

## Kurkumina, indolo-3-karbinol i resweratrol w chemoprewencji raka sutka

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Zakładu i Katedry: prof. dr hab. n. farm. Anna Sułkowska

---

*CURCUMIN, INDOLE-3-CARBINOL AND RESVERATROL IN CHEMOPREVENTION OF BREAST CANCER*

### SUMMARY

*Cancer chemoprevention is the delaying, inhibition or reversal of carcinogenic progression to invasive cancer by natural, synthetic, or biologic chemical agents. Chemoprevention is one of the options for women who are at risk of breast cancer next to increased surveillance and prophylactic mastectomy. It has been described a number of different chemopreventive agents, from which several belongs to applied drugs, as tamoxifen. Some natural substances have chemopreventive properties too. They could be useful in combination with conventional chemotherapeutic agents in chemoprevention of breast cancer and this combination could be more effective and less toxicity. The review summarizes the basic data on some natural substances with chemopreventive activity in breast cancer.*

---

**KEY WORDS:** CURCUMIN – INDOLE-3-CARBINOL – RESVERATROL – CHEMOPREVENTION – BREAST CANCER

---

### Wstęp

Rak sutka jest główną przyczyną zachorowań na nowotwór złośliwy wśród polskich kobiet i jest odpowiedzialny za ponad 5200 zgonów w 2009 roku. Według Raportów Centrum Onkologii w tym roku odnotowano 15 752 zachorowania na złośliwy nowotwór sutka wśród kobiet i 112 przypadków choroby u mężczyzn (1). Mimo dostępności metod diagnostycznych i postępu, jaki dokonał się w rozpoznawaniu i leczeniu raka sutka, z roku na rok liczba nowych zachorowań z powodu tego nowotworu wzrasta. Na poprawę przeżyć chorych na raka sutka mają wpływ: skuteczne zapobieganie, wczesne wykrycie nowotworu oraz wdrażanie bardziej efektywnych metod leczenia. Jedną z form zapobiegania chorobie nowotworowej jest chemoprewencja, definiowana jako zastosowanie środków farmakologicznych lub czynników naturalnych w celu zatrzymania lub spowolnienia procesu nowotworzenia oraz odwrócenia już powstałych zmian.

Chemoprewencja oznacza ingerencję na wczesnych etapach procesu kancerogenezy i jest realizowana

przez zapobieganie przekształcaniu rozwijającego się nowotworu w formę złośliwą (2). Środki chemoprewencyjne mogą wywierać swoje działanie poprzez ukierunkowanie na różne procesy komórkowe, m.in. blokowanie aktywacji metabolicznej kancerogenu, stymulowanie detoksykacji kancerogenu, hamowanie powstawania adduktów DNA-kancerogen, zwiększenie skuteczności naprawy DNA, unieczynnianie wolnych rodników, wymiatanie reaktywnych form tlenu, hamowanie angiogenezy, hamowanie procesów zapalnych, indukowanie śmierci komórkowej (apoptoza) (3). Ze względu na aktywność związków chemoprewencyjnych na różnych etapach procesu kancerogenezy możemy podzielić je na dwie grupy: czynniki blokujące – hamujące etap inicjacji i czynniki supresyjne – działające podczas etapów promocji i progresji kancerogenezy (4).

Rak sutka jest idealnym obiektem do zastosowania skutecznej chemoprewencji (5). Od 1998 roku w USA w prewencji raka sutka u kobiet z grupy wysokiego ryzyka stosowany jest tamoksyfen, antagonist estrogenów w tkance sutka, z grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM). Badanie BCPT wykazało, że 5-letnia kuracja tamoksyfenem zmniejsza ryzyko zachorowania na raka sutka o blisko 50%. Długoletnie stosowanie leku wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka trzonu macicy oraz występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych (6). Z tego powodu uzasadnione wydaje się poszukiwanie innych czynników chemoprewencyjnych, które będą w stanie skutecznie hamować bądź opóźniać proces kancerogenezy, jednocześnie nie wykazując niebezpiecznych dla zdrowia działań niepożądanych. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą substancje pochodzenia naturalnego, wykazujące aktywność przeciwnowotworową w stosunku do raka sutka i jednocześnie charakteryzujące się niską toksycznością. Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie aktywności wybranych substancji pochodzenia naturalnego o potencjale chemoprewencyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem ich

potencjalnego działania w chemoprewencji raka sutka.

### Kurkumina

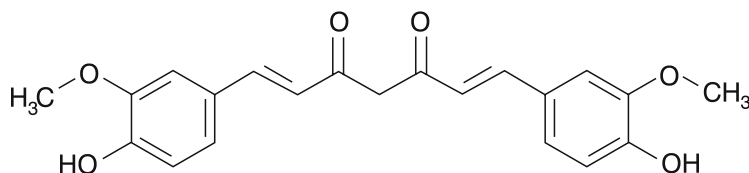
Kurkumina (diferuiloimetan) (ryc. 1) jest organicznym związkiem chemicznym zbudowanym z dwóch reszt feruloilowych połączonych atomem węgla. Jest polifenolem, występującym w kłączach ostryżu długiego (*Curcuma longa*) i powszechnie stosowanym jako przyprawa (curry). Obok takich związków, jak demetoksykurkumina, bisdemetoksykurkumina, cyklokurkumina, omawiany związek należy do naturalnie występujących kurkuminoidów (stanowi około 75% tych związków). Cechuje się niską biodostępnością po podaniu doustnym, zanim osiągnie krążenie ogólne, kurkumina jest metabolizowana w wątrobie, co unieczynnia znaczną jej część (7).

Kurkumina jest związkiem o wielokierunkowym działaniu, wykazuje aktywność przeciwzapalną, przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, przeciwgrzybiczną, przeciwutleniającą i przeciwnowotworową. Ze względu na zdolność hamowania rozwoju nowotworu na etapie inicjacji, a także hamowanie proliferacji komórek złośliwych na etapach promocji i progresji procesu nowotworzenia, kurkumina zaliczana jest do obu grup: blokujących i supresyjnych czynników chemoprewencyjnych. Udowodniono w badaniach na liniach komórek nowotworowych, zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych, że kurkumina wykazuje efekt chemoprewencyjny poprzez: hamowanie aktywacji kancerogenu, stymulację detoksykacji kancerogenu, supresję prozapalnych kaskad sygnałowych, indukcję śmierci komórki nowotworowej, zahamowanie cyklu komórkowego, hamowanie angiogenezy oraz obniżenie zdolności do przerzutów nowotworu (4).

Ciolino i wsp. (8) przeprowadzili badania na ludzkich komórkach nabłonkowych sutka linii nowotworowej MCF-7. Zbadali wpływ kurkuminy na aktywność CYP1A1, enzymu nadrodziny CYP450, biorącego udział w metabolicznej aktywacji węglowodorów aromatycznych. Aktywność CYP1A1 indukowana była DMBA (7,12-dimetylbenz(a)antracenenem). Po 24-godzinnym traktowaniu komórek linii MCF-7

za pomocą DMBA, dochodziło do zwiększenia aktywności enzymu. Badacze wykazali, że podanie kurkuminy (1  $\mu$ M) spowodowało zahamowanie aktywności CYP1A1 o 50% w mikrosomach wyizolowanych z komórek traktowanych DMBA. Ponadto zaobserwowano blokowanie metabolicznej aktywności DMBA przez zmniejszenie ilości tworzonych adduktów DMBA-DNA oraz zmniejszenie cytotoxyczości indukowanej DMBA. Okazało się również, że kurkumina może konkurować z prototypowym ligandem AhR (ang. *aromatic hydrocarbon receptor*, receptor węglowodorów aromatycznych) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD) o wiązanie do receptora AhR w izolowanych komórkach MCF-7. Wskazuje to na oddziaływanie kurkuminy bezpośrednio z receptorem węglowodorów aromatycznych. Otrzymane przez Ciolino i wsp. wyniki sugerują, że efekt chemoprewencyjny kurkuminy może wynikać z jej zdolności do konkurowania z węglowodorami aromatycznymi zarówno do AhR, jak i przez CYP1A1 (4, 8). Badania na myszach i szczurach (9, 10) wykazały wpływ kurkuminy na zwiększenie aktywności enzymów detoksykacyjnych fazy II, m.in. S-transferazy glutationu (GST), oksydoreduktazy NAD(P)H:chinon; które poprzez przyłączanie kancerogenów do endogennych ligandów ułatwiają ich wydalanie.

Chemoprewencyjne właściwości kurkuminy wynikają w dużej mierze z jej zdolności do hamowania aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, a tym samym obniżenia ekspresji regulowanych przez ten czynnik genów kodujących białka, m.in. interleukiny, interferonu, cyklooksygenazy 2 (COX-2), lipooksygenazy 5 (LOX-5), indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS) (11). NF- $\kappa$ B może być aktywowany przez różne bodźce zapalne, które powodują fosforylację I $\kappa$ B, białkowego inhibitora, którego obecność uniemożliwia czynnikowi transkrypcyjnemu NF- $\kappa$ B przemieszczenie się do jądra komórki, wiązanie z DNA i aktywację transkrypcji genów. Kurkumina hamuje fosforylację I $\kappa$ B, blokując w ten sposób aktywację NF- $\kappa$ B. Inaktywacja NF- $\kappa$ B i zmniejszenie zdolności jego wiązania do DNA odpowiada za przeciwzapalne właściwości kurkuminy.



Ryc. 1. Struktura chemiczna kurkuminy.

Uważa się, że nadmierna ekspresja COX-2 jest związana z występowaniem szerokiej gamy chorób, w tym także raka sutka. Cyklooksigenaza (COX) jest kluczowym enzymem odpowiedzialnym za konwersję kwasu arachidonowego do prostaglandyn i tromboksanu. Spośród dwóch izoform COX, COX-2 (forma indukowana) jest aktywowana przez czynniki stanu zapalnego i występuje w nadmiernej ekspresji w miejscach zapalnych. Wyniki badań wskazują na kluczową rolę COX-2 w procesie kancerogenezy, w szczególności w fazie promocji guza (7). W kilku badaniach wykazano, że kurkumina blokuje aktywność COX-2, m.in. w komórkach naskórka myszy (12) i ludzkich komórkach raka jelita grubego linii HT-29 (13). Kurkumina skutecznie hamuje *in vitro* wzrost komórek linii HT-29, poprzez hamowanie ekspresji COX-2, jak i mRNA, ale nie COX-1. Ponieważ kurkumina swoiście hamuje ekspresję COX-2, może mieć wartość jako bezpieczny środek w chemoprewencji raka jelita grubego. Metaloproteinaza 9 (żelatynaza B, MMP-9) należy do rodziny zależnych od cynku endopeptydaz, wykazujących zdolność degradacji składników macierzy pozakomórkowej i dzięki temu często uczestniczących w angiogenezie nowotworowej, a także ułatwiających przerzuty nowotworu. Wykazano, że kurkumina tłumi ekspresję żelatynazy A (MMP-2) i żelatynazy B (MMP-9), obniżając w ten sposób migrację i zdolność komórek nowotworowych do przerzutów do miejsc wtórnych (4,7).

Aggarwal i wsp. (14) zaobserwowali, że kurkumina podawana w dawkach spożywczych myszom z wszczepionym rakiem sutka, znacząco zmniejszała częstość występowania przerzutów tego nowotworu do płuc poprzez upośledzenie aktywacji NF- $\kappa$ B, metaloproteinazy 9 (MMP-9) i COX-2. Holy (15) badał wpływ kurkuminy na cykl komórkowy linii nowotworowej MCF-7 komórek raka sutka i ustalił, że związek ten w pojedynczej dawce (10-20  $\mu$ M) nie indukował apoptozy komórek, ale skutecznie hamował proliferację komórek przez ponad 6 dni. Jego obserwacje wskazują, że kurkumina zakłóca normalną mitozę, indukując zatrzymanie komórek w fazie G2/M, co wynika z montażu nieprawidłowych jednobiegunowych wrzecion podziałowych, niezdolnych do prawidłowej segregacji chromosomów. Indukcja apoptozy jest jednym z pożądaných efektów terapii nowotworowej, tym bardziej, że proces ten nie powoduje uszkodzenia sąsiadujących komórek. Apoptotyczna śmierć komórki może być indukowana przez kurkuminę poprzez uwalnianie cytochromu c z mitochondriów, aktywację kaspazy-3, modulację szlaków sygnałowych (wpływ na AP-1, NF- $\kappa$ B, kinazy JNK), defosforylację kinazy białkowej B (PKB/

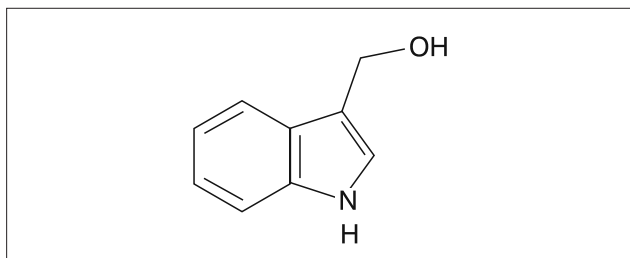
/Akt) (4). Kurkumina może być również odpowiedzialna za uwalnianie proapoptotycznych cząsteczek z mitochondriów do cytoplazmy, które mogą prowadzić do indukcji apoptozy. Uwolniona zostaje między innymi endonukleaza G (endoG), która przemieszcza się do jąder komórkowych, gdzie wywołuje kondensację chromatyny i fragmentację DNA. Ponadto kurkumina wykazuje zdolność do ochrony lipidów, hemoglobiny i DNA przed oksydacyjną degradacją (7). Jądrowy czynnik transkrypcyjny (NF- $\kappa$ B), cytokiny i kinazy aktywowane mitogenami (MAP) odgrywają ważną rolę w komórkowej proliferacji, transformacji i promocji guza. Kinazy MAP mogą być aktywowane stresem, promieniowaniem UV, promieniowaniem jonizującym, cytokinami, biorą udział w działaniu większości pozajądrowych onkogenów. Do grupy kinaz MAP należą:

- ERK (*extracellular signal-regulated kinase*, kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo), aktywowana działaniem zewnątrzkomórkowych czynników wzrostu, odpowiada za wzrost i różnicowanie komórek,
- JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), jej aktywacja następuje w wyniku działania czynników stresowych (inaczej nazywana *stress-activated protein kinase*), cytokin, a także niektórych czynników wzrostu; uczestniczy w różnicowaniu i apoptozie komórek,
- Kinazy P-38 – aktywowane działaniem cytokin i stresu, podobnie jak JNK uczestniczą w odpowiedzi komórki na działanie stresora (16).

Zdolność kurkuminy do regulowania ścieżek sygnalizacyjnych kinaz MAP może przyczynić się do zahamowania procesu zapalnego w wielu liniach komórkowych raka. Kurkumina hamuje aktywację JNK, wywołaną między innymi przez UV-C, PMA (para-metoksamfetaminę), promieniowanie G (7). Badania przeprowadzone przez Lee i wsp. (17) wskazują, że kurkumina tłumi indukowaną przez estrę forbolu (TPA) aktywację ERK1/2 (przez hamowanie fosforylacji) i dzięki temu, a także dzięki zdolności blokowania transkrypcyjnej aktywności NF- $\kappa$ B, hamuje ekspresję COX-2 i MMP-9 linii nowotworowej MCF10A ludzkich komórek nabłonkowych sutka.

### Indolo-3-karbinol

Indolo-3-karbinol (I3C) (ryc. 2) jest związkiem organicznym występującym w roślinach z rodziny *Brassicaceae*, takich jak brokuły, kapusta, brukselka, w postaci glukozynolanu – glukobrassicyny, z której uwalniany jest pod wpływem enzymu mirozynazy w reakcji enzymatycznej hydrolizy glukozynolanów.



Ryc. 2. Struktura chemiczna indolo-3-karbinolu.

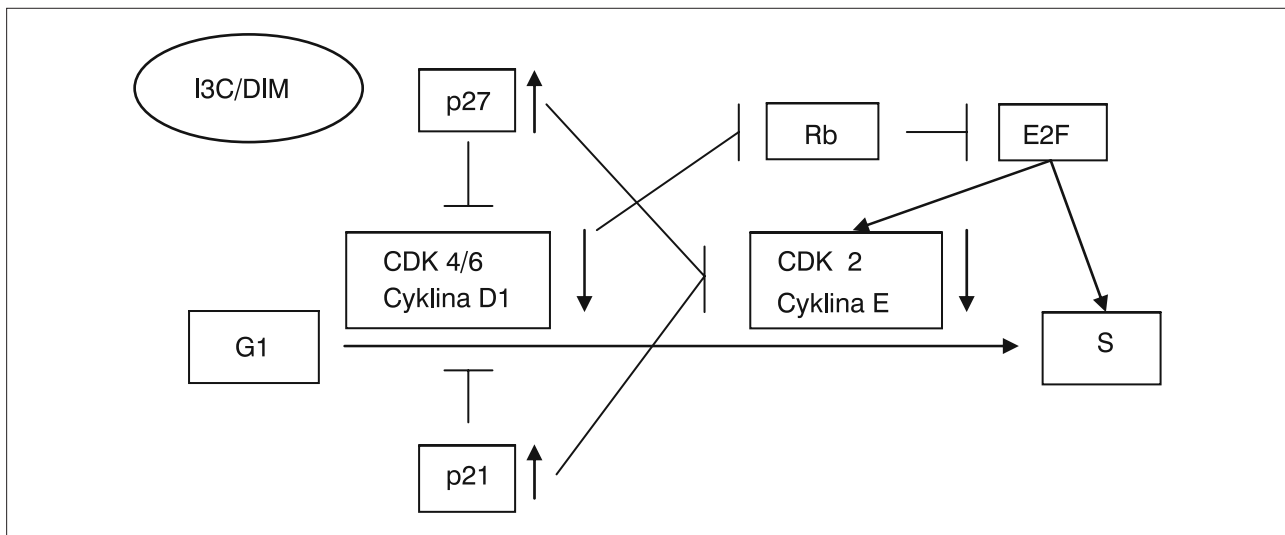
Jest niestabilny, w środowisku kwaśnym kondensuje do 3,3'-diindolilometanu (DIM) i indolo(3,2-b)karbazolu (ICZ); produkty te wykazują aktywność biologiczną.

Indolo-3-karbinol i jego pochodne są związkami wykazującymi duży potencjał chemoprewencyjny poprzez stymulację detoksykacji substancji kancerogennych, indukcję apoptotycznej śmierci komórki, hamowanie procesów zapalnych, ograniczanie namnażania komórek nowotworowych, wpływ na cykl komórkowy, wspomaganie naprawy DNA. I3C indukuje zarówno enzymy I, jak i II fazy detoksykacji. Enzymy I fazy biorą udział w aktywacji kancerogenu, a enzymy II fazy w ich neutralizacji. Z punktu widzenia chemoprewencji raka sutka niezwykle istotna wydaje się antyestrogenowa aktywność I3C. Ochronny efekt indolo-3-karbinolu i produktów jego kondensacji może wynikać z wpływu na przemiany metaboliczne  $17\beta$ -estradiolu. Metabolity estradiolu to głównie 2-hydroksyestron (2-OHE<sub>1</sub>) i 16- $\alpha$ -hydroksyestron (16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub>) (18). Pierwszy z nich wykazuje działanie przeciwestrogenne, natomiast drugi ma właściwości kancerogenne i genotoksyczne. Wzmocniona synteza 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub> kosztem 2-OHE<sub>1</sub> może zwiększać ryzyko powstawania raka sutka. I3C powoduje zwiększenie produkcji 2-OHE<sub>1</sub> i zmniejszenie syntezy 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub> (19).

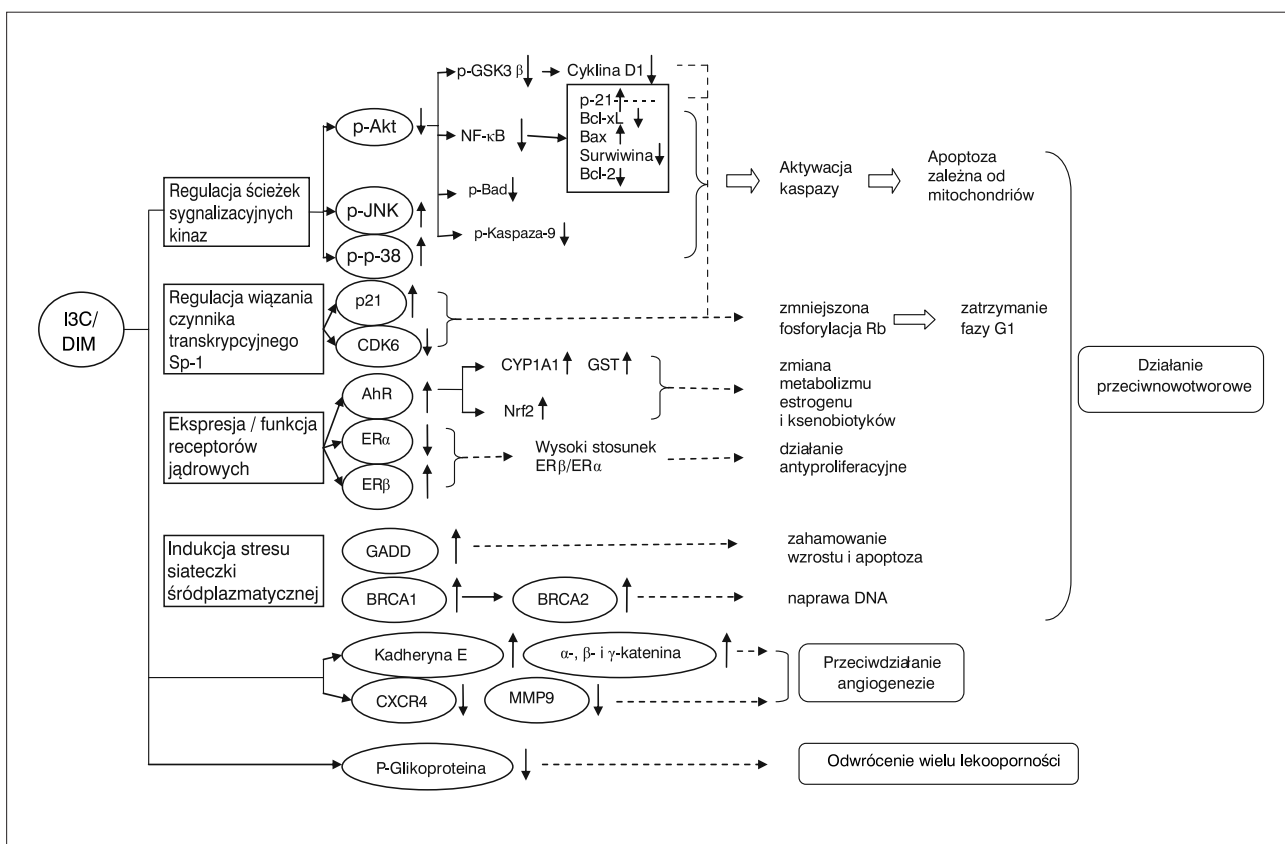
Wyniki uzyskane między innymi przez Michnovicza i Bradlowa (20) wskazują, że I3C silnie wpływa na metabolizm estradiolu u ludzi. Indolo-3-karbinol był podawany w dawce 500 mg dziennie przez tydzień i zwiększył 2-hydroksylację estradiolu z 29,3% do 45,6%. Bradlow i wsp. (21) stwierdzili po krótkoterminowych badaniach (3 tygodnie), 5-krotny wzrost 2-hydroksylacji u myszy; w długotrwałym doświadczeniu (8 miesięcy) zaobserwowali istotnie niższe występowanie nowotworu sutka w porównaniu do grupy, która nie otrzymywała I3C. Autorzy wywnioskowali, że I3C indukuje zależny od cytochromu P-450 metabolizm estrogenu u myszy, a jego ochronny efekt w chemoprewencji raka sutka może wynikać częściowo ze wzrostu 2-hydroksylacji, a częściowo z inaktywacji endogennych estrogenów.

Indolo-3-karbinol może wpływać na aktywność estrogenów także w inny sposób. I3C i DIM mogą konkurować z estradiolem o wiązanie się z receptorem estrogenowym i hamować jego aktywność (22). Kwaśne produkty kondensacji I3C są ligandami dla receptora węglowodorów aromatycznych AhR, pobudzają go, co indukuje ekspresję niektórych enzymów CYP-450, które regulują metabolizm estrogenów. I3C zwiększa ekspresję CYP1A1, powodując wzrost 2-hydroksyestronu w komórkach sutka (19). Indukcja śmierci komórkowej i zaburzenia cyklu komórkowego są kolejnym potencjalnym chemoprewencyjnym mechanizmem oddziaływania I3C i produktów jego kondensacji. I3C może zatrzymywać cykl komórkowy w fazie G1 (ryc. 3) w komórkach raka sutka. Ta aktywność I3C wiąże się ze zmniejszeniem poziomu cykliny D1, cykliny E i kinaz zależnych od cyklin CDK2, CDK4 i CDK6 oraz aktywacją inhibitorów kinaz cyklicznych (genów supresorowych p21 i p27). Działania te doprowadzają do zmniejszenia fosforylacji białka Rb, co z kolei powoduje, że białko Rb wiąże się z czynnikiem transkrypcyjnym E2F i zapobiega jego transkrypcji. To uniemożliwia komórce przejście z fazy G1 do fazy S (23).

Badania przeprowadzone przez Garcia i wsp. (24) na linii komórkowej MCF-7 raka sutka wykazały, że I3C nie wpływa na ekspresję inhibitorów CDK, p21 i p27; dla DIM nie obserwowano wpływu na CDK2. Ponadto autorzy zaobserwowali, że I3C hamuje aktywność kinazy CDK2 w tej linii komórek przez regulowanie rozkładu wielkości, wewnątrzkomórkowego rozmieszczenia kompleksu CDK2-białko oraz przez selektywne zmiany w składzie cykliny E. W proapoptycznym działaniu I3C i DIM kluczową rolę odgrywa inaktywacja Akt i NF- $\kappa$ B w komórkach nowotworowych. Akt promuje przeżycie komórek przez fosforylację i inaktywację proapoptycznych białek, takich jak białko Bad (z rodziny Bcl-2), kaspaza-9, kinaza syntazy glikogenowej GSK3. NF- $\kappa$ B działa jako ważny czynnik przetrwania w komórkach nowotworowych, indukując transkrypcję genów kodujących białka o antyapoptycznym działaniu, takich jak surwiwina, p53 i BclXL. I3C/DIM pobudzają również ekspresję genów supresorowych BRCA-1 i BRCA-2 w komórkach raka sutka. Białka kodowane przez te geny odgrywają ważną rolę w utrzymaniu stabilności genomu przez udział w mechanizmie naprawy DNA. Indolo-3-karbinol moduluje także ekspresję szeregu białek sygnalizacyjnych (VEGF, MMP-9, E-kadheryny, receptora chemokin CXCR4), związanych z inwazją i migracją komórek raka sutka (23). Przegląd dróg sygnalizacyjnych, które stanowią cel działania indolo-3-karbinolu i DIM przedstawia rycina 4.



Ryc. 3. Wpływ indolo-3-karbinolu/DIM na fazę G1 cyklu komórkowego (wg 23, po modyfikacji).



Ryc. 4. Przegląd dróg sygnalizacyjnych stanowiących cel działania I3C i DIM (wg 23, po modyfikacji).  
 Objasnienia skrótów: p – ufosforylowane, Akt – kinaza białkowa B, JNK – kinaza białka c-Jun, p-38 – kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny, p-21 – inhibitor kinaz zależnych od cyklin, CDK6 – kinaza zależna od cyklin, AhR – receptor węglowodorów aromatycznych, ERα i ERβ – receptory estrogenowe α i β, GADD – grupa białek naprawczych, BRCA1 i BRCA2 – geny supresorowe, CXCR4 – receptor chemokin, MMP9 – metaloproteinaza 9 (żelatynaza B), GSK3β – kinaza syntazy glikogenowej, NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcyjny, Bad, Bax – białka proapoptotyczne, Bcl-2, Bcl-xL, surwiwina – białka antyapoptotyczne, GST – glutationo-S-transferaza.

Mimo dużych możliwości chemoprewencyjnych indolo-3-karbinolu istnieją dowody na jego negatywny wpływ na proces kancerogenezy. W badaniach na zwierzętach wykazano, że I3C podawany przed lub jednocześnie z czynnikiem kancerogennym, powoduje hamowanie powstawania nowotworu, jednak jego podanie w fazie inicjacji kancerogenezy zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu (25). Ponadto, korzystna z punktu widzenia metabolizmu estrogenów indukcja enzymów I fazy, może być niekorzystna z powodu aktywacji kancerogenów i promocji nowotworu po podaniu I3C.

### Resweratrol

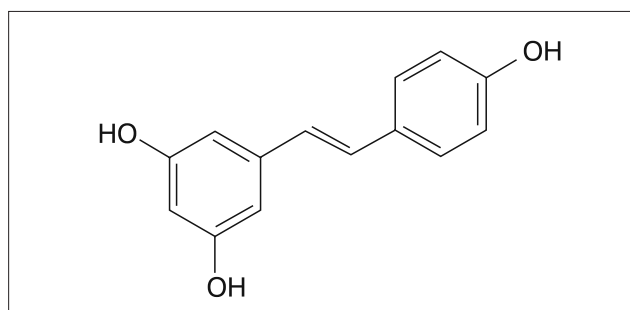
Resweratrol (trans-3,5,4'-trihydroksystilben) jest kolejną substancją pochodzenia naturalnego, która jest zaliczana zarówno do chemoprewencyjnych związków blokujących, jak i supresyjnych, ponieważ może działać hamująco na etapie inicjacji, progresji i promocji nowotworów. Związek ten jest polifenolem, występującym w winogronach, owocach morwy, orzeszkach ziemnych. Polifenol ten jest fitoaleksyną, wytwarzaną przez roślinę w wyniku stresu środowiskowego lub w odpowiedzi na atak patogenów. W skórkach świeżych winogron jego zawartość wynosi 50-100  $\mu\text{g/g}$ , w winie są to ilości rzędu 1,5-3,0  $\text{mg/l}$  (26). Resweratrol występuje w roślinach w postaci izomeru cis lub trans, przy czym większą aktywność biologiczną wykazuje trans-resweratrol (ryc. 5). Charakteryzuje się małą biodostępnością, w czasie około 15 min jest metabolizowany do siarczanów i glukuronidów, w osoczu wykrywane są śladowe jego ilości (<5  $\text{ng/ml}$ ) (27).

Resweratrol jest związkiem o wszechstronnym działaniu, jest przeciwutleniaczem, wykazuje działanie przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, cytotoksyczne, kardioprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe i antyagregacyjne, aktywuje enzymy II fazy detoksykacji, działa przeciwzapalnie – hamuje aktywność cyklooksygenazy (nieselektywnie COX-1 i

COX-2). Ponieważ budową strukturalną przypomina syntetyczny estrogen (dietylostilbestrol), może wiązać się z receptorem estrogenowym i działać jak fitoestrogen. Resweratrol wiąże się w porównywalnym stopniu z receptorem estrogenowym  $\alpha$  ( $\text{ER}\alpha$ ) i  $\beta$  ( $\text{ER}\beta$ ), ale z dużo mniejszym powinowactwem (około 7000 razy mniejszym) niż estradiol. Tak wynika z badań przeprowadzonych przez Bowersa i wsp. (28), jednak wyniki te są sprzeczne z doniesieniami o wiązaniu się fitoestrogenów z większym powinowactwem do receptora  $\beta$  niż  $\alpha$  (29). Bowers i wsp. (28) fakt mniejszego od innych fitoestrogenów powinowactwa resweratrolu do receptora estrogenowego  $\beta$ , tłumaczą jego podobieństwem strukturalnym do dietylostilbestrolu, który wykazuje większe powinowactwo do receptora  $\alpha$  niż do receptora  $\beta$ . Badania przeprowadzone przez Bowersa i wsp. (28) wykazały, że resweratrol wykazuje mieszaną agonistyczno/antagonistyczną aktywność w stosunku do receptora estrogenowego  $\alpha$  i  $\beta$ . Stwierdzono również, że tkanki, w których ekspresja  $\text{ER}\beta$  jest większa niż  $\text{ER}\alpha$  mogą być bardziej wrażliwe na działanie resweratrolu, jako agonisty receptora estrogenowego.

Gehm i wsp. (30) stwierdzili, że resweratrol w stężeniach porównywalnych do stężeń niezbędnych do realizacji innych skutków biologicznych ( $\sim 3\text{-}10 \mu\text{M}$ ) hamuje wiązanie estradiolu do receptora estrogenowego w ludzkich komórkach raka sutka. W niektórych typach komórek (np. komórek linii MCF-7), resweratrol funkcjonował jako „superagonista” (wyższa aktywność niż estradiolu), podczas gdy w innych jego działanie agonistyczne było równe lub mniejsze od estradiolu. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy sugerują, że resweratrol jest fitoestrogenem i działa jako agonista receptora estrogenowego w różnym stopniu w zależności od systemu testowego. Kolejne badania wskazują na działanie resweratrolu poprzez regulowanie ekspresji genu supresorowego BRCA1 w komórkach raka sutka (31) oraz zmniejszenie liczby indukowanych DMBA uszkodzeń preneoplastycznych w hodowlach mysich komórek sutka (32).

Chemoprewencyjne właściwości resweratrolu mogą wiązać się również z przeciwzapalnym działaniem tego związku. Resweratrol ogranicza działanie cyklooksygenaz (COX1 i COX2) i indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS, enzym odpowiedzialny za powstawanie reaktywnych form azotu i tlenu) poprzez hamowanie aktywności NF- $\kappa\text{B}$  i AP-1. Hamuje uwalnianie interleukiny-8, GMCSF (granulocyte – macrophage colony stimulating factor), limfotoksyny i histaminy, które są mediatorami prozapalnymi. Nie bez znaczenia jest również udział tego polifenolu w przeciwdziałaniu



Ryc. 5. Struktura chemiczna *trans*-resweratrolu.

skutkom stresu oksydacyjnego, hamowanie aktywacji kancerogenów (resweratrol jest silnym inhibitorem izoenzymów CYP450: CYP1A1, CYP1A2 i CYP1B1) oraz stymulacja detoksykacji kancerogenów (resweratrol indukuje enzymy II fazy detoksykacji: oksydoreduktazę NAD(P)H:chinon, UDP-glukuronylotransferazę). Podobnie jak kurkumina, resweratrol może działać poprzez regulację aktywności katalitycznej enzymów lub za pośrednictwem receptora AhR.

Chemoprewencyjna aktywność resweratrolu przejawia się również jego proapoptotycznym i przeciwanogennym działaniem, które jest realizowane poprzez wpływ na wiele komórkowych szlaków sygnałowych oraz ekspresję genów i kodowanych przez nie białek, tj. Bcl-2, Bak, Bax, p53, cykliny, kinazy zależne od cyklin, inhibitory kinaz cyklinozależnych (27, 33). Badania przeprowadzone przez Laux i wsp. (34) wykazały, że związek ten indukuje apoptozę komórek raka sutka za pomocą ścieżek sygnałowych zależnych od białka p53. Ponadto resweratrol wykazuje zdolność zmniejszania liczby adduktów DNA-kancerogen, ogranicza przerzuty i naciekanie nowotworów (27, 33).

### Podsumowanie

Wszystkie przedstawione w pracy związki wywierają szeroki zakres działań farmakologicznych. Niniejsza praca nie wyczerpuje wszystkich działań kurkuminy, indolo-3-karbinolu i resweratrolu, istotnych z punktu widzenia chemoprewencji nowotworów. Substancje te wykazują aktywność przeciwnowotworową w stosunku do raka sutka i jednocześnie charakteryzują się mniejszą toksycznością w porównaniu ze standardowymi lekami. Stosowanie ich razem ze standardowym leczeniem mogłoby zmniejszać efekty uboczne terapii; dzięki zastosowaniu mniejszych dawek klasycznych chemioterapeutyków, mogłoby również obniżyć prawdopodobieństwo indukcji lekooporności. Wykazano bowiem, że kurkumina uwrażliwia komórki nowotworu na cytostatyki i potęguje ich działanie (11), a resweratrol oprócz zwiększania wrażliwości komórek nowotworowych na działanie leków przeciwnowotworowych, uwrażliwia komórki raka na promieniowanie X (35). Jednak możliwość praktycznego wykorzystania kurkuminy, indolo-3-karbinolu i resweratrolu w chemoprewencji raka sutka i innych nowotworów wymaga dokładnej oceny ich biodostępności i mechanizmu działania.

### Piśmiennictwo

1. <http://85.128.14.124/krn/> 2. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL i wsp. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976; 35:1332-8. 3. Syed DN, Suh Y, Afaq F i wsp. Dietary agents for chemoprevention of prostate cancer. *Canc Lett* 2008; 265:167-76. 4. Szcze-

pański MA, Grzanka A. Chemoprewencyjne i przeciwnowotworowe właściwości kurkuminy. *Nowotwory* 2009; 59:377-84. 5. Korzeniowski S. *Onkologia – postępy* 2000. *Med Prakt* 2001; 1:147-58. 6. King MC, Wieand S, Hale K i wsp. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286:2251-6. 7. Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2010; 9:489-99. 8. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TT i wsp. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 1998; 56:197-206. 9. Singh SV, Hu X, Srivastava SK i wsp. Mechanism of inhibition of benzo(a)pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis* 1998; 19:1357-60. 10. Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y i wsp. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92:33-8. 11. Wolanin K, Piwocka K. Kurkumina – od medycyny naturalnej do kliniki. *Kosmos. Probl Nauk Biol* 2008; 57(1-2):53-65. 12. Huang MT, Lysz T, Ferraro T i wsp. Inhibitory effects of curcumin on *in vitro* lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res* 1991; 51:813-9. 13. Goel A, Bolland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett* 2001; 172:111-8. 14. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y i wsp. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res* 2005; 11:7490-8. 15. Holy JM. Curcumin disrupts mitotic spindle structure and induces micronucleation in MCF-7 breast cancer cells. *Mutat Res* 2002; 518:71-84. 16. Krzyżowska M, Świątek W, Fijałkowska B i wsp. Rola kinaz MAP w odpowiedzi immunologicznej. *Post Biol Kom* 2009; 36(2):295-308. 17. Lee KW, Kim JH, Lee HJ i wsp. Curcumin inhibits phorbol ester-induced up-regulation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 by blocking ERK1/2 phosphorylation and NF-kappaB transcriptional activity in MCF10A human breast epithelial cells. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(11-12):1612-20. 18. Śmiechowska A, Bartoszek A, Namieśnik J. Przeciwrakotwórcze właściwości glukozynolanów zawartych w kapuście (*Brassica oleracea* var. *capitata*) oraz produktów ich rozpadu. *Post Hig Med Dośw* 2008; 62:125-40. 19. Jin L, Qi M, Chen DZ i wsp. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer Res* 1999; 59:3991-7. 20. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* 1990; 11:947-9. 21. Bradlow HL, Michnovicz V, Telang NT i wsp. Effects of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogen* 1991; 12:1571-4. 22. Mulvey L, Chandrasekaran A, Kai L i wsp. Interplay of genes regulated by estrogen and diindolylmethane in breast cancer cell lines. *Mol Med* 2007; 13:69-78. 23. Weng JR, Tsai CH, Kulp SK i wsp. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Lett* 2008; 262:153-63. 24. Garcia HH, Brar GA, Nguyen DH i wsp. Indole-3-carbinol (I3C) inhibits cyclin-dependent kinase-2 function in human breast cancer cells by regulating the size distribution, associated cyclin E forms, and subcellular localization of the CDK2 protein complex. *J Biol Chem* 2005; 280:8756-64. 25. Bailey GS, Dashwood RH, Fong AT i wsp. Modulation of mycotoxin and nitrosamine carcinogenesis by indole-3-carbinol: quantitative analysis of inhibition versus promotion. *IARC Sci Publ* 1991; 105:275-80. 26. Ball S. Naturalne substancje

- przeciwnowotworowe. Medyk, Warszawa 2000. **27.** Mikstacka R, Ignatowicz E. Działanie chemoprewencyjne i terapeutyczne trans-resweratrolu i jego analogów w chorobach nowotworowych. Pol Merk Lek 2010; 168:496-500. **28.** Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC i wsp. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. Endocrinol 2000; 141:3657-67. **29.** Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B i wsp. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . Endocrinol 1998; 139:4252-63. **30.** Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY i wsp. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:14138-43. **31.** Le Corre L, Fustier P, Chalabi N i wsp. Effects of resveratrol on the expression of a panel of genes interacting with the BRCA1 oncosuppressor in human breast cell lines. Clin Chim Acta 2004; 344:115-21. **32.** Jang M, Cai L, Udeani GO i wsp. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes Clin Chim Acta 1997; 275:218-20. **33.** Frączek M, Szumiło J, Podlodowska J i wsp. Resweratrol – fitofenol o wielokierunkowym działaniu. Pol Merk Lek 2012; 188:143-6. **34.** Laux MT, Aregullin M, Berry JP i wsp. Identification of a p53–dependent pathway in the induction of apoptosis of human breast cancer cells by the natural product, resveratrol. J Altern Complement Med 2004; 10:235-9. **35.** Baatout S, Derradji H, Jacquet P. Enhanced radiation–induced apoptosis of cancer cell lines after treatment with resveratrol. Int J Mol Med 2004; 13:895-902.

otrzymano/received: 08.10.2012  
zaakceptowano/accepted: 29.11.2012

Adres/address:  
\*mgr farm. Monika Maliszewska  
Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec  
tel.: +48 (32) 364-15-00  
e-mail: mon.maliszewska@wp.pl