

\*Elżbieta Hołderna-Kędzia

## Przeciwnowotworowe działanie składników propolisu. Cz. 2. Związki flawonoidowe

### Anticancerogenic activity of some components of propolis. Part 2. Flavonoid compounds

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, Poznań  
Dyrektor Instytutu: dr hab. inż. Małgorzata Zimmiewska, prof. IWNiRZ

---

#### SUMMARY

The paper presents a review of research on the anticancerogenic activity of flavonoid compounds and their prenylated derivatives occurring in the propolis. In addition to the numerous biological and pharmacological properties of flavonoids, they also have a cytotoxic effect. The presented studies of flavonoids isolated from propolis fractions of various origins were carried out *in vitro* and *in vivo* against various human and animal cancer cell lines, e.g. HT-1080 human fibrosarcoma cells, A549 lung adenocarcinoma and Hela cervix, murine L5-26 colon carcinoma and B16-BL6 melanoma, and others. The obtained cytotoxic activity of flavonoid compounds and their prenylated derivatives as  $IC_{50}$  values was in the range of 3.4-10.0  $\mu\text{g/ml}$ , while the  $ED_{50}$  values were in the range of 2.3-205.0  $\mu\text{g/ml}$ . Flavonoids have a multidirectional effect on cancer cells: antioxidant, antiproliferative, blocking the cell cycle, inhibiting angiogenesis, inducing apoptosis, and inactivating carcinogens and reducing the resistance of anti-cancer drugs.

**Keywords:** propolis, flavonoids, prenylated compounds, anticancerogenic activity, cytotoxic activity, cancer cell lines

---

#### STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przegląd badań dotyczących aktywności przeciwnowotworowej występujących w propolisie związków flawonoidowych i ich pochodnych prenylowanych. Obok licznych właściwości biologicznych i farmakologicznych flawonoidów, wykazują one również działanie cytotoksyczne. Przedstawione w pracy badania flawonoidów wyodrębnionych z frakcji propolisu różnego pochodzenia przeprowadzono w warunkach *in vitro* i *in vivo* wobec różnych linii komórek nowotworowych ludzkich i zwierzęcych, m.in. komórek ludzkiego włókniakomięsaka HT-1080, raka gruczołowego płuc A549, szyjki macicy Hela, mysiego raka okrężnicy L5-26 oraz czerniaka B16-BL6 i innych. Uzyskane wartości aktywności cytotoksycznej związków flawonoidowych oraz ich pochodnych prenylowanych mieściły się w zakresie  $IC_{50} = 3,4-10 \mu\text{g/ml}$  oraz w granicach  $ED_{50} = 2,3-205,0 \mu\text{g/ml}$ . Flawonoidy wykazują wielokierunkowe działanie na komórki nowotworowe: przeciwutleniające, antyproliferacyjne, blokujące cykl komórkowy, hamujące angiogenezę, indukujące apoptozę oraz inaktywują karcynogeny i zmniejszają oporność leków przeciwnowotworowych.

**Słowa kluczowe:** propolis, flawonoidy, pochodne prenylowane, działanie przeciwnowotworowe, działanie cytotoksyczne, linie komórek nowotworowych

---

#### Wstęp

W części I w oparciu o przegląd piśmiennictwa szczególnie omówiono działanie biologiczne występującego w propolisie estru fenyloetylowego kwasu kawowego (ang. *caffeic acid phenethyl ester* – CAPE), z naciskiem na uwzględnienie jego właściwości przeciwnowotworowych (1). Na podstawie badań *in vitro* i farmakologicznych wykazano jego aktywność cytotoksyczną, ochronną wobec karcynogenów, a także hamującą przrzerzuty komórek nowotworowych na różnych

liniach nowotworów zwierzęcych i ludzkich. Zwrócono także uwagę na synergistyczne działanie standardowo stosowanych leków przeciwnowotworowych wraz z CAPE w różnych układach doświadczalnych, z często bardzo wysoką aktywnością cytotoksyczną takich połączeń ( $IC_{50} = 0,04 \mu\text{mol/ml}$ ), co mogłoby być wykorzystane w praktyce medycznej. Z uwagi na zachęcające wyniki badań, liczne ośrodki naukowe nadal zajmują się poszukiwaniem innych składników propolisu lub grup związków o działaniu przeciwnowotworowym.

W pracy dokonano przeglądu badań w zakresie aktywności przeciwnowotworowej obecnych w propolisie związków flawonoidowych i ich pochodnych prenylowanych. Należy dodać, że zarówno kwasy fenolowe, jak i flawonoidy, występujące w etanolowym ekstrakcie z propolisu w stężeniu 25-30%, są głównymi aktywnymi składnikami propolisu o działaniu biologicznym i farmakologicznym, w tym immunostymulującym i przeciwnowotworowym. Analizowane na podstawie przeglądu piśmiennictwa związki flawonoidowe i ich pochodne prenylowane wykazują wielokierunkowe działanie na komórki nowotworowe. Obejmuje ono właściwości przeciwtleniające, antyproliferacyjne, blokujące cykl komórkowy, hamujące angiogenezę, indukujące apoptozę i różnicowanie komórek oraz inaktywujące karcynogeny i zmniejszające oporność leków przeciwnowotworowych. Co istotne, mogą być one aktywne na różnych etapach karcynogenezy: inicjacji, promocji i progresji (2), co daje nadzieję na ich praktyczne wykorzystanie.

### Związki flawonoidowe

Jednymi z pierwszych autorów badań nad aktywnością cytotoksyczną propolisu i wyodrębnionych z niego związków flawonoidowych byli Ellnain-Wojtaszek i wsp. (3). W oparciu o uzyskaną z ekstraktu etanolowego z propolisu pochodzenia krajowego frakcję eterową, wyizolowano i określono aktywność cytotoksyczną czterech związków flawonoidowych wobec komórek nowotworu ludzkiego nosogardzieli KB (tab. 1). Wartości aktywności cytotoksycznej chryzyny, tektochryzyny i pinostrobinu określone jako  $ED_{50}$ , mieściły

**Tab. 1.** Aktywność cytotoksyczna związków flawonoidowych wyizolowanych z frakcji eterowej propolisu polskiego (wg 3)

Nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna ( $ED_{50}$ , $\mu\text{g/ml}$ ) wobec komórek nowotworowych KB
Chryzyna	68
Tektochryzyna	205
Pinostrobin	165
Dimetoksynaryngenina	> 1000

**Tab. 2.** Aktywność cytotoksyczna związków flawonoidowych wyizolowanych z frakcji octanowej propolisu brazylijskiego (wg 4)

Nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna ( $ED_{50}$ , $\mu\text{g/ml}$ ) wobec komórek nowotworowych	
	HT-1080	L5-26
Betuletol	5,8	5,0
Kemferyd	2,9	6,0
Ermanina	2,3	7,6
3,5,7,-Trihydroksy-4'-metoksyflawonol	27,0	71,0

się w granicach 68-205  $\mu\text{g/ml}$ . Natomiast aktywność cytotoksyczna dimetylonaryngeniny była znacznie niższa ( $ED_{50} < 1000 \mu\text{g/ml}$ ).

Banskota i wsp. (4) z frakcji octanowej ekstraktu metanolowego propolisu brazylijskiego wyizolowali cztery związki flawonoidowe, których aktywność cytotoksyczną określono wobec komórek nowotworowych ludzkiego włókniakomięsa HT-1080 i mysiego raka okrężnicy L5-26 (tab. 2). Badania wykazały wysoką aktywność cytotoksyczną wobec powyższych hodowli komórkowych trzech związków flawonoidowych, tj. betuletolu, kemferydu i ermaniny ( $ED_{50}$  2,3-7,6  $\mu\text{g/ml}$ ). Słabsze działanie cytotoksyczne ( $ED_{50}$  27-71  $\mu\text{g/ml}$ ) wykazywała hydroksymetoksy pochodna flawanolu.

Ci sami autorzy (5) z ekstraktu metanolowego otrzymanego z propolisu holenderskiego wyodrębnili cztery związki flawonoidowe, które przebadano na aktywność cytotoksyczną wobec dwóch hodowli komórek nowotworów ludzkich: włókniakomięsa HT-1080 i gruczolakoraka płuc A549 oraz dwóch hodowli komórek nowotworowych mysich: raka okrężnicy L5-26 i czerniaka B16-BL6. Wyniki badań przedstawione w tabeli 3 wskazują, że chryzyna i 7-metyloeter-galanginy odznaczały się średnią aktywnością cytotoksyczną wobec komórek nowotworu ludzkiego HT-1080 i obu nowotworów mysich: L5-26 i B16-BL6 ( $EC_{50}$  13,4-30,3  $\mu\text{mol/ml}$ ). Związki te wobec komórek nowotworowych nowotworu ludzkiego A549, podobnie jak pinobanksyna i 5-metyloeter pinobanksyny wobec wszystkich badanych komórek nowotworowych ludzkich i mysich, charakteryzowały się słabym działaniem cytotoksycznym.

Badania Banskoty i wsp. (6) dotyczyły działania cytotoksycznego związków flawonoidowych wyizolowanych z ekstraktu metanolowego pochodzącego z propolisu chińskiego. W badaniach wykorzystano hodowle komórek nowotworowych ludzkich: włókniakomięsa HT-1080, raka gruczolowego płuc A549 i raka gruczolowego szyjki macicy HeLa, a także hodowle komórek nowotworowych mysich: raka okrężnicy L5-26 i czerniaka B16-BL6. Wyniki zebrane w tabeli 4

**Tab. 3.** Aktywność cytotoksyczna związków flawonoidowych wyizolowanych z ekstraktu metanolowego z propolisu holenderskiego (wg 5)

Nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna ( $EC_{50}$ , $\mu\text{mol/ml}$ ) wobec komórek nowotworowych			
	ludzkie		mysie	
	HT-1080	A-549	L5-26	B16-BL6
Chryzyna	17,3	> 200	13,4	20,5
7-Metyloeter-galanginy	26,3	> 200	30,3	20,8
Pinobanksyna	284	> 368	> 200	> 200
5-Metyloeter-pinobanksyny	> 200	> 200	> 200	187

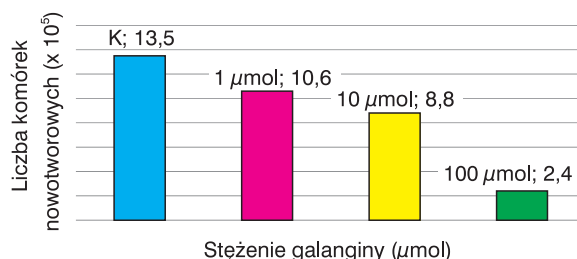
**Tab. 4.** Aktywność cytotoksyczna związków flawonoidowych wyizolowanych z ekstraktu metanolowego z propolisu chińskiego (wg 6)

Nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna ( $EC_{50}$ , $\mu\text{mol/ml}$ ) wobec komórek nowotworowych				
	ludzkie			mysie	
	HT-1080	A-549	Hela	L5-26	B16-BL6
Chryzyna	94,9	233	111	109	74,4
Galangina	35,7	93,6	79,0	19,2	26,8
Izalpinina	> 350	> 350	106	330	> 250
Apigenina	36,6	101	92,7	25,0	31,6
Tektochryzyna	358	> 370	> 370	273	226
Pinostrobin	156	> 370	202	128	111
Pinocebryna	92,4	229	108	75,6	68,0
3-O-[(S)-2-metylobutyrylo] pinobanksyna	143	160	116	78,9	185
6-Cynnamylochryzyna	> 270	> 270	> 270	> 270	> 270

wskazują, że badane związki flawonoidowe: chryzyna, galangina, apigenina, pinocebryna i 3-O-[(S)-2-metylobutyrylo]pinobanksyna odznaczały się średnią aktywnością cytotoksyczną ( $EC_{50}$  19,2-229  $\mu\text{mol/ml}$ ), a słabą aktywnością: izalpinina, tektochryzyna, pinostrobin i 6-cynnamylochryzyna ( $EC_{50}$  106-> 370  $\mu\text{mol/ml}$ ) w odniesieniu do badanych hodowli komórek nowotworowych.

Oršolič i wsp. (7) badali wpływ kwercetyny z ekstraktu wodnego z propolisu chorwackiego na zdolność przerzutów wszczepialnego mysiego nowotworu sutka do płuc. Mysiom z wszczepionym nowotworem podawano sondą do żołądka 1,200 mg kwercetyny dziennie. Liczba guzków nowotworowych w płucach badanych zwierząt po 7 dniach terapii obniżyła się o 18,1%, a po 14 dniach o 58,4% w porównaniu z myszami stanowiącymi próbę kontrolną.

Wpływ galanginy występującej w ekstraktach propolisowych na przeżywalność komórek nowotworu białaczki ludzkiej HL-60 w warunkach *in vitro* badali Bestwick i Milne (8). Po 48 godz. kontaktu z galanginą (ryc. 1) wyraźnie obniżyła się liczba komórek nowotworowych; przy stężeniu galanginy 1  $\mu\text{mol}$  obniżenie to wynosiło 21,5%, przy stężeniu 10  $\mu\text{mol}$  – 34,8%, a przy stężeniu 100  $\mu\text{mol}$  – 82,2% w porównaniu z kontrolą.

**Ryc. 1.** Wpływ galanginy na przeżywalność komórek nowotworu białaczki ludzkiej HL-60 przez okres 48 godz. w warunkach *in vitro* (wg 8); K – kontrola

Z badań Szliszki i wsp. (9) wynika, że związki flawonoidowe występujące w propolisie polskim odznaczają się umiarkowaną aktywnością cytostaticzną (tab. 5). Chryzyna, apigenina, akacetyna, galangina, kemferol, kemferyd i kwercetyna w stężeniu 50  $\mu\text{mol}$  obniżały liczbę komórek ludzkiego nowotworu szyjki macicy Hela w zakresie 9,2-16,0%. W obecności 0,1  $\mu\text{g/ml}$  czynnika TRAIL (indukującego apoptozę) aktywność cytotoksyczna tych związków wzrastała. W przypadku kwercetyny wzrost ten był 1,4-krotnie wyższy, a akacetyny prawie 4-krotnie wyższy w porównaniu z samodzielnie działającym związkiem.

**Tab. 5.** Aktywność cytotoksyczna związków flawonoidowych występujących w ekstrakcie etanolowym z propolisu polskiego (wg 9)

Nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna (%)*	
	flawonoid (50 $\mu$ mol)	flawonoid (50 $\mu$ mol) + TRAIL (0,1 $\mu$ g/ml)
Chryzyna	11,7	38,3
Apigenina	15,7	58,8
Akacetyna	10,5	41,9
Galangina	12,1	45,0
Kemferol	9,2	25,5
Kemferyd	16,0	33,7
Kwercetyna	15,4	22,0

\*Obniżenie liczby komórek ludzkiego nowotworu szyjki macicy HeLa w procentach

Li i wsp. (10) z ekstraktu metanolowego propolisu meksykańskiego wyizolowali związek flawonoidowy (7''R)-8[1-(4'-hydroksy-3'-metoksyfenylo)prop-2-en-1-yl] galanginy, który odznaczał się wysoką aktywnością cytotoksyczną ( $PC_{50}$  4,6  $\mu$ mol) wobec komórek ludzkiego nowotworu trzustki PANC-1.

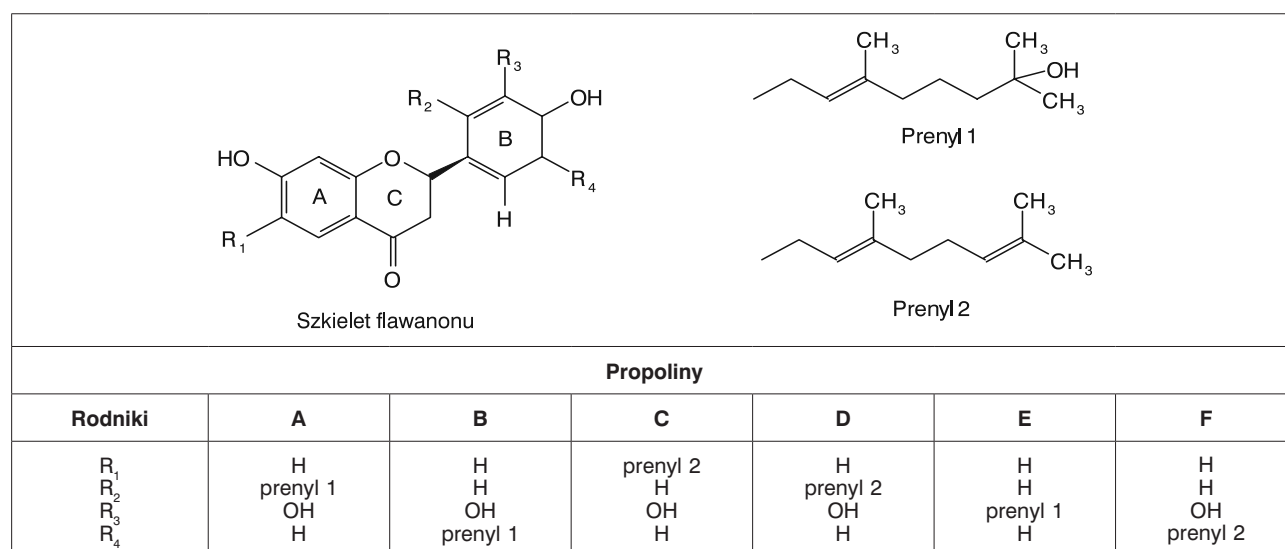
Ten sam zespół badaczy (11) z ekstraktu metanolowego z propolisu meksykańskiego wyizolował inny związek flawonoidowy (2R,3S)-8-(4-fenyloprop-2-en-1-on)-4',7-dihydroksy-3',5-dimetoksyflawan-3-ol, wykazujący wysoką aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych ludzkiego włókniakomięsa HT-1080 i ludzkiego raka gruczołowego płuc A549 ( $IC_{50}$  odpowiednio 3,9 i 6,2  $\mu$ mol). Były to wartości niższe niż w przypadku stosowanego w warunkach klinicznych leku przeciwnowotworowego – 5-fluorouracylu ( $IC_{50}$  wobec wymienionych komórek nowotworowych wynosiło odpowiednio 5,4 i 7,5  $\mu$ mol).

### Flawonoidy prenylowane

Chen i wsp. (12-14) z ekstraktu etanolowego z propolisu tajwańskiego wyizolowali 6 prenylowanych flawanonów, które nazwano propolinami A-F. Na rycinie 2 przedstawiono budowę chemiczną wyizolowanych związków. Do podstawowego szkieletu flawanonu podłączone są w różnych pozycjach rodniki prenylowe, które są uwodnionymi (prenyl 1) i odwodnionymi (prenyl 2) łańcuchami geranyłowymi.

Dalsze badania (12) wykazały, że propolin A i propolin B charakteryzowały się wysoką aktywnością cytotoksyczną wobec komórek nowotworów ludzkich: czerniaka, glejaka C6 i białaczki HL-60. Aktywność cytotoksyczna tych związków wyrażona jako  $IC_{50}$  wynosiła od 3,5 do 7,5  $\mu$ g/ml (tab. 6).

Aktywność cytotoksyczną propolinu C przebadano wobec 5 linii komórkowych nowotworów ludzkich i jednej linii komórkowej nowotworu mysiego (13). Związek ten okazał się wysoce aktywny wobec

**Ryc. 2.** Budowa chemiczna flawanonów prenylowanych o nazwie propoliny A-F (wg 12-14)

**Tab. 6.** Aktywność cytotoksyczna flawonoidów prenylowanych (propolinu A i B) występujących w ekstrakcie etanolemym z propolisu tajwańskiego (wg 12)

Nazwa związku	Aktywność cytotoksyczna (IC <sub>50</sub> , µg/ml)		
	czerniak	glejak C6	białaczką HL-60
Propolin A	6,0	3,5	7,5
Propolin B	7,5	4,0	7,5

czerniaka A2058, raka sutka MCF-7, raka wątroby Hep3B (nowotwory ludzkie) i czerniaka B16F10 (nowotwór myszy). Po 24 godz. działania propolinu C w stężeniu 16,4 µmol obniżenie liczby żywych komórek tych linii nowotworowych wyniosło 94-99%. Związek ten wykazywał słabsze działanie na raka wątroby HepG2 i raka okrężnicy HT-29 (nowotwory ludzkie). Obniżenie liczby żywych komórek wymienionych nowotworów wynosiło odpowiednio 15 i 47% (tab. 7).

Badania w kierunku wyjaśnienia mechanizmu działania cytotoksycznego propolinu C wskazują na jego wpływ na apoptozę (zaprogramowana śmierć komórek nowotworowych), o czym świadczył wzrost aktywności kaspazy 3 (enzym uczestniczący w apoptozie) w komórkach czerniaka ludzkiego (ryc. 3). Propolin C w stężeniu

16,4 µmol powodował w ciągu 6 godz. prawie 4-krotny wzrost tego enzymu w porównaniu z kontrolą (13).

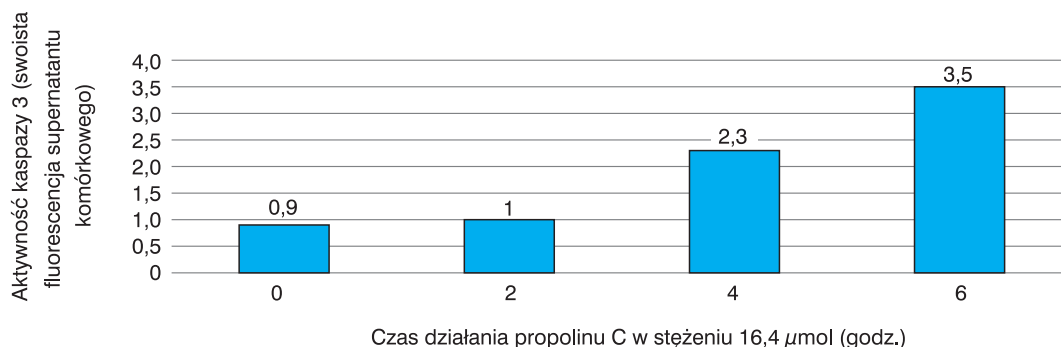
Z badań Chena i wsp. (14) wynika, że spośród wyizolowanych propolinów A-F najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec komórek czerniaka ludzkiego wykazywały propolin D i propolin C (IC<sub>50</sub> odpowiednio 3,4 i 3,6 µg/ml). Pozostałe propoliny (A, B, E i F) odznaczały się nieco słabszą aktywnością cytotoksyczną (IC<sub>50</sub> w granicach 5,0-10,0 µg/ml) (tab. 8).

Kolejny flawonoid prenylowany (propolin G), wyizolowany z ekstraktu etanolemego otrzymanego z propolisu tajwańskiego, charakteryzował się aktywnością cytotoksyczną wobec komórek nowotworów ludzkich mózgu: glejaka i glejaka wielopostaciowego, powodując ich apoptozę (15).

**Tab. 7.** Aktywność cytostatyczna propolinu C wobec ludzkich i mysich komórek nowotworowych (wg 13)

Linie komórek nowotworowych	Żywe komórki w porównaniu do kontroli*	
	liczba	stopień obniżenia (%)
Nowotwory ludzkie		
Czerniak A2058	4	96
Rak sutka MCF-7	1	99
Rak wątroby HepG2	85	15
Rak wątroby Hep3B	6	94
Rak okrężnicy HT-29	53	47
Nowotwory mysie		
Czerniak B16F10	2	98

\*Komórki inkubowano w obecności 16,4 µmol propolinu C przez okres 24 godz.

**Ryc. 3.** Wpływ propolinu C na aktywność kaspazy 3 w komórkach czerniaka ludzkiego (wg 13)



**Tab. 8.** Aktywność cytostatyczna propolinów A-F wobec komórek czerniaka (wg 14)

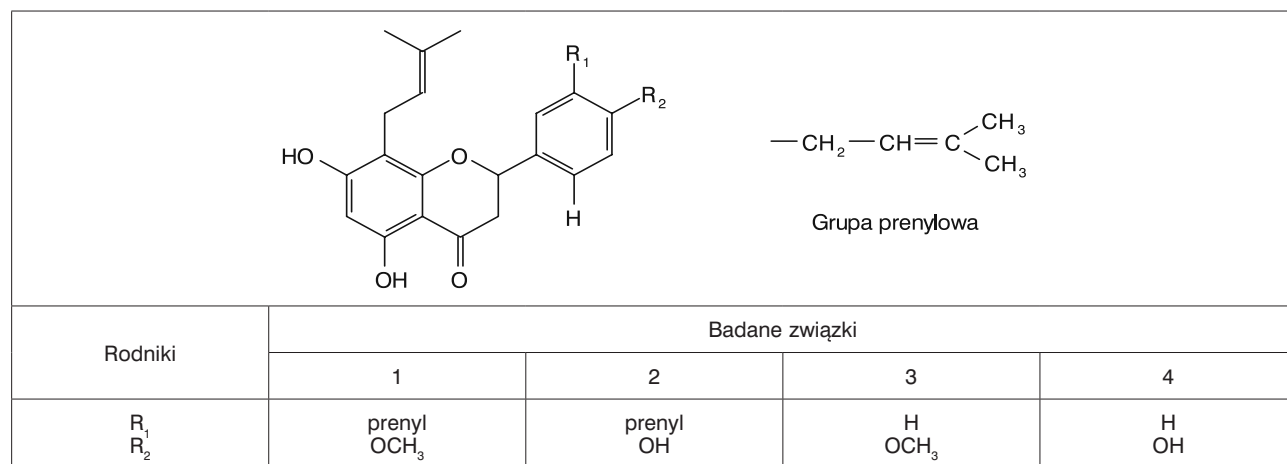
Badane związki	Aktywność cytotoksyczna (IC <sub>50</sub> , μg/ml)
Propolin A	6,0
Propolin B	7,5
Propolin C	3,6
Propolin D	3,4
Propolin E	5,0
Propolin F	10,0

Li i wsp. (16) z ekstraktu metanolowego propolisu birmańskiego wyizolowali flawanony prenylowane (1-4) (ryc. 4). Ich aktywność cytotoksyczna w odniesieniu do komórek nowotworowych mysich i ludzkich (tab. 9) kształtowała się na średnim i niskim poziomie (IC<sub>50</sub> 14,0- > 100 μmol). Najsilniejsze działanie wykazywał związek 1, którego IC<sub>50</sub> wobec wszystkich badanych nowotworów wynosiło od 14,0 do 26,4 μmol. Aktywność cytotoksyczna flawanonów prenylowanych (1-4) była zdecydowanie niższa w porównaniu z propolinami A-F.

## Podsumowanie

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że związki flawonoidowe, wyizolowane z propolisu, w badaniach zarówno z użyciem hodowli komórkowych (*in vitro*), jak też na zwierzętach doświadczalnych (*in vivo*), wobec wybranych linii komórek nowotworów zwierzęcych i ludzkich, charakteryzują się różną siłą działania cytotoksycznego (IC<sub>50</sub> 2,3-205 μg/ml). Jednym z mechanizmów działania cytotoksycznego prenylowanych flawonoidów jest indukowanie apoptozy. Ponadto flawonoidy działają wielokierunkowo: przeciwutleniająco, inaktywują karcynogeny, antyproliferacyjnie, blokują cykl komórkowy, hamują angiogenezę oraz obniżają oporność leków stosowanych w terapii przeciwnowotworowej.

Na podstawie przeglądu danych piśmiennictwa dotyczących przeciwnowotworowego działania flawonoidów można stwierdzić, że związki te, których bogatym źródłem jest propolis, mogą wzbogacić arsenał potencjalnych leków do stosowania w praktyce medycznej, zarówno w profilaktyce, jak i wspomaganiu terapii chorób nowotworowych.

**Ryc. 4.** Budowa chemiczna flawanonów prenylowanych występujących w ekstrakcie metanolowym otrzymanym z propolisu birmańskiego (wg 16)**Tab. 9.** Aktywność cytostatyczna flawanonów prenylowanych wobec mysich i ludzkich komórek nowotworowych (wg 16)

Badane związki	Nowotwory mysie			Nowotwory ludzkie		
	26-L5	B16-BL6	LLC	A549	Hela	HT-1080
1	14,0*	24,3	23,1	23,6	14,4	26,4
2	40,2	44,1	63,8	96,3	66,4	76,2
3	78,8	70,6	94,6	98,5	90,1	89,1
4	85,7	77,0	> 100	> 100	> 100	> 100
5-Fluorouracyl	0,44	4,88	1,97	11,7	0,79	4,62

\*IC<sub>50</sub> (μmol)

**Piśmiennictwo**

1. Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Przeciwnowotworowe działanie składników propolisu. Cz. I. Ester fenyletylowy kwasu kawowego CAPE. *Post Fitoter* 2020; 21(3):177-84.
2. Majewska-Wierzbicka M, Czczot H. Anticancer activity of flavonoids. *Pol Merkur Lek* 2012; 33(198):364-9.
3. Ellnain-Wojtaszek M, Hładoń B, Bylka W i wsp. Wyodrębnianie i badanie aktywności cytostatycznej składników frakcji eterowej propolisu DEEP. *Herba Pol* 1982; 28:51-9.
4. Banskota AH, Tezuka Y, Prasain JK i wsp. Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activities. *J Nat Prod* 1998; 61:896-900.
5. Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY i wsp. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *J Ethnopharmacol* 2002; 80:67-73.
6. Usia T, Banskota AH, Tezuka Y i wsp. Constituents of Chinese propolis and their antiproliferative activities. *J Nat Prod* 2002; 65:673-6.
7. Oršolič N, Knežević AH, Šver L i wsp. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 2004; 94:307-15.
8. Bestwick CS, Milne L. Influence of galangin on HL-60 cell proliferation and survival. *Cancer Lett* 2006; 243:80-9.
9. Szliszka E, Czuba ZP, Domino M i wsp. Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis – inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules* 2009; 14:738-54.
10. Li F, Awale S, Tezuka Y i wsp. Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *J Nat Prod* 2010; 73:623-7.
11. Li F, Awale S, Tezuka Y i wsp. Cytotoxicity of constituents from Mexican propolis against a panel of six different cancer cell lines. *Nat Prod Commun* 2010; 5:1601-6.
12. Chen C-N, Wu C-L, Shy H-S i wsp. Cytotoxic prenylflavonones from Taiwanese propolis. *J Nat Prod* 2003; 66:503-6.
13. Chen C-N, Wu C-L, Lin J-K. Propolin C from propolis induces apoptosis through activating caspases 3 and cytochrome C release in human melanoma cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67:53-66.
14. Chen C-N, Weng M-S, Wu C-L i wsp. Comparison of radical scavenging activity, cytotoxic effects and apoptosis induction in human melanoma cells by Taiwanese propolis from different sources. *Evidenced-based Compl Altern Med* 2004; 1:175-85.
15. Huang W-J, Huang C-H, Wu C-L i wsp. Propolin C, a prenylflavanone, isolated from Taiwanese propolis, induces caspase-dependent apoptosis in brain cancer cells. *J Agric Food Chem* 2007; 55:7366-76.
16. Li F, Awale S, Tezuka Y i wsp. Cytotoxic constituents of propolis from Myanmar and their structure-activity relationship. *Biol Pharm Bull* 2009; 32:2075-8.

**Konflikt interesów****Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 21.12.2020

zaakceptowano/accepted: 30.12.2020

Adres/address:

\*mgr. farm. Elżbieta Hołderna-Kędzia  
 Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich  
 ul. Wojska Polskiego 71B, 60-630 Poznań  
 tel.: +48 (61) 845-58-67  
 e-mail: elzbieta.kedzia@iwnirz.pl