

Piątek Małgorzata, Polaniak Renata, Kiciak Agata, Staśkiewicz Wiktoria, Grajek Mateusz. "Glucoside-3-cyanidin (Cy3G) and its importance in cancer therapy". *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(7):740-749. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.072>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.07.072>  
<https://zenodo.org/record/6901323>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 15.07.2022. Revised: 17.07.2022. Accepted: 25.07.2022.

## „Glukozyd -3- cyjanidyny (Cy3G) i jego znaczenie w terapii nowotworowej”

### "Glucoside-3-cyanidin (Cy3G) and its importance in cancer therapy"

**Małgorzata Piątek<sup>1\*</sup>, Renata Polaniak<sup>1</sup>, Agata Kiciak<sup>2</sup>,  
Wiktoria Staśkiewicz<sup>2</sup>, Mateusz Grajek<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Human Nutrition, Department of Dietetics, Faculty of Health Sciences in Bytom, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

<sup>2</sup> Department of Food Technology and Quality Evaluation, Department of Dietetics, Faculty of Health Sciences in Bytom, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

<sup>3</sup> Department of Public Health, Department of Public Health Policy, Faculty of Health Sciences in Bytom, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

Małgorzata Piątek [gosiaczekfp@gmail.com](mailto:gosiaczekfp@gmail.com) ORCID: 0000-0002-9587-8072

Renata Polaniak [rpolaniak@sum.edu.pl](mailto:rpolaniak@sum.edu.pl) ORCID: 0000- 0002-3371-1779

Agata Kiciak [akiciak@sum.edu.pl](mailto:akiciak@sum.edu.pl) ORCID:0000-0002-4531-2038

Wiktoria Staśkiewicz [wstaskiewicz@sum.edu.pl](mailto:wstaskiewicz@sum.edu.pl) ORCID: 0000-0003-2420-5935

Mateusz Grajek [mgrajek@sum.edu.pl](mailto:mgrajek@sum.edu.pl) ORCID:0000-0001-6588-8598

\*Correspondence:

[gosiaczekfp@gmail.com](mailto:gosiaczekfp@gmail.com)

## Streszczenie

Analizując strukturę zachorowań na nowotwory w Polsce, niezwykle ważne jest jak najwcześniejsze podejmowanie działań chemoprewencyjnych, które ukierunkowane są na zmniejszenie zachorowalności na najczęściej występujące nowotwory, koncentrując się na profilaktyce i stosowaniu naturalnych czynników bioaktywnych zawartych w żywności. Antocyjany stanowią dużą grupę składników zawartych w roślinach, które nie pełnią funkcji odżywczej, ale odgrywają znaczącą rolę w regulacji procesów metabolicznych w organizmie człowieka, przez co wykazują różnokierunkowe działanie prozdrowotne i prewencyjne w stosunku do wielu chorób, a zwłaszcza chorób nowotworowych. Duże nadzieje w

chemoprewencji związane są z aktywnością biologiczną najczęściej spotykanego przedstawiciela antocyjanów, czyli cyjanidyno-3-glukozydu (Cy3G). Większość badań dotyczących bioaktywności Cy3G pochodzi głównie z testów na liniach komórkowych *in vitro* i badań eksperymentalnych *in vivo* na gryzoniach. Badania aktywności biologicznej Cy3G obejmują najczęściej: proces pochłaniania wolnych rodników, działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, insulintropowe, przeciwdrobnoustrojowe, chemioterapeutyczne i epigenetyczne. W niniejszej publikacji podsumowano wyniki badań *in vitro* prowadzonych na różnych nowotworowych liniach komórkowych, które dowodzą aktywność antyproliferacyjną, przeciwzapalną oraz chemoprewencyjną Cy3G.

#### **Słowa kluczowe:**

Antocyjany; glukozyd-3-cyjanidyny; chemoprewencja; przeciwutleniacz

#### **Abstract**

When analyzing the structure of cancer incidence in Poland, it is extremely important to take chemopreventive actions as early as possible, which are aimed at reducing the incidence of the most common cancers, focusing on the prevention and use of natural bioactive factors contained in food. Anthocyanins are a large group of ingredients contained in plants that do not have a nutritional function, but play a significant role in the regulation of metabolic processes in the human body, which has a multidirectional pro-health and preventive effect in relation to many diseases, especially cancer. High hopes in chemoprevention are associated with the biological activity of the most common representative of anthocyanins, i.e. cyanidin-3-glucoside (Cy3G). Most of the studies on Cy3G bioactivity come mainly from *in vitro* cell line tests and *in vivo* experimental studies on rodents. Studies of the biological activity of Cy3G most often include: the process of free radical absorption, anti-inflammatory, anticoagulant, insulintropic, antimicrobial, chemotherapeutic and epigenetic effects. This publication summarizes the results of *in vitro* studies conducted on various cancer cell lines, which prove the antiproliferative, anti-inflammatory and chemopreventive activity of Cy3G.

**Key words:** Anthocyanins; glucoside-3-cyanidin; chemoprevention; antioxidant

#### **Wstęp**

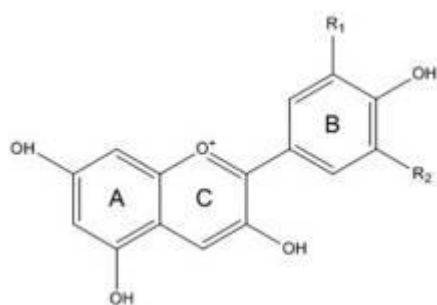
Badania ostatnich lat wykazały, że żywność pochodzenia roślinnego, zawiera szereg cennych substancji, które mogą wspomagać profilaktykę i terapię różnych schorzeń, w tym chorób nowotworowych. Przesłanką dla działań chemoprewencyjnych podejmowanych przez spożywanie bioaktywnych związków zawartych w pożywieniu jest fakt, że proces karcynogenezy, a zwłaszcza promocji nowotworu jest procesem długotrwałym. Daje to szansę na zastosowanie środków interwencyjnych, w tym na wprowadzenie do codziennej diety produktów bogatych w substancje czynne, które mogą ingerować w złożony mechanizm rozwoju nowotworów [1,2,3].

Nowotwór jelita grubego jest przykładem nowotworu, w odniesieniu do którego podjęte zostały badania nad skutecznością chemoprewencyjnego działania bioaktywnych składników żywności. Jest on jednym z czterech podstawowych nowotworów pod względem częstości występowania i śmiertelności zarówno u kobiet i mężczyzn w Stanach Zjednoczonych [4]. Analizując strukturę zachorowań w Polsce, można stwierdzić, że rak jelita grubego jest trzecim (po raku płuca i raku prostaty) co do częstości występowania nowotworem złośliwym, na który zapadają mężczyźni (12,6%) oraz drugim (po raku piersi), na który chorują kobiety (10,1%). Ponadto od kilku lat zachorowalność i umieralność na raka jelita grubego u obu płci charakteryzują się najwyższą dynamiką wzrostu [5].

Duże nadzieje w chemoprewencji wiązane są z aktywnością biologiczną antocyjanów, a zwłaszcza z ich najczęściej spotykanym przedstawicielem: cyjanidyną. Antocyjany są szeroko rozpowszechnionymi barwnikami występującymi w kwiatach, owocach i warzywach, gdzie odpowiadają za ich barwę, od czerwonej, purpurowej aż do niebieskiej i fioletowej [6,7,8]. Należą one do flawonoidów, czyli związków polifenolowych, szeroko rozpowszechnionych w świecie roślinnym, o udokumentowanych właściwościach przeciwutleniających oraz o działaniu przeciwnowotworowym [9.10.11].

### Budowa chemiczna

Antocyjany należą do dużej grupy związków zbiorczo określanymi jako flawonoidy, które stanowią podgrupę jeszcze większej grupy związków znanych jako polifenole [9,12]. Występują w postaci glikozydów odpowiednich aglikonów, zwanych antocyjanidynami [13]. Antocyjanidyny składają się z aromatycznego pierścienia A związanego z pierścieniem heterocyklicznym C, który zawiera tlen, który jest również związany wiązaniem węgiel-węgiel z trzecim aromatycznym pierścieniem B [8,14,15]. Spośród wszystkich około 17 zidentyfikowanych antocyjanidyn, tylko sześć z nich jest powszechnie występujących w przyrodzie: cyjanidyna (Cy), delfinydyna (Dp), malwidyna (Mv), pelargonidyna (Pg), peonidyna (Pn), petunidyna (Pt) [16] (Ryc.1).



| Anthocyanidin     | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>   |
|-------------------|------------------|------------------|
| Cyanidin (Cy)     | OH               | H                |
| Delphinidin (Dp)  | OH               | OH               |
| Malvidin (Mv)     | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> |
| Pelargonidin (Pg) | H                | H                |
| Peonidin (Pn)     | OCH <sub>3</sub> | H                |
| Petunidin (Pt)    | OH               | OCH <sub>3</sub> |

Ryc.1. Struktura antocyjanidyn [8].

Najczęściej występującymi cukrami związanymi z antocyjanidynami w postaci mono-,di-lub trisacharydów są: glukoza (Glu), galaktoza (Gal), arabinoza (Ara), rutynoza (Rut), ramnoza (Rham) oraz ksylloza (Xyl) [12]. Do najbardziej rozpowszechnionych pochodnych glikozydów występujących w naturze należą 3-monozydy, 3,5-i 3,7-diglukozydy, a najczęstszą antocyjaniną jest glukozyd-3-cyjanidyny (Cy3G) [14].

### Występowanie

Antocyjany są szeroko rozpowszechnione w owocach i warzywach, gdzie odpowiadają za ich barwę, od czerwonej do fioletowej. Bogatym ich źródłem są owoce jagodowe (m.in. borówka, aronia czarnoowocowa, czarna porzeczka, żurawina, jeżyny, maliny) i winogrona oraz niektóre warzywa, jak czerwona kapusta, marchew purpurowa [6]. Cyjanidyna, jako jeden z głównych przedstawicieli antocyjanów dominuje w owocach czarnej porzeczki, truskawki, winorośli, wiśni czy czarnego bzu [17].

Stosowanie tych związków w przemyśle spożywczym jako naturalnych barwników jest ograniczone ze względu na niestabilność struktury i podatność na degradację pod wpływem różnych czynników fizycznych i chemicznych. Światło, tlen, temperatura, enzymy i pH są jednymi z wielu czynników, które mogą wpływać na stabilność struktury antocyjanów, a w konsekwencji na ich kolor [18]. Jest to szczególnie ważne, ponieważ zarówno podczas obróbki wstępnej czy cieplnej antocyjanów, jak również ulegając ekspozycji na różne warunki pH w przewodzie żołądkowo-jelitowym, zmienia się biodostępność antocyjanów, a tym samym ich bioaktywność [8,19].

Pomimo faktu, że glukozyd-3-cyjanidyny jest szeroko rozpowszechniony w owocach (głównie w jagodowych i innych niebieskich i czerwonych owocach i warzywach), to niekoniecznie jego źródła występowania pokrywają się z występowaniem innych antocyjanidyn.

Niewiele jest badań żywieniowych zawierających szczegółowe informacje na temat całkowitego i specyficznego spożycia antocyjanów. Średnie spożycie antocyjanidyn u Europejczyków wynosi około 20 mg / dobę, przy czym cyjanidyna jest najczęściej występującym związkiem [20]. Natomiast badania dorosłych Polaków, uczestników badania HAPPIEE wykazały, że 56% dziennego spożycia antocyjanów pochodziło z czarnej porzeczki, fasoli i truskawki [21].

Należy pamiętać, że zwyczajowe przyjmowanie antocyjanów i Cy3G może się znacznie różnić w zależności od populacji, regionów i pór roku oraz wśród osób o różnym wykształceniu, statusie finansowym i braku odpowiedniej diety, co może nieść skutki zdrowotne [15,22]. Ponadto sam sposób praktyk uprawy owoców ma wpływ na syntezę cząsteczek bioaktywnych i ich aktywność oksydacyjną. D'Evoli i wsp. badali *in vitro* aktywność antyoksydacyjną i antyproliferacyjną tych samych próbek truskawek, ale pochodzących z różnych upraw w komórkach ludzkiego raka okrężnicy (Caco-2). W porównaniu do tradycyjnych truskawek, owoce biodynamiczne miały znacznie wyższą zawartość kwasu askorbinowego, glukozydu-3-pelargonidyny (Pg3G) oraz Cy3G. Aktywność przeciwutleniająca i antyproliferacyjna ekstraktu surowej truskawki biodynamicznej była znacznie wyższa od konwencjonalnej odmiany [23].

Ostatnie postępy w dziedzinie rolnictwa i technologii żywności doprowadziły do rozwoju międzynarodowego rynku owoców jagodowych po niższych kosztach. W związku z tym w bliskiej przyszłości spożycie antocyjanów, a zwłaszcza Cy3G będzie stale rosnąć [15].

### **Wchłanianie i biodostępność glukozydu-3-cyjanidyny**

Wyniki badań klinicznych *in vitro* oraz *in vivo* na modelach zwierzęcych wskazują, że Cy3G jako pochodna cyjanidyny jest wchłaniany, a następnie eliminowany z organizmu w bardzo krótkim czasie, jednak właściwa wydajność jego absorpcji jest stosunkowo niska [3,7]. W piśmiennictwie istnieje wiele danych dotyczących przeciwnowotworowego działania antyoksydantów, jednak większość badań opiera się na ich wysokich stężeniach. Porównując stężenie antocyjanów we krwi osiągnane po ich spożyciu z dawką antocyjanów, przy której stwierdzono efekt przeciwnowotworowy można mieć obawy o ich efektywne działanie w odniesieniu do nowotworów innych tkanek i narządów niż przewód pokarmowy. Eliminacja antocyjanów z krwiobiegu jest szybka, ich czas oddziaływania oraz przepuszczalność przez nabłonek jelita cienkiego niska, co sprawia, że znaczna ich część przechodzi do dalszych odcinków przewodu pokarmowego, czyli do jelita grubego [24,25].

Kuntz i wsp. [26] ocenili przyjmowanie antocyjanów z winogron / borówki w monowarstwach Caco-2. Udowodnili oni, że Cy3G ma wyższą skuteczność wchłaniania w porównaniu do glukozydu-3-delfinydyny (Dp3G), ale ta skuteczność była lepsza w kwaśnym, ale nie obojętnym pH.

Najnowsze prace wskazują, że wchłaniane są glikozydowe formy antocyjanów. Potwierdzenie tej hipotezy stanowią badania wykazujące obecność glikozydów różnych antocyjanów (Cy, Dp czy Pn) zarówno we krwi, jak i w moczu. Proces wchłaniania Cy3G odbywa się za pomocą swoistego przenośnika, najprawdopodobniej transportera glukozy zaleźnego od jonów sodu. (SGLT 1) oraz (GLUT2) [26].

Głównymi metabolitami cyjanidyny wykrytymi w moczu są związki glukuronidowane i metylowane. Enzymami odpowiedzialnymi za biotransformację antocyjanów są: dehydrogenaza UDP-glukozowa, transferaza UDP-glukozowa oraz katechol-O-metylotransferaza (COMT). Znajdują się one w jelicie cienkim, wątrobie [3,27].

### **Mechanizm działania Cy3G na poszczególne linie komórkowe**

Większość badań dotyczących bioaktywności Cy3G pochodzi z testów na komórkach *in vitro* i badań eksperymentalnych *in vivo* na gryzoniach. Modele komórkowe i badania *in vivo* na zwierzętach stanowią w wielu przypadkach zbieżne, ale i uzupełniające się dowody. Badania aktywności biologicznej Cy3G obejmują najczęściej: proces pochłaniania wolnych rodników, działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, insulinotropowe, przeciwdrobnoustrojowe, chemioterapeutyczne i epigenetyczne [15].

Badania *in vitro* prowadzone na różnych nowotworowych liniach komórkowych dowodzą, że antocyjany wykazują aktywność antyproliferacyjną. Wskazują na to m.in.:

- hamowanie podziałów komórek nowotworowych na różnych etapach cyklu komórkowego, poprzez oddziaływanie na białka regulatorowe albo przez blokowanie enzymów z grupy kinaz odpowiedzialnych za przejście komórek z fazy G1 (fazy poprzedzającej syntezę DNA) do S (faza syntezy DNA);

- indukowanie apoptozy, czyli programowanej śmierci komórek nowotworowych, np. poprzez zaburzenie potencjału błonowego mitochondriów, aktywację kaskady kaspaz i białek z rodziny Bcl-2, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki [3].

Sousa i wsp. badali właściwości 6 głównych antocyjanidyn, głównie pod względem zdolności tych związków do hamowania peroksydacji lipidów w układzie błon liposomalnych (poprzez monitorowanie zużycia tlenu) oraz zdolności przeciwrodnikowe i redukujące (za pomocą testu DPPH i FRAP). Wykazano, że Cy3G wykazał najwyższą aktywność przeciw wolnym rodnikom (w teście DPPH oraz FRAP)[28].

Obok potencjału antyproliferacyjnego, cyjanidyna wykazuje również efektywne działanie przeciwzapalne. Prescott i White [29] stwierdzili nadekspresję genu kodującego cyklooksygenazę-2 (COX-2) we wczesnych stadiach karcynogenezy jelita grubego. COX-2 jest enzymem indukowanym przez prozapalne cytokiny, promotory nowotworów, czynniki wzrostu i onkogeny. Syntetyzowane przez niego prostaglandyny odgrywają ważną rolę w patogenezie nowotworów ze względu na ich wpływ na proliferację komórek, działanie immunosupresyjne, które zmniejsza szanse na rozpoznanie i eliminację komórek nieprawidłowych, czy ograniczenie częstości występowania apoptozy. Sprzyja to podziałom komórek zmienionych oraz nabywaniu i utrwalaniu nowych mutacji. Ekspresję COX-2 hamują m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, wykazując działanie przeciwnowotworowe. Dlatego ważnym zagadnieniem dla chemoprewencji jest poszukiwanie naturalnych selektywnych inhibitorów COX-2. Badania nad przeciwnowotworową aktywnością antocyjanów wykazały, że może być ona związana także ze zdolnością hamowania transkrypcji mRNA i ekspresji białka COX-2, transkrypcyjnego czynnika jądrowego (NF- $\kappa$ B) i interleukin w różnych typach komórek hodowlanych, również w komórkach nabłonkowych okrężnicy [30,31].

### **Mechanizm działania Cy3G w wybranych nowotworach**

Coraz większe zainteresowanie badaczy skupia się na możliwości zastosowania cyjanidyny i jej głównej formy, czyli Cy3G w prewencji oraz leczeniu różnego typu nowotworów.

#### **Rak jelita grubego (linie komórkowe Caco 2 i HCT-116 i HT-29).**

Od lat dziewięćdziesiątych XX w. najczęściej stosowanymi liniami komórkowymi w badaniach nad chemoprewencją jelita grubego jest linia Caco 2 oraz HCT-116 i HT-29. Badania Mazewskiego i wsp. porównują efekt antyproliferacyjny bogatych w antocyjany 11 ekstraktów roślinnych (czerwonych i purpurowych winogron, słodkich purpurowych ziemniaków, marchewki purpurowej, czarnej i purpurowej fasoli, soczewicy, czarnych orzeszków ziemnych, sorgo, czarnego ryżu, i niebieskiej pszenicy) na komórki raka jelita grubego. Badania te wykonane na komórkach linii HCT-116 oraz HT-29 wykazały, że ekstrakty obniżały ekspresję białek antyapoptotycznych, np. inhibitora apoptozy związanego z chromosomem X (XIAP),

komórkowego inhibitora apoptozy (cIAP-2), surwiwiny oraz indukowały apoptozę i zatrzymywały komórki w fazie G1. Ponadto Cy3G wykazał jedno z najwyższych powinowactw wiązania ze wszystkimi kinazami, zwłaszcza, z kinazą białkową tyrozynową (ABL 1) i najsukuteczniej wspólnie z glukozydem delfinidyny hamował inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego (EGFR). Cy3G był najsilniejszą antocyjaniną w hamowaniu kinaz [32].

Natomiast Chen i wsp. wykonali badania cytotoksyczności i działań apoptotycznych polifenoli wyizolowanych z melasy buraków cukrowych. Cytotoksyczność i mechanizm molekularny zmierzono za pomocą testu metylo-tiazolilotetrazoliowego (MTT), cytometrii przepływowej, testu aktywności kaspazy-3 oraz testu Western blot.[33] Wyniki udowodniły, że Cy3G wykazywał swoją cytotoksyczność wobec komórek wątrobowych oraz raka sutka, a w szczególności przeciwko komórkom Caco-2. Zwiększał on stosunek cyklu komórkowego w fazie G0/G1 i zmniejszał ekspresję cykliny D1, która uważana jest za protoonkogen, a jej nadekspresja charakterystyczna jest dla komórek nowotworowych [34]. Badania przeprowadzone przez Anwara i wsp. ekstraktu bogatego w antocyjany na proliferację, apoptozę linii komórek Caco2 oceniono za pomocą testu błękitu trypanu oraz analizy metodą Western blot kaspazy 3 oraz p21Waf (inhibitora kinaz zależnego od cyklin). Wyniki badań wykazały, że ekstrakt antocyjanów znacznie zmniejszał proliferację komórek Caco 2, indukował apoptozę komórek poprzez aktywację kaspazy 3 i zwiększał ekspresję inhibitora kinaz zależnego od cyklin. Ponadto wyciąg antocyjanów był zdolny do wytwarzania, zależnie od dawki, reaktywnych form tlenu w komórkach Caco 2 [35].

Wyniki kolejnych badań na jeżynach pokazują, że aktywność przeciwutleniająca antocyjanów głównie przypisywana jest Cy3G i jest skuteczna w hamowaniu apoptozy indukowanej przez rodnik peroksyłowy w hodowanych komórkach Caco 2 [36].

Obok potencjału antyproliferacyjnego, Cy3G wykazuje również efektywne działanie przeciwzapalne. Ma to szczególne znaczenie w przypadku nowotworu jelita grubego ze względu na silne powiązania między stanami zapalnymi a procesem karcynogenezy w jelicie. Przewlekłe zaburzenia zapalne jelit charakteryzują się nadmiernym uwalnianiem mediatorów prozapalnych, nadmierną aktywacją kaskady NF-kB [3, 29].

Ferrari i wsp. w swoich badaniach wykorzystali model *in vitro* ostrego zapalenia jelita za pomocą linii komórek Caco-2 eksponowanych na czynnik martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ), który odgrywa kluczową rolę w stanach zapalnych jelit i wspiera korzystne działanie flawonoidów przeciwko przewlekłym chorobom zapalnym. Cy3G wykazywał działanie ochronne poprzez hamowanie sygnalizacji NF-kB w komórkach Caco-2. Te korzystne działania Cy3G wydają się być związane z jego zdolnością do aktywowania komórkowych reakcji obronnych, modulowanych przez Nrf2. Wyniki te mogą sugerować, że Cy3G może przyczynić się w sposób zapobiegawczy lub dodatkowy do leczenia przewlekłych chorób zapalnych [37].

### **Rak piersi (badania na liniach komórkowych MCF-7, MDA-MB-453, MDA-MB-231)**

Cho i wsp. w swoich badaniach pokazali, że Cy3G wyizolowany z morwy indukował apoptozę w komórkach raka piersi (MDA-MB-453) poprzez cięcie kaspazą-3 i fragmentację DNA (szlak Bcl-2 i Bax), a zatem ma potencjał jako środek przeciwnowotworowy. Wyniki badań udowodniły, że Cy3G hamuje proliferację i wzrost komórek nowotworowych w modelach *in vitro* i *in vivo*, co wskazuje na hamowanie progresji guza [38].

Najnowsze badania wskazują, że Cy3G może łagodzić angiogenezę wywołaną rakiem piersi poprzez hamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), kluczowej cytokiny dla angiogenezy i ekspresji nowotworu. [39].

Natomiast Xu i wsp. oceniali wpływ Cy3G na migrację i inwazję komórek raka sutka indukowaną etanolem. Cy3G osłabił wywołaną etanolem inwazję komórek raka sutka, które

wyrażały wysokie poziomy rodziny białek ErbB2 (BT474, MDA-MB231 i MCF7) w sposób zależny od stężenia. Zmniejszył on również adhezję komórek za pośrednictwem etanolu do macierzy pozakomórkowej (ECM), a także ilość zrostów ogniskowych i powstawanie wysięku. Hamował stymulowaną etanolem fosforylację ErbB2, jak również interakcje między tymi białkami. Podsumowując Cy3G blokuje indukowaną etanolem aktywację szlaku ErbB2, niezbędnego do migracji komórek nowotworowych i może mieć korzystny wpływ w zapobieganiu lub zmniejszaniu przerzutów raka piersi wywołanych etanolem [40].

Pace i wsp. w swoich badaniach określali wpływ produktów degradacji termicznej Cy3G z jagody kamczackiej na żywotność komórek HepG2 z komórek wątrobowych i komórek MDA-MB-231 raka sutka. Stabilność Cy3G badano przy trzech różnych wartościach pH (2,5, 4 i 7) oraz w podwyższonych temperaturach (70°C i 90°C) poprzez monitorowanie stężenia Cy3G i jego głównych produktów degradacji, tj. kwasu protokatechowego (PCA) i aldehydu fitoglucynianowego (PGA), z zastosowaniem spektrometrii masowej z chromatografią cieczową. Wyniki pokazały znaczną degradację Cy3G w podwyższonych temperaturach i przy obojętnym pH. Ponadto frakcja bogata w Cy3G wykazywała zależne od dawki działanie hamujące aktywność metaboliczną komórki, gdy komórki HepG2 były ekspozowane przez 48 godzin. Najciekawszy wniosek z badań polegał na tym, że udowodniono, że PGA, ale nie PCA wykazywał działanie cytotoksyczne zarówno na komórki MDA-MB-231, jak i HepG2, co może świadczyć o tym, że termiczne przetwarzanie jagód może wpływać na ich biologiczne właściwości z powodu degradacji Cy3G [41].

### **Rak żołądka (Kato III)**

W swoich badaniach Kim i wsp. wykazali, że Cy3G hamuje sekrecję zjadliwych białek toksyny A (VacA), jak i białka A związane z cytotoxyną (CagA), które prowadzą do uszkodzeń komórek nabłonka żołądka. VacA oraz CagA należą do dwóch kluczowych czynników wirulencji *Helicobacter pylori*. Udowodnili oni, że Cy3G hamuje sekrecję VacA w sposób zależny od dawki poprzez hamowanie syntezy podjednostki białka A w układzie sekrecyjnym (SecA). W celu sprawdzenia czy Cy3G hamuje szlak SecA i tym samym zmniejsza indukowaną przez *Helicobacter pylori* śmierć komórek, ludzkie komórki żołądkowe linii KATO III hodowano wspólnie z *Helicobacter pylori* i Cy3G. Stwierdzono, że traktowanie Cy3G spowodowało zmniejszenie aktywacji proapoptotycznych białek kaspaza-3/-8 w komórkach zakażonych *Helicobacter pylori*, prowadząc do zmniejszenia śmiertelności komórek. Może to sugerować, że spożywanie żywności zawierającej Cy3G może być korzystne w zmniejszaniu uszkodzeń komórek spowodowanych zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz raka żołądka [42].

### **Rak wątroby (HepG2)**

Wątrobowe zaburzenia metaboliczne są kluczowymi komponentami w rozwoju stłuszczenia wątroby. Aktywowana przez AMP kinaza białkowa (AMPK) odgrywa znaczącą rolę w kontrolowaniu wątrobowego metabolizmu lipidów poprzez modulowanie dalszego szlaku karboksylazy acetylo-CoA (ACC) i szlaku palmitoilotransferazy karnitynowej I (CPT-1) [43]. Badania Guo i wsp. wykazały, że Cy3G zwiększał aktywność AMPK w komórce, prowadząc do stymulacji ekspresji palmitoilotransferazy karnitynowej I (CPT-1) i znacznego zwiększenia utleniania kwasów tłuszczowych w komórkach HepG2. Wyniki te dostarczyły nowych danych, że aktywacja wątrobowego AMPK przez Cy3G zwiększa metabolizm lipidów poprzez aktywację szlaków kontrolujących utlenianie kwasów tłuszczowych. Dostarczyły nowego wglądu w terapeutyczny wpływ antocyjanów w zaburzeniach wątroby związanych z otyłością [43].

## PIŚMIENNICTWO

1. Baer-Dubowska W. *Chemoprewencja – profilaktyka i terapia wspomagana raków głowy i szyi*. Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi. 2003; 2:3-14.
2. De Flora S. *Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis*. Mutat Res. 1998; 402:151-8. doi: 10.1016/s0027-5107(97)00292-3.
3. Olejnik A., Tomczyk J., Kowalska K., Grajek W. *Antocyjany w chemoprewencji nowotworu jelita grubego*. Postępy Fitoterapii. 2009; 3:180-188.
4. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2018*, [www.cancer.org](http://www.cancer.org).
5. Deptała A., Wojtukiewicz M.Z. *Rak jelita grubego*. Termedia. 2018;1:1-20.
6. Makowska-Wąs J., Janeczko Z. *Biodostępność polifenoli roślinnych*. Postępy fitoterapii, 2004; 3:126-137.
7. Prior R.L., Wu X. *Anthocyanins. Structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities*. Free Radic. Res. 2006; 40:1014-1028. <https://doi.org/10.1080/10715760600758522>.
8. Senem Kamiloglu S., Capanoglu E., Grootaert Ch., and van Camp J. *Anthocyanin absorption and metabolism by human Intestinal Caco-2 Cells—a review*. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16: 21555-21574. <https://doi.org/10.3390/ijms160921555>
9. Czaplínska M., Czepas J., Gwozdzński K. *Budowa, właściwości przeciwutleniające i przeciwnowotworowe flawonoidów*. Post. Bioch. 2012; 58: 235- 240.
10. Björk C.; Wilhelm U., Mandrup S., Larsen B.D., Bordoni A., Hedén P., Rydén M., Arner P., Laurencikiene J. *Effects of selected bioactive food compounds on human white adipocyte function*. Nutr. Metab.(Lond.). 2016;13. doi 10.1186/s12986-016-0064-3.
11. Wu X. i wsp. *Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly woman after consumption of elderberry or blueberry*. J. Nutr. 2002; 132:1865. doi.org/10.1093/jn/132.7.1865.
12. Fang J. *Bioavailability of anthocyanins*. Drug Metab. Rev. 2014;46:508–520. doi: 10.3109/03602532.2014.978080.
13. Forbes-Hernández T.Y., Giampieri F., Gasparini M., Mazzoni L., Quiles J.L., Alvarez-Suarez J.M., Battino M. *The effects of bioactive compounds from plant foods on mitochondrial function: A focus on apoptotic mechanisms*. Food Chem. Toxicol. 2014; 68:154–182. doi:10.1016/j.fct.2014.03.017.
14. Castañeda-Ovando A., Pacheco-Hernández M.D.L., Páez-Hernández M.E., Rodríguez, J.A., Galán-Vidal C.A. *Chemical studies of anthocyanins: A review*. Food Chem. 2009; 113: 859–871 .doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.001.
15. Olivas-Aguirre F., Rodrigo-García J., Martínez-Ruiz N., Cárdenas-Robles A., Mendoza-Díaz S., Álvarez-Parrilla E., González-Aguilar G., de la Rosa L., Ramos-Jiménez A., Wall-Medrano A. *Cyanidin-3-O-glucoside: Physical-chemistry, foodomics and health effects*. Molecules. 2016; 21:1264. doi: 10.3390/molekuły21091264.
16. Cheynier V., Gómez C., Ageorges A. *Flavonoids. Anthocyanins*. In *Handbook of Analysis of Active Compounds in Functional Foods*. Nollet, L.M.C., Toldrá, F., Eds.; CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA., 2012; 379–403.
17. USDA database for the flavonoid content of selected foods – 2018 <http://www.nal.usda.gov/>.
18. Fernandes I., Faria A., Calhau C., de Freitas V., Mateus N. *Bioavailability of anthocyanins and derivatives*. J. Funct. Foods. 2014;7:54–66. doi.org/10.1016/j.jff.2013.05.010.



19. McGhie T.K., Walton M.C.. *The bioavailability and absorption of anthocyanins: Towards a better understanding*. Mol. Nutr. Food Res. 2007;51:702–713. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700092>.
20. Vogiatzoglou A., Mulligan A.A., Lentjes M.A., Luben R.N., Spencer J.P., Schroeter H., Khaw H., Kuhnle G.G. *Flavonoid intake in European adults (18 to 64 years)*. PLoS ONE. 2015;10: e0128132.[doi.org/10.1371/journal.pone.0128132](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128132).
21. Grosso G., Stephania U., Micek A., Stefler D., Bobak M., Paja A. *Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study*. Eur. J. Nutr. 2016; 56:1409-1420. doi: 10.1007/s00394-016-1187-z.
22. Peterson J.J., Dwyer J.T., Jacques P.F., McCullough M.L. *Improving the estimation of flavonoid intake for study of health outcomes*. Nutr. Rev. 2015; 73: 553–576. doi:10.1093/nutrit/nuv008.
23. D’Evoli L., Tarozzi A., Hrelia P., i wsp. *Influence of cultivation system on bioactive molecules synthesis in strawberries: spinoff on antioxidant and antiproliferative activity*. Journal of Food Science. 2010; 75: C94–C99. doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01435.x.
24. Cooke D, Steward WP, Gescher AJ i wsp. *Anthocyanins from fruits and vegetables – does bright colour signal cancer chemopreventive activity?*. Eur J Cancer. 2005; 41:1931-40. doi:10.1016/J.EJCA.2005.06.009.
25. Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L i wsp.: *In Vitro and in Vivo Antitumoral Effects of Combinations of Polyphenols, or Polyphenols and Anticancer Drugs: Perspectives on Cancer Treatment*. Int J Mol Sci. 2015;16:9236–9282. doi: 10.3390/ijms16059236.
26. Kuntz S., Rudloff S., Asseburg H., Borsch C., Fröhling B., Unger F., Dold S., Spengler B., Romp A., Kunz C. *Uptake and bioavailability of anthocyanins and phenolic acids from grape/blueberry juice and smoothie in vitro and in vivo*. Br. J. Nutr. 2015; 113: 1044–1055. doi:10.1017/S0007114515000161.
27. Grimes K.L., Stuart C.M., McCarthy J.J., Kaur B., Cantu E.J., Forester S.C. *Enhancing the Cancer Cell Growth Inhibitory Effects of Table Grape Anthocyanins*. J Food Sci. 2018; 83: 2369-2374. doi: 10.1111/1750-3841.14294.
28. Sousa A., Araujo P., Azevedo J., Cruz L., Fernandes I., Mateus N., de Freitas V. *Antioxidant and antiproliferative properties of 3-deoxyanthocyanidins*. Food Chemistry. 2016; 192:142-148. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.06.108.
29. Prescott S.M., White R.L.: *Self-promotion? Intimate connections between APC and prostaglandin H synthase-2*. Cell. 1996; 87:783-786. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81983-2.
30. Boivin D., Blanchette M., Barrette S., i wsp. *Inhibition of cancer cell proliferation and suppression of TNF-induced activation of NF-κB by edible berry juice*. Anticancer Res. 2007; 27:937-48.
31. Seeram N.P., Momin R.A., Borquin L.D., i wsp. *Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides from cherries and berries*. Phytomedicine. 2001; 8: 362-369. doi: 10.1078/0944-7113-00053.
32. Mazewski C., Liang K., Gonzalez de Mejia E. *Comparison of the effect of chemical composition of anthocyanin-rich plant extracts on colon cancer cell proliferation and their potential mechanism of action using in vitro, in silico, and biochemical assays*. Food Chemistry. 2018; 242: 378–388. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.09.086.
33. Chen M., Meng H., Zhao Y., Chen F., Yu S. *Antioxidant and in vitro anticancer activities of phenolics isolated from sugar beet molasses*. BMC Complement Altern Med. 2015; 15:313. doi 10.1186/s12906-015-0847-5.

34. Chen M., Zhao Z., Yu S. *Cytotoxicity and Apoptotic Effects of Polyphenols from Sugar Beet Molasses on Colon Carcinoma Cells in Vitro*. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(7): 993. doi:10.3390/ijms17070993.
35. Anwar S., Fratantonio D., Ferrari D., i wsp. *Berry anthocyanins reduce proliferation of human colorectal carcinoma cells by inducing caspase-3 activation and p21 upregulation*. *Mol Med*. 2016; 14:1397–1403. doi: 10.3892/mmr.2016.5397.
36. Elisia I., Kitts D.D. *Anthocyanins inhibit peroxy radical-induced apoptosis in Caco-2 cells*. *Mol Cell Biochem*. 2008; 312:139-45. doi:10.1007/s11010-008-9729-1.
37. Ferrari A., Speciale M., Cristani i wsp. *Cyanidin-3-O-glucoside inhibits NF- $\kappa$ B signalling in intestinal epithelial cells exposed to TNF- $\alpha$  and exerts protective effects via Nrf2 pathway activation*. *Toxicology Letters*. 2016; 264: 51–58. doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.10.014.
38. Cho E., Chung E.Y., Jang H.Y., Hong O.Y., Chae H.S., Jeong Y.J., Kim S.Y., Kim B.S., Yoo D.J., Kim J.S., Park K.H. *Anti-cancer effect of cyanidin-3-glucoside from mulberry via caspase-3 cleavage and DNA fragmentation in vitro and in vivo*. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17:1519–1525. doi:10.2174/1871520617666170327152026.
39. Ma X., Ning S. *Cyanidin-3-glucoside attenuates the angiogenesis of breast cancer via inhibiting STAT3/VEGF pathway*. *Phytother. Res*. 2018. doi: 10.1002/ptr.6201.
40. Xu M., Bower K.A., Wang S., Frank J.A., Chen G., Ding M., Luo J. *Cyanidin-3-glucoside inhibits ethanol-induced invasion of breast cancer cells overexpressing ErbB2*. *Mol. Cancer*. 2010; 9: 285. doi.org/10.1186/1476-4598-9-285.
41. Pace E., Jiang Y., Clemens A., Crossman T., Rupasinghe HPV. *Impact of thermal degradation of cyanidin-3-O-glucoside of haskap berry on cytotoxicity of hepatocellular carcinoma HepG2 and breast cancer MDA-MB-231 cells*. *Antioxidants*. 2018; 7:E24. doi: 10.3390/antiox7020024.
42. Kim S.H., Woo H., Park M., Rhee K.J., Moon C., Lee D., Seo W.D., Kim J.B. *Cyanidin 3-O-glucoside reduces Helicobacter pylori VacA-induced cell death of gastric KATO III cells through inhibition of the SecA pathway*. *Int. J. Med. Sci*. 2014; 11: 742–747. doi: 10.7150/ijms.7167
43. Guo H., Liu G., Zhong R., Wang Y., Wang D., Xia M. *Cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside regulates fatty acid metabolism via an AMP-activated protein kinase-dependent signaling pathway in human HepG2 cells*. *Lipids Health Dis*. 2012; 11. doi:10.1186/1476-511X-11-10.