

Miłosz Caban<sup>1</sup>, Katarzyna Chojnacka<sup>1</sup>, Katarzyna Owczarek<sup>1</sup>, Jakub Fichna<sup>1</sup>,  
Anna Podśędek<sup>2</sup>, Dorota Sosnowska<sup>2</sup>, \*Urszula Lewandowska<sup>1</sup>

## Wpływ ekstraktu z wychmielin (*Humulus lupulus* L.) na przeżywalność ludzkich nowotworowych i prawidłowych komórek jelita

The influence of spent hops (*Humulus lupulus* L.) extract  
on the viability of cancer and normal human colon cells

<sup>1</sup>Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jakub Fichna

<sup>2</sup>Instytut Biochemii Technicznej, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka  
Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. inż. Stanisław Bielecki

---

### SUMMARY

**Introduction.** The hop (*Humulus lupulus* L.) is used in the production of beer and is responsible for its taste and specific aroma. The female cones of this plant as well as the spent hops after the hops extraction by supercritical CO<sub>2</sub> are the source of the substances with high biological activity. These include phenolic compounds among others: catechin, epicatechin, quercetin, kaempferol having a lot of properties which could be used in the medicine. They also demonstrate anti-proliferative activity which is responsible for the inhibition of the cancer cells growth.

**Aim.** The aim of the present study was to evaluate the effect of spent hops extract on the viability of cancer and normal colon epithelial cells.

**Materials and methods.** Three cell lines were tested: two colon cancer lines (SW-480 and HT-29) and normal epithelial colon (CCD841-CoN) cell line. The activity of the spent hops extract was tested on the basis of cell growth by means of the MTT test. The cells were incubated with the tested extract at 37°C with the constant of CO<sub>2</sub> content in atmosphere for 24, 48, 72 hours.

**Results.** The results showed that tested extract inhibited the growth of two colon cancer cell lines (SW-480 and HT-29) more than the growth of normal cell line (CCD841CoN). The IC<sub>50</sub> value for SW-480 cell line was obtained at the concentration 400 µg/ml after 48-hours incubation, for HT-29 cell line at the concentration 200 µg/ml after 72-hours incubation while for normal epithelial CCD841CoN cell line the IC<sub>50</sub> value was not received.

**Conclusions.** The spent hops extract has anti-proliferative activity. The most susceptible to extract was SW-480 cell line. The normal CCD841CoN epithelial cells were the least sensitive to the extract activity.

---

**Keywords:** *Humulus lupulus*, spent hops, colon cancer, polyphenols, MTT

---

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus* L.) jest wykorzystywany do produkcji piwa i odpowiada za jego smak oraz specyficzny aromat. Szyszki tej rośliny oraz wychmieliny uzyskane po ich ekstrakcji w nadkrytycznym CO<sub>2</sub> stanowią źródło substancji o wysokiej aktywności biologicznej. Należą do nich związki fenolowe, takie jak katechina, epikatechina, kwercetyna i kemferol, wykazujące szereg właściwości, które mogłyby być wykorzystane w medycynie. Wykazują one m.in. aktywność antyproliferacyjną, która odpowiada za hamowanie wzrostu komórek nowotworowych.

**Cel pracy.** Celem niniejszych badań była ocena wpływu ekstraktu z wychmielin na żywotność komórek nowotworowych oraz prawidłowych jelita.

**Materiały i metody.** Badano trzy linie komórkowe: dwie nowotworowe SW-480 i HT-29 oraz prawidłowa linia komórek nabłonkowych jelita CCD841CoN. Aktywność ekstraktu z wychmielin badano na podstawie wzrostu komórkowego za pomocą testu MTT. Komórki inkubowano z testowanym ekstraktem w temperaturze 37°C w atmosferze CO<sub>2</sub> przez 24, 48 i 72 godziny.

**Wyniki.** Wyniki badań wykazały, że badany ekstrakt bardziej hamował wzrost dwóch nowotworowych linii komórkowych jelita (SW-480 i HT-29) niż wzrost prawidłowej linii komórkowej (CCD841CoN). Wartość  $IC_{50}$  dla linii komórkowej SW-480 została osiągnięta dla stężenia 400  $\mu\text{g/ml}$  po 48-godzinnej inkubacji, dla linii komórkowej HT-29 dla stężenia 200  $\mu\text{g/ml}$  po 72-godzinnej inkubacji, natomiast dla prawidłowych komórek nabłonkowych CCD841CoN wartość  $IC_{50}$  nie została wyznaczona.

**Wnioski.** Ekstrakt z wychmielin wykazuje aktywność antyproliferacyjną. Najbardziej wrażliwa na działanie ekstraktu była linia SW-480. Prawidłowe komórki nabłonkowe CCD841CoN wykazywały niską wrażliwość na badany ekstrakt.

**Słowa kluczowe:** *Humulus lupulus*, wychmieliny, rak jelita, polifenole, MTT

## Wstęp

Kancerogeneza jest procesem wieloetapowym i bardzo złożonym, podczas którego komórka prawidłowa przekształcana jest w nowotworową. Składa się ona z trzech podstawowych etapów: inicjacji, promocji i progresji. Jest procesem wieloletnim, uzależnionym przede wszystkim od rodzaju i czasu działania karcynogenów, czyli czynników wywołujących zmiany w materiale genetycznym, oraz od lokalizacji zmiany nowotworowej, a dokładniej tkanki, z której się wywodzi. Do najgroźniejszych i źle rokujących nowotworów należą zmiany złośliwe, takie jak rak (ang. *carcinoma*), nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki nabłonkowej, oraz mięsaki (ang. *sarcoma*), wywodzący się z tkanki łącznej (1, 2).

Nowotwory jelita grubego znajdują się w czołówce chorób nowotworowych, częściej występują u mężczyzn i z biegiem lat odnotowuje się większą zachorowalność na ten rodzaj nowotworu. Czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania są m.in.: palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cholesterolemia oraz niska aktywność fizyczna. Występuje silna korelacja rodzaju diety z występowaniem nowotworu jelita grubego. Spożywanie nadmiernych ilości węglowodanów, pokarmów o niskiej zawartości błonnika oraz produktów wysokotłuszczowych podwyższa ryzyko wystąpienia tego rodzaju nowotworu (3, 4). Należy pamiętać o czynnikach genetycznych, niezwykle istotnych w postaci dziedzicznej nowotworu jelita grubego, czyli w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (ang. *familial adenomatous polyposis FAP*), której podłożem są mutacje w genie supresorowym APC (ang. *adenomatous polyposis coli*), czy w dziedzicznym niepolipowatym raku jelita grubego (ang. *hereditary non-polyposus colorectal cancer HNPCC*), której przyczyną są mutacje w jednym z genów (MSH2 i MLH1) biorących udział w naprawie postreplikacyjnej DNA (5, 6). Charakterystycznymi objawami towarzyszącymi tej jednostce chorobowej

są bóle brzucha, nieregularne i niepełne wypróżnienia oraz obecność krwi w stolcu. Najgroźniejszym nowotworem jelita grubego jest rak, czyli nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki nabłonkowej światła jelita. Wyróżnia się kilka typów histologicznych raka jelita grubego: gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*), rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*), rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), rak wrzecionowatokomórkowy (ang. *spindle cell carcinoma*) oraz rak niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*). Najczęściej występującym wśród wyżej wymienionych jest gruczolakorak (7).

Do dwóch podstawowych metod leczenia, oprócz leczenia chirurgicznego wiążącego się z resekcją nowotworu, należą radio- i chemioterapia (8, 9). Pierwsza z metod opiera się na zastosowaniu promieniowania jonizującego (8), druga wykorzystuje związki chemiczne mające właściwości cytostatyczne, np. 5-fluorouracyl (9). Trzeba zaznaczyć, że tego rodzaju leczenie uszkadza zarówno nieprawidłowe, chorobowo zmienione, jak i zdrowe, prawidłowe komórki organizmu. Wiąże się to z osłabieniem i pewnego stopnia wyniszczeniem organizmu, w zależności od rodzaju i intensywności zastosowanego leczenia. Dlatego współczesne badania naukowe nad nowymi lekami przeciwnowotworowymi skupiają się na związkach o jak największej swoistości wobec komórek rakowych, aby w jak najmniejszym stopniu uszkadzały one zdrowe tkanki.

W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania związkami polifenolowymi pochodzenia roślinnego, zarówno w zapobieganiu, jak i w terapii przeciwnowotworowej (10, 11). Polifenole wykazują szerokie spektrum właściwości biologicznych, takich jak przeciwutleniające, antyproliferacyjne, proapoptotyczne i przeciwinwazyjne (12-14). Do związków polifenolowych o udokumentowanych właściwościach przeciwnowotworowych należą m.in.: kurkumina, resweratrol, galusan epigallokatechiny (EGCG) oraz szereg pochodnych z grupy katechin (15, 16). Ponadto

związki te są zdolne do hamowania stanu zapalnego, który może prowadzić do transformacji nowotworowej, zwłaszcza przewlekły stan zapalny (17).

Obecnie coraz większym zainteresowaniem cieszą się ekstrakty roślinne, ponieważ zawierają one mieszaninę związków, które mogą wywierać silniejsze działanie niż pojedyncze składniki. Rośliną budzącą duże zainteresowanie jest chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus* L.), wykorzystywany jako surowiec do produkcji piwa, który nadaje mu charakterystyczny smak. Szyszki chmielu bogate są w związki polifenolowe, których podstawową grupę stanowią flawonoidy prenylowane obejmujące chalkony i flawonony (18). Najważniejszym polifenolem występującym w *Humulus lupulus* jest ksantohumol należący do chalkonów – związków zawierających pierścień heterocykliczny (18). Dzięki obecności polifenoli w szyszkach chmielu pozyskiwany z nich ekstrakt wykazuje właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, estrogenne oraz przeciwnowotworowe (18). W wyniku naturalnego metabolizmu komórkowego powstają reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*). W prawidłowych warunkach powstające rodniki są neutralizowane m.in. przez enzymy mające właściwości przeciwutleniające, takie jak katalaza czy peroksydaza glutationowa.

Ekstrakt z szyszek chmielu ma działanie przeciwutleniające dzięki obecności wcześniej wspomnianych enzymów oraz związków unieczynnających wolne rodniki, wśród których są glikozydy flawonowe oraz pochodne flawan-3-olu (19). Za działanie przeciwzapalne odpowiada głównie wspomniany ksantohumol oraz jego pochodna izokszantohumol. Efekt ich działania jest konsekwencją blokowania dwóch bardzo istotnych enzymów reakcji zapalnej: cyklooksygenazy (COX) i lipooksygenazy (LOX) (20). Działanie przeciwnowotworowe także jest zależne od obecności w ekstrakcie wcześniej wspomnianych związków: ksantohumolu i izokszantohumolu oraz 8-prenylnaryngeniny. Badania wykazały silne działanie antyproliferacyjne ksantohumolu i izokszantohumolu w stosunku do ludzkich komórek raka okrężnicy (21). Inny zespół badawczy stwierdził, że izokszantohumol oraz 8-prenylnaryngenina, składowe omawianego ekstraktu, działają przeciwnowotworowo w kluczowych etapach rozwoju nowotworu jelita grubego (22).

Przeprowadzone do tej pory badania wskazują na chemoprotectoryjny potencjał chmielu zwyczajnego, który daje podstawę do dokładniejszych badań mogących zaowocować w przyszłości wprowadzeniem nowych terapii nowotworu jelita grubego z wykorzystaniem związków występujących w ekstrakcie z szyszek chmielu, a także z wychmielin, będących surowcem

odpadowym w procesie przerobu chmielu z wykorzystaniem ekstrakcji nadkrytycznej za pomocą CO<sub>2</sub>.

## Cel pracy

Badania miały na celu określenie, czy związki polifenolowe zawarte w ekstrakcie z wychmielin hamują rozwój komórek nowotworowych linii HT-29 i SW-480 gruczołakoraka jelita grubego oraz prawidłowych komórek nabłonkowych jelita (CCD841CoN).

## Materiał i metody

### Hodowle komórkowe

Do badań wykorzystano dwie linie komórek nowotworowych jelita grubego (SW-480 i HT-29) oraz linię prawidłowych komórek nabłonkowych jelita CCD841CoN. Komórki SW-480 hodowano w podłożu RPMI 1640 z dodatkiem inaktywowanej 10% płodowej surowicy bydlęcej (ang. *foetal bovine serum*; FBS), 200 mmol L-alanylo-L-glutaminy, 50 U/ml penicyliny i 50 µg/ml streptomycyny. Komórki HT-29 hodowano w Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) z dodatkiem inaktywowanej 10% FBS, 200 mM L-alanylo-L-glutaminy, 50 U/ml penicyliny i 50 µg/ml streptomycyny. Prawidłowe komórki nabłonkowe jelita hodowano w podłożu Eagle's Modified Eagle Medium (EMEM) również z dodatkiem inaktywowanej 10% FBS, 200 mmol L-alanylo-L-glutaminy, 50 U/ml penicyliny i 50 µg/ml streptomycyny. Hodowle prowadzono w inkubatorze o stałej zawartości CO<sub>2</sub> (5%), w temperaturze 37°C.

### Materiał roślinny

Użyte w badaniach wychmieliny stanowiły pozostałość po ekstrakcji szyszek chmielu zwyczajnego *Humulus lupulus* L. za pomocą CO<sub>2</sub> w warunkach nadkrytycznych i pochodziły z Instytutu Nowych Syntez Chemicznych w Puławach (23). Sposób ekstrakcji został opisany wcześniej przez Boncler i wsp. (24), natomiast analizę i profil polifenolowy badanego ekstraktu przeprowadzili Labieniec-Watała i wsp. (25) oraz Luzak i wsp. (23).

### Test MTT

Żywotność komórek oceniono przy użyciu testu MTT (bromek 3-(4,5-dimetylo-tiazolo-2-ilo)-2,5-difenylotetrazolowy) po 24, 48 i 72 godzinach inkubacji z ekstraktem z wychmielin (zakres stężeń badanego ekstraktu: 100-400 µg/ml). Dodatkowo w badaniu wykorzystano 90 i 100 µmol roztwór EGCG, który stanowił kontrolę pozytywną. Komórki SW-480 i HT-29 były wysiewane na płytki z 96 dołkami w ilości 10 tys. na dołek, a CCD841CoN w ilości 6 tys. na dołek.

Po 24 godzinach inkubacji znad komórek usuwano podłoże zawierające 10% FBS i zastępowano je podłożem z 3% FBS, wzbogaconym badanym ekstraktem. Komórki traktowano następnie badanym ekstraktem odpowiednio przez 24, 48 i 72 godziny. Po tym czasie dodawano roztwór MTT i inkubowano w temp. 37°C w atmosferze 5% CO<sub>2</sub>. Po 3 godzinach inkubacji podłoże wraz z MTT usuwano i dodawano dimetylosulfotlenek (DMSO). Następnie płytki z DMSO wstrząsano przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Do oceny absorbancji przy długości fali 595 nm wykorzystywano czytnik płytek iMark™ (BioRad, Herkules, CA). Analizy prowadzono w trzech powtórzeniach. Analizę statystyczną otrzymanych wyników wykonywano przy użyciu programu PRISM 5.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

## Wyniki

### Wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność komórek nowotworowych jelita SW-480

Przeprowadzone badania wykazały hamujący wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność komórek nowotworowych jelita SW-480. Trzeba jednak zaznaczyć, że przy najniższym badanym stężeniu ekstraktu, tj. 100 µg/ml, po 24-godzinnej inkubacji odnotowano stymulację wzrostu komórek w porównaniu z kontrolą (komórki nietraktowane ekstraktem). Wraz ze wzrostem badanych stężeń ekstraktu po każdym czasie inkubacji widoczny był spadek przeżywalności komórek. Po 24, 48 oraz 72 godzinach wzrost komórek był najniższy przy stężeniu 400 µg/ml ekstraktu. Po 24-godzinnej inkubacji nie uzyskano IC<sub>50</sub> (wskaźnik zahamowania wzrostu komórek o 50%). Został on osiągnięty po

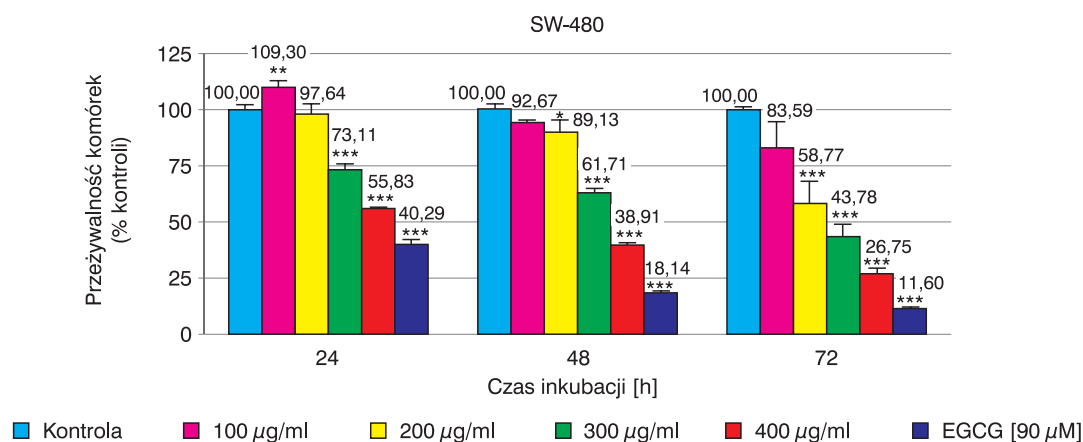
48-godzinnej inkubacji przy stężeniu 400 µg/ml oraz po 72-godzinnej inkubacji przy stężeniu 300 µg/ml. W wypadku kontroli pozytywnej, którą stanowił roztwór EGCG (90 µmol), IC<sub>50</sub> zostało osiągnięte po 24 godzinach inkubacji (ryc. 1).

### Wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność komórek nowotworowych jelita HT-29

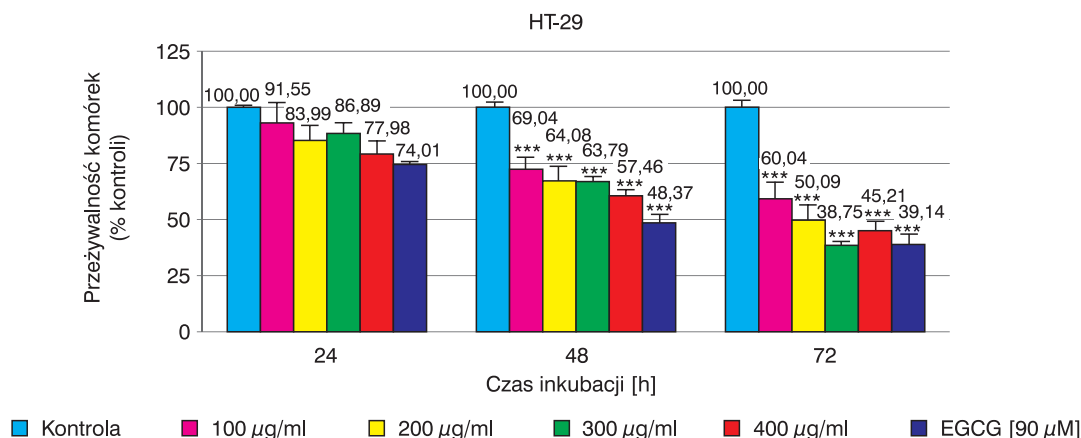
Zahamowanie wzrostu komórek o 50% uzyskano po 72-godzinnej inkubacji z ekstraktem z wychmielin w stężeniach 200, 300 i 400 µg/ml (ryc. 2). Podobnie jak dla linii SW-480, najlepszy efekt po inkubacji z ekstraktem, czyli najsilniejsze zahamowanie przeżywalności komórek, osiągnięto po 72-godzinnej inkubacji. Należy podkreślić, że zarówno dla inkubacji 48-godzinnej, jak i dla 72-godzinnej, zahamowanie wzrostu komórek było wprost proporcjonalne i statystycznie istotne. Przeciwnie, po 24-godzinnej inkubacji zahamowanie wzrostu komórek nie było statystycznie istotne. Zahamowanie przeżywalności komórek dla stężenia ekstraktu równego 400 µg/ml dla wszystkich czasów inkubacji było zbliżone do ich zahamowania przez EGCG (90 µmol) w odpowiednich czasach.

### Wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność prawidłowych komórek nabłonkowych jelita CCD841CoN

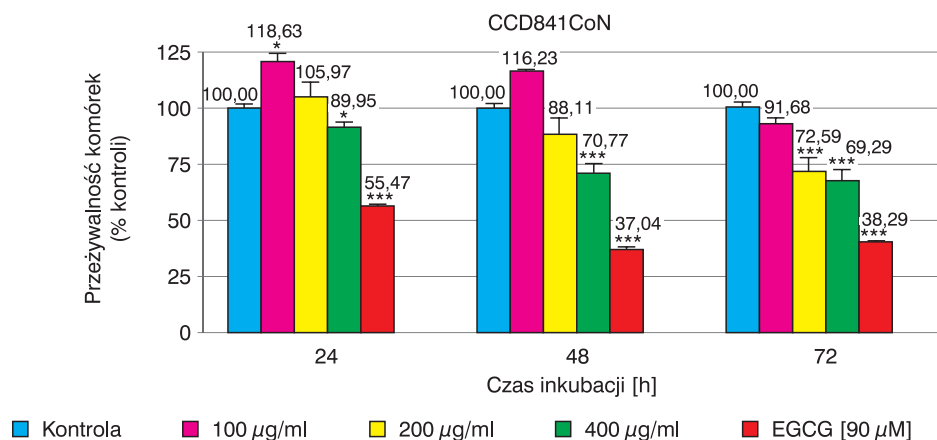
Podobnie jak w wypadku linii SW-480 i HT-29, badany ekstrakt z wychmielin hamował wzrost komórek CCD841CoN (ryc. 3). Należy jednak podkreślić, że zahamowanie to było zdecydowanie słabsze niż w wypadku linii nowotworowych. Przy żadnym ze stosowanych stężeń ekstraktu, nawet po inkubacji



**Ryc. 1.** Wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność komórek nowotworowych jelita SW-480. Oznaczenie wykonano przy użyciu testu MTT. Komórki traktowano ekstraktem w stężeniach 0 (kontrola), 100, 200, 300 i 400 µg/ml oraz EGCG (90 µmol) (kontrola pozytywna) przez 24, 48 i 72 godziny. Każda wartość stanowi średnią ± SEM. Poziomy istotności statystycznej wyników były prezentowane jako różnice między średnimi: p < 0,05 (\*), p < 0,01 (\*\*), p < 0,001 (\*\*\*) względem kontroli



**Ryc. 2.** Wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność komórek nowotworowych jelita HT-29. Oznaczenie wykonano przy użyciu testu MTT. Komórki traktowano ekstraktem w stężeniach 0 (kontrola), 100, 200, 300 i 400 µg/ml oraz EGCG (90 µmol) (kontrola pozytywna) przez 24, 48 i 72 godziny. Każda wartość stanowi średnią ± SEM. Poziomy istotności statystycznej wyników są prezentowane jako różnice między średnimi: p < 0,05 (\*), p < 0,01 (\*\*), p < 0,001 (\*\*\*) względem kontroli



**Ryc. 3.** Wpływ ekstraktu z wychmielin na przeżywalność prawidłowych komórek nabłonkowych jelita CCD841CoN. Oznaczenie wykonano przy użyciu testu MTT. Komórki traktowano ekstraktem w stężeniach 0 (kontrola), 100, 200 i 400 µg/ml oraz EGCG (100 µmol) (kontrola pozytywna) przez 24, 48 i 72 godzin. Każda wartość stanowi średnią ± SEM. Poziomy istotności statystycznej wyników są prezentowane jako różnice między średnimi: p < 0,05 (\*), p < 0,01 (\*\*), p < 0,001 (\*\*\*) względem kontroli

72-godzinnej, nie została osiągnięta wartość IC<sub>50</sub>. Co więcej, dla stężeń 100 i 200 µg/ml po inkubacji 24-godzinnej oraz dla stężenia 100 µg/ml po inkubacji 48-godzinnej ekstrakt stymulował wzrost CCD841CoN. Ponadto badany ekstrakt z wychmielin znacznie słabiej hamował przeżywalność prawidłowych komórek jelita w porównaniu do EGCG (90 µmol).

### Dyskusja

Szyszki chmielu zwyczajnego (*Humulus lupulus* L.) to surowiec roślinny wykorzystywany w przemyśle spożywczym do produkcji piwa. Są one źródłem cennych związków o szerokiej gamie właściwości, które można wykorzystać w leczeniu wielu chorób.

Głównym składnikiem szyszek jest ksantohumol, charakteryzujący się dużą aktywnością biologiczną (26). Badania wykazały prozdrowotny potencjał składników chmielu zwyczajnego, który może zostać wdrożony w terapii żywieniowej, m.in. w zespole metabolicznym (27). Przeprowadzone badania wykazały przeciwzapalne właściwości związków zawartych w ekstrakcie z chmielu (28).

Zhao i wsp. dowiedli, że badane przez nich związki zawarte w ekstrakcie z chmielu hamują wytwarzanie tlenu azotu (NO) i ekspresję enzymu odpowiedzialnego za syntezę tego związku, tj. indukowalnej syntazy tlenu azotu (29). Ze względu na to, że są to ważne mediatory stanu zapalnego, hamowanie tych

związków wiąże się z ograniczeniem stanu zapalnego. Badania również potwierdzają przeciwutleniające właściwości chmielu oraz hamowanie aktywności metaloproteinaz istotnych w inwazyjności i przerzutach nowotworu (30).

W badaniach *in vitro* wykazano antyproliferacyjne i cytotoksyczne właściwości *H. lupulus* wobec niektórych nowotworowych linii komórkowych, m.in. jajnika, sutka i prostaty (31, 32). Działanie to odnosiło się także do komórek nowotworowych jelita grubego. Chung i wsp. (33) określili zawartość nadtlenu wodoru oraz karbonyli białka w komórkach HT-29 po ich inkubacji z proantocyjanidynami pochodzącymi z chmielu zwyczajnego. Wraz ze wzrostem stężeń związków rosła zawartość ocenianych substancji w komórkach nowotworowych, co stymulowało apoptozę.

Hudcova i wsp. (34) oceniali poza tym przeciwnowotworowe właściwości *H. lupulus* w odniesieniu do linii komórkowych jelita grubego HT-29 i SW-620. W tym celu badano prenylowe pochodne flawonoidów pochodzące z szyszek chmielu zwyczajnego. Stwierdzono, że hamują one wzrost testowanych komórek nowotworowych. Dodatkowo Hudcova i wsp. (34) wykazali metodą cytometrii przepływową apoptozę komórek linii HT-29 pod wpływem

ksantohumolu – głównego składnika ekstraktu. W innych badaniach Onder i wsp. (35), którzy badali wpływ ekstraktu z szyszek chmielu na komórki HT-29 oraz nowotworu wątroby Hep3B, potwierdzili jego aktywność antyproliferacyjną.

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań można stwierdzić, że ekstrakty z szyszek chmielu i wychmielin mogą być wykorzystane w terapii zapobiegającej chorobom nowotworowym.

## Wnioski

1. Ekstrakt z wychmielin wykazał antyproliferacyjną aktywność w stosunku do linii komórek nowotworowych jelita SW-480 i HT-29.
2. Badany ekstrakt z wychmielin wykazywał silniejsze działanie przeciwnowotworowe w stosunku do linii SW-480 niż do linii HT-29, co może świadczyć o wyższej wrażliwości komórek SW-480 na badany ekstrakt.
3. Ekstrakt z wychmielin wykazywał niską aktywność antyproliferacyjną wobec prawidłowych komórek nabłonkowych jelita CCD841CoN, a przy niskich stężeniach tego ekstraktu i krótkiego czasu ekspozycji dochodziło nawet do stymulacji wzrostu tych komórek.

## Piśmiennictwo

1. Stachura J, Domagała W. Patologia znaczy słowo o chorobie, tom 1. Pol Akad Umiejętn, Kraków 2008.
2. Vincent TL, Gatenby RA. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int J Oncol* 2008; 32:729-37.
3. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA i wsp. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:177-93.
4. Groblewska M, Mroczko B, Szmitkowski M. The role of selected matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer development. *Post Hig Med Dośw* 2010; 64:22-30.
5. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4:22.
6. Lynch HT, Lynch JF. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:305-13.
7. Stachura J, Domagała W. Patologia znaczy słowo o chorobie, tom 2. Pol Akad Umiejętn, Kraków 2008.
8. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD005390.
9. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR i wsp. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-19.
10. Lewandowska U, Owczarek K, Szewczyk K i wsp. Influence of polyphenol extract from evening primrose (*Oenothera paradoxa*) seeds on human prostate and breast cancer cell lines. *Post Hig Med Dośw* 2014; 68:110-8.
11. Wu C-H, Yang M-Y, Lee Y-J i wsp. Nelumbo nucifera leaf polyphenol extract inhibits breast cancer cells metastasis *in vitro* and *in vivo* through PKC $\alpha$  targeting. *J Funct Foods* 2017; 37:480-90.
12. Chojnacka K, Lewandowska U. Chemopreventive effects of polyphenol-rich extracts against cancer invasiveness and metastasis by inhibition of type IV collagenases expression and activity. *J Funct Foods* 2018; 46: 295-311.
13. Ma YF, Zhao L, Gao M i wsp. Tea polyphenols protect bovine mammary epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative damage *in vitro*. *J Anim Sci* 2018.
14. Gomez de Cedron M, Vargas T, Madrona A i wsp. Polyphenols that inhibit colon cancer cell growth affecting cancer cell metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 366:377-89.
15. Bimonte S, Barbieri A, Leongito M i wsp. Curcumin anticancer studies in pancreatic cancer. *Nutrients* 2016; 8(7):433.
16. Athar M, Back J, Tang X i wsp. Resveratrol: A review of pre-clinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224:274-83.
17. Owczarek K, Lewandowska U. The impact of dietary polyphenols on COX-2 expression in colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2017; 69(8):1105-18.
18. Kołota A, Oczkowski M, Gromadzka-Ostrowska J. Wpływ występujących w piwie związków polifenolowych na organizm – przegląd literatury. *Alcohol Drug Nutr* 2014; 27:273-81.
19. Śledziński T, Kwaśniewska D, Zieliński R. Aktywność przeciwnowotworowa piwa. *Probl Hig Epidemiol* 2013; 94:648-52.

20. Negrao R, Costa R, Duarte D i wsp. Angiogenesis and inflammation signaling are targets of beer polyphenols on vascular cells. *J Cell Biochem* 2010; 111:1270-9.
21. Miranda CL, Stevens JF, Helmrich A i wsp. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 1999; 37:271-85.
22. Allsopp P, Possemiers S, Campbell D i wsp. A comparison of the anticancer properties of isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin using *in vitro* models of colon cancer. *Biofactors* 2013; 39:441-7.
23. Luzak B, Golanski J, Przygodzki T i wsp. Extract from spent hops (*Humulus lupulus* L.) reduces blood platelet aggregation and improves anticoagulant activity of human endothelial cells *in vitro*. *J Funct Foods* 2016; 22:257-69.
24. Boncler M, Różalski M, Krajewska U i wsp. Comparison of PrestoBlue and MTT assays of cellular viability in the assessment of anti-proliferative effects of plant extracts on human endothelial cells. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014; 69:9-16.
25. Labieniec-Watała M, Przygodzki T, Siewiera K i wsp. Facts and artifacts in the evaluation of the anti-diabetic activity of spent hop extract in rat hearts in the "Experimental Model of Diabetes". *Int J Pharm Sci Res* 2015; 1:106.
26. Gołąbczak J, Gendaszewska-Darmach E. Ksantohumol i inne prenyloflawonoidy szyszek chmielu – aspekty biologiczne i technologiczne. *Biotechnol* 2010; 88:82-96.
27. Bland JS, Minich D, Lerman R i wsp. Isohumulones from hops (*Humulus lupulus*) and their potential role in medical nutrition therapy. *Pharm Nutr* 2015; 3:46-52.
28. Bohr G, Gerhauser C, Knauff J i wsp. Anti-inflammatory acylphloroglucinol derivatives from hops (*Humulus Lupulus*). *J Nat Prod* 2005; 68:1545-8.
29. Zhao F, Nozawa H, Daikonya A i wsp. Inhibitors of nitric oxide production from hops (*Humulus lupulus* L.). *Biol Pharm Bull* 2003; 26:61-5.
30. Lee K, Yoon WH. Inhibition of matrix metalloproteinases-12 (MMP-12) and anti-oxidant effect of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.). *Nat Prod Sci* 2012; 18:261-5.
31. Miranda CL, Stevens JF, Helmrich A i wsp. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 1999; 37:271-85.
32. Delmulle L, Bellahcene A, Dhooge W i wsp. Anti-proliferative properties of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus* L.) in human prostate cancer cell lines. *Phytomed* 2006; 13:732-4.
33. Chung W-G, Cristobal LM, Stevens JF i wsp. Hop proanthocyanidins induce apoptosis, protein carbonylation, and cytoskeleton disorganization in human colorectal adenocarcinoma cells via reactive oxygen species. *Food Chem Toxicol* 2009; 47:827-36.
34. Hudcova T, Bryndova J, Fialova K i wsp. Antiproliferative effects of prenylflavonoids from hops on human colon cancer cell lines. *J Inst Brew* 2014; 120:225-30.
35. Onder FC, Ay M, Turkoglu SA i wsp. Antiproliferative activity of *Humulus lupulus* extracts on human hepatoma (Hep3B), colon (HT-29) cancer cells and proteases, tyrosinase,  $\beta$ -lactamase enzyme inhibition studies. *J Enzym Inhib Med Chem* 2016; 31:90-8.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 16.02.2018

zaakceptowano/accepted: 09.03.2018

Adres/address:

\*dr hab. Urszula Lewandowska, prof. nadzw.

Zakład Biochemii, Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź

tel.: 42 272-57-14

e-mail: urszula.lewandowska@umed.lodz.pl