.dietetyka@gmail.com

Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 2081–2450

▶▶ Nowotwory są drugą w kolejności przyczyną zgonów w Polsce ◀◀

▶▶ Wyniki badań epidemiologicznych wykazały odwrotną korelację między spożyciem czosnku a częstością zapadania na choroby nowotworowe ◀◀

▶▶ Niektóre składniki diety mogą sprzyjać powstawaniu guzów, inne zaś wykazują działanie prewencyjne na różnych etapach karcinogenezy ◀◀

## WSTĘP

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2008 roku z powodu nowotworów zmarło 7,6 miliona ludzi na całym świecie (ok. 13% wszystkich zgonów). Szacuje się, że w roku 2030 liczba ta osiągnie wielkość 13,1 miliona. W Polsce zachorowalność na nowotwory złośliwe oraz liczba zgonów z ich powodu wzrasta równie dynamicznie. Dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów potwierdzają, że liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce wzrosła ponad dwukrotnie w ciągu ostatnich trzech dekad, osiągając w 2010 roku ponad 140,5 tysiąca zachorowań. Nowotwory są drugą w kolejności przyczyną zgonów w Polsce.

Nowotwór to nieprawidłowa masa tkankowa, której wzrost jest nadmierny i nieskoordynowany z pozostałymi tkankami. Komórki nowotworowe są niewrażliwe na wpływ czynników regulujących wzrost zdrowej komórki, co stanowi cechę charakterystyczną wszystkich nowotworów. Istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój nowotworów złośliwych jest predyspozycja genetyczna. Na jej podłożu w wyniku działania czynników środowiskowych, takich jak przede wszystkim nieprawidłowe żywienie i zanieczyszczenia żywności, niski poziom aktywności fizycznej oraz palenie tytoniu, rozwijają się nowotwory złośliwe. Dlatego zdrowy tryb życia i właściwa dieta odgrywają tak istotną rolę w zapobieganiu i ochronie przed chorobą nowotworową.

Istnieją dowody wskazujące, że niektóre składniki diety mogą sprzyjać powstawaniu guzów, inne zaś wykazują działanie prewencyjne na różnych etapach karcinogenezy. Wolne rodniki odgrywają ogromną rolę w jej początkowym stanie, gdyż uszkadzają zdrowe komórki. W ochronie komórek znaczenie mają naturalne substancje usuwające wolne rodniki: witamina C i E, flawonoidy, związki kumarynowe, karotenoidy, a także izotiocyjaniany i itoltiony zawarte w warzywach kapustnych. W naprawie DNA dużą rolę odgry-

wają natomiast kwas foliowy, selen, witamina A i koenzym Q10, a w zapobieganiu przemianom azotanów w azotyny oraz powstawaniu nitrozoamin — warzywa cebulowe [1].

Jednym z najbardziej znanych warzyw cebulowych jest czosnek pospolity (*Allium sativum*). Za jego specyficzny smak i właściwości zdrowotne odpowiadają związki siarkowe cebuli czosnku (*Allii sativi bulbus*), takie jak alina i  $\gamma$ -glutamylcysteina oraz ich pochodne: allicyna, siarczek diallilu (DAS), disiarczek diallilu (DADS), trisiarczek diallilu (DATS), ajoen, S-allillocysteina (SAC), S-allilmerkaptocysteina (SAMC) i wiele innych. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały odwrotną korelację między spożyciem czosnku a częstością zapadania na choroby nowotworowe. W Shanghai i Qingdao w Chinach, zaobserwowano związek pomiędzy częstym spożywaniem czosnku a obniżonym ryzykiem zapadalności na raka żołądka [2]. W innych badaniach dowiedziono, że wysokie spożycie czosnku zmniejsza ryzyko wystąpienia gruczolakoraka jelita grubego [3]. Ponadto, według danych pochodzących z *Food and Drug Administration*, niektóre wyniki badań przeprowadzonych z udziałem ludzi wykazały prewencyjne działanie czosnku względem nowotworów żołądka, okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuc oraz nowotworów macicy. Istnieją również nieliczne dane potwierdzające związek pomiędzy częstą konsumpcją czosnku a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nowotworu prostaty, przełyku, krtani, jamy ustnej, jajników i nerek [4].

Potencjalne właściwości przeciwnowotworowe czosnku są nadal intensywnie badane. Analizuje się działania na poziomie molekularnym, takie jak między innymi: regulacja procesów proliferacji komórkowej, nasilenie apoptozy komórek nowotworowych, blokowanie cyklu komórkowego, hamowanie aktywacji czynników rakotwórczych, zwiększenie zdolności antyoksydacyjnych organizmu, zmiany w proteosomowo-zależnej degradacji białek oraz pośredniczenie w odpowiedzi im-

munologicznej. Niektóre z wymienionych właściwości zostaną opisane w niniejszym artykule.

### WPLYW ZWIĄZKÓW SIARKOWYCH NA SYSTEM DETOKSYKACYJNY ORGANIZMU

Wyróżniono ponad 200 000 związków chemicznych wytwarzanych w środowisku. Większość z nich ulega przekształceniom w ustroju człowieka. Przemiana ksenobiotyków jest możliwa dzięki działaniu około 30 różnych enzymów i może być podzielona na dwie fazy. Uważa się, że siarkowe związki cebuli czosnku wykazują działanie antynowotworowe, wpływając między innymi na enzymy fazy I i fazy II detoksykacji. Enzymy fazy I, należące głównie do monoooksygenaz lub cytochromów P-450, katalizują wiele reakcji chemicznych: peroksydację, redukcję, deaminację lub desulfurację. Enzymy fazy II przekształcają metabolity fazy I do różnych związków polarnych przez sprzężanie z glutationem (GSH), kwasem glukuronowym, siarkowym lub octowym, z niektórymi aminokwasami albo przez metylację. Głównym celem obu faz detoksykacji jest zwiększenie rozpuszczalności ksenobiotyków w wodzie, dzięki czemu ułatwione jest ich wydalanie z ustroju [5]. Wyniki badań wykazały, że pod wpływem zastosowania DAS, DADS i DATS doszło do supresji aflatoksyny b<sub>1</sub> i benzopirenu wywołujących wątrobową i przedłożądkową neoplazję plastyczną u myszy i szczurów. Zaobserwowano również wpływ DADS na obniżenie stężenia adduktu DNA powstałego pod wpływem 7,12-dimetylobenzoantracenu w tkance sutkowej szczurów [6, 7]. Siarczek diallilu wykazał właściwości ochronne przed nowotworem w tkance skórnej myszy, wywołanym działaniem benzopirenu [8]. Ponadto, pod wpływem allicyny, DAS, DADS i SAC doszło do zmniejszenia uszkodzeń DNA wywołanych przez afla-

toksynę b<sub>1</sub> w nowotworowych komórkach wątrobowych HepG2 [9].

### MODULOWANIE AKTYWNOŚCI CYTOCHROMU P-450

Cytochrom P-450 (CYP) to jeden z najbardziej wszechstronnych biokatalizatorów. Enzymy CYP uczestniczą w przemianie licznych związków endogennych i charakteryzują się szeroką swoistością substratową, katalizując około 60 rodzajów reakcji. W niektórych sytuacjach produkty enzymów cytochromu P-450 mogą wykazywać właściwości mutagenne i kancerogenne. W badaniu przeprowadzonym na szczurach, u których zastosowano dietę zawierającą w 5% sproszkowany czosnek, doszło do zmniejszenia aktywności CYP 2E1 (symbol 2E1 oznacza kolejno: rodzinę, podrodzinę i poszczególne enzymy należące do rodziny) [10]. W efekcie doszło do zahamowania preneoplastycznych formacji wątrobowych indukowanych przez dietylonitrozoaminę [11]. Siarczek diallilu, obniżając aktywność CYP 2E1, doprowadził także do zmniejszenia formacji licydamidu (aktywnego metabolitu akrylamidu) tkanek wątrobowych szczurów [12]. Poza DAS, właściwości inhibicyjne względem CYP 2E1 wykazał również olej czosnkowy, DADS i siarczek allilometylu [13, 14]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym na ludzkich mikrosomach wątrobowych, aktywność niektórych cytochromów P-450 została zahamowana przez inkubację tych enzymów z olejem czosnkowym albo ekstraktami surowego czosnku, wysuszonego i sproszkowanego czosnku oraz wyciągiem z dojrzałego czosnku [15].

### REGULACJA AKTYWNOŚCI ENZYMÓW FAZY II DETOKSYKACJI

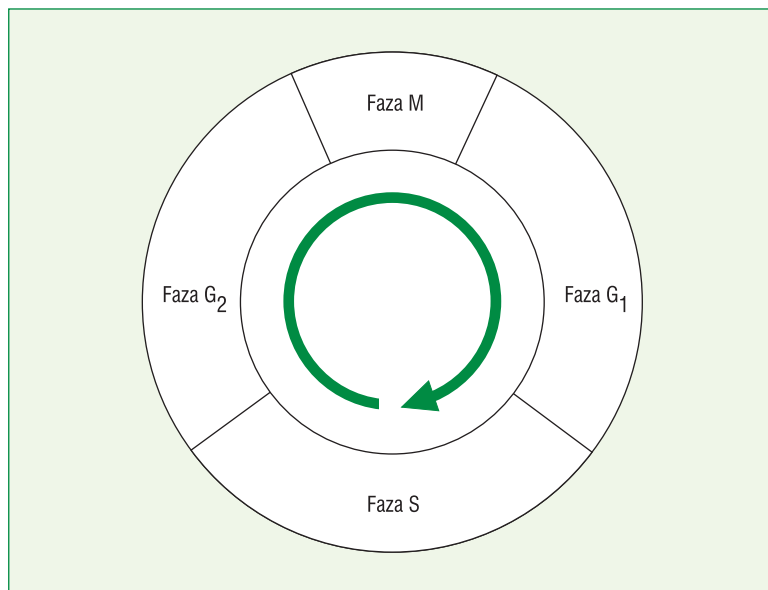
Zwiększenie aktywności enzymów fazy II, takich jak między innymi transferaza glutationowa (GST, *glutathione S-transferase*), jest uważane za podstawowy mechanizm chroniący organizm przed negatywnym oddziaływaniem związków chemicznych. Zdol-

▶▶ Siarkowe związki cebuli czosnku wykazują działanie antynowotworowe, wpływając m.in. na enzymy fazy I i fazy II detoksykacji ◀◀

▶▶ Pod wpływem zastosowania DAS, DADS i DATS doszło do supresji aflatoksyny b i benzopirenu wywołujących wątrobową i przedłożądkową neoplazję plastyczną u myszy i szczurów ◀◀

▶▶ Siarczek diallilu, obniżając aktywność CYP 2E1, doprowadził także do zmniejszenia formacji licydamidu tkanek wątrobowych szczurów ◀◀

▶▶ Zwiększenie aktywności niektórych enzymów fazy II detoksykacji jest uważane za podstawowy mechanizm chroniący organizm przed negatywnym oddziaływaniem związków chemicznych ◀◀



**Rycina 1.** Poszczególne fazy cyklu komórkowego. Faza M — podział jądra komórkowego i cytoplazmy. Faza G<sub>1</sub> — nasiloną syntezę między innymi białek strukturalnych i enzymatycznych. Faza S: replikacja DNA. Faza G<sub>2</sub> — synteza białek wrzecionowa i składników błony komórkowej

ność substancji roślinnych do oddziaływania na enzymy fazy II detoksykacji wiąże się zatem z ich skutecznością antynowotworową [16, 17]. Transferaza glutationowa katalizuje reakcję połączenia GSH ze związkami elektrofilowymi i uczestniczy w usuwaniu ich na zewnątrz komórki. Enzym ten inaktywuje również reaktywne produkty stresu oksydacyjnego. W badaniu przeprowadzonym na myszach, wzrost aktywności transferazy glutationowej pod wpływem zastosowania siarkowych związków czosnku, włączając trisiarczek metyloallilu, disiarczek metyloallilu, DATS i DAS wiązał się z zahamowaniem neoplazji przedłołdkowej wywołanej przez benzopiren [18]. Efekty działania DAS, DADS i DATS na regulację ekspresji GST wykazały również hamujący wpływ na wątrobową i przedłołdkową neoplazję wywołaną przez aflatoksynę b<sub>1</sub> i benzopiren w badaniu eksperymentalnym.

#### **HAMOWANIE CYKLU KOMÓRKOWEGO I INDUKCJA APOPTOZY POD WPŁYWEM SIARKOWYCH ZWIĄZKÓW**

W zależności od czynnika indukującego, proces apoptozy może przebiegać w różny spo-

sób, angażując odmienne organelle komórkowe. Dwa najlepiej poznane szlaki to szlak zewnętrzny (receptorowy) związany z błoną komórkową oraz wewnętrzny przebiegający z udziałem mitochondrium. Elementem łączącym obydwie szlaki są kaspazy — proteazy cysteinowe, które w zależności od etapu apoptozy, w którym biorą udział, dzielone są na indukujące i wykonawcze. Zewnętrzny szlak apoptozy oparty jest głównie na receptorach błonowych. Aktywowane kaspazy zapoczątkowują ciąg reakcji prowadzących do śmierci komórki. Wewnętrzny szlak apoptozy jest szlakiem mitochondrialnym. Czynniki regulujące ten szlak to cytochrom c i około 40 innych białek. Najliczniejszymi regulatorami są białka z rodziny Bcl-2 [19, 20]:

- białka anti-apoptyczne (m.in. Bcl-2, Bcl-X6, Bcl-w, Mcl-1),
- białka pro-apoptyczne (m.in. Bid, Bad, Bak, Bax, Noxa).

Wyniki badań wskazują, że siarkowe związki cebuli czosnku wykazują zdolności tłumienia wzrostu komórek nowotworowych oraz hamowania cyklu komórkowego (ryc. 1). W badaniu przeprowadzonym z wykorzystaniem ludzkich komórek anaplastycznego nowotworu tarczycy zastosowanie DAS doprowadziło do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych. W tym samym badaniu zaobserwowano, że zastosowanie DAS prowadzi do zwiększenia akumulacji sub-G1 DNA, specyficznej frakcji dla apoptozy, jednocześnie zwiększając liczbę komórek G2/M fazy, co może wskazywać na zahamowanie cyklu komórkowego pod wpływem DAS. Wyniki te sugerują, że DAS jest w stanie stymulować procesy apoptozy [21]. Podobne rezultaty stwierdzono w innym badaniu, w którym wykorzystano komórki nowotworowe jelita grubego [22]. Porównując oddziaływanie na cykl komórkowy rozpuszczalnych w tłuszczach siarczków allilowych (DAS, DADS i DATS), różniących się od siebie liczbą atomów siarki,

» Wyniki badań wskazują, że siarkowe związki cebuli czosnku wykazują zdolności tłumienia wzrostu komórek nowotworowych oraz hamowania cyklu komórkowego «

najlepsze efekty wykazano w przypadku zastosowania DATS: najsilniejszy wpływ na inhibicję ludzkich komórek nowotworowych czerniaka A375 oraz komórek raka skóry [23]. Indukcja apoptozy oraz zahamowanie cyklu komórkowego pod wpływem siarczków allilowych były również potwierdzone w innych typach ludzkich komórek nowotworowych: gruczolakoraku płuc [24], glejaku [25], raku prostaty [26], nerwiaku płodowym [27], raku żołądka [28], raku pęcherza [29], raku okrężnicy [30] i raku piersi [31].

### WPLYW SIARKOWYCH ZWIĄZKÓW NA AKTYWNOŚĆ KINAZ BIAŁKOWYCH

Wpływ siarkowych związków czosnku na zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę może być zależny od regulacji kilku kluczowych elementów w transdukcji sygnału komórkowego. Kinazy białkowe to grupa enzymów biorących udział w reakcjach fosforylacji cząsteczki specyficznej dla danej kinazy. W zależności od rodzaju reszty aminokwasowej, na którą przenoszona jest grupa fosforanowa, kinazy białkowe dzielone są na rodziny:

- kinaz serynowo-treoninowych,
- kinaz tyrozynowych.

Zaburzona aktywność kinaz często jest jedną z przyczyn powstawania chorób nowotworowych. W badaniu przeprowadzonym na ludzkich komórkach prostaty PC3 wykazano, że kinaza JNK (*C-jun N-terminal kinase*), należąca do podrodziny kinaz serynowo-treoninowych aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), bierze udział w apoptozie komórek wywołanej zastosowaniem DATS. Podczas tego procesu dochodzi również do fosforylacji Bcl-2 (białka anty-apoptycznego), aktywującej kaskadę kaspaz — enzymów wprowadzających komórkę na drogę apoptozy [32].

Kinaza białkowa B (PKB, *protein kinase B*) należąca do rodziny kinaz serynowo-tre-

oninowych, zmniejsza aktywność protein pro-apoptycznych, wydłużając czas życia komórki. Zastosowanie DATS prowadziło do inaktywacji PKB biorącej udział w procesie apoptozy ludzkich komórek nowotworowych prostaty PC3 i DU145. Trisiarczek diallilu stymuluje translokację pro-apoptycznego białka Bad do mitochondrium, co prowadzi do zachwiania równowagi pomiędzy anty- i pro-apoptycznymi białkami tej rodziny. Taka zmiana struktury błony mitochondrialnej może przyczynić się między innymi do aktywacji kaspaz, czyli uaktywnienia procesu śmierci komórki [33]. Dodanie SAMC do hodowli fibroblastów SW480 i NIH3T3 spowodowało zakłócenie polimeryzacji tubulin. Doprowadziło to do zahamowania cyklu komórkowego na etapie mitozy i indukcji JNK1 oraz reakcji przeprowadzanych z udziałem kaspazy 3, indukując apoptozę [34]. Z kolei w hodowli komórkowej czerniaka B16F, DAS wywołał apoptozę powiązaną ze szlakiem mitochondrialnym, zwiększając aktywność p53 (białko indukujące apoptozę) i kaspazy-3 z jednoczesnym zahamowaniem aktywacji Bcl-2 [35]. Wykazano również, że zarówno zewnętrzne, jak i wewnętrzne szlaki apoptyczne są zaangażowane w indukcję apoptozy pod wpływem allicyny w komórkach rakowych żołądka SGC-7901 [36].

### PODSUMOWANIE

Czosnek może odgrywać rolę w profilaktyce chorób nowotworowych dzięki wysokiej zawartości związków siarkowych. Odziałując na aktywność enzymów systemu detoksykacyjnego organizmu, czosnek wspomaga wydalanie szkodliwych, potencjalnie cancerogennych substancji z ustroju. Siarkowe związki cebuli czosnku wykazują również zdolności tłumienia wzrostu komórek nowotworowych i indukowania apoptozy. Właściwości te wynikają najprawdopodobniej z modulowania aktywności kinazy JNK

►► Wpływ siarkowych związków czosnku na zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę może być zależny od regulacji kilku kluczowych elementów w transdukcji sygnału komórkowego ◀◀

►► Wykazano, że zarówno zewnętrzne, jak i wewnętrzne szlaki apoptyczne są zaangażowane w indukcję apoptozy pod wpływem allicyny w komórkach rakowych żołądka SGC-7901 ◀◀

► Liczba atomów siarki w poszczególnych siarczkach allilowych wykazuje dodatnią zależność z ich zdolnością do hamowania proliferacji i indukcji apoptozy komórek nowotworowych ◀◀

i PKB, które z kolei wpływają na aktywność protein pro- i anty- apoptycznych. Stwierdzono również, że liczba atomów siarki w poszczególnych siarczkach allilowych wykazuje dodatnią zależność z ich zdolnością do hamowania proliferacji i indukcji apoptozy komórek nowotworowych.

Najwięcej korzyści ze zdrowotnych właściwości czosnku można uzyskać, spożywając go w formie surowej. Niestety, ząbki czosnku najczęściej są jednak spożywane po obróbce termicznej. Ciągłe brakuje dodatkowych danych na temat wpływu obróbki termicznej (tj. gotowanie, pieczenie, smażenie) na aktywność poszczególnych związków siarkowych, co tym samym budzi wątpliwości co do ich pozytywnego wpływu na organizm człowieka. Innym chętnie praktykowanym sposobem włączenia do diety czosnku jest przyjmowanie jego preparatów w postaci suplementów diety. Należy jednak pamiętać, że preparaty komercyjne czosnku różnią się między sobą pod względem zawartości związków aktywnych. Wiele preparatów znajdujących się na rynku nie posiada standaryzowanych dawek allicyny. Analizując niektóre dostępne preparaty stwierdzono, że część z nich nie pokrywa zalecanej dziennej dawki profilaktycznej (3–5 mg allicyny zawartej w 1–2 ząbkach świeżego czosnku).

#### PIŚMIENNICTWO

- Jarosz M., Sajór I. Nowotwory złośliwe. W: Jarosz M. (red.). Praktyczny podręcznik dietetyki. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2010; 402S.
- Setiawan V.W., Yu G.P., Lu Q.Y. i wsp. Allium vegetables and stomach cancer risk in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2005; 6: 387S–95S.
- Millen A.E., Subar A.F., Graubard B.I. i wsp. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1754S–64S.
- Kim J.Y., Kwon O. 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. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 257S–64S.
- Murray R.M., Granner D.K. i wsp. *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006: 976S–981S.
- Guyonnet D., Belloir C., Suschetet M., Siess M.H., Le Bon A.M. Mechanisms of protection against aflatoxin B(1) genotoxicity in rats treated by organosulfur compounds from garlic. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1335S–41S.
- Hu X., Benson P.J., Srivastava S.K. i wsp. Glutathione S-transferases of female A/J mouse liver and forestomach and their differential induction by anticarcinogenic organosulfides from garlic. *Arch. Biochem. Biophys.* 1996; 336: 199S–214S.
- Surh Y.J., Kim S.G., Liem A., Lee J.W., Miller J.A. Inhibitory effects of isopropyl-2-(1,3-dithietane-2-ylidene)-2-[N-(4-methylthiazol-2-yl)carbamoyl] acetate (YH439) on benzo[a]pyrene-induced skin carcinogenesis and micronucleated reticulocyte formation in mice. *Mutat. Res.* 1999; 423: 149S–53S.
- Belloir C., Singh V., Daurat C., Siess M.H., Le Bon A.M. Protective effects of garlic sulfur compounds against DNA damage induced by direct- and indirect-acting genotoxic agents in HepG2 cells. *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 827S–34S.
- Le Bon A.M., Verneva M.F., Guenot L. i wsp. Effects of garlic powders with varying alliin contents on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 7617S–23S.
- Park K.A., Kweon S., Choi H. Anticarcinogenic effect and modification of cytochrome P450 2E1 by dietary garlic powder in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 35: 615S–22S.
- Taubert D., Glockner R., Muller D., Schomig E. The garlic ingredient diallyl sulfide inhibits cytochrome P450 2E1 dependent bioactivation of acrylamide to glycidamide. *Toxicol. Lett* 2006; 164: 1S–5S.
- Chen H.W., Tsai C.W., Yang J.J. i wsp. The combined effects of garlic oil and fish oil on the hepatic antioxidant and drug-metabolizing enzymes of rats. *Br. J. Nutr.* 2003; 89: 189S–200S.
- Davenport D.M., Wargovich M.J. Modulation of cytochrome P450 enzymes by organosulfur compounds from garlic. *Food Chem. Toxicol.* 2005; 43: 1753S–62S.
- Foster B.C., Foster M.S., Vandenhoeck S. i wsp. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2001; 4: 176S–84S.
- Jana S., Mandlekar S. Role of phase II drug metabolizing enzymes in cancer chemoprevention. *Curr. Drug Metab.* 2009; 10: 595S–616S.
- Tan X.L., Spivack S.D. Dietary chemoprevention strategies for induction of phase II xenobiotic-metabolizing enzymes in lung carcinogenesis: a review. *Lung Cancer* 2009; 65: 129S–137S.
- Sparnins V.L., Barany G., Wattenberg L.W. Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo[a]pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* 1988; 9: 131S–4S.
- Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. *Mol. Immunol.* 2003; 39: 615S–47S.
- Lucken-Ardjomande S., Martinou J.C. Regulation of Bcl-2 proteins and of the permeability of the outer

- mitochondrial membrane. *CR Biol.* 2005; 328: 616S–31S.
21. Shin H.A., Cha Y.Y., Park M.S., Kim J.M., Lim Y.C. Diallyl sulfide induces growth inhibition and apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells by mitochondrial signaling pathway. *Oral Oncol.* 2010; 46: 15S–8S.
  22. Sriram N., Kalayarasan S., Ashokkumar P., Sureshkumar A., Sudhandiran G. Diallyl sulfide induces apoptosis in Colo 320 DM human colon cancer cells: involvement of caspase-3, NF-kappaB, and ERK-2. *Mol. Cell Biochem.* 2008; 311: 157S–65S.
  23. Wang H.C., Yang J.H., Hsieh S.C., Sheen L.Y. Allyl sulfides inhibit cell growth of skin cancer cells through induction of DNA damage mediated G2/M arrest and apoptosis. *J. Agric Food Chem.* 2010; 58: 7096S–103S.
  24. Wu X.J., Hu Y., Lamy E., Mersch-Sundermann V. Apoptosis induction in human lung adenocarcinoma cells by oil-soluble allyl sulfides: triggers, pathways, and modulators. *Environ Mol. Mutagen* 2009; 50: 266S–75S.
  25. Das A., Banik N.L., Ray S.K. Garlic compounds generate reactive oxygen species leading to activation of stress kinases and cysteine proteases for apoptosis in human glioblastoma T98 G and U87MG cells. *Cancer* 2007; 110: 1083S–95S.
  26. Gunadharini D.N., Arunkumar A., Krishnamoorthy G. i wsp. Antiproliferative effect of diallyl disulfide (DADS) on prostate cancer cell line LNCaP. *Cell. Biochem. Funct.* 2006; 24: 407S–12S.
  27. Karmakar S., Banik N.L., Patel S.J., Ray S.K. Garlic compounds induced calpain and intrinsic caspase cascade for apoptosis in human malignant neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Apoptosis* 2007; 12: 671S–84S.
  28. Li N., Guo R., Li W. i wsp. A proteomic investigation into a human gastric cancer cell line BGC823 treated with diallyl trisulfide. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1222S–31S.
  29. Wang Y.B., Qin J., Zheng X.Y. i wsp. Diallyl trisulfide induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis via downregulation of Akt phosphorylation in human T24 bladder cancer cells. *Phytomedicine* 2010; 17: 363S–8S.
  30. Druesne N., Pagniez A., Mayeur C. i wsp. Diallyl disulfide (DADS) increases histone acetylation and p21(waf1/cip1) expression in human colon tumor cell lines. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1227S–36S.
  31. Lei X.Y., Yao S.Q., Zu X.Y. i wsp. Apoptosis induced by diallyl disulfide in human breast cancer cell line MCF-7. *Acta Pharmacol. Sin.* 2008; 29: 1233S–9S.
  32. Xiao D., Choi S., Johnson D.E. i wsp. Diallyl trisulfide-induced apoptosis in human prostate cancer cells involves c-Jun N-terminal kinase and extracellular-signal regulated kinase-mediated phosphorylation of Bcl-2. *Oncogene* 2004; 23: 5594S–606S.
  33. Xiao D., Singh S.V. Diallyl trisulfide, a constituent of processed garlic, inactivates Akt to trigger mitochondrial translocation of BAD and caspase-mediated apoptosis in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis* 2006; 27: 533S–40S.
  34. Xiao D., Pinto J.T., Soh J.W. i wsp. Induction of apoptosis by the garlic derived compound S-allylmercaptocysteine (SAMC) is associated with microtubule depolymerization and c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 activation. *Cancer Res.* 2003; 63: 6825S–37S.
  35. Pratheeshkumar P., Thejass P., Kutun G. Diallyl disulfide induces caspase-dependent apoptosis via mitochondria mediated intrinsic pathway in B16F-10 melanoma cells by up-regulating p53, caspase-3 and down-regulating proinflammatory cytokines and nuclear factor-kappabeta-mediated Bcl-2 activation. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2010; 29: 113S–25S.
  36. Zhang W., Ha M., Gong Y. i wsp. Allicin induces apoptosis in gastric cancer cells through activation of both extrinsic and intrinsic pathways. *Oncol. Rep.* 2010; 24: 1585S–92S.