

Marta Kula, Barbara Sparzak-Stefanowska, Mirosława Krauze-Baranowska\*

## Owoce maliny czarnej (*Rubus occidentalis* L.) w profilaktyce i terapii niektórych chorób nowotworowych – aktualny stan badań

### The fruit of black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) in the prevention and therapy of some cancers – current state of research

Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Mirosława Krauze-Baranowska

---

#### SUMMARY

Black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) is a plant found in the natural state in eastern North America. In recent years, there has been growing interest in its fruits, mainly due to the results of scientific research, pointing to the health benefits associated with their consumption. Research concerning biological activity of black raspberry fruit includes chemopreventive activity, protective activity against UV radiation, mainly in the context of generating cancerous changes as well as inhibiting their development. Persistent oxidative stress and its accompanying inflammation result in disturbances in the structure and function of healthy cells, and may be related to neoplastic transformation, manifested by DNA damage, increased proliferation, survival, migration and angiogenesis. Numerous *in vitro* and *in vivo* studies as well as clinical trials confirm the chemopreventive activity of *R. occidentalis* fruits in various types of cancer. This activity includes regulation of carcinogenic factors metabolism, inhibition of cell growth, promotion of apoptosis and reduction of expression of inflammation and angiogenesis markers. The chemopreventive activity of *R. occidentalis* fruit results, among other things, from the high content of anthocyanins, which are one of the strongest antioxidants.

**Keywords:** *Rubus occidentalis*, chemical composition, biological activity, chemoprevention, anticancer activity

---

#### STRESZCZENIE

Malina czarna (*Rubus occidentalis* L.) jest rośliną występującą w stanie naturalnym we wschodniej części Ameryki Północnej. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania jej owocami, głównie ze względu na wyniki badań naukowych wskazujących na korzyści zdrowotne związane z ich spożyciem. Badania nad aktywnością biologiczną owoców maliny czarnej obejmują aktywność chemoochronną, a także aktywność ochronną przed promieniowaniem UV, głównie w kontekście wywoływania zmian nowotworowych oraz hamowania ich rozwoju. Stały stres oksydacyjny i towarzyszący mu stan zapalny powodują zaburzenia w strukturze oraz funkcji zdrowych komórek i mogą być związane z transformacją nowotworową objawiającą się uszkodzeniem DNA, zwiększoną proliferacją, przeżyciem, migracją i angiogenezą. Liczne badania na modelach *in vitro* oraz *in vivo*, jak również badania kliniczne potwierdzają aktywność chemoochronną owoców *R. occidentalis* w różnych typach nowotworów. Obejmują one regulację metabolizmu czynników rakotwórczych, hamowanie wzrostu komórek, promowanie apoptozy oraz redukcję ekspresji markerów zapalenia i angiogenezy. Działanie chemoochronne owoców *R. occidentalis* wynika z wysokiej zawartości antocyjanów, będących jednymi z najsilniejszych przeciwutleniaczy.

**Słowa kluczowe:** *Rubus occidentalis*, malina czarna, skład chemiczny, aktywność chemoochronna – aktywność przeciwnowotworowa

---

#### Wprowadzenie

Malina czarna jest rośliną występującą w stanie naturalnym we wschodniej części Ameryki Północnej i jest często spotykana na osłoniętych od wiatru zboczach, stokach i równinach o dużym nasłonecznieniu. Jest blisko spokrewniona z *Rubus leucodermis* (ang. *white*

*bark raspberry*) występującą na zachodzie Ameryki Północnej. Obydwa gatunki nazywane są czarną maliną ze względu na intensywnie ciemne zabarwienie owoców (1, 2). Malina czarna spotykana jest również w stanie naturalnym na terenie Republiki Czeskiej, Słowacji i Polski jako gatunek zadomowiony lokalnie (1).

Malina czarna jest uprawiana od końca XIX wieku, a pierwsze informacje o jej stosowaniu pochodzą ze Stanów Zjednoczonych Ameryki. W XX wieku z owoców pozyskiwano barwnik spożywczy, używany jako składnik tuszu do stempli do znakowania mięsa (3). Od pierwszych upraw na dużą skalę hodowla maliny czarnej systematycznie malała, głównie ze względu na brak odmian odpornych na choroby i szkodniki oraz mniejszy popyt w porównaniu do maliny czerwonej. Obecnie malina czarna jest uprawiana głównie w Stanach Zjednoczonych, gdzie opracowane zostały liczne odmiany, spośród których odmiany Munger, Bristol, Jewel, MacBlack i Haut należą do najbardziej popularnych (4, 5). W Polsce uprawiana jest odmiana Litacz, otrzymana poprzez samozapylenie odmiany Bristol (6).

W ostatnich latach obserwuje się wzrost sprzedaży i stosowania owoców czarnej maliny, co jest związane z wynikami badań naukowych, wskazujących na korzyści zdrowotne związane z ich spożyciem (1, 2). Badania aktywności biologicznej owoców maliny czarnej obejmują działanie chemoochronne oraz ochronne przed promieniowaniem UV, głównie w kontekście wywoływania zmian nowotworowych, a także hamowania ich rozwoju. Aktywność biologiczna owoców *R. occidentalis* wynika przede wszystkim z wysokiej zawartości antocyjanów, które są jednymi z najsilniejszych przeciwutleniaczy. Utrzymujący się w czasie stres oksydacyjny i towarzyszący mu stan zapalny skutkują zaburzeniami struktury oraz funkcji zdrowych komórek i mogą mieć związek z przemianą nowotworową, objawiającą się uszkodzeniami DNA, zwiększoną proliferacją, przeżywalnością, migracją i angiogenezą (7).

Liczne badania na modelach *in vitro* oraz *in vivo*, a także badania kliniczne, potwierdzają wielokierunkowe działanie owoców *R. occidentalis* w różnych typach nowotworów. Obejmują one regulację metabolizmu czynników rakotwórczych, hamowanie wzrostu komórek, wzmaganie ich apoptozy oraz hamowanie ekspresji markerów zapalenia i angiogenezy (8-44).

### Związki biologicznie aktywne

Owoce maliny czarnej zawierają szereg związków z grupy polifenoli charakterystycznych dla rodzaju *Rubus* – głównie z grupy antocyjanów i elagotanin (4, 5, 45-53). Według danych piśmiennictwa zawartość antocyjanów w owocach maliny czarnej jest do pięciu razy wyższa niż w owocach odmian maliny czerwonej (*Rubus idaeus*) (54, 55). Związkami dominującymi w owocach maliny czarnej jest 3-O-rutynozyd cyjanidyny oraz 3-O-ksylorutynozyd cyjanidyny (5, 45-50) stanowiące około 80% zespołu antocyjanów (46, 49).

Zawartość antocyjanów może różnić się w zależności od odmiany. W suszonych owocach odmiany Jewel oznaczono zawartość antocyjanów na poziomie 1770 mg/100 g, natomiast w owocach odmiany Litacz wynosiła ona aż 5512 mg/100 g (54, 56).

Dane dotyczące charakterystyki elagotanin obecnych w owocach maliny czarnej są nieliczne (55, 57). W porównaniu do owoców maliny czerwonej, gdzie zawartość elagotanin stanowić może 85% zawartości wszystkich polifenoli, przy zawartości antocyjanów do 12%, w owocach maliny czarnej elagotaniny są obecne w stężeniu około 4-krotnie niższym niż antocyjaniny (55). Badania zawartości sangwiny H-6 w owocach maliny czarnej wykazały jej zawartość na poziomie 1482,5 mg/100 g s.m (55), co odpowiada zakresowi zawartości tego związku w owocach odmian uprawowych maliny czerwonej (*Rubus idaeus*) (58).

Metabolity wtórne należące do innych grup polifenoli i prostych fenoli występują w niższych stężeniach – wykazano obecność kilku fenolokwasów (45, 51, 55, 59) pochodnych flawan-3-olu, flawonoli, głównie ich glikozydów – pochodnych mirycetyny, kwercetyny i kemferolu (45, 55).

## Badania farmakologiczne

### Nowotwory skóry

Istnieje wiele doniesień na temat hamowania przez ekstrakty z owoców maliny czarnej proliferacji komórek linii CI 41 mysiego naskórka traktowanych substancją rakotwórczą z grupy benzopirenow – BPDE (8-11). Wykazano, że hamowały one aktywację czynników transkrypcyjnych AP-1 (ang. *activator protein 1*), NF-κB i NFAT (ang. *nuclear factor of activated T-cells*) (8-10) oraz ekspresję powiązanych z nimi genów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), COX-2 (cyklooksygenazę 2) i TNF-α (9, 10). Jednocześnie ustalono, że związkami odpowiedzialnymi za hamowanie NF-κB są przede wszystkim pochodne cyjanidyny: 3-O-glukozyd, 3-O-rutynozyd i 3-O-(2<sup>G</sup>-ksylozylorutynozyd) (11).

W badaniu *in vivo* na bezwłosych myszach SKH-1 miejscowe leczenie ekstraktem z owoców *R. occidentalis* istotnie ograniczało stan zapalny skóry i procesy nowotworowe wywołane ekspozycją na promieniowanie UV-B. W modelu krótkoterminowym badane myszy poddano dawce promieniowania powodującego minimalny rumień, leczony miejscowo ekstraktem z owoców lub placebo. Po 48 godzinach od ekspozycji dla ekstraktu podanego w dawce 500 μg obserwowano zmniejszenie obrzęku skóry, hamowanie odpowiedzi zapalnej oraz ekspresji markerów uszkodzenia DNA.

W modelu długoterminowym badane myszy poddawano działaniu tej samej dawki promieniowania 3 razy w tygodniu w ciągu 25 tygodni, wykazując spadek liczby guzów i ograniczenie ich wielkości u zwierząt otrzymujących miejscowo ekstrakt z owoców maliny czarnej (17 guzów/mysz, średnia powierzchnia 10,1 mm<sup>2</sup>), w porównaniu do grupy placebo (30 guzów/mysz, średnia powierzchnia 30,2 mm<sup>2</sup>). Hamowanie procesów chorobowych było skorelowane ze zmniejszeniem liczby limfocytów T infiltrujących nowotwór: CD4+ oraz CD3+foxp3+, nasilających odpowiedź zapalną wywołaną promieniowaniem UV-B i wzmagających procesy nowotworowe (12).

### Nowotwory piersi

Wykazano, że podawanie sproszkowanych owoców *R. occidentalis* oraz kwasu elagowego szczurom szczepu ACI z nowotworem piersi wywołanym estrogenem skutkowało ograniczeniem objętości i liczby guzów w porównaniu do szczurów nieotrzymujących tych substancji (13, 14). Zarówno sproszkowane owoce, jak i kwas elagowy, ujawniły zbliżoną skuteczność w ograniczaniu objętości i liczby nowotworów (13), przy czym owoce maliny czarnej dodatkowo ograniczały ekspresję receptora estrogenowego ER $\alpha$  (14). Kwas elagowy został uwzględniony w powyższych badaniach ze względu na fakt, że elagotanimy obecne w owocach maliny czarnej są metabolizowane do tego związku, który w kolejnych etapach ulega dalszej degradacji do urolityn (15).

Badania z użyciem linii komórkowej MCF-7 ludzkiego raka piersi ujawniły, że ekstrakt z owoców maliny czarnej uwrażliwia na promieniowanie komórki zmienione nowotworowo. Efekt ten powiązany jest z hamowaniem czynnika NF- $\kappa$ B, który w komórkach nowotworowych pełni rolę radioochronną (16).

### Nowotwory jamy ustnej

Efekt chemoochronny etanolowego ekstraktu z owoców maliny czarnej oceniano na zdrowych i dotkniętych zmianami przednowotworowymi bądź nowotworowymi komórkach nabłonka jamy ustnej. Obserwowano hamowanie przez wymieniony ekstrakt wzrostu komórek ze zmianami przednowotworowymi i nowotworowymi, przy braku jego oddziaływania na zdrowe komórki. Stopień hamowania wzrostu zmienionych komórek w obecności kwasu elagowego, ferulowego oraz  $\beta$ -sitosterolu był zbliżony, natomiast hamowanie rozwoju zdrowych komórek obserwowano tylko w obecności kwasu elagowego. Proces ten jest wiązany z oddziaływaniem tych substancji na białka z grupy cyklin oraz kinaz cyklinozależnych (Cdk), regulujących poszczególne fazy cyklu życia komórki (17).

W innym badaniu, wykorzystującym linie komórkowe raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, obserwowano hamowanie proliferacji komórek, zwiększoną apoptozę oraz hamowanie ekspresji VEGF i syntazy tlenku azotu (NOS, ang. *nitric oxide synthase*) po inkubacji z etanolowym ekstraktem z owoców *R. occidentalis* (18).

Wpływ owoców maliny czarnej na formowanie się guzów w jamie ustnej badano także *in vivo* na modelu nowotworu worka policzkowego u chomika, który wywoływano za pomocą 7,12-dimetylobenz(a) antracenu (DMBA). Wykazano, że zwierzęta otrzymujące 5% sproszkowanych owoców maliny czarnej w codziennej diecie charakteryzowała mniejsza liczba guzów w porównaniu do grupy kontrolnej, a także w porównaniu do grupy otrzymującej 10% sproszkowanych owoców (19).

### Nowotwory przełyku

Aktywność chemoochronną *R. occidentalis* analizowano w wywołanym przy użyciu N-nitrozometylob enzyloaminy (NMBA) modelu raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC, ang. *esophageal squamous-cell carcinoma*) (20-29).

U zwierząt otrzymujących 5 i 10% sproszkowanych owoców maliny czarnej w codziennej diecie odnotowano mniej chorobowo zmienionych obszarów przełyku oraz mniejszą liczbę i wielkość guzów na różnych etapach karcynogenezy (od zapoczątkowania do pełnego rozwoju). Podobnie jak w badaniach nad nowotworami jamy ustnej, silniejszy efekt obserwowano dla 5% dawki owoców w diecie (20-24). Efekt był skorelowany z ograniczeniem występowania powstającego pod wpływem NMBA karcynogenego adduktu: O<sup>6</sup>-metyloguaniny w DNA nabłonka przełyku (21, 22), oraz modulacją abnormalnej ekspresji niektórych genów w komórkach przedrakowych (23).

W dalszych badaniach wykryto, że związkami hamującymi metabolizm NMBA w hodowlach eksplantatów przełyku są: 3-O-rutynozyd cyjanidyny, 3-O-glukozyd cyjanidyny oraz kwas elagowy (24). Ponadto ustalono, że frakcje z owoców *R. occidentalis* bogate w antocyjany i elagotanimy mają zdolność hamowania proliferacji, angiogenezy i procesów zapalnych w komórkach przedrakowych nabłonka przełyku (25). Przeciwnieństwem powyższych danych są wyniki suplementacji diety szczurów z ESCC frakcjami zawierającymi różne ilości elagotanimy, wskazujące na brak istotnych różnic w sile działania chemoochronnego. Na tej podstawie sądzi się, że elagotanimy nie są odpowiedzialne za działanie przeciwnowotworowe ekstraktów z maliny czarnej bądź są za to odpowiedzialne w niewielkim stopniu (26).



W badaniach na poziomie molekularnym ujawniono, że dieta zawierająca 5% sproszkowanych owoców maliny czarnej hamuje ekspresję czynników COX-2, iNOS, PGE<sub>2</sub> (prostaglandyny E2) i c-Jun (podjednostki AP-1) w komórkach przednowotworowych nabłonka przełyku. Hamowanie aktywności COX-2 i iNOS korelowało z hamowaniem procesów angiogenezy, objawiających się hamowaniem ekspresji VEGF i zmniejszoną gęstością mikronaczyń w tkance chorobowo zmienionej (27, 28). Dieta zawierająca 5% sproszkowanych owoców maliny czarnej wpływała również na ograniczenie wytwarzania cytokin prozapalnych w odpowiedzi zapalnej wywoływanej przez IL-1β i TNF-α w zdrowych komórkach nabłonka przełyku (29).

### Nowotwory jelita grubego

W badaniach prowadzonych na linii nowotworu jelita grubego HT-29 ustalono, że komórki inkubowane w obecności ekstraktu z owoców maliny czarnej charakteryzują się trzykrotnie zwiększonym poziomem apoptozy w porównaniu do grupy kontrolnej 30 (45). Obserwowano również zależne od dawki hamowanie proliferacji komórek, chociaż efekt nie był skorelowany z zawartością antocyjanów oraz całkowitą zawartością fenoli w owocach (31).

Rozszerzenie powyższych badań o model statystyczny analizy wieloczynnikowej z wykorzystaniem widm <sup>1</sup>H NMR wykazało, że 3-O-(2<sup>G</sup>-ksylozylorutynozyd) cyjanidyny i 3-O-rutynozyd cyjanidyny w największym stopniu decydują o obserwowanym efekcie antyproliferacyjnym. Natomiast nie obserwowano korelacji między zawartością antocyjanów a hamowaniem wzrostu komórek (32), co sugeruje, że antocyjany osiągają maksymalną efektywność przy określonym stężeniu i zwiększenie dawki bądź udziału poszczególnych związków w profilu antocyjanów pozostaje bez wpływu na aktywność biologiczną ekstraktów (31, 32). Inne związki fenolowe, takie jak kwas p-kumarowy, 3-O-glukozyd kwercetyny, 3-O-rutynozyd kwercetyny i etylowe pochodne kwasu elagowego, pomimo obecności w owocach w znacznie niższych stężeniach, biorą również udział w hamowaniu proliferacji komórek HT-29 (32). Ujawniono, że antocyjany obecne w owocach *R. occidentalis* są odpowiedzialne za hamowanie ekspresji i aktywności metylotransferaz DNA (DNMT1 i DNMT3B) w liniach komórkowych HTC-116, Caco-2 i SW480, odpowiedzialnych za nieprawidłową metylację w niektórych typach nowotworów u ludzi (33).

Aktywność biologiczną liofilizowanych owoców *R. occidentalis* badano również w mysim modelu wrzodziejącego zapalenia okrężnicy spowodowanym

3% siarczanem dekstranu sodu (DSS, ang. *dextran sodium sulfate*), które jest uważane za chorobę znacznie zwiększającą ryzyko raka okrężnicy. Obserwowano, że podawanie liofilizowanych owoców w znacznym stopniu ograniczało rozwój procesów zapalnych i powstawanie wrzodów (charakterystyczne dla działania DSS). Interesującym jest to, że owoce pozostawały bez wpływu na poziom markerów stresu oksydacyjnego (NO) oraz na proces naciekowy komórek zapalnych, natomiast obniżały poziom czynników TNF-α, IL-1β, COX-2 i fosforylowanej formy kinazy IκB-α w tkance jelita grubego (fosforylacja IκB-α poprzedza jego degradację do NF-κB), co może sugerować, że owoce maliny czarnej zmniejszają procesy zapalne bez ograniczania stresu oksydacyjnego (34).

Efektywność liofilizowanych owoców *R. occidentalis* oceniono ponadto w dwóch modelach *in vivo*: wywołwanego azoksymetanem nowotworu jelita grubego u szczurów szczepu F344 oraz u genetycznie zmodyfikowanych myszy ze spontanicznie występującym zapaleniem i nowotworami okrężnicy Muc2<sup>-/-</sup> i Apc1638<sup>+/-</sup> (35, 36). Wykazano że codzienna dieta zawierająca 2,5, 5 i 10% zliofilizowanych owoców maliny czarnej skutkowała zmniejszoną liczbą guzów u szczurów F344 odpowiednio o 42, 45 i 71%, wraz ze znacznym ograniczeniem oksydacyjnych uszkodzeń DNA, ocenianych poziomem w moczu biomarkera oksydacji DNA – 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OH-dG) (35). Suplementacja diety liofilizowanymi owocami *R. occidentalis* w ciągu 12 tygodni powodowała także zmniejszenie liczby nowotworów o 60% u myszy Apc1638<sup>+/-</sup> i o 50% u myszy Muc2<sup>-/-</sup>. Mechanizm ochronny wiązano z hamowaniem ekspresji β-kateniny (białka, którego nadekspresja jest wiązana z rozwojem wielu nowotworów) u myszy Apc1638<sup>+/-</sup> oraz z ograniczaniem procesu zapalnego u myszy Muc2<sup>-/-</sup> (36).

### Badania kliniczne

Aktywność chemoochronną sproszkowanych owoców maliny czarnej analizowano w badaniach klinicznych u pacjentów podatnych na rozwój raka jamy ustnej (37-40), przełyku (41) i jelita grubego (42).

W badaniach klinicznych oceniano działanie żelu zawierającego liofilizowane owoce *R. occidentalis*, który stosowano na błonę śluzową jamy ustnej u pacjentów z neoplazją śród nabłonkową, będącą przyczyną rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (SSC) (37-39). U pacjentów, którym наносzono miejscowo żel na zmienioną chorobowo śluzówkę 4 razy dziennie przez okres 6 tygodni, obserwowano znaczne cofanie się nieprawidłowych zmian, połączone z ograniczeniem przypadków utraty heterozygotyczności (LOH, ang. *loss of*

heterozygoty) loci genów supresorowych INK4a/ARF, p53 i FHIT (37, 38) i obniżeniem poziomu czynnika COX-2 w komórkach nabłonka (37). W kolejnym badaniu pacjenci płukali jamę ustną ekstraktem ze sproszkowanych owoców 3 razy dziennie w celu określenia udziału śliny, komórek nabłonkowych oraz flory bakteryjnej w metabolizmie antocyjanów. W szeregu analiz farmakokinetycznych i testów biologicznych wykryto, że antocyjany utrzymują się na stabilnym poziomie w ślinie, a płukanie dostarcza miejscowo większą ilość antocyjanów niż forma żelu. W ślinie odnotowano obecność kwasu protokatechowego jako produktu rozkładu antocyjanów oraz ich form glukuronidowych, uznawanych za metabolity biologicznie aktywne (40).

Podobne badanie przeprowadzono u pacjentów z przełykiem Barreta, charakteryzującego się dysplazją tkanek, predysponującą pacjentów do rozwoju nowotworu przełyku. Nie obserwowano ograniczenia dysplazji tkanek przełyku u pacjentów otrzymujących odwar ze sproszkowanych owoców, jakkolwiek odnotowano niższe poziomy markerów stresu oksydacyjnego w moczu. Autorzy jako przyczynę podają miejscową absorpcję składników biologicznie aktywnych w przełyku (41).

W innych badaniach pacjenci z nowotworem bądź polipami gruczolakowatymi jelita grubego spożywali 60 g sproszkowanych owoców maliny czarnej dziennie (42, 43). W grupie pacjentów przyjmującej owoce przez okres 2-4 tygodni przed planowanym operacyjnym usunięciem zmian porównano wyniki biopsji guzów/polipów przed oraz po zastosowaniu owoców.

Ujawniono, że poziomy dwóch markerów prognostycznych nowotworu jelita grubego: Ki-67 (związany z regulacją proliferacji) i CD105 (fragment receptora TGF- $\beta$  pełniącego rolę w regulacji angiogenezy) były znacznie niższe po podaniu sproszkowanych owoców przy zwiększonym poziomie apoptozy (42).

U pacjentów przyjmujących liofilizowane owoce przez okres 9 tygodni obserwowano podobny mechanizm działania chemochronnego poprzez regulację markerów apoptozy, podziału komórkowego oraz angiogenezy w komórkach nowotworowych oraz sąsiednich tkankach. Dodatkowo obserwowano niższe poziomy IL-8 (markera predykcyjnego rozwoju nowotworu) w surowicy u pacjentów przyjmujących owoce przez co najmniej 10 dni (43).

Z kolei u 14 pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakową, z wysoką podatnością na rozwój nowotworu jelita grubego, badano wpływ sproszkowanych owoców *R. occidentalis* podawanych doustnie i w formie czopków przez okres 9 miesięcy. Po tym czasie u 11 pacjentów obserwowano spadek masy polipów przy jednoczesnym braku wpływu na ich liczbę, a także hamowanie proliferacji, ekspresji DNMT1 i nieprawidłowej metylacji CDKN2A (genu promotorowego dla białka supresorowego p16) w komórkach (44).

Przytoczone wyniki badań klinicznych wskazują, że owoce maliny czarnej mogą być skutecznym narzędziem w profilaktyce i fitoterapii wspomagającej leczenie chorób nowotworowych, szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego, w tym nowotworu jelita grubego.

## Piśmiennictwo

- Kosiński P, Czarna A, Maliński T. *Rubus occidentalis* (*Rosa-ceae*) – A new naturalized raspberry species in the Polish flora. *Dendrobiology* 2014; 71:159-65.
- Dossett M, Bassil NV, Lewers KS i wsp. Genetic diversity in wild and cultivated black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) evaluated by simple sequence repeat markers. *Genet Resour Crop Evol* 2012; 59(8):1849-65.
- Hummer KE. *Rubus* pharmacology: Antiquity to the present. *Hort Sci* 2010; 45(11):1587-91.
- Tulio AZ, Reese RN, Wyzgoski FJ i wsp. Cyanidin 3-rutinoside and cyanidin 3-xylosylrutinoside as primary phenolic antioxidants in black raspberry. *J Agric Food Chem* 2008; 56(6):1880-8.
- Wyzgoski FJ, Paudel L, Rinaldi PL i wsp. Modeling relationships among active components in black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) fruit extracts using high-resolution 1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and multivariate statistical analysis. *J Agric Food Chem* 2010; 58(6):3407-14.
- Polish Gazette for Plant Breeder's Rights and National List 2012; 2(109):6.
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM i wsp. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49(11):1603-16.
- Huang C, Li J, Song L i wsp. Black raspberry extracts inhibit benzo(a)pyrene diol-epoxide-induced activator protein 1 activation and VEGF transcription by targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Cancer Res* 2006; 66(1):581-7.
- Lu H, Li J, Zhang D i wsp. Molecular mechanisms involved in chemoprevention of black raspberry extracts: From transcription factors to their target genes. *Nutr Cancer* 2006; 54(1):69-78.
- Li J, Zhang D, Stoner GD i wsp. Differential effects of black raspberry and strawberry extracts on BaPDE-induced activation of transcription factors and their target genes. *Mol Carcinog* 2008; 47(4):286-94.
- Hecht SS, Huang C, Stoner GD i wsp. Identification of cyanidin glycosides as constituents of freeze-dried black raspberries which inhibit anti-benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide induced NF $\kappa$ B and AP-1 activity. *Carcinogenesis* 2006; 27(8):1617-26.

12. Duncan FJ, Martin JR, Wulff BC i wsp. Topical treatment with black raspberry extract reduces cutaneous UVB-induced carcinogenesis and inflammation. *Cancer Prev Res* 2009; 2(7):665-72.
13. Aiyer HS, Srinivasan C, Gupta RC. Dietary berries and ellagic acid diminish estrogen-mediated mammary tumorigenesis in ACI rats. *Nutr Cancer* 2008; 60(2):227-34.
14. Ravoori S, Vadhanam MV, Aqil F i wsp. Inhibition of estrogen-mediated mammary tumorigenesis by blueberry and black raspberry. *J Agric Food Chem* 2012; 60(22):5547-55.
15. Landete JM. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: A review about source, metabolism, functions and health. *Food Res Int* 2011; 44(5):1150-60.
16. Madhusoodhanan R, Natarajan M, Singh JVN i wsp. Effect of black raspberry extract in inhibiting NF- $\kappa$ B dependent radioprotection in human breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2010; 62(1):93-104.
17. Han C, Ding H, Casto B i wsp. Inhibition of the growth of premalignant and malignant human oral cell lines by extracts and components of black raspberries. *Nutrit Cancer* 2005; 51(2):207-17.
18. Rodrigo KA, Rawal Y, Renner RJ i wsp. Suppression of the tumorigenic phenotype in human oral squamous cell carcinoma cells by an ethanol extract derived from freeze-dried black raspberries. *Nutrit Cancer* 2006; 54(1):58-68.
19. Casto BC, Kresty LA, Kraly CL i wsp. Chemoprevention of oral cancer by black raspberries. *Anticancer Res* 2002; 22(6 C):4005-15.
20. Kresty LA, Morse MA, Morgan C i wsp. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilized black raspberries. *Cancer Res* 2001; 61(16):6112-9.
21. Stoner GD, Chen T, Kresty LA i wsp. Protection against esophageal cancer in rodents with lyophilized berries: Potential mechanisms. *Nutrit Cancer* 2006; 54(1):33-46.
22. Carlton PS, Kresty LA, Siglin JC i wsp. Inhibition of N-nitrosomethylbenzylamine-induced tumorigenesis in the rat esophagus by dietary freeze-dried strawberries. *Carcinogenesis* 2001; 22(3):441-6.
23. Wang LS, Dombkowski AA, Seguin C i wsp. Mechanistic basis for the chemopreventive effects of black raspberries at a late stage of rat esophageal carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2011; 50(4):291-300.
24. Reen RK, Nines R, Stoner GD. Modulation of N-nitrosomethylbenzylamine metabolism by black raspberries in the esophagus and liver of fischer 344 rats. *Nutr Cancer* 2006; 54(1):47-57.
25. Wang LS, Hecht SS, Carmella SG i wsp. Anthocyanins in black raspberries prevent esophageal tumors in rats. *Cancer Prev Res* 2009; 2(1):84-93.
26. Wang LS, Hecht SS, Carmella SG i wsp. Berry ellagitannins may not be sufficient for prevention of tumors in the rodent esophagus. *J Agric Food Chem* 2010; 58(7):3992-5.
27. Chen T, Hwang H, Rose ME i wsp. Chemopreventive properties of black raspberries in N-nitrosomethylbenzylamine-induced rat esophageal tumorigenesis: Down-regulation of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase, and c-Jun. *Cancer Res* 2006; 66(5):2853-9.
28. Chen T, Rose ME, Hwang H i wsp. Black raspberries inhibit N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced angiogenesis in rat esophagus parallel to the suppression of COX-2 and iNOS. *Carcinogenesis* 2006; 27(11):2301-7.
29. Peiffer DS, Zimmerman NP, Wang LS i wsp. Chemoprevention of esophageal cancer with black raspberries, their component anthocyanins, and a major anthocyanin metabolite, protocatechuic acid. *Cancer Prev Res* 2014; 7(6):574-84.
30. Seeram NP, Adams LS, Zhang Y i wsp. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells *in vitro*. *J Agric Food Chem* 2006; 54(25):9329-39.
31. Johnson JL, Bomser JA, Scheerens JC i wsp. Effect of black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) extract variation conditioned by cultivar, production site, and fruit maturity stage on colon cancer cell proliferation. *J Agric Food Chem* 2011; 59(5):1638-45.
32. Paudel L, Wyzgoski FJ, Giusti MM i wsp. NMR-based metabolomic investigation of bioactivity of chemical constituents in black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) fruit extracts. *J Agric Food Chem* 2014; 62(8):1989-98.
33. Wang LS, Kuo CT, Cho SJ i wsp. Black raspberry-derived anthocyanins demethylate tumor suppressor genes through the inhibition of DNMT1 and DNMT3B in colon cancer cells. *Nutr Cancer* 2013; 65(1):118-25.
34. Montrose DC, Horelik NA, Madigan JP i wsp. Anti-inflammatory effects of freeze-dried black raspberry powder in ulcerative colitis. *Carcinogenesis* 2011; 32(3):343-50.
35. Harris GK, Gupta A, Nines RG i wsp. Effects of lyophilized black raspberries on azoxymethane-induced colon cancer and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. *Nutrit Cancer* 2001; 40(2):125-33.
36. Bi X, Fang W, Wang LS i wsp. Black raspberries inhibit intestinal tumorigenesis in Apc1638+/- and Muc2-/- mouse models of colorectal cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3(11):1443-50.
37. Shumway BS, Kresty LA, Larsen PE i wsp. Effects of a topically applied bioadhesive berry gel on loss of heterozygosity indices in premalignant oral lesions. *Clin Cancer Res* 2008; 14(8):2421-30.
38. Mallery SR, Tong M, Shumway BS i wsp. Topical application of a mucoadhesive freeze-dried black raspberry gel induces clinical and histologic regression and reduces loss of heterozygosity events in premalignant oral intraepithelial lesions: results from a multicentered, placebo-controlled clinical trial. *Clin Cancer Res* 2014; 20(7):1910-24.
39. Mallery SR, Zwick JC, Pei P i wsp. Topical application of a bioadhesive black raspberry gel modulates gene expression and reduces cyclooxygenase 2 protein in human premalignant oral lesions. *Cancer Res* 2008; 68(12):4945-57.
40. Mallery SR, Budendorf DE, Larsen MP i wsp. Effects of human oral mucosal tissue, saliva, and oral microflora on intraoral metabolism and bioactivation of black raspberry anthocyanins. *Cancer Prev Res* 2011; 4(8):1209-21.
41. Kresty LA, Frankel WL, Hammond CD i wsp. Transitioning from preclinical to clinical chemopreventive assessments of lyophilized black raspberries: Interim results show berries modulate markers of oxidative stress in Barrett's esophagus patients. *Nutr Cancer* 2006; 54(1):148-56.
42. Stoner GD, Wang LS, Casto BC. Laboratory and clinical studies of cancer chemoprevention by antioxidants in berries. *Carcinogenesis* 2008; 29(9):1665-74.
43. Mentor-Marcel RA, Bobe G, Sardo C i wsp. Plasma cytokines as potential response indicators to dietary freeze-dried black raspberries in colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 2012; 64(6):820-5.
44. Wang LS, Burke CA, Hasson H i wsp. A phase Ib study of the effects of black raspberries on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res* 2014; 7(7):666-74.
45. Paudel L, Wyzgoski FJ, Giusti MM i wsp. NMR-based metabolomic investigation of bioactivity of chemical constituents in black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) fruit extracts. *J Agric Food Chem* 2014; 62:1989-99.

46. Tian Q, Aziz RM, Stoner GD i wsp. Anthocyanin determination in black raspberry (*Rubus occidentalis*) and biological specimens using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Food Sci* 2005; 70:43-7.
47. Tian Q, Giusti MM, Stoner GD i wsp. Characterization of a new anthocyanin in black raspberries (*Rubus occidentalis*) by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Food Chem* 2006; 94:465-8.
48. Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: Fruits and berries. *J Agric Food Chem* 2005; 53:2589-99.
49. Dossett M, Lee J, Finn CE. Variation in anthocyanins and total phenolics of black raspberry populations. *J Funct Foods* 2010; 2:292-7.
50. Hecht SS, Huang C, Stoner GD i wsp. Identification of cyanidin glycosides as constituents of freeze-dried black raspberries which inhibit anti-benzo[a] pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide induced NFκB and AP-1 activity. *Carcinogenesis* 2006; 27:1617-26.
51. Paudel L, Wyzgoski FJ, Scheerens JC i wsp. Nonanthocyanin secondary metabolites of black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) fruits: Identification by HPLC-DAD, NMR, HPLC-ESI-MS, and ESI-MS/MS analyses. *J Agric Food Chem* 2013; 61:12032-43.
52. Kresty LA, Frankel WL, Hammond CD i wsp. Transitioning from preclinical to clinical chemopreventive assessments of lyophilized black raspberries: Interim results show berries modulate markers of oxidative stress in Barrett's esophagus patients. *Nutr Cancer* 2006; 54:148-56.
53. Stoner GD, Sardo C, Apseloff G. Pharmacokinetics of anthocyanins and ellagic acid in healthy volunteers fed freeze-dried black raspberries daily for 7 days. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:1153-64.
54. Kim LS, Youn SH, Kim JY. Comparative study on antioxidant effects of extracts from *Rubus coreanus* and *Rubus occidentalis*. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2014; 43:1357-62.
55. Krauze-Baranowska M, Majdan M, Hałasa R i wsp. The antimicrobial activity of fruits from some cultivar varieties of *Rubus idaeus* and *Rubus occidentalis*. *Food Funct* 2014; 5:2536-41.
56. Harris GK, Gupta A, Nines RG. Effects of lyophilized black raspberries on azoxymethane-induced colon cancer and 8-hydroxy-20-deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. *Nutrit Cancer* 2001; 40:125-33.
57. Park M, Cho H, Jung H i wsp. Antioxidant and anti-inflammatory activities of tannin fraction of the extract from black raspberry seeds compared to grape seeds. *J Food Biochem* 2014; 38:259-70.
58. Kula M, Majdan M, Głód D i wsp. Phenolic composition of fruits from different cultivars of red and black raspberries grown in Poland. *J Food Comp Anal* 2016; 52:74-82.
59. Kresty LA, Morse MA, Morgan C i wsp. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilized black raspberries. *Cancer Res* 2001; 61:6112-9.

Adres/address:

\*prof. dr hab. n. farm. Mirosława Krauze-Baranowska  
Katedra i Zakład Farmakognozji  
z Ogrodem Roślin Leczniczych  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk  
tel./fax: +48 (58) 349-19-60  
e-mail: krauze@gumed.edu.pl

#### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 28.08.2018

zaakceptowano/accepted: 20.09.2018