

# Chemoprewencja raka piersi

Anna Janiak<sup>1</sup>, Paulina Wojtysiak<sup>1</sup>, Anna Woźniak<sup>1</sup>, Ewa Sawicka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Toksykologii, SKN Toksykologiczne, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Chemoprevention of breast cancer

Breast cancer is one of the most common malignant neoplasms in women worldwide. Unfortunately, each year the number of people diagnosed with this disease increases. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has shown that in 2020, about 2 million cases of this disease were detected worldwide. Hence the huge role of prophylaxis, not only in the form of periodic tests but also in slightly less conventional ways, i.e. chemoprevention, which may be a promising strategy to reduce the incidence and mortality of breast cancer in women. In recent years, the interest in chemopreventive agents i.e. compounds with a protective effect that supports the detoxification abilities of the body, has been growing rapidly. It involves the use of natural or synthetic substances that inhibit the formation and growth of tumors. Chemopreventive compounds, by influencing the initiation, promotion, and progression process, play a key role in protecting the body's cells against carcinogenesis. The mechanism of their action includes, first of all, the modulation of signal transduction pathways, reduction of inflammation, induction of apoptosis, and inhibition of metastasis. The aim of this study is to present the chemopreventive mechanisms of selected substances in relation to breast cancer. The following chemoprotective agents are discussed: folic acid, vitamin D3, vitamin B6, carotenoids, curcumin, piperine, indole-3-cabolinol, sulforaphane, quercetin, epigallocatechin-3-gallate and omega-3 fatty acids indicating the mechanism of their impact on the neoplastic tissue of the mammary gland. Particularly much attention has been paid to the protective properties of *Scutellaria baicalensis* containing various chemopreventive compounds, e.g. baicalin, baicalein, wogonin, and wogonoside. The study is based on the literature on *in vitro* studies on cell lines, animal studies, as well as meta-analyses involving numerous groups of patients with breast cancer. This study is a concise approach to the topic with the use of selected chemopreventive factors.

**Keywords:** vitamins, breast cancer, curcumin, chemoprevention, sulforaphane, baicalin, piperine, Indole-3-cabolinol.

### Adres do korespondencji

Ewa Sawicka, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska; e-mail: ewa.sawicka@umw.edu.pl

### Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

### Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.11.15


Zaakceptowano: 2022.12.15

Opublikowano on-line: 2022.12.29

### DOI


10.32383/farmpol/157508

### ORCID

Anna Janiak -  0000-0002-5156-0054


Paulina Wojtysiak -  0000-0002-1764-1897

Anna Woźniak -  0000-0001-9728-2603

Ewa Sawicka -  0000-0002-7443-8713

### Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Wprowadzenie

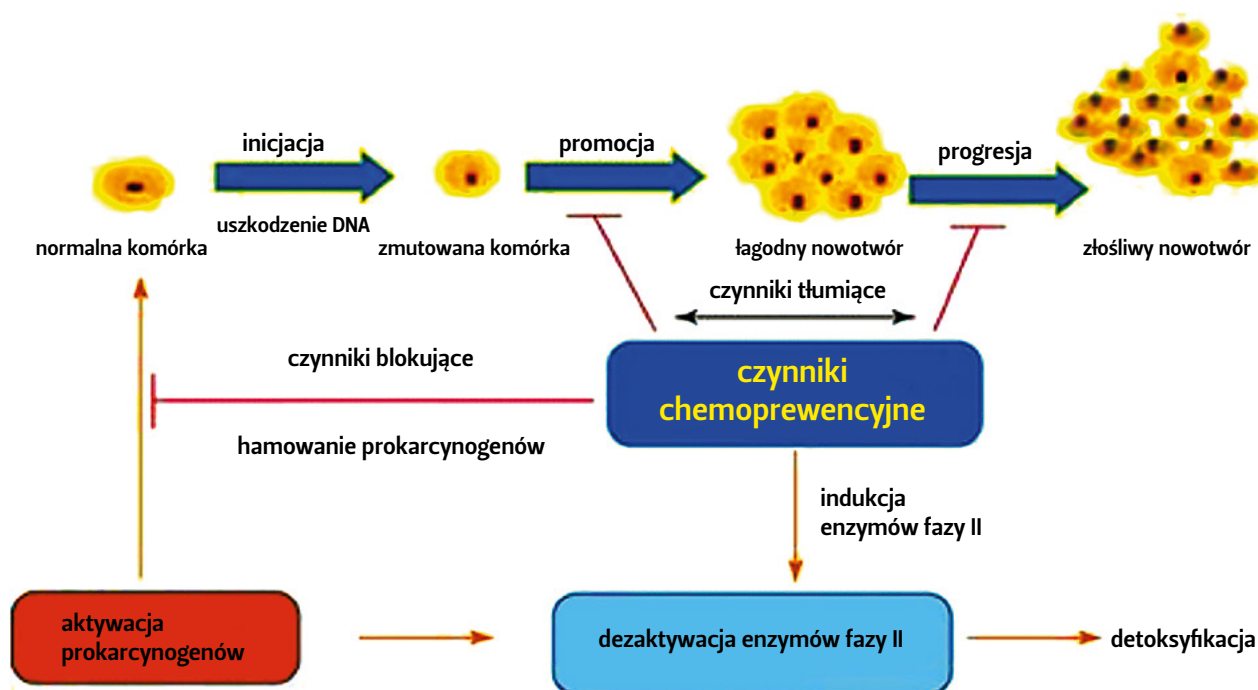
Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet na całym świecie. Niestety każdego roku liczba osób, u których wykrywa się tę chorobę wzrasta. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) wykazała, że tylko w 2020 r. na świecie wykryto około 2 milionów przypadków tego schorzenia [1, 2]. Stąd ogromna rola profilaktyki, nie tylko w postaci okresowych badań, ale również rozwiązań nieco mniej konwencjonalnych, czyli chemoprewencji, która może stanowić obiecującą strategię obniżenia zachorowalności i śmiertelności z powodu raka piersi u kobiet. W ostatnich latach gwałtownie wzrasta zainteresowanie środkami chemoprewencyjnymi, tj. związkami o działaniu ochronnym, wspomagającym detoksykacyjne zdolności organizmu. Istotą chemoprewencji jest stosowanie naturalnych lub syntetycznych substancji, hamujących powstawanie i rozwój nowotworów. Związki chemoprewencyjne, wpływając na proces inicjacji, promocji i progresji, odgrywają kluczową rolę w ochronie komórek organizmu przed kancerogenezą. Mechanizm ich działania obejmuje przede wszystkim modulację szlaków transdukcji sygnałów, redukcję stanu zapalnego, indukcję apoptozy oraz hamowanie metastazy [3]. Celem tego opracowania jest przedstawienie mechanizmów

chemoprewencyjnych wybranych substancji w odniesieniu do raka piersi.

## Charakterystyka związków chemoprewencyjnych

Zadaniem związków chemoprewencyjnych jest tłumienie procesu nowotworzenia na dowolnym etapie jego powstawania (**rycina 1**). Funkcja tych substancji polega na blokowaniu działania prokarcynogenów na zdrowe, niezmiennione komórki. Rolą substancji chemoprewencyjnych jest także indukcja enzymów uczestniczących w drugiej fazie metabolizmu ksenobiotyków, co w następstwie może prowadzić do inaktywacji kancerogennych związków. Ponadto, promują one apoptozę w komórkach przedrakowych i rakowych oraz hamują angiogenezę, skutecznie przeciwdziałając procesowi nowotworzenia. Idealny związek chemoprewencyjny powinien cechować się dobrą biodostępnością, więcej niż jednym mechanizmem działania, niską ceną i małą toksycznością [3].

Długotrwała chemioterapia może doprowadzić do wielu niekorzystnych efektów, np. oporności wielolekowej. Chemoprewencja może działać również wspomagająco w leczeniu cytostatykami. Kefah Mokbel i wsp. [4] wskazują na skuteczność stosowania witamin i mikroelementów w chemoprewencji raka piersi, które przyczyniają się do hamowania proliferacji, angiogenezy,



Rycina 1. Mechanizm działania czynników chemoprewencyjnych [3].

Figure 1. Mechanism of action of chemopreventive agents [3].

inwazji lub przerzutów nowotworów [4]. Zastosowanie witamin oraz mikroelementów w odpowiedniej dawce i bezpiecznej formie może stanowić część standardowej terapii przeciwko nowotworowi piersi. Odpowiednio zbilansowana dieta, bogata w witaminy oraz mikroelementy, może opóźnić proces kancerogenezy, co ma szczególne znaczenie dla osób z grupy wysokiego ryzyka[4].

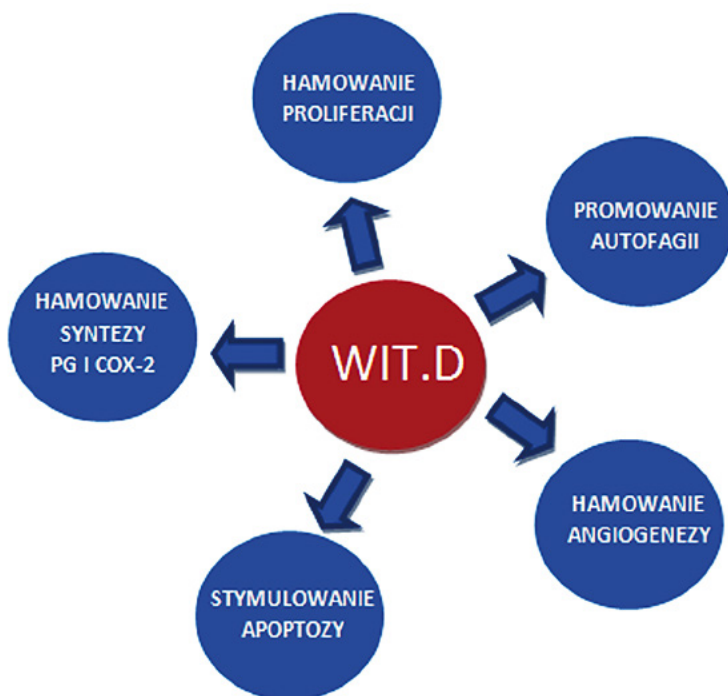
### Kwas foliowy

Kwas foliowy należy do witamin z grupy B. Odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego i krwiotwórczego. Zalecane dzienne zapotrzebowanie dla osoby dorosłej wynosi 400 mg, podczas gdy dla kobiet w ciąży i karmiących wzrasta do 500 mg [5]. Niedobory kwasu foliowego (witamina B<sub>9</sub>) są związane z różnymi chorobami, w tym z rakiem czy miażdżycą. Badania epidemiologiczne wykazały odwrotną zależność między poziomem kwasu foliowego a ryzykiem niektórych nowotworów złośliwych, takich jak raka okrężnicy, przełyku, żołądka, trzustki, płuc, szyjki macicy, piersi oraz białaczki. Metaanaliza przeprowadzona przez Zeng i wsp. [6] z udziałem 1,171,048 osób wskazuje, że kwas foliowy może przyczynić się do obniżenia ryzyka niehormonozależnego raka sutka aż o 18%

[6]. Udowodniono, że przyjmowanie odpowiednich ilości witaminy B<sub>9</sub> u kobiet z mutacją genu *BRCA1* zmniejsza ryzyko raka piersi w porównaniu z kobietami, które nigdy jej nie suplementowały. Nie dotyczy to jednak osób z mutacją genu *BRCA2* [7]. Chemoprewencyjny wpływ kwasu foliowego zależy od etapu transformacji komórkowej w gruczole piersiowym. Niedobór witaminy B<sub>9</sub> przyczynia się do spadku metylacji kwasu deoksyrybonukleinowego i destabilizacji dwuniciowej struktury w zdrowym organizmie, przy utrudnionej naprawie DNA. Z drugiej strony, bardzo duże stężenie kwasu foliowego wpływa niekorzystnie na komórki w stadium przednowotworowym i nowotworowym, stymuluje on wzrost i rozwój guza. Dostarczane są prekursorzy nukleotydów, w konsekwencji warunkując ich progresję [7, 8]. Wykazano, że stosunkowo wysokie stężenia witaminy B<sub>9</sub> zmniejszają ryzyko zachorowania na raka macicy (> 614,9 mcg/d o 48%) i raka jajnika (> 560,7mcg/d o 61%) [8].

### Witamina D<sub>3</sub>

Najważniejszą funkcją witaminy D jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej, która odpowiada za prawidłowy rozwój kości, zapobiegając krzywicy i osteoporozie. Jej synteza zachodzi w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Ograniczona ekspozycja na słońce, otyłość, ciemny kolor skóry i starszy wiek sprzyjają wystąpieniu niedoborów witaminy D. Dlatego ważne jest spożywanie pokarmów bogatych w witaminę D lub suplementów diety. Tkanka nabłonkowa gruczołu piersiowego zawiera enzym 1- $\alpha$  hydroksylazę, który przekształca krążącą 25-hydroksy witaminę D [25(OH)D] w aktywną formę, jaką jest 1,25-dihydroksy witamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)2D [9]. Udowodniono, że 1,25-dihydroksy witamina D<sub>3</sub> wpływa na komórki raka sutka proapoptotycznie i antyproliferacyjnie (**rycina 2**). Jest to uwarunkowane tłumieniem sygnałów stymulujących wzrost komórek nowotworowych oraz zwiększeniem stężenia białek proapoptotycznych, a także spadkiem poziomu białek antyapoptotycznych, jak np. Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*). Ponadto witamina D<sub>3</sub> hamuje proces angiogenezy i przyczynia się redukcji odczynu zapalnego. W badaniach klinicznych, dotyczących raka piersi, wykazano 35% obniżenie nowotworzenia pod wpływem witaminy D. Dotyczyło to głównie kobiet przed menopauzą [10, 11]. Pilotażowe badania przeprowadzone u 60 kobiet udowodniły, że suplementacja witaminą D<sub>3</sub> może zmniejszać intensywność działań niepożądanych towarzyszących leczeniu nowotworu piersi. Wyższe poziomy 25(OH)D znosiły ból stawów, który



**Rycina 2.** Ochronna rola witaminy D stosowanej w chemoprewencji raka piersi (PG-Prostaglandyny, COX-2- cyklooksigenaza 2) [10, 11].

**Figure 2.** Protective role of vitamin D used in breast cancer chemoprevention (PG-Prostaglandins, COX-2-cyclooxygenase 2) [10, 11].

towarzyszy zażywaniu inhibitorów aromatazy, np. letrozolu [9].

### Witamina B<sub>6</sub>

Witamina B<sub>6</sub> jest dobrze przyswajalną substancją, zaangażowaną w wiele procesów zachodzących w organizmie człowieka. Odpowiada za pracę układu nerwowego, utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi, skurcze mięśni, a także oddziałuje na proces glikogenezy i glikogenolizy. Oddziaływanie witaminy B<sub>6</sub> na proces kancerogenezy gruczołu piersiowego oceniano, badając jej aktywną postać – fosforan-5'-pirydoksalu (PLP). Wykazano, że postać ta może wpływać na angiogenezę, cykl komórkowy, stres oksydacyjny i stabilność chromosomów [12]. Niedobór witaminy B<sub>6</sub> powoduje niepoprawne wbudowywanie się uracylu podczas przemian zachodzących w DNA, co w konsekwencji prowadzi do mutacji punktowych i aberracji chromosomowych. Właściwości przeciwutleniające witaminy B<sub>6</sub> przypisuje się grupie hydroksylowej w pozycji 3 pirydyny [13]. Ludzki organizm nie posiada zdolności wytworzenia pirydoksyny, jednej z form witaminy B<sub>6</sub>, która w organizmie ulega przemianie do PLP, uczestniczącego w syntezie licznych aminokwasów oraz hormonów, np. serotoniny i noradrenaliny. Dlatego niezbędne jest dostarczanie pirydoksyny z pokarmem (chude mięso, nasiona roślin strączkowych, papryka czerwona, ryby, szpinak) lub w postaci suplementów diety. W przeprowadzonej przez Wu i wsp. [14] metaanalizie, wykazano, że stężenie witaminy B<sub>6</sub> wynoszące 100 pmol/mL<sup>-1</sup>, obniżyło ryzyko zachorowania na raka piersi o 23%. Wysoki poziom PLP powoduje redukcję potencjalnej możliwości zachorowania na raka piersi o 20% [14].

### Karotenoidy

Karotenoidy to naturalne barwniki, nadające owocom i warzywom kolor – od żółtego do czerwonego. Doskonałym źródłem tej grupy witamin jest m.in. marchew, czerwona papryka i szpinak. Analiza szeroko zakrojonych badań kohortowych wykazała, że ryzyko wystąpienia nowotworu piersi maleje wraz ze wzrostem stężenia karotenoidów w osoczu. Ryzyko to obniża się odpowiednio o: 22% przy wysokim stężeniu we krwi likopenu, 17% przy wysokim poziomie beta karotenu, 16% luteiny + zeaksantyny czy 13% alfa karotenu. Istotnego znaczenia chemoprewencyjnego nie wykazuje natomiast β-kryptoksantina. Interesujący wydaje się zróżnicowany wpływ beta karotenu na guzy z ekspresją receptora estrogennego ER-dodatniego (ER-dodatnie nowotwory) oraz na guzy nie wykazujące ekspresji tego

receptora (ER-ujemne nowotwory)ER-dodatnie nowotwory Wykazano, że zdecydowanie silniej oddziałuje na ER-dodatnie nowotwory, zmniejszając możliwą inicjację kancerogenezy nawet do 40%.

Karotenoidy posiadają wiele dobroczynnych właściwości. Działają prewencyjnie przy zachowaniu na różne typy nowotworów. Zmniejszają ryzyko zachorowania na raka płuca o 16% (beta-karoten) oraz o 34% (alfakaroten), prostaty – o 30-40% (likopen), trzustki – o 26% (beta karoten). Mechanizm działania związany jest aktywnością antyproliferacyjną i antyoksydacyjną karotenoidów [15, 16]. Badanie He J. i wsp. [17], obejmujące 19450 kobiet z rakiem piersi wykazało, że beta karoten jako jedyny z grupy karotenoidów poprawił rokowanie w tym typie guza o ok. 30%. Zaobserwowano także zmniejszenie się ryzyka nawrotów raka piersi [15, 17]. W innym badaniu, dotyczącym 20-letniej obserwacji kobiet z wysokim stężeniem karotenoidów we krwi, zaobserwowano nawet 28% spadek wystąpienia nowotworu sutka w porównaniu z grupą kontrolną. Dotyczyło to szczególnie agresywnych postaci nowotworu, np. podtypu luminalnego B czy nowotworu słabo zróżnicowanego sutka [18].

### Kurkumina

Kurkumina to związek polifenolowy otrzymywany z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.) Udowodniono, że ten żółty, naturalny barwnik działa przeciwnowotworowo na wielu płaszczyznach: stymuluje apoptozę, angiogenezę, proliferację, działa przeciwzapalne oraz ogranicza powstawanie przerzutów. Ponadto blokuje IKK (ang. *Inhibitor of nuclear factor-κB Kinase*), co powoduje zahamowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB), który ogrywa rolę w regulacji proliferacji. Kurkumina zmniejsza także ekspresję kinazy białkowej B (ang. *protein kinase B*, PKB/AKT) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) [19]. Innym mechanizmem działania jest redukcowanie poziomu czynników indukowanych hipoksją (ang. *hypoxia-inducible factor*, HIF) -1α, -2 α w komórkach nowotworu sutka MCF-7 [20]. Podczas procesów kancerogenezy obserwuje się zmiany aktywności metaloproteinaz. Są to enzymy proteolityczne, których działanie umożliwia rozprzestrzenianie się zmienionych chorobowo komórek. Ich naturalnymi inhibitorami są TIMPS (ang. *tissue inhibitors of metalloproteinases*). W badaniu przeprowadzonym na liniach komórkowych potrójnie negatywnego raka sutka MDA-MB-231 wykazano, że

kurkumina zwiększa ekspresję genów *TIMP-1-4*. W konsekwencji powoduje to spadek aktywności metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase*, MMP) -2, -9, a także ograniczenie przerzutowania oraz progresji komórek raka. Dodatkowo, migracja komórek jest ograniczona z powodu zahamowania E-kadheryny przez kurkuminę [21]. Przeciwwzrostowe właściwości kurkuminy wykazano w badaniu przeprowadzonym na komórkach prawidłowych gruczołu sutkowego MCF-10A, indukowanych toksycznym octanem tetradekanoforbolu, gdzie kurkumina zmniejszała ilość prostaglandyny E2 (PGE2) i hamowała cyklooksygenazę 2 [22].

Badanie Ferguson i wsp. [23] wskazuje na korzystne działanie łączne 5-fluorouracylu (5-FU) i kurkuminy w terapii przeciwnowotworowej raka piersi, przejawiające się aż 10-krotną redukcją cytotoxyczności 5-FU, chroniąc prawidłowe komórki oraz umożliwiając zastosowanie większych dawek leku [23]. Udowodniono, że przyjmowanie 6,0 g polifenolu dziennie w trakcie radioterapii, ogranicza szkodliwe działanie promieniowania na skórę chorych. Istnieje wiele prac mówiących o potencjalnym zastosowaniu kurkuminy także w nowotworach jelita grubego, płuc, żołądka czy wątroby [22]. Dużą wadą jest jednak słabe wchłanianie tego polifenolu po podaniu doustnym. Wspomagająco na proces wchłaniania kurkuminy działa piperyna, która znacznie zwiększa jej biodostępność. [24].

### Piperyna

Piperyna, stanowiąca pochodną piperydyny, jest alkaloidem, o charakterystycznym, ostrym smaku. Przyspiesza proces termogenezy, zwiększa wytwarzanie neuroprzekazników, wykazuje działanie antyseptyczne. Pochodna piperydyny otrzymywana z pieprzu czarnego charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem antykancerogennym. Powoduje hamowanie proliferacji, migracji i promowanie programowanej śmierci komórki [22]. Alkaloid ten inicjuje apoptozę na drodze wewnątrzpochodnej, polegającej na dezintegracji błon mitochondrialnych i uwolnieniu czynników proapoptycznych. W ten sposób zwiększa się efektywność leczenia opartego na TRAIL (ang. *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) w najbardziej agresywnym potrójnie ujemnym nowotworze sutka [25]. Z badań *in vitro* na komórkach raka sutka myszy 4T1 wynika, że piperyna w stężeniach 140 i 280  $\mu\text{mol/L}$  redukowała ekspresję MMP-9 i MMP-13, tym samym hamując migrację komórek. Z kolei aktywacja kaspazy 3, prowadziła do apoptotycznej śmierci komórki. Oba

te mechanizmy wskazują na aktywność przeciwnowotworową piperyny w stosunku do raka sutka z nadekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor 2*, HER2). Ponadto, piperyna stosowana w połączeniu z klasyczną chemioterapią korzystnie zwiększa jej efektywność, nawet w przypadku wystąpienia oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance*, MDR), np. w połączeniu z paklitakselem, alkaloid zwiększa wrażliwość komórek raka sutka na lek [26]. Ponadto, udowodniono, że podawanie piperyny w czasie radioterapii może wpływać na wzrost cytotoxyczności promieniowania jonizującego oraz powoduje wzrost wrażliwości komórek raka piersi na zastosowaną radioterapię [27].

### Indolo-3-karbinol i sulforafan

Grupie warzyw krzyżowych, do której należą na przykład brokuł, jarmuż, rzodkiewka czy brukselka, przypisuje się właściwości antykancerogenne. Jednym ze związków zawartych w rodzinie wymienionych roślin jest sulforafan (SFN), który posiada zdolność modulacji wielu ścieżek odpowiadających za rozwój nowotworów. Sulforafan należący do izotiocyanianów stymuluje apoptozę oraz powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M, hamuje natomiast proliferację oraz sygnalizację w mikrośrodkowisku guza [28]. Cechuje się również właściwościami przeciwbakteryjnymi, przeciwwirusowymi i przeciwzapalnymi. Udowodniono, że sulforafan hamuje proliferację oraz zmniejsza żywotność linii estrogenozależnego raka piersi MCF-7, a także potrójnie negatywnego MDA-MB-231, przy nieznacznym oddziaływaniu na prawidłowe komórki.

Drugim związkiem o potencjalnych właściwościach chemoprewencyjnych, występującym w warzywach krzyżowych, jest indolo-3-karbinol (I3C). Podobnie jak SFN powstaje na skutek przekształcania glukozynolatów zawartych w roślinach kapustnych. Udowodniono, że I3C stymuluje apoptozę wyłącznie w komórkach raka piersi, nie wpływając na prawidłowe tkanki [29]. Uczestniczy także w przemianach metabolicznych  $17\beta$ -estradiolu. W badaniach z udziałem gryzoni, którym podawano I3C zaobserwowano 5-krotny wzrost 2-hydroksylacji estradiolu i mniejsze ryzyko wystąpienia raka sutka u myszy.

W populacji chińskiej w latach 2007–2017 wykazano, że spożycie warzyw kapustnych zmniejsza ryzyko nowotworu sutka nawet o 50%. Dotyczyło to kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym [30]. W innym badaniu obejmującym

1491 pacjentek z rakiem piersi w porównaniu z grupą kontrolną, liczącą 1482 kobiety, zaobserwowano 32% redukcję wystąpienia raka piersi [31].

### Kwercetyna

Kwercetyna pod względem chemicznym należy do grupy flawonoidów. Jej źródło stanowi dieta bogata w warzywa i owoce. Jest bardzo silnym przeciwutleniaczem. Wykazano, że w potrójnie ujemnym raku piersi zwiększa apoptozę, zatrzymuje cykl komórkowy w fazie S i G2/M, wpływa na ścieżki sygnalizacyjne oraz zwiększa ekspresję białka p53 oraz p21. W linii komórkowej raka sutka MDA-MB-231, kwercetyna w stężeniach 40–80  $\mu\text{M}$  obniżała przeżywalność komórek o ok. 20–35%. Właściwości cytotoksyczne nasilały się wraz ze wzrostem czasu inkubacji do 48h [32]. Badania przeprowadzone przez Seo i wsp. [33] na liniach komórek raka piersi BT-474 wykazały, że kwercetyna blokuje szlaki sygnalizacyjne JAK/STAT (ang. *Janus kinase 1/ signal transducer and activator of transcription 3*). Zaobserwowano zmniejszoną ekspresję białek JAK1, STAT3, co przyczynia się do zahamowania proliferacji i tym samym kancerogenezy [33]. Korzystna, chemoprewencyjna, okazała się suplementacja kwercetyny ze standardową chemioterapią, która uwrażliwia komórki raka na chemioterapię lub radioterapię, chroniąc przy tym prawidłowe tkanki. Potwierdzono, że opisywany flawonoid zmniejsza oporność na dokсорubicynę w komórkach nowotworu piersi MCF-7 zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro*. Mechanizm tego zjawiska polega na obniżaniu ekspresji P-glikoproteiny, która odpowiada za proces oporności wielolekowej [34]. Łączenie klasycznych leków z sensybilizatorem, jakim jest kwercetyna wydaje się być obiecującą strategią przeciwnowotworową. W innym badaniu zaobserwowano korzystny wpływ kwercetyny na zahamowanie angiogenezy w komórkach raka MCF-7/TAMR, stanowiącą linię komórkową raka sutka oporną na tamoksyfen, co czyni ten związek cennym czynnikiem wspomagającym w leczeniu guza piersi opornego na tamoksyfen. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym i nasilaniu ekspresji naturalnych, endogennych przeciwutleniaczy, wielu badaczy wskazuje, że kwercetyna ma właściwości chemoprewencyjne wobec raka jajnika. Badania przeprowadzone we Włoszech obejmujące ok. 10 000 przypadków wykazały, że pokarmy bogate we flawonoidy, w tym kwercetynę, redukują ryzyko kancerogenezy w przypadku jajnika o 37%, a w przypadku gruczołu sutkowego o 20%. Warto dodać, że substancja ta działa chemoprewencyjnie również na inne

nowotwory, np. raka jelita grubego, trzustki, prostaty czy czerniaka [35].

### 3-galusan epigalokatechiny

3-galusan epigalokatechiny (EGCG) jest głównym składnikiem zawartym w zielonej herbacie. Związek należy do grupy polifenoli. Wykazuje aktywność przeciwnowotworową, tłumiąc proces kancerogenezy na etapie inicjacji lub progresji. EGCG posiada zdolność indukowania wolnych rodników tlenowych lub odpowiednich genów związanych z apoptozą, przeciwdziałając procesowi kancerogenezy. *In vivo* – redukował masę guza gruczołu piersiowego, zmniejszał stężenie kwasu mlekowego, glukozy oraz ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), odgrywającego rolę w procesie angiogenezy. W tym samym badaniu wykazano także, że EGCG aktywuje kaspazy 3, 8 i 9, zaangażowane w szlak apoptotyczny [36]. Kolejnym istotnym mechanizmem działania chemoprewencyjnego jest hamowanie MMP-2, co ogranicza inwazję i możliwość powstawania przerzutów [37]. Wykazano, że w obecności EGCG komórki zmienione nowotworowo lepiej reagowały na leczenie tamoksyfenem. Wyniki metaanalizy z 2018 r. obejmującej 163 810 osób, wskazują nawet 15% obniżenie ryzyka nowotworu sutka u pacjentek deklarujących picie zielonej herbaty. Udowodniono, że wypicie więcej niż trzech filiżanek dziennie zmniejsza o 17% ryzyko nawrotu raka piersi [38].

### Kwasy tłuszczowe omega-3

Właściwości chemoprewencyjne przypisuje się również kwasom tłuszczowym omega-3. Udowodniono, że wysokie spożycie kwasów tłuszczowych omega-3, do których należą: kwas alfa-linolenowy (ALA), eikozapentaenowy (EPA), dokozaheksaenowy (DHA), wywiera działanie protekcyjne, chroniące przed rozwojem nowotworów [39]. Zaobserwowano mniejszą częstość występowania raka sutka u rdzennej ludności Grenlandii, Japonii czy Syberii na tle pozostałej części globu. Tłumaczy się to specyficzną dietą, charakterystyczną dla tych obszarów geograficznych. Mieszkańcy tych terytoriów spożywają dużo większe ilości ryb i tłuszczu ssaków morskich niż Europejczycy czy Amerykanie, przez co wzbogacają swoją dietę w kwasy omega-3, będące najcenniejszym źródłem kwasów DHA i EPA [40].

Wysoki poziom kwasów omega-3 w stosunku do kwasu arachidonowego (omega-6) redukuje ryzyko wystąpienia raka piersi. Jest to spowodowane hamowaniem czynnika jądrowego  $\kappa\text{B}$ , odpowiadającego za produkcję cytokin,

Udowodniono, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 regulują zaburzenia czynności serca oraz neuropatię obwodową, spowodowaną leczeniem nowotworów. Metaanaliza obejmująca 21 badań kohortowych wykazała, że wysokie spożycie kwasów omega-3 obniża o 14% ryzyko raka piersi. Dodatkowo zwiększenie ich zawartości w diecie o 0,1g/24h powoduje obniżenie kancerogenezy o kolejne 5% [41]. Głównym i najbardziej rozpowszechnionym przedstawicielem kwasów omega-3 w krajach rozwiniętych jest ALA, z którego na skutek przemian powstaje kwas eikozapentaenowy, a z niego dalej dokozaheksaenowy [42]. Konwersja ta jest jednak ograniczona, ze względu na konkurencję o enzymy i straty energetyczne zachodzące podczas procesu elongacji. Dodatkowo ilość długocząściowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zależy od rodzaju oleju, ryby czy techniki przyrządzania posiłku. Dlatego postuluje się, że najlepszą formą uzupełniania niedoborów kwasów tłuszczowych omega-3 jest ich bezpośrednie spożycie.

### Tarczycza bajkalska

Tarczycę bajkalską (łac. *Scutellaria baicalensis Georgi*) już od wieków stosuje się w tradycyjnej medycynie Dalekiego Wschodu. Występuje ona w okolicach jeziora Bajkał, Mongolii, Korei, Chin oraz Japonii. Należy do rodziny jasnotowatych (*Lamiaceae*). Flawony występujące w kwiatach odpowiadają za ich intensywny, fioletowy kolor. Palowy korzeń rośliny jest głównym surowcem pozyskiwanym z rośliny. Korzeń stanowi bogate źródło wielu różnorodnych grup substancji: flawonoidów – glikozydów fenetylowych, glikozydów irydooidowych, diterpenów, garbników, alkaloidów, olejków eterycznych, polisacharydów. W lecznictwie stosowane są ok. 3–4-letnie korzenie, gdyż związki flawonoidowe i alkaloidy stanowią wówczas około 20% składu. Do najważniejszych z nich należą: bajkalina, bajkaleina, wogonina i wogonozyd. Substancje czynne mogą być obecne w formie wolnej lub glikozydowej. Bajkalina jest 7-O-glukoronidem bajkaleiny, a wogonozyd to 7-O-glukoronid wogoniny. W ostatnich kilkunastu latach bardzo intensywnie prowadzone są badania mające na celu potwierdzenie właściwości przeciwnowotworowych bajkaliny [43].

Proces nowotworowy i towarzyszący mu stan zapalny stymulują makrofagi, neutrofile czy limfocyty do wydzielania czynników proangiogennych. Ekstrakt z Tarczycy bajkalskiej wykazuje aktywność przeciwnowotworową, m.in. poprzez hamowanie syntezy czynników prozapalnych, cytokin oraz inaktywację czynników

transkrypcyjnych, takich jak NF- $\kappa$ B, które aktywują geny kodujące białka cząsteczek stymulujących angiogenezę. Hamowanie nieprawidłowej angiogenezy przez flawonoidy Tarczycy bajkalskiej może zapobiegać rozwojowi nowotworu i migracji komórek nowotworowych przez tkankę naczyniową [44]. Udowodniono, że wyciąg z korzenia Tarczycy bajkalskiej indukuje apoptozę zmienionych nowotworowo komórek i w ten sposób działa antykancerogenicznie [45]. Xin Duan i wsp. [46] wykazali, że bajkalina w stężeniach: 25, 50, 100 oraz 200  $\mu$ M wpływa na apoptozę, migrację i inwazję linii komórkowych raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231, bowiem wraz ze wzrostem stężenia i czasu inkubacji malała żywotność komórek mierzona testem MTT [46]. Kolejnym mechanizmem, który warunkuje przeciwnowotworowe działanie flawonoidów jest aktywacja AMPK (ang. 5'AMP-activated protein kinase), która może z kolei hamować szlak kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin), enzymu nadreaktywnego w różnych typach raka. Tarczycza bajkalska, podobnie jak metformina, jest aktywatorem AMPK. Zaobserwowano, że u pacjentów cierpiących na nowotwór, leczonych metforminą z powodu cukrzycy typu II, wystąpiło zmniejszenie progresji choroby. Powstały więc hipotezy, że *Scutellaria baicalensis*, działająca podobnie do metforminy na AMPK, może przynosić analogiczne rezultaty. Badania wykazały jednak, że nie we wszystkich fazach rozwoju raka AMPK aktywowane za pomocą wyciągu z tarczycy bajkalskiej wykazuje aktywność przeciwnowotworową. Ma to miejsce w przypadku guza trzustki, gdzie spowodowana hipoksją aktywacja AMPK może zahamować apoptozę [47]. Duże nadzieje wzbudza przeprowadzone w 2018 r. w Chinach badanie, które wykazało skuteczność bajkaliny w walce z nowotworem piersi. Oceniano działanie flawonu *in vitro* oraz *in vivo*. Wykorzystano linie komórkowe raka sutka MCF-7, MDA-MB-231 oraz prawidłowe komórki nabłonkowe piersi MCF-10 jako linię kontrolną. Komórki inkubowano z dawkami 20 i 30  $\mu$ M bajkaliny przez 48h. Do badania *in vivo* wykorzystano 5-tygodniowe samice myszy z rakiem gruczołu sutkowego. Badanie wykazało, że bajkalina hamuje proliferację i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1/S. Wykazano działanie hamujące inwazję i migrację komórek nowotworowych. Bajkalina redukowała także stan zapalny przez ograniczanie wydzielania czynnika martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) i interleukiny (IL)-1 $\beta$ . Podanie gryzoniom bajkaliny w dawce zarówno 100, jak i 200 mg/kg m.c. spowodowało znaczne zmniejszenie masy guzów [48].

## Podsumowanie

Liczne składniki dietetyczne i witaminy hamują szlaki sygnałowe związane z różnymi etapami rozwoju raka piersi. Przeprowadzony przegląd literatury dotyczył badań *in vitro*, badań na zwierzętach i badań epidemiologicznych, w których wskazano mechanizmy molekularne chemoprewencyjnego oddziaływania na raka piersi. Zaprezentowane dane wskazują, że niektóre witaminy, takie jak witamina D<sub>3</sub>, kwas foliowy, witamina B<sub>6</sub> i beta karoten, a także mikroskładniki pokarmowe, takie jak kurkumina, piperyna, sulforafan, indol-3-karbinol, kwercetyna, galusan epigallocatechiny (EGCG) i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA) czy składniki aktywne Tarczycy bajkalskiej mogą stanowić naturalną chemoprewencję raka piersi i zmniejszać ryzyko nawrotu tej choroby.

## Piśmiennictwo

- Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Schottenfeld and fraumeni Cancer epidemiology and prevention. 4th ed. New York: Oxford University Press 2018.
- Rashid S. Cancer and Chemoprevention: An Overview. Singapore: Springer Science+Business Media; 2017.
- Mokbel K, Mokbel Ki. Chemoprevention of Breast Cancer with Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo* 2019; 33(4): 983–997. doi: 10.21873/invivo.11568.
- Sijlmassi O. Folic acid deficiency and vision: a review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2019; 257: 1573–1580. doi: 10.1007/s00417-019-04304-3.
- Zeng J, Wang K, Ye F, Lei L, Zhou Y, Chen J, Zhao G, Chang H. Folate intake and the risk of breast cancer: an up-to-date meta-analysis of prospective studies. *Eur J Clin Nutr*. 2019; 73(12): 1657–1660. doi: 10.1038/s41430-019-0394-0.
- Kim S, Zhang C, Demsky R, Armel S, Kim Y, Narod S, Kotsopoulos J et al. Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174(3): 741–748. doi: 10.1007/s10549-018-05118-3.
- Arthur R, Kirsh V, Rohan T. Dietary B-Vitamin Intake and Risk of Breast, Endometrial, Ovarian and Colorectal Cancer among Canadians. *Nutr Cancer*. 2019; 71(7): 1067–1077. doi: 10.1080/01635581.2019.1597904.
- Voutsadakis J. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2021; 14(1): 16–26. doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.08.005.
- Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 9039. doi: 10.1038/s41598-018-27297-1.
- Krishnan A, Trump D, Johnson C, Feldman D. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(2): 401–418. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.011.
- Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B6 and Cancer Risk: A field synopsis and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(3): 1–9. doi: 10.1093/jnci/djw230.
- Merigliano C, Mascolo E, La Torre M, Saggio I, Verni F. Protective role of vitamin B6 (PLP) against DNA damage in Drosophila models of type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 11432. doi: 10.1038/s41598-018-29801-z.
- Wu W, Kang S, Zhang D. Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1926–1944. doi: 10.1038/bjc.2013.438.
- Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: Epidemiological evidence. *Maturitas* 2016; 94: 13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.08.004.
- Chen J, Jiang W, Shao L, Zhong D, Wu Y, Cai J. Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2016; 67(7): 744–753. doi: 10.1080/09637486.2016.1197892.
- He J, Gu Y, Zhang S. Vitamin A and Breast Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18(6): e1389–e1400. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.025.
- Eliassen A, Liao X, Rosner B, Tamimi R, Tworoger S, Hankinson S. Plasma carotenoids and risk of breast cancer over 20 y of follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(6): 1197–1205. doi: 10.3945/ajcn.114.105080.
- Terlikowska K, Witkowska A, Terlikowski S. Kurkumina w chemoprewencji raka piersi. *Postępy Hig Med Dośw*. 2014; 68: 571–578. doi: 10.5604/17322693.1102294.
- Ströfer M, Jelkmann W, Depping R. Curcumin Decreases Survival of Hep3B Liver and MCF-7 Breast Cancer Cells. *Strahlenther Onkol*. 2011; 187(7): 393–400. doi: 10.1007/s00066-011-2248-0.
- Mukherjee S, Mazumdar M, Chakraborty S, Manna A, Saha S, Khan P, Bhattacharjee P, Guha D, Adhikary A, Mukherjee S, Das T et al. Curcumin inhibits breast cancer stem cell migration by amplifying the E-cadherin/β-catenin negative feedback loop. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(5): 116. doi: 10.1186/s12916-014-0206-0.
- Zheng J, Zhou Y, Li Y, Xu D, Li S, Li H. Spices for prevention and treatment of cancers. *Nutrients*. 2016; 8(8): 495. doi: 10.3390/nu8080495.
- Ferguson JE, Orlando RA. Curcumin reduces cytotoxicity of 5-Fluorouracil treatment in human breast cancer cells. *J Med Food*. 2015; 18(4): 497–502. doi: 10.1089/jmf.2013.0086.
- Biegańska B, Bossekota M, Gawlik M. Mechanizmy działania chemoprewencyjnego substancji naturalnych w nowotworach indukowanych środowiskowo. *Farm Pol*. 2018; 74(10): 587–593.
- Abdelhamed S, Yokoyama S, Refaat A, Ogura K, Yagita H, Awale S, Saiki I et al. Piperine enhances the efficacy of TRAIL-based therapy for triple-negative breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2014; 34(4): 1893–1899.
- Khamis A, Ali E, El-Moneim M, et al. Abd-Alhaseeb M, El-Magd M, Salim E. Hesperidin, piperine and bee venom synergistically potentiate the anticancer effect of tamoxifen against breast cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2018; 105: 1335–1343. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.105.
- Thammineni N, Vara Lakshmi M, Nandaki Nag K, et al. Shaha-beh Abbas Z, Thammineni P, Kanaka B, Harikrishna V. Studying Whether Curcumin and Piperine Sensitize Breast Cancer Cells and Breast Cancer-Initiating Cells to Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(1): S246. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.018. https://doi.org/10.1016/j.ijro...
- Atwell L, Beaver L, Shannon J, et al. Williams D, Dashwood R, Ho E. Epigenetic regulation by sulforaphane: opportunities for breast and prostate cancer chemoprevention. *Curr Pharmacol Rep*. 2015; 1(2): 102–111. doi: 10.1007/s40495-014-0002-x.
- Katz E, Nisani S, Chamovitz D. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Res*. 2018; 7: 689. doi: 10.12688/f1000research.14127.1.
- Zhang N, Ho S, Mo X, et al. Lin F, Huang W, Luo H, Huang J, Zhang C. Glucosinolate and isothiocyanate intakes are inversely associated with breast cancer risk: A case-control study in China. *Br J Nutr*. 2018; 119(8): 957–964. doi: 10.1017/S0007114518000600.
- Lin T, Zirpoli G, McCann S, Moysich K, Ambrosone C, Tang L. Trends in cruciferous vegetable consumption and associations with breast cancer risk: A case-control study. *Curr Dev Nutr*. 2017; 1(8): e000448. doi: 10.3945/cdn.117.000448.
- Nguyen L, Lee Y, Sharma A, Park J, et al. Jagga S, Sharma G, Lee S, Nam J. Quercetin induces apoptosis and cell cycle arrest in triple negative breast cancer cells through modulation of Foxo3a activity. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017; 21(2): 205–213. doi: 10.4196/kjpp.2017.21.2.205.
- Seo HS, Ku JM, Choi HS, et al. Choi YK, Woo JK, Kim M, Kim I, Na CH, Hur H, Jang B, Shin YC, Ko SG. Quercetin induces caspase dependent extrinsic apoptosis through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 signaling in HER2 overexpressing BT 474 breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2016; 36(1): 31–42. doi: 10.3892/or.2016.4786.
- Iv L, Liu C, Chen C, et al. Yu X, Chen G, Shi Y, Qin F, Ou J, Qiu K, Li G. Quercetin and doxorubicin co-encapsulated biotin receptor-targeting nanoparticles for minimizing drug resistance in breast cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(22): 32184–32199. doi: 10.18632/oncotarget.8607.
- Rauf A, Imran M, Khan I, et al. ur-Rehman M, Gilani S, Mehmood Z, Mubarak M. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2018; 32(11): 2109–2130. doi: 10.1002/ptr.6155.



35. Wei R, Mao L, Xu P, et al. Zheng X, Hackman R, Mackenzie G, Wang Y. Suppressing glucose metabolism with epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces breast cancer cell growth in preclinical models. *Food Funct.* 2018; 9(11): 5682--5696. doi: 10.1039/c8fo01397g.
36. Jha S, Kanaujia S, Limaye A. Direct inhibition of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) by (-)-epigallocatechin-3-gallate: A possible role for the fibronectin type II repeats. *Gene* 2016; 593(1): 126--130. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.061.
37. Gianfredi V, Nucci D, Abalsamo A, et al. Acito M, Villarini M, Moretti M, Realdon S. Green Tea Consumption and Risk of Breast Cancer and Recurrence—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2018; 10(12): 1886. doi: 10.3390/nu10121886.
38. Serini S, Calviello G. Modulation of Ras/ERK and phosphoinositide signaling by long-chain n-3 PUFA in breast cancer and their potential complementary role in combination with targeted drugs. *Nutrients* 2017; 9(3): 185. doi: 10.3390/nu9030185.
39. Young T, Kelly J, Friborg J, Soininen L, Wong K. Cancer among circumpolar populations: an emerging public health concern. *Int J Circumpolar Health* 2016; 75(1): 29787. doi: 10.3402/ijch.v75.29787.
40. Zheng J, Hu X, Zhao Y, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* 2013; 346, f3706. doi: 10.1136/bmj.f3706.
41. Chilton F, Dutta R, Reynolds L, et al. Sergeant S, Mathias R, Seeds M. Precision nutrition and omega-3 polyunsaturated fatty acids: A case for personalized supplementation approaches for the prevention and management of human diseases. *Nutrients* 2017; 9(11): 1165. doi: 10.3390/nu9111165.
42. Zhao Q, Chen X, Martin C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Sci Bull* 2016; 61(18): 1391-1398. doi: 10.1007/s11434-016-1136-5.
43. Sobczyńska-Rak A, Silmanowicz P, Polkowska I. Angiogeneza w nowotworach – czynniki wpływające na rozwój sieci naczyniowej guza oraz ocena neoangiogenezy w preparatach histopatologicznych. *Med Weter.* 2016; 72 (9): 542--548.
44. Banik K, Khatoon E, Harsha Ch, et al. Rana V, Parama D, Kumar K, Bishayee A, Kunnumakkara A.B. Wogonin and its analogs for the prevention and treatment of cancer: A systematic review. *Phytother Res.* 2022; 36(5): 1854-1883. doi: 10.1002/ptr.738646.
45. Duan X, Guo G, Pei X, et al. Wang X, Li L, Xiong Y, Qiu X. Baicalin Inhibits Cell Viability, Migration and Invasion in Breast Cancer by Regulating miR-338-3p and MORC4. *Oncotargets Ther.* 2019; 12: 11183--11193. doi: 10.2147/OTT.S217101.
46. Sarnowska E, Balcerak A, Olszyna-Serementa M, et al. Kotlarek D, Sarnowski T, Siedlecki J. AMP-activated protein kinase (AMPK) as therapeutic target. *Postepy Hig Med Dośw.* 2013; 67: 750--760. doi: 10.5604/17322693.1061403.
47. Gao Y, Liu H, Wang H, et al. Hu H, He H, Gu N, Han X, Guo Q, Liu D, Cui S, Shao H, Jin C, Wu Q. Baicalin inhibits breast cancer development via inhibiting IκB kinase activation in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2018; 53: 2727--2736. doi: 10.3892/ijo.2018.4594.