Kemoprevencija tumora polifenolnim sastavnicama

Marošević, Đurđica

Undergraduate thesis / Završni rad

2009

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:357211

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

Rooseveltov trg 6

KEMOPREVENCIJA TUMORA POLIFENOLNIM SASTAVNICAMA

Chemoprevention of carcenogenesis by polyphenolic compounds

Student: Đurđica Marošević

Molekularna biologija, molecular biology

Mentor: prof.dr. Nada Oršolić

Zagreb, 2009.

Sadržaj

KEMOPREVENCIJA TUMORA POLIFENOLNIM SASTAVNICAMA 1
Chemoprevention of carcenogenesis by polyphenolic compounds 1
Sadržaj 2
Uvod 3
Kemijska svojstva 3
Biološka dostupnost 4
Flavonoli 5
Izoflavoni (genistein i daidzein) 5
Stilbeni 5
Katehini [(+)-katehin, (-)-epikatehin, (-)-epigalokehin, (-)-epikatehin galat, (-)-epigalocatehin galat] 6
Inhibicija rasta tumora i mehanizam djelovanja 7
Katehini 7
Stilbeni 9
Propolis i polifenolne sastavnice propolisa 12
Literatura 17
Sažetak 22
Summary 23

Uvod

Polifenoli predstavljaju najbrojniju skupinu biljnih sekundarnih metabolita. Biljkama služe kao zaštita od fotosintetskog stresa, reaktivnih kisikovih radikala, herbivora ili ozljeda. Važan su dio ljudske prehrane, ponajprije fenolna kiselina i flavonoidi, zato što čovjek dnevno unese i do 1 g polifenola, što je mnogo više nego svih drugih poznatih antioksidansa i fitokemikalija. Za usporedbu, to je 10 puta više od vitamina C ili 100 puta više od vitamina E koji čovjek dnevno unese u organizam (Manach i sur., 2004; Scalbert i sur. 2000). Najprije su u centru pažnje bili zbog svog „antinutricijskog učinka“, smanjenja apsorbcije i probave određene hrane, te zbog svoje mogućnosti vezanja proteina. Danas pobuđuju interes svojim protuupalnim, protuoksidativnim i protutumorskim osobitostima. U ovom radu pokazana su potencijalna preventivna protutumorska svojstva.

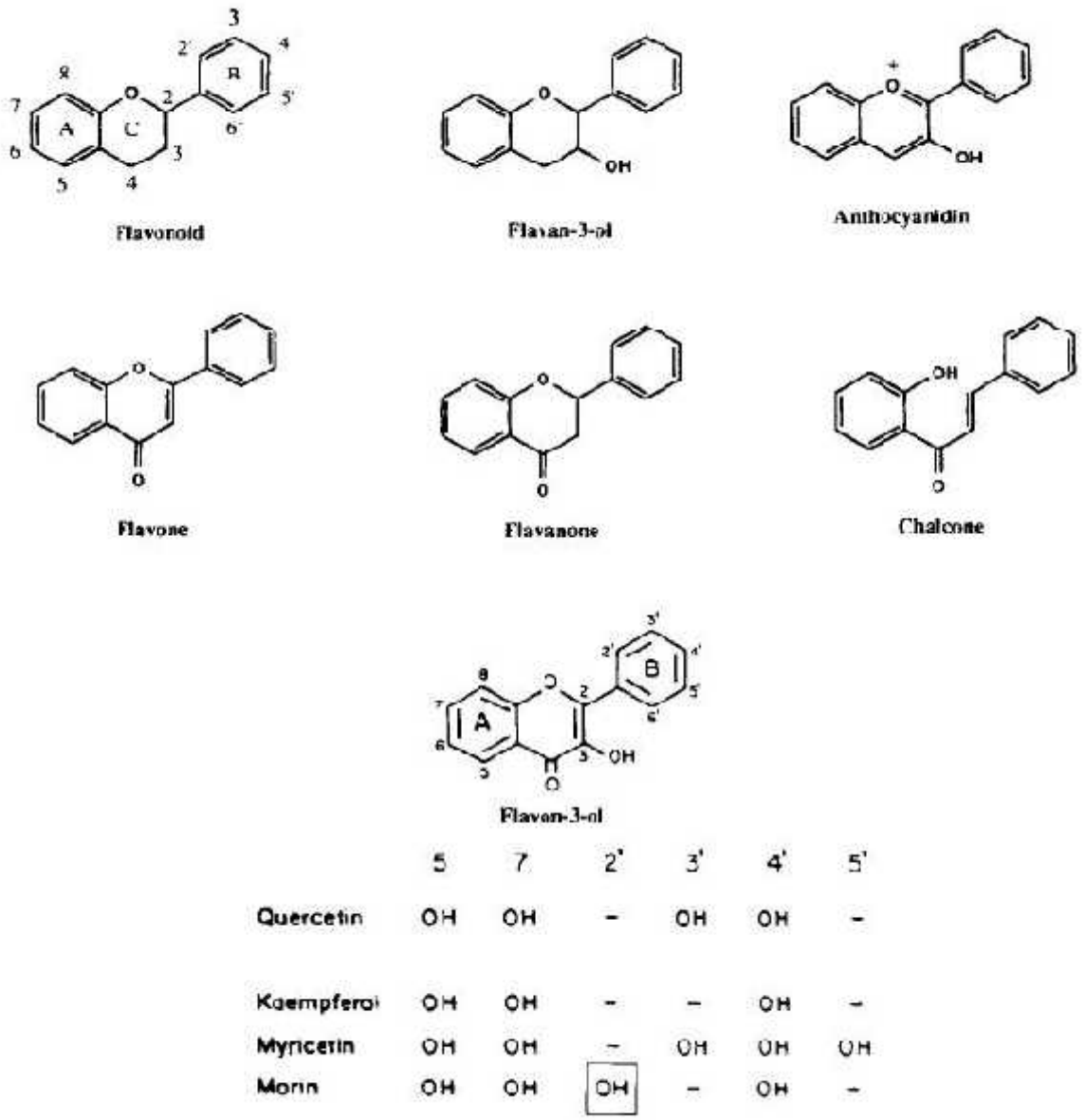
Kemijska svojstva

Prema kemijskoj strukturi polifenoli su fenilbenzo-pironi (fenilhormoni) s brojnim skupinama različitih struktura temeljenih na jezgri od 3 prstena. Najčešće se dijele na osnovu supstituenata na flavanole, antocijane, flavone, flavanone i halkone. Ova osnovna struktura obuhvaća 2 benzenska prstena (A i B) povezani heterocikličkim prstenom pirana ili pirona (C) u sredini. Podjela se temelji na prisutstvu ili odsutstvu dvostruke veze na poziciji 4 C prstena, ili dvostruke veze između 2 i 3 ugljikovog atoma C prstena i prisutnosti hidroksilne grupe na B prstenu. U flavonoidnoj strukturi, fenilna grupa je obično zamijenjena na poziciju 2.pironskog prstena. Kod izoflavonoida zamjena je na poziciji 3. Flavonoidi i tokoferoli (vitamin E) dijele zajedničku strukturu, kromanski prsten (Middleton i sur., 2000).

Tablica 1. Primjer podjele flavonoida (Middleton i sur., 2000)

Class	Flavonoids	Substituents					
		3	5	7	3'	4'	5'
Flavan-3-ols	(−)Catechin	OH	OH	OH	OH	OH	H
Anthocyanidins	Cyanidin	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Pelargonidin	OH	OH	OH	OH	H	H
Flavones	Apigenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Diosmin	H	OH	Oru	OH	Ome	H
	Luteolin	H	OH	OH	OH	OH	H
Flavanones	Naringenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Naringin	H	OH	Oru	H	OH	H
	Hesperetin	H	OH	OH	OH	Ome	H
	Hesperedin	H	OH	Oru	OH	Ome	H
Chalcones	Phloretin	OH (2)[a]	OH (4)	OH (6)	H	H	OH (6')
	Phloridzin	Ogl (2)	H (4)	OH (6)	H	H	OH (6')
Flavon-3-ols	Quercetin	OH	OH	OH	H	OH	H
	Kaempferol	OH	OH	OH	H	OH	H
	Myricetin	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	Fisetin	OH	H	OH	OH	OH	H
	Morin[b]	OH	OH	OH	H	OH	H

ru, rutinose.
[a] Number in parentheses denotes additional similar substituent at the position indicated by the number.
[b] Morin has one more OH group at position 2'.



	5	7	2'	3'	4'	5'
Quercetin	OH	OH	-	OH	OH	-
Kaempferol	OH	OH	-	-	OH	-
Myricetin	OH	OH	-	OH	OH	OH
Morin	OH	OH	OH	-	OH	-

Slika 1. Kemijske strukture najčešćih flavonoidnih podskupina (Middleton i sur., 2000)

Biološka dostupnost

Iako je napravljeno već na tisuće radova o učincima polifenola na biološke sustave *in vitro*, oni ne uzimaju u obzir dostupnost i metabolizam u organizmu *in vivo*, tako da učinci koji su tamo uočeni ne moraju nužno važiti i za *in vivo* istraživanja.

In vitro istraživanja su rađena s različitim koncentracijama polifenola od <0,1 µmol/L pa sve do >100 µmol/L, no u fiziološkim uvijetima je zamijećeno da ta koncentracija nikad ne

premašuje 10 μmol/L i zato se svi rezultati koji su dobiveni pri višim koncentracijama ne uzimaju u obzir. Iznimka je probavna šupljina, za koju se pretpostavlja, ali još nije dokazano da je u doticaju s višom koncentracijom polifenola.

Još jedan važan detalj je to što su u organizmu polifenoli konjugirani s različitim skupinama, te da nisu istog oblika koji imaju u hrani i koji se primjenjuje u *in vitro* istraživanjima.

Flavonoli

Kvercetin kao jedan od predstavnika flavonola prisutan u luku, jabukama, čaju, brokuli, crvenom vinu i biljci ginko biloba, iako pokazuje mnoštvo pozitivnih učinaka *in vitro*, dokazi o njegovom djelovanju *in vivo* u ljudima izostaju. Pretpostavlja se da je najveća prepreka njegovu djelovanju to što je u organizmu konjugiran sa sulfatima, metilom, ili šećerima, zato što u plazmi nikad nije pronađen u slobodnom obliku (Day i sur. 2001). Nema mnogo dokaza o aktivnosti konjugiranih oblika, ali se da zaključiti da su mnogo manje biološki aktivni u usporedbi sa aglikonima (Day i sur., 2000; Cano i sur., 2002)

Izoflavoni (genistein i daidzein)

Najviše učinaka pokazuju na biomarkerima kosti (povećanje gustoće, sadržaj minerala, smanjena ekskrecija piridinium križnih veza, povećana koncentracija za kosti specifičnih alkalnih fosfataza i osteokalcina u serumu itd.) Mnoge, ali ne sve promjene mogu biti rezultat vezanja za estrogeni receptor (Setchell i sur., 1999; 2002). U plazmi su pronađeni i u slobodnom obliku i konjugirani kao sulfati ili glukoronidi (Setchell i sur., 2001) i ali nije jasno da li je to rezultat aglikona ili su aktivni i konjugirani oblici, ili dolazi do dekonjugacije u tkivu. Postoje dokazi i da su neki od konjugata aktivni *in vitro* (Zhang i sur., 1999).

Stilbeni

Nisu česti u prirodi, biljke ih proizvode samo kao odgovor na infekciju ili ozlijedu. Najčešće istraživani je *trans*-resveratrol (3,5,4'-trihidroksstilben) koji je prisutan u grožđu, vinu i kikirikiju. Može postojati u *cis*- i *trans*- stereizomernom obliku, te je ishodišna molekula za obitelj polimera poznatu pod nazivom vinferini. Iz različitih *in vivo* istraživanja se može zaključiti da se apsorbira iz gastrointestinalnog sustava, no učinkovitost apsorpcije, raspodjela, metabolizam i ekskrecije nisu još dobro razjašnjeni. Pronađen je u visokim koncentracijama u crvenom vinu (2-40 μM), no uočeno je da ima kratak poluživot što rezultira niskom dostupnošću (Kopp i sur., 1998). Kao i kod ostalih polifenola ovo predstavlja najveći problem za njegovu upotrebu *in vivo* i u kliničke svrhe kao protutumorskog spoja.

Koncentracije potrebne za inhibiciju rasta stanica su između 5-10 μM (Gescher i sur., 2003), dok nedavna istraživanja na ljudima pokazuju koncentracije slobodnog resveratrola u plazmi oko 21 nM, nakon uzimanja 25 mg, ili 360 μg/kg (Goldberg i sur., 2003). No, pretpostavlja se da bi i glukoronirani i sulfatni konjugati mogli biti aktivni, budući da dolazi do njihove dekonjugacije na ciljnom mjestu (Walle i sur., 2004; Kuhnle i sur., 2000; Signorelli i sur., 2005).

Katehini [(+)-katehin, (-)-epikatehin, (-)-epigalokehin, (-)-epikatehin galat, (-)-epigalocatehin galat]

(+)-Katechini su prisutni u crnom grožđu, kajsijama, jagodama.

(-)-epikatehini su prisutni u jabukama, kupinama, malinama, trešnjama, crnom grožđu, kruškama, čokoladi, dok (-)-epigalokehin (EGC), (-)-epikatehin galat (ECG), (-)-epigalokatehin galat (EGCG), možemo naći isključivo u čajevima, posebno zelenom.

Za sve njih je dokazan širok spektar djelovanja *in vitro*, ali je teže provoditi istraživanja *in vivo*, zato što su široko rasprostranjeni i nikada ne dolaze sami u namirnici, dok je sa EGC, ECG i EGCG jednostavnije raditi. EGCG se u plazmi može otkriti i kao slobodan (Lee i sur., 2002), nekonjugirani oblik, dok su (+)-katehini (Holt i sur., 2002; Donovan i sur., 1999) i (-)-epikatehini prisutni isključivo kao konjugati (Holt i sur., 2002; Yang i sur., 1998; Bell i sur., 2000).

Velika većina istraživanja temelji se na intaktnim polifenolima nazočnim u hrani, koji nakon unosa u organizam i prije no što dospiju u stanice crijevnog lumena, prođu kroz crijevnu mikrofloru i tamo budu metabolizirani. Daidzein pod utjecajem crijevnih mikroorganizmima metabolizira se do ekvola i tek kao takav ulazi u krvotok; proces se događa u 30-40% ljudske populacije. Setchell i sur. (2002) u svom istraživanju su pokazali kako „ekvol proizvođači“ pokazuju bolje rezultate nekih biomarkera nakon uzimanja izoflavona (Setchell i sur., 2002). Otkriveno je i nekoliko metabolita u ljudi nakon konzumacije kokosovih procianidina (oligomerni katehini, kovalentno povezanih), ali nije istražena njihova biološka aktivnost (Rios i sur., 2003). Potrebna su još detaljnija, dugoročnija i iscrpnija istraživanja, kao i ona koja pokazuju ovisnost utjecaja i djelovanja o koncentraciji, te je potrebno raditi sa čistim, izoliranim komponentama, a ne s hranom, kako bi se isključila mogućnost međudjelovanja različitih sastojaka. Nužno je istraživati ulogu mikroflore u metabolizmu i biološkoj aktivnosti polifenola, kako bi se mogli izvesti zaključci o mogućoj kliničkoj primjeni.

Inhibicija rasta tumora i mehanizam djelovanja

Katehini

Kao što je već napomenuto polifenoli i njihova protutumorska aktivnost se intenzivno istražuju zadnjih desetljeća, no još uvijek nije napravljen dovoljan pomak i dobivena saznanja koja bi omogućila kliničku primjenu.

U *in vitro* istraživanjima većina komponenti pokazuje bolju ili lošiju protutumorsku aktivnost dok u *in vivo* istraživanjima bolje djeluju na inhibiciju tumora crijeva (Yang i sur., 2002), a nešto slabije na tumore unutarnjih organa poput pluća (Witschi i sur., 1998). Pripravci zelenog ili crnog čaja učinkovito inhibiraju tumore pluća prouzročene 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanonom (NNK) u A/J miševima. Brojnost tumora bila je smanjena, spontana pojavnost tumora, odnosno proliferacija i progresija iz adenoma u karcinom (Yang i sur., 1997, Landau i sur., 1998). Također je zamijećena inhibicija invazije i metastaziranja tumora u transplantiranih i spontano metastazirajućih modela prilikom oralnog uzimanja zelenog čaja ili pripravaka sa EGCG (Sazuka i sur., 1995, Liu i sur., 2001). Nedavnim istraživanjima je dokazano kako pripravci čaja djeluju na sve stadije tumora pluća, te da pojačavaju djelovanje protutumorskog lijeka doksorubicina(Yang i sur., 2002, 2005). Sličan učinak pokazuje i vitamin E i pirolidineditiokarbamat (PDTC), te predobrada propolisom (Chinery i sur. 1997, Han i sur., 2000). I za polyphenon E i caffein je dokazano da smanjuju pojavu i učestalost plućnih adenokarcinoma, dok nemaju utjecaja na normalne plućne stanice; indeks proliferacije ili stupanj apoptoze nije bio promijenjen u normalnih stanica. Pripravci čaja smanjuju fosforilaciju proteina c-Jun i Erk1/2 što je pokazatelj mogućeg mehanizma djelovanja polifenola (Yang i sur., 2007).

U nekim istraživanjima se pokazalo da životinje obrađene 1% čajem ili kafeinom imaju manju tjelesnu težinu za 14% i manje tjelesnih masti za 35% od kontrolnih grupa (Yang i sur., 1997, Landau i sur., 1998, Xu i sur. 1992). Nije još jasno da li postoji veza između smanjene težine i mehanizma prevencije tumora ili je to slučajnost.

Li i sur. (2002) su u svom istraživanju na hrčcima pokazali da 0,6% pripravak zelenog čaja smanjuje pojavnost tumora prouzročenu oralnom karcinogenezom sa 7,12-dimetilbenz[a]antracenom (DMBA) za 35% i veličinu tumora za 57%. Imunohistokemijskim metodama pokazan je smanjeni proliferacijski indeks a povećani indeks apoptoze (Li i sur., 2002).

Na modelu transgeničnog miša s adenokarcinomom prostate TRAMP (engl. transgenic adenocarcinoma mouse prostate) [transgeni model miša soja C57Bl/6 koji nosi ulomak -

426/+28 štakorskog probasin (PB) gena fuzioniran sa SV40 T antigenom (Tag)] pokazano je da unos 0,1% polifenola zelenog čaja, smanjuje pojavnost tumora za 65% i metastaza u odnosu na kontrolnu grupu za 25-95%. Biokemijske i histološke analize pokazale su značajan pad antigena proliferirajućih stanica, te deseterostruki porast apoptoze tumorskih stanica (Gupta i sur., 2001). I najnovije istraživanje sa TRAMP mišjim modelom napravljenim u svrhu otkrivanja najpogodnijeg stadija raka prostate za obradu polifenolima zelenog čaja, potvrdilo je logičnu pretpostavku kako kemopreventivni potencijal polifenola zelenog čaja opada sa stupnjem napredovanja bolesti (Adhami i sur., 2009). I čiste sastavnice izolirane iz čaja imaju neka kemopreventivna svojstva. Primjerice, EGCG inhibira razvoj tumora pluća u A/J miševa induciranih 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanonom (NNK) i cisplatinom (Xu i sur., 1992, Mimoto i sur., 2000), te kod $Apc^{Min/+}$ miševa smanjuje pojavu tumora crijeva čak za 51%, dok je polifenon E (PPE) djelotvoran u normalnoj prehrani samo 24,5%, a u AIN93G dijeti za čak 70,5% smanjuje učestalost tumora, dok ECG nije pokazivao nikakav učinak (Hao i sur., 2006).

Švicarski albino miševi obrađeni dietilnitrosoaminom (DEN) i polifenolima iz crnog ili zelenog čaja, pokazuju manju pojavu alveologenih tumora od kontrolne grupe koja nije primala pripravke polifenola. Mehanizm djelovanja temelji se na smanjenoj ekspresiji Akt signalnog puta, ciklooksigenaze 2, te inaktivaciji nuklearnog faktora kapa B (NFκB blokiranjem fosforilacije i razgradnje inhibitora NFκB (IκBα)) (Roy i sur., 2009).

U istraživanjima rađenim sa štakorima, rezultati nisu ovako jednoznačni. U nekim istraživanjima je pokazano inhibitorno djelovanje polifenola na razvoj tumora, dok u drugim nije. Razvoj tumora crijeva u štakora induciranih azoksimetanom (AOM) je bio smanjen, ako su životinjama davani pripravci zelenog čaja u tekućini za piće (Kim i sur., 1994), dok kod AOM obrađenih F344 štakora iscrpak zelenog čaja pokazuje samo marginalni učinak na formiranje žarišta aberatni kripti (engl. aberant crypti foci ACF) (Challla i sur., 1997). Wargovich i sur. (2000) su u jednom sličnom pokusu AOM obrađenim štakorima davali različite pripravke iz crnog ili zelenog čaja, pri čemu je pokazano da EGCG i polifenoli crnog čaja inhibiraju formiranje ACF-a dok zeleni čaj ima marginalni učinak, a iscrpci zelenog i crnog čaja ne pokazuju nikakav učinak (Wargowich i sur., 2000, Cardeni i sur., 2000). Jedno starije istraživanje s F344 štakorima obrađenim 2-amino-3-metilimidazo[4,5-*f*]kviinolinom donosi potpuno suprotne rezultate; 2% otopina iscrpka zelenog čaja primjenjena oralno, kao tekućina za piće, značajno inhibira ACF formiranje, dok 1% otopina iscrpka crnog čaja ne inhibira (Xu i sur., 1996). Nadalje istraživanja Hirosea i sur. (2001) ne dokazuju učinkovito djelovanje zelenog čaja u štakora s 1,2-dimethylhydrazine (DMH) induciranim tumorima

(Hirosea i sur., 2001, 2002). Slične rezultate je dobio i Weisburger, zato što ni iscrpak zelenog čaja, ni iscrpak crnog čaja, ni EGCG dodani u prehranu, ne pokazuju inhibitorni učinak na AOM inducirane tumore crijeva (Weisburger i sur., 1998). Istraživanje s NNK induciranim tumorima na F344 štakorima pokazuje kako inhibitorna aktivnost crnog čaja potiče od kafeina (Chung i sur., 2003), kao i u karcinogenezi kože (Huang i sur., 1997), gdje je pokazano da su oralno davani zeleni i crni čaj učinkovitiji u reduciranju učestalosti i brojnosti UVB induciranih tumora od dekafeiniranog čaja. Također su djelotvorni i kafein i EGCG ako su nanošeni direktno na kožu SKH-1 bezdlakih miševa. Oni su prije toga obrađivani 2 puta tjedno tijekom 20 tjedana UVB svjetlom. Učestalost kožnih tumora je smanjena za 44-70% ili 55-66%, te je u oba slučaja povećan apoptotički indeks za 56-92% (Lu i sur., 2002). Slično istraživanje provedeno s presatcima kože dobrovoljaca pokazuje da iscrpci zelenog i bijelog čaja naneseni na kožu zaštitno djeluju na imunost kože, te smanjuju štetan učinak UV zračenja, ali ne zbog direktne apsorpcije sunčevih zraka, zato što je za oba pripravka dokazano da imaju zaštitni čimbenik SPF 1 (Camouse i sur., 2009). Najnovija istraživanja na modelima štakora s rakom jetre induciranim dimetilaminoazobenzenom (DAB) potvrđuju protutumorsko djelovanje polifenola crnog čaja. Grupa štakora koja je pored bazalne prehrane i 0,06% DAB unutar 3 mjeseca primala 0,05% polifenola crnog čaja imala je značajno manje hepatoma, modulirajući aktivnost biljega invazije i angiogeneze kao i ekspresiju deacetilaze histona HDAC-1 (Scalbert i sur., 2009).

Stilbeni

Resveratrol je jedan od najzanimljivijih polifenola i brojni radovi temelje se na njegovu djelovanju i utjecaju na razvoj tumora i to modulirajući nekoliko signalnih puteva.

Usporedbom s nekoliko polifenola, katehini, kvercetin, galična kiselina prisutnih u crvenom vinu, u dvostadijskom CD-1 mišjem modelu raka kože koristeći DMBA kao inicijator a TPA (forbol 12-miristat 13-acetat) kao promotor, pokazalo se da je *trans*-resveratrol najučinkovitiji protutumorski polifenol prisutan u crvenom vinu (Soleas i sur., 2002).

U usporedbi sa sezamom i sezamovim uljem u drugom istraživanju u *in vivo* DMBA injiciranim i TPA promoviranom mišjem raku kože, se također pokazao resveratrol kao najaktivniji (Kapadia i sur., 2002).

Tako su Carbo i sur. pokazali na mužjacima Wister štakora, inokuliranim s brzo rastućim Yoshida AH-130 tumorima jetre, da resveratrol značajno smanjuje sadržaj tumorskih stanica i

to zaustavljanjem staničnog ciklusa u G2/M fazi i apoptozom (Carbo i sur., 1999). Slični rezultati su dobiveni i s ljudskim oralnim skvamoznim stanicama karcinoma (SCC-25), kod kojih je obrada resveratrolom inhibirala rast i DNA sintezu, te u stanicama akutne promijelocitne leukemije ljudi (HL-60) i to indukcijom apoptoze preko Bcl-2 puta (Surh i sur., 1999). Indukcija apoptoze, inhibicija rasta i modulacija specifičnih gena za prostatu je istraživana na DU-145, PC-3. i JCA-1, i CaP stanicama ljudi. Pokazano je da resveratrol negativno modulira rast stanica i potiče apoptozu (Hsieh i sur., 1999), te općenito da mnogi polifenoli prisutni u vinu inhibiraju proliferaciju ljudskih stanica tumora prostate i to tako što inhibiraju stvaranje NO (Kampa i sur., 2000). Pokazano je da u stanicama tumora prostate izaziva dva suprotna učinka, induciranje S faze i inhibiciju sinteze DNA (Kuwajerwala i sur., 2002); mehanizam inhibcije proliferacije tumorskih stanica još nije sasvim jasan, no pretpostavlja se da ima veze s njegovom sposobnošću inhibicije ribonukleotid reduktaze i ciklooksigenaze 2 (Fontecave i sur., 1998; Cuendet i sur., 2000). Također zamijećeno je da je ekspresija proteina specifičnog za prostatu (PSA) bila značajno smanjena obradom s resveratrolom putem AR neovisnog mehanizma (Hsieh i sur., 1999, 2000). cDNA mikrotestovi su pokazali različitu ekspresiju gena u stanicama tumora prostate kao odgovor na 48 satnu izloženost resveratrolu. Androgen senzitivne LNCaP stanice pokazuju ukupno 555 gena koji imaju različitu ekspresiju, ovisnu o resveratrolu (Narayanan i sur., 2002). Također pokazuje direktan antiproliferativni učinak na stanice tumora dojke, neovisno o njihovom statusu estrogenskih receptora (Mgbonyebi i sur., 1998; Gehm i sur., 1997), te inhibiciju rasta 4T1 stanica ovisno o dozi i vremenu djelovanja (Bove i sur., 2002). Još nije jasno dali je resveratrol agonist ili antagonist estrogena, najvjerojatnije inteferira sa estrogenskim receptorom kako bi inhibirao njegovu aktivaciju (Gehm i sur., 1997; Lee i sur., 2001; Lu i sur., 1999). No također je inhibirao i proliferaciju stanične linije ljudskog tumora dojke MDAMB-468 koja nema estrogen receptor, a i značajno povisio ekspresiju mRNA TGF-β2 inhibitora rasta, što navodi na zaključak da resveratrol inhibira proliferaciju mijenjajući putove autokrinih modulatora rasta (Basly i sur., 2000; Serrero i sur., 2001).

Modulirajući razinu H_2O_2, glutationa, te aktivnosti mijeloperoksidaze, oksidirane glutation reduktaze i superoksid dismutaze i smanjujući razinu ekspresije TGF-β1, predobrada resveratrolom smanjuje štetan učinak TPA obrade, te inhibira de novo sintezu inducibilne nitrooksid sintaze u mišjim makrofagima (Jang i sur., 1999).

She i sur. su radili na staničnoj liniji mišje epiderme JB6 i pokazali da resveratrol aktivira ERK, c-Jun NH_2 terminalnu kinazu (JNK) i p38 kinazu te time inducira fosforilaciju serina 15 u p53 (She i sur., 2001). Kao i iscrpci zelenog i bijelog čaja, i površinska primjena

resveratrola dokazano inhibira UVB posredovanu indukciju COX i ornitin decarboksilaznu (ODC) enzimsku aktivnost, što je jedan od biljega za dokazivanje tumora kože (Afaq i sur., 2003). Istraživanja na staničnim kulturama CaCo-2 ljudskih stanica tumora crijeva pokazuju također sniženu aktivnost ODC (Schneider i sur., 2000). Obrada ljudskih keratinocita resveratrolom inhibira UVB posredovanu fosforilaciju i degradaciju IκB, aktivaciju IKK, što navodi na zaključak da NFκB ima važnu ulogu u kemporevenciji razvoja raka kože (Adhami i sur., 2003).

Što se tiče tumora jetre, pokazano je na staničnoj liniji H22 da u ovisnosti o dozi i vremenu primjene resveratrol inhibira rast hepatom inducirajući apoptozu (Sun i sur., 2002), djelujući čak i pri nižim koncentracijama na hepatom štakora Fao i ljduske hepatoblastoma HepG2 stanične linije (Delmas i sur., 2000). Pretpostavlja se da resveratrol utječući na transkripciju CYP1A1 (citokrom P450) preko AHR (aril hidrokarbonskog receptora) djeluje kemopreventivno (Ciolino i Yeh i sur., 2001). Vatikanol C, tetramer resveratrola također inducira apoptozu u tri različite stanične linije ljudskih tumorskih stanica crijeva (Ito i sur., 2002). Inhibiciju stanične proliferacije, akumulaciju stanica u S fazi, te smanjenje ciklina D1, B1 i cdk4 može izazvati i analog resveratrola piceatanol na Caco-2 staničnoj liniji (Wolter i sur., 2001, 2002).

U istraživanjima na F344 štakorima sa AOM induciranim tumorima crijeva, je pokazano da resveratrol inhibira značajno broj ACF formiranja i njihovu veličinu (Tessitore i sur., 2000). U Min miševa koji imaju genetičku predispoziciju razvoja intestinalnih tumora, ako im se u vodi za piće ponudi resveratrol, čak za 70% smanji se pojavnost tumora (Schneider i sur., 2001).

Hecht i sur. su u istraživanju sa A/J miševima induciranim BaP (benzo[a]piren) i NNK tumorima pluća provjeravali utjecaj butiliranog hidroksianizola (BHA), mioinozitola, kurkumina, eskuletina, resveratrola i likopenom obogaćenog olerecina rajčice (LTO). Pokazali su da je BHA najbolji inhibitor razvoja tumora, dok je resveratrol neučinkovit (Hecht i sur., 1999). Nešto novija istraživanja sa Lewis miševima nositeljima tumor pluća (LLC) pokazuju inhibiciju metastaziranja oralnim uzimanjem resveratrol 3-O-glukozida i 2,3,4',5-tetrahidroksistilbene-2-O-glukozida, i inhibiciju angiogeneze ljudskih endotelnih stanica umbilikalne vene (HUVECs), bez promjene broja CD8+ i NK1.1+T stanica, što navodi na zaključak da se ne radi o aktivaciji prirodno ubilačkih stanica ili citotoksičnih T limfocita, nego o inhibiciji DNA sinteze u LLC stanicama i angiogeneze HUVECsa (Kimura i Okuda i sur., 2000, 2001). Nekolicina istraživanja su potvrdila i antiproliferativna i kemopreventivna svojstva resveratrola na leukemije. Pored reduciranja vijabilnosti i smanjene

DNA sinteze u staničnoj kulturi ljudskih promijelocitnih stanica leukemije HL-60 (Surh i sur., 1999), zabilježeno je i opadanje ekspresije antiapoptotičnog Bcl-2, te utjecaj kaspaza i CD-95-CD-95 ligand puta(Clement i sur., 1998). Resveratrol inducira smrt stanice aktivirajući unutarstanične kaspaze u tumorskim stanicama, no nema utjecaja prvih 72 sata na normalne stanice periferne krvi ljudi, što je povezano sa odsutstvom neobične ekspresije CD95 ili CD95L. Koristeći stanične linije leukemija dobivenih od pacijenata sa pro-B, pre-B i T staničnim ALL pokazano je da resveratrol i u stanicama otpornim na CD-95 signalne puteve inducira apoptozu bez značajne citotoksičnosti za normalne stanice periferne krvi (Dorrie i sur., 2001). Pretpostavlja se da mehanizam ide preko unutarstaničnog mitohondrijima induciranog puta apoptoze, zato što inducira gubitak stabilnosti mitohondrijske membrane. Zabilježena je i protutumorska aktivnost piceatanola na stanicama BJAB (stanice slične Burkitovom limfomu). On je čak bolje djelovao od resveratrola u *ex vivo* pokusu s limfoblastima 21 pacijenta koji pate od ALL (Wieder i sur., 2001; Potter i sur., 2002). Resveratrol također intereagira sa staničnim linijama tumora štitnjače. Dvije linije papilarnih karcinoma, i dvije linije folikularnih karcinoma obrađenih resveratrolom pokazuju aktivaciju i translokaciju u jezgri putem mitogenom aktiviranih (MAPK) kinaza i kinaza reguliranih izvanstaničnim signalima (ERK-1 i -2), te DNA fragmentaciju i induciranu apoptozu u oba tipa karcinoma (Shih i sur., 2002).

Propolis i polifenolne sastavnice propolisa

Prema USA odjelu za agrikulturu propolis je smola koju su pčele sakupile s različtih biljaka. Može varirati od svijetlo žute do tamno smeđe, ovisno o izvoru i starosti. Točan sastav propolisa varira ovisno o izvoru, no prosječno sadrži 50% smola i biljnih balzama koji čine polifenolnu frakciju propolisa, 30% voska, 10% esencijalnih i aromatičnih ulja, 5% polena te 5% ostalih sastojaka i organskih otpadaka (Manti i sur., 1983).

Najveći postotak čine flavonoidni pigmenit, identični onima koji se nalaze u biljkama od kojih potiče propolis, a pretpostavlja se da neki mogu biti i modificirani enzimima pčele (Ghisalberti i sur. 1979).

Frenkel i sur. prvi su radili s flavonoidnom sastavnicom propolisa fenetil esterom kafeinske kiseline (CAPE) i zapazili inhibitorno djelovanje na 12-*o*-tetradekanoilforbol-13-acetat-om inducirani edem uha, te inhibiciju ornitin dekarboksilaze (ODC) (Frenkel i sur., 1993).

Rao i sur. (1993) su prvi istraživali djelovanje propolisa i njegovih sastavnica na razvoj tumora crijeva na azoksimetanom induciranim F344 štakorima. Zabilježen je srednji inhibitorni učinak na ODC, a značajan učinak na crijevnu protein-tirozin kinazna aktivnost

(TPK), te na formiranje formiranje aberantnih kripti debelog crijeva djelovanjem azoksimetana u štakora F344 (Rao i sur., 1993)

Isti tim znanstvenika provjeravao je učinke feniletil-3-metilkafeata (PEMC) na fosfatidil-inozitol specifičnu fosfolipazu C, fosfolipazu A_2, lipooksgenazu (LOX) i ciklooksigenazu (COX) u sluznici crijeva. Nisu zabilježili toksično djelovanje na jetru, želudac, probavni sustav ili pluća, ali je značajno smanjena pojava invazivnih, neinvazivnih tumora i ukupnog broja adenokarcinoma crijeva, te je smanjena veličina tumora. Smanjena je također i aktivnost fosfolipaze C specifične za fosfatidil-inozitol (PI-PLC) i proizvoda LOX puta iz arahidonske kiseline, ali ne i fosfolipaze A (Rao i sur., 1995).

Do danas je rađeno još mnogo istraživanja s različitim komponentama propolisa te se pokazalo da većina njih između ostalog, pokazuje prouupalna i protutumorska djelovanja (Matsuno i sur., Oršolić i sur. 2007). Najnovija istraživanja rađena su s vodenom otopinom propolisa (engl. water soluble derivates of propolis; WSDP) fenetil kafeatom (engl. caffeic acid polyphenol esters; CAPE), kafeinskom kiselinom (engl. caffeic acid; CA) i alkoholnom otopinom propolisa (engl. ethanolic ekstrakt of propolis; EEP). WSDP pokazuje nespecifično imunostimulatorno i antimetastatično djelovanje (Oršolić i sur., 2003). Miševi obrađeni s WSDP ili CA prije inokulacije tumora pokazuju produženi životni vijek u usporedbi s neobrađenom skupinom miševa (Oršolić i sur. 2005b). Lokalnom obradom prije inokulacije inhibiran je rast tumora u prisutnosti CA ili CAPE za 29,30% a preživljenje obrađenih životinja je povećano za 51,74% dok je WSDP bio manje djelotvoran. Općenito je formiranje tumora bilo odgođeno što je vjerojatno i glavni razlog povećanog preživljenja (Oršolić i sur., 2005a). CA i CAPE su ovisni o dozi i njihovo protutumorsko djelovanje je jače što je primjenjena doza veća, dok WSDP ne pokazuje takav učinak, te uopće ne utječe na rast tumorskih stanica u *in vitro* istraživanjima. Pokazano je da veće doze CA ili CAPE intereagiraju s procesima u stanicama kao što su aktivnost enzima ili razina glutationa (Oršolić i sur., 2004a, b). Što je najvažnije, u ovim i sličnim istraživanjima dokazana je citotoksičnost na tumorske stanice, dok analogne normalne stanice nisu osjetljive na djelovanje CAPE (Grunberger i sur., 1988). Modificirajući redoks stanje stanica, CAPE inhibira nekoliko kritičnih signalnih puteva u regulaciji rasta, poput receptora tirozin kinaza i blokira vezanje transkripcijskih regulatora poput NFκB na DNA (Natarajan i sur., 1996). Još se nezna kojim točno mehanizmom dolazi do ovih zapaženih promjena, no smatra se da je to ključno za njegovo protutumorsko djelovanje.

WSDP učinak posredovan je aktivacijom makrofaga i povećanjem njihove litičke sposobnosti (Oršolić i sur., 2003, 2004b 2008c). Propolisom aktivirani makrofagi pokazuju

izravni (direktni) protutumorski učinak i pojačanu fagocitozu tumorskih stanica, te indirektni učinak temeljen na topljivim čimbenicima koji utječu na metabolizam tumorskih stanica. Potrebna su detaljnija istraživanja na ovom području da bi se razjasnilo ovo indirektno djelovanje makrofaga pod utjecajem polifenolnih sastavnica propolisa (Oršolić i Bašić, 2006)

In vitro istraživanja s papilarnim urotelialnim karcinomom (PUC) obrađenim s pripravcima propolisa EEP ili WSDP, te polifenolnim sastavnicama (kafeinskom kiselinom, naringeninom, krizinom i kvercetinom) pokazala su smanjenje vijabilnosti stanica u ovisnosti o dozi, ali i ovisno o vremenu djelovanja do 24 sata; duže izlaganje nije izazvalo dodatni učinak na smrtnost stanica. Navedeni pripravci nisu utjecali na normalne stanice. Najbolje je djelovao EEP i kvercetin (Bašić i sur., 2008). Pretpostavlja se da je učinak EEP rezultat sinergističkog djelovanja različitih polifenola prisutnih u njemu u većoj koncentraciji nego u WSDP (Oršolić i sur., 2006, 2007). Poznato je da flavonoidne komponente propolisa specifično inhibiraju tirozin kinaze i moduliraju signalni put lipidnih kinaza. Inhibiranje tirozin kinaza, fosfatidilinozitol (PI)- i fosfatidilinozitol-4,5- difosfat ($PIP_{2)}$-kinaza rezultira u redukciji koncentracije inositol-1,4,5-trifosfata (IP3) što smanjuje otpuštanje Ca^{2+} iz endoplazmatskog retikuluma. To za rezultat ima smanjenje c-myc i Ki-ras onkogena i pretpostavlja se da je dio antiproliferativnog i proapoptotičkog djelovanja kvercetina (Csokay i sur., 1997; Williams i sur., 2004).

Kemoterapija i djelovanje lijekova na tumore je često umanjena zbog postojanja višestruke otpornosti tumorskih stanica na kemoterapeutike (engl. multi drug resistance MDR) koji iz stanica izbacuju širok spektar hidrofobnih spojeva, uključujući i neke bitne kemoterapeutske spojeve (vinka alkaloide, antracikline, epipodofilotoksine, taksol, itd) (Germann i sur., 1996). Poznato je da kemoterapeutici induciraju NFκB aktivaciju, koja potiče signale preživljavanja i i druge fiziološke procese inhibirajući apoptozu i potičući rast stanica tumora, te na kraju inducirajući kemorezistenciju tumora. Nadalje, standardna terapija tumora djeluje toksično i na normalne stanice (najugroženije su krvne i krvotvorne stanice) što opet dovodi do problema prilikom njihove kliničke uporabe.

Primjenom propolisa i srodnih flavonoida kao adjuvanasa uz kempoterapeutike, smanjuje se njihova toksičnost za normalne stanice, a povećava za tumorske (Suzuki i sur., 2002; Oršolić i sur., 2008a, 2008c). I to tako što propolis djeluje imunostimulativno na domaćina, a u tumorskim stanicama inhibira aktivnost enzima CYP1A1 i vjerojatno smanjuje djelovanje i funkciju P-glikoproteina (P-gp), jednog od membranskih proteina uključen u MDR (Oršolić i Bašić, 2007, Oršolić i sur. 2008c, Leslie i sur., 2001; Sazuka i sur., 1995). Oršolić i sur. su u svom radu iz 2008 godine pokazali da je dodatak propolisa i srodnih flavonoida uz primjenu

irinotekana uzrokovao smanjenje aktivnosti ALT (alanin aminotransferaze) i AST (aspartat aminotransferaze) koji su bili povišeni prilikom upotrebe samog lijeka. Time je dokazan zaštitni učinak flavonoida na normalne stanice. Dok korištenje samog propolisa ili flavonoida, nije mijenjao specifičnu aktivnost AST, ALT ili LDH, što navodi na zaključak da ne utječu direktno na gušteraču i jetru. Nadalje u kombinaciji s cisplatinom i doksorubicinom su spriječili pojavu leukopenije, ako su davani u predobradi (Oršolić i sur., 2008a).

Postavljene su i nove pretpostavke i hipoteze o korištenju propolisa i drugih polifenolnih sastavnica kao radioprotektora. Budući da je već dokazano njihovo djelovanje u hvatanju kisikovih radikala (Chen i sur., 2004; Moreno i sur., 2000), te deaktiviranju slobodnih radikala (Lahouel i sur., 1987; Suzuki i sur. 2002) koji su jedan od glavnih posljedica djelovanja zračenja na organizam. Zaštitno djelovanje propolisa i polifenola od ozračivanja cijelog tijela još uvijek nije dobro istraženo (Sankaranarayanan i sur., 2005). Idealni radioprotektori trebaju štitit normalne stanice, dok ne bi imali utjecaj ili bi čak povećali osjetljivost tumorskih. Kako su najdjelotvorniji radioprotektori sulfhidrilne sastavnice poput cssteina i cisteinamina u dozama kojima djeluju preventivno otrovne (Hall i sur., 2000), u središte pozornosti su došli propolis i polifenoli, prirodni antioksidansi, dostupni, jeftini i što je najvažnije ne otrovni. Radioprotektivno djelovanje nekih imunomodulatornih spojeva poput bakterijskih lipopolisaharida (LPS), muramil dipeptida, *Mycobacterium bovis* soj BCG i glukan je pokazano(Patchen i sur., 1997). Budući da propolis i njegove polifenolne sastavnice povećavaju hematopoetsku aktivnost, to se može iskoristiti i u radioterapiji (Dimov i sur., 1992; Oršolić i Bašić i sur., 2003). *Ginko biloba* propolis i njegove polifenolne sastavnice pokazuju antimutagena svojstva ako se primjene nakon ozračivanja (Montoro i sur., Oršolić i Bašić i sur. 2005).

Istraživanje rađeno s WSDP, EEP, CA, naringinom, krizinom i kvercetinom primjenjeni prije ili poslije ozračivanja cijelog tijela miševa (engl. whole body γ-irradiation; WBI), pokazuje da oni imaju radioprotektivna svojstva, slična ili čak bolja od sintetskog radioprotektora amnioethil isothiuree (AET). Praćena su oštećenja DNA na limfocitima zato što su oni najosjetljiviji. Predobradom miševa gore navedenim polifenolnim sastavnicama dobiveno je smanjenje oksidativnog oštećenja DNA, pri čemu je najučinkovitija bila WSDP (54,46%), koja je pokazala čak bolje djelovanje od AET (48,52%). Obrada propolisom i polifenolnim sastavnicama nakon WBI pokazuje također redukciju oštećenja; WSDP bio je najdjelotvorniji (89,24%) u usporedbi s AET (75,39%). Međutim predobrada miševa s kvercetinom (QU) pokazala je najbolje preživljenje, dok obrada nakon ozračivanja nije bila učinkovita. Nije još sasvim razjašnjen mehanizam kojim djeluju sastavnice (Oršolić i sur., 2008b).

U mnogim animalnim modelima i *in vitro* istraživanjima je pokazana je protutumorska aktivnost polifenolnih sastavnica hrane. No još uvijek nije uvjerljivo dokazano takvo djelovanje i u ljudskim epidemiološkim istraživanjima. Jedan od mogućih razloga je raznolikost ljudske populacije, od različitih genetičkih predispozicija do navika, prehrane i različitih okolišnih uvjeta, dok su animalna istraživanja rađena u strogo kontroliranim laboratorijskim uvjetima. Nadalje, dostupnost komponenti je u organizmu (*in vivo)* mnogo manja od primjenjenih koncentracija u *in vitro* istraživanjima. Bit će potrebno još mnogo *in vivo* istraživanja, po mogućnosti i sa ljudima kako bi se mogli donosit zaključci i preporuke za prehranu kojom bi se smanjio rizik od tumora.

Literatura

1. Adhami V, Siddiqui I, Sarfaraz S, Khwaja S, and Mukhtar H. (2009) Efficacious prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols decreases with increasing tumor grade in the autochthonous transgenic TRAMP model Clinical Cancer Research 15, 1947.
2. Adhami VM, Afaq F and Ahmad N (2003) Supression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NFκB in normal human keratinocytes by resveratrol. Neoplasia. January; 5(1): 74–82.
3. Afaq F, Adhami VM and Ahmad N (2003) Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. Toxicol Appl Pharmacol. Jan 1;186(1):28-37.
4. Bašić I, Oršolić N, Mihaljević Ž and Štajcar D. (2008) Direct cytotoxicity of propolis and its polyphenolic compounds on primary culture of human papillary urothelial carcinoma cells, a possible use in therapy, Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine,: 377-393
5. Basly JP, Marre-Fournier F, Le Bail JC, Habrioux G and Chulia AJ (2000) Estrogenic/antiestrogenic and scavenging properties of (E)- and (Z)-resveratrol. Life Sci 66: 769-777,.
6. Bell JR, Donovan JL, Wong R, et al. (2000) (_)-Catechin in human plasma after ingestion of a single serving of reconstituted red wine. Am J Clin Nutr;71:103– 8.
7. Bove K, Lincoln DW and Tsan MF (2002) Effect of resveratrol on growth of 4T1 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. Biochem Biophys Res Commun 291: 1001-1005.
8. Camouse MM, Domingo DS, Swain FR, Conrad EP, Matsui MS, Maes D, Declercq L, Cooper KD, Stevens SR, Baron ED. (2009) Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. Exp Dermatol. Jun;18(6):522-6.
9. Cano A, Arnao MB, Williamson G, Garcia-Conesa MT. (2002) Superoxide scavenging by polyphenols: effect of conjugation and dimerization. Redox Rep;7:379–83.
10. Carbo N, Costelli P, Baccino FM, Lopez-Soriano FJ and Argiles JM (1999) Resveratrol, a natural product present in wine, decreases tumour growth in a rat tumour model. Biochem Biophys Res Commun 254: 739-743.
11. Challa A, Rao DR, Reddy BS, (1997) Interactive suppression of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon by phytic acid and green tea; Carcinogenesis 18, 2023–2026.
12. Chen CN, Weng M-S, Wu C-L, Lin J-K. (2004) Comparison of radical scavenging activity, cytotoxic effects and apoptosis induction in human melanoma cells by Taiwanese propolis from different sources. Evid Based Complement Alternat Med.;1:175–85.
13. Chinery R, Brockman JA, Peeler Mo, Shyr Y, Beauchamp RD and Coffey RJ (1997) Antioxidants enhance the toxicity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer: A p53-independent induction of $p21^{Waf1/Cip1}$via C/EBP . Nature Med 3: 1233–1241
14. Chung FL, Schwartz J, Herzog CR, Yang YM. (2003) Tea and cancer prevention:studies in animals and humans. J Nutr;133:3268S–74S.
15. Ciolino HP and Yeh GC (2001) The effects of resveratrol on CYP1A1 expression and aryl hydrocarbon receptor function *in vitro*. Adv Exp Med Biol 492: 183-193.
16. Clement MV, Hirpara JL, Chawdhury and Pervaiz S (1998) Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. Blood 92: 996-1002.
17. Csokay, B., Prajda, N., Weber, G., and Olah, E. (1997) Molecular mechanisms in the antiproliferative action of quercetin Life Sci., 60(24), 2157-63.
18. Cuendet M and Pezzuto JM (2000) The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in cancer chemoprevention. Drug Metabol Drug Interact 17: 109-157.
19. Day AJ, Bao Y, Morgan MRA, Williamson G. (2000) Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity. Free Radic Biol Med;29:1234–43.
20. Day AJ, Mellon FA, Barron D, Sarrrazin G, MorganMRA,Williamson G. (2001) Human metabolism of dietary flavonoids: identification of plasma metabolites of quercetin. Free Radic Res;212:941–52.
21. Delmas D, Jannin B, Malki MC and Latruffe N (2000) Inhibitory effect of resveratrol on the proliferation of human and rat hepatic derived cell lines. Oncol Rep 7: 847-852,.
22. Dimov V, Ivanovska N, Bankova N, Popov S (1992) Immunomodulatory action of propolis. IV. Prophylactic activity against Gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivative, Vaccine , 10, 817 - 823.
23. Donovan JL, Bell JR, Kasim-Karakas S, et al. (1999) Catechin is present as metabolites in human plasma after consumption of red wine. J Nutr;129:1662– 8.
24. Dorrie J, Gerauer H, Wachter Y and Zunino SJ (2001) Resveratrol induces extensive apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes and activating caspase-9 in acute lymphoblastic leukemia cells. Cancer Res 61: 4731-4739.
25. Fontecave M, Lepoivre M, Elleingand E, Gerez C and Guittet O (1998) Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. FEBS Lett 421: 277-279.
26. Frenkel K, Wei H, Bhimani R, Ye J, Zadunaisky JA, Huang MT, Ferraro T, Conney AH and Grunberger D (1993) Inhibition of tumor promoter- mediated processes in mouse skin and bovine lens by ca€eic acid phenethyl ester. Cancer Research 53, 1255± 1261.
27. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY and Jameson JL (1997) Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc Natl Acad Sci USA 94: 14138-14143.

28. Germann UA (1996) P-Glycoprotein – a mediator of multidrug resistance in tumour cells. Eur J Cancer 32: 927–944
29. Gescher, A. J. & W. P. Steward (2003) Relationship between mechanisms, bioavailibility, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 953-7
30. Goldberg, D. M., J. Yan & G. J. Soleas (2003) Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem*, 36, 79-87
31. Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, Oltz EH, Efros L, Caldwell M, Estevez V, Nakanishi K, (1988) Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis *Experientia*, 44, 230—232
32. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H (2001) Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. Proc Natl Acad Sci USA;98:10350 –5.
33. Hall, E.J. 2000, Radiobiology for the radiologist. Philadelphia, PA, Lippincott, 136.
34. Han SY, Choung SY, Paik IS, Kang HJ, Choi YH, Kim SJ, and Lee MO (2000) Activation of NF-kappaB determines the sensitivity of human colon cancer cells to TNFalpha-induced apoptosis., Biol. Pharm. Bull., 23, 420.
35. Hao, X., Bose, M., Lambert, J.D., Ju, J., Lee, M.-J., Park, S., Husain, A.,Wang, S., Sun, Y., Yang, C.S., 2006. Inhibition of intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice by (−)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), (−)-epicatechin-3-gallate (ECG), and polyphenon E (PPE). Proceeding Abstract for 2006 AACR Annual Meeting. Abstract # 4894
36. Hecht SS, Kenney PM, Wang M, Trushin N, Agarwal S, Rao AV and Upadhyaya P: (1999) Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. Cancer Lett 137: 123-130.
37. Hirose, M., et al., (2002) Lack of inhibitory effects of green tea catechins in 1,2-dimetylhydrazine-induced rat intestinal carcinogenesis model: comparison of the different formulations, administration routes and doses. Cancer Lett.188, 163–170.
38. Hirose, M., et al., Hoshiya, T., Mizoguchi, Y., Nakamura, A., Akagi, K., Shirai, T., (2001) Green tea catechins enhance tumor development in the colon without effects in the lung or thyroid after pretreatment with 1,2-dimethylhydrazine or 2,2′-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine in male F344 rats. Cancer Lett. 168, 23–29.
39. Holt RR, Lazarus SA, Sullards MC, et al. (2002) Procyanidin dimer B2 [epicatechin-(4_-8)-epicatechin] in human plasma after the consumption of a flavanol-rich cocoa. Am J Clin Nutr;76:798–804.
40. Hsieh TC and Wu JM (1999) Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines. Exp Cell Res 249: 109-115.
41. Hsieh TC and Wu JM (2000) Grape-derived chemopreventive agent resveratrol decreases prostate-specific antigen (PSA) expression in LNCaP cells by an androgen receptor (AR)-independent mechanism. Anticancer Res 20: 225-228.
42. Huang MT, Xie JG, Wang ZY, et al. (1997) Effects of tea, decaffeinated tea, and caffeine onUVBlight-induced complete carcinogenesis in SKH-1 mice: demonstration of caffeine as a biologically important constituent of tea. Cancer Res;57:2623–9.
43. Ito T, Akao Y, Tanaka T, Iinuma M, Nozawa Y and Vaticanol C (2002) A novel resveratrol tetramer, inhibits cell growth through induction of apoptosis in colon cancer cell lines. Biol Pharm Bull 25: 147-148.
44. Jang M and Pezzuto JM (1999) Cancer chemopreventive activity of resveratrol. Drugs Exp Clin Res 25: 65-77.
45. Kampa M, Hatzoglou A, Notas G, Damianaki A, Bakogeorgou E, Gemetzi C, Kouroumalis E, Martin PM and Castanas E (2000) Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. Nutr Cancer 37: 223-233.
46. Kapadia GJ, Azuine MA, Tokuda H, Takasaki M, Mukainaka T, Konoshima T and Nishino H (2002) Chemopreventive effect of resveratrol, sesamol, sesame oil and sunflower oil in the Epstein-Barr virus early antigen activation assay and the mouse skin two-stage carcinogenesis. Pharmacol Res 45: 499-505.
47. Kim M, Hagiwara N, Smith SJ, Yamamoto T, Yamane T, Takahashi T, (1994) Preventive effect of green tea polyphenols colon carcinogenesis. In: Huang, M.-T., Osaswa, T., Ho, C-T., Rosen, R.T. (Eds.), Food Phytochemicals in Cancer Prevention, pp. 51–55. ACS Symposium Series 546.
48. Kimura Y and Okuda H (2000) Effects of naturally occurring stilbene glucosides from medicinal plants and wine, on tumour growth and lung metastasis in Lewis lung carcinoma-bearing mice. J Pharm Pharmacol 52: 1287-1295.
49. Kimura Y and Okuda H (2001) Resveratrol isolated from Polygonum cuspidatum root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinomabearing mice. J Nutr 131: 1844-1849,.
50. Kopp P (1998) Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine.A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur J Endocrinol*, 138, 619-20
51. Kuhnle G, Spencer JP, Chowrimootoo G, Schroeter H, Debnam ES, Srai SK, Rice-Evans C, Hahn U (2000) Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochem Biophys Res Commun*, 272, 212-7
52. Kuwajerwala N, Cifuentes E, Gautam S, Menon M, Barrack ER and Reddy GP (2002) Resveratrol induces prostate cancer cell entry into s phase and inhibits DNA synthesis. Cancer Res 62: 2488-2492.
53. Lahouel M, Viotte G, Sumereau E, Morin JP, and Fillastre JP (1987) Haematotoxicity of doxorubicin and 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) and of their association in rats. Drugs Exp Clin Res.;13(10):593-9.
54. Landau JM, Wang ZY, Yang GY, Ding W, Yang CS. (1998) Inhibition of spontaneous formation of lung tumors and rhabdomyosarcomas in A/J mice by black and green tea. Carcinogenesis 19:501–7.
55. Lee JE and Safe S (2001) Involvement of a post-transcriptional mechanism in the inhibition of CYP1A1 expression by resveratrol in breast cancer cells. Biochem Pharmacol 62: 1113-1124.

56. Lee MJ, Maliakal P, Chen LS, et al. (2002) Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (_)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;11:1025–32.
57. Leslie EM, Mao Q, Oleschuk CJ, Deeley RG, and Cole SP (2001) Modulation of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) transport and atpase activities by interaction with dietary flavonoids. Mol Pharmacol. May;59(5):1171-80.
58. Li N, Chen X, Liao J, et al. (2002) Inhibition of 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamsters by tea and curcumin. Carcinogenesis;23:1307–13.
59. Liu JD, Chen SH, Lin CL, Tsai SH, Liang YC. (2001) Inhibition of melanoma growth and metastasis by combination with (_)-epigallocatechin-3-gallate and dacarbazine in mice. J Cell Biochem;83:631– 42.
60. Lu R and Serrero G (1999) Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. J Cell Physiol 179: 297-304.
61. Lu YP, Lou YR, Xie JG, et al. (2002) Topical applications of caffeine or (_)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. Proc NatlAcad Sci USA;99:12455– 60.
62. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr 2004;79:727– 47
63. Matsuno T, (1995) A new clerodane diterpenoid isolated from propolis. Z. *Naturforsch.*, 50, 93—97.
64. Mgbonyebi OP, Russo J and Russo IH (1998) Antiproliferative effect of synthetic resveratrol on human breast epithelial cells. Int J Oncol 12: 865-869.
65. Middleton EJr, Kandaswami C, and Theoharides T (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer; *pharmacol rev* 52:673–751,
66. Mimoto J, Kiura K, Matsuo K, et al. (2000) (_)-Epigallocatechin gallate can prevent cisplatin-induced lung tumorigenesis in A/J mice. Carcinogenesis;21:915–9.
67. Montoro A, Almonacid M, Serrano J, Saiz M, Barquinero JF, Barrios L, Verdu G, Perez J, and Villaescusa JI (2005), Assessment by cytogenetic analysis of the radioprotection properties of propolis extract Radiation Protection Dosimetry:115:461-464.
68. Moreno M, Isla M, Sampietro A and Vattuone M (2000). Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *J. Ethnopharmacol.*, **71**: 109-114.
69. Murugan RS, Vinothini G, Hara Y, Nagini S. (2009) Black Tea Polyphenols Target Matrix Metalloproteinases, RECK, Proangiogenic Molecules and Histone Deacetylase in a Rat Hepatocarcinogenesis Model.Anticancer Res. Jun;29(6):2301-5.
70. Narayanan BA, Narayanan NK, Stoner GD and Bullock BP (2002) Interactive gene expression pattern in prostate cancer cells exposed to phenolic antioxidants. Life Sci 70: 1821-1839.
71. Natarajan K, Singh S, Burke TR, Jr Grunberger D, Aggarwal BB (1996). Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 93, 9090—9095.
72. Oršolić N and Bašić I. (2005) Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water - soluble derivative of propolis (WSDP). Biomed Pharmacother;59:561-570.
73. Oršolić N and Bašić I., Cancer Chemoprevention by Propolis and its Polyphenolic Compounds in Experimental Animals, *RPMP Vol.17 – Phytochemistry & Pharmacology-III,* Date : 7 // 2006.
74. Oršolić N, Bašić I, (2003) Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis (WSDP) a factor of antitumor reactivity. *J. Ethnopharmacol.*, 84, 265—273.
75. Oršolić N, Bendelja K, Brbot-Šaranović A, Bašić I (2004a) Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP) *Period. Biol.*, 106, 367—372.
76. Oršolić N, Bevanda M, Bendelja K, Horvat-Knežević A, Benković V, Bašić I (2008c) Propolis and related polyphenolic compounds; their relevance to host resistance and interaction with chemotherapy, Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine,: 223-250.
77. Oršolić N, Horvat-Knežević A, Benković V, Bašić I, (2008a) Benefits of use of propolis and related flavonoids against the toxicity of chemotherapeutic agents Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine,: 195-222.
78. Orsolic **N**, Knezevic AH, Sver L, Terzic S, Basic I. (2004b) Immun-omodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 2004; **94**: 307-315.
79. Oršolić N, Terzić S, Mihaljević Ž, Šver L, Bašić I. (2005a)Effects of Local Administration of Propolis and Its Polyphenolic Compounds on Tumor Formation and Growth *Biol. Pharm. Bull.* 28(10) 1928—1933
80. Oršolić N, Terzić S, Šver L, Bašić I, (2005b) Honey-bee products in prevention and/or therapy of murine transplantable tumours *J. Sci. Food Agric.*, 85, 363—370.
81. Oršolić N., Benković V., Horvat-Knežević A., Bašić I., Scientific base for using propolis and its polyphenolic/ flavonoid compounds as an adjunct to radiation therapy Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine, 2008b: 251-310.
82. Patchen ML Bump EA, and Malaker K (Ed.), (1997) Radioprotectors:Chemical, Biological, and Clinical Perspectives, CRC Press, New York, 213.
83. Potter GA, Patterson LH, Wanogho E, Perry PJ, Butler PC, Ijaz T, Ruparelia KC, Lamb JH, Farmer PB, Stanley LA and Burke MD (2002) The cancer preventive agent resveratrol is converted to the anti-cancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. Br J Cancer 86: 774-778.
84. Rao CV, Desai D, Rivenson A, Simi B, Amin S and Reddy BS (1995) Chemoprevention of colon carcino-genesis by phenylethyl-3-methylca€eate. Cancer Research 55, 2310±2315.

85. Rao CV, Desai D, Simi B, Kulkarni N, Amin S and Reddy BS (1993) Inhibitory efect of cafeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. Cancer Research 53, 4182±4188.
86. Rios LY, Gonthier MP, Remesy C, et al. (2003) Chocolate intake increases urinary excretion of polyphenol-derived phenolic acids in healthy human subjects. Am J Clin Nutr;77:912– 8.
87. Roy P, Nigam N, Singh M, George J, Srivastava S, Naqvi H, Shukla Y. (2009) Tea polyphenols inhibit cyclooxygenase-2 expression and block activation of nuclear factor-kappa B and Akt in diethylnitrosoamine induced lung tumors in Swiss mice.Invest New Drugs.
88. Sankaranarayanan K, and Wassom JS (2005) Ionizing radiation and genetic risks XIV. Potential research directions in the post-genome era based on knowledge of repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in mammalian somatic cells and the origin of deletions associated with human genomic disorders. Mutat Res.;578(1-2):333-70. Review.
89. Sazuka M, Murakami S, Isemura M, Satoh K, Nukiwa T. (1995) Inhibitory effects of green tea infusion on in vitro invasion and in vivo metastasis of mouse lung carcinoma cells. Cancer Lett;98:27–31.
90. Scalbert A, Williamson G. (2000) Dietary intake and bioavailability of polyphenols. J Nutr;130:2073S– 85S
91. Schneider Y, Duranton B, Gosse F, Schleiffer R, Seiler N and Raul F: (2001) Resveratrol inhibits intestinal tumorigenesis and modulates host-defense-related gene expression in an animal model of human familial adenomatous polyposis. Nutr Cancer 39: 102-107.
92. Schneider Y, Vincent F, Duranton B, Badolo L, Gosse F, Bergmann C, Seiler N and Raul F (2000) Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. Cancer Lett 158: 85-91.
93. Serrero G and Lu R (2001) Effect of resveratrol on the expression of autocrine growth modulators in human breast cancer cells. Antioxid Redox Signal 3: 969-979.
94. Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. (2001) Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. J Nutr;131:1362S–75S.
95. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. (2002) The clinical importance of the metabolite equol: a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. J Nutr;132:3577– 84.
96. Setchell KD, Cassidy A. (1999) Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. J Nutr;129:758S– 67S.
97. She QB, Bode AM, Ma WY, Chen NY and Dong Z (2001) Resveratrolinduced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. Cancer Res 61: 1604-1610.
98. Shih A, Davis FB, Lin HY and Davis PJ (2002) Resveratrol induces apoptosis in thyroid cancer cell lines via a MAPK- and p53- dependent mechanism. J Clin Endocrinol Metab 87: 1223-1232.
99. Signorelli, P. & R. Ghidoni (2005) Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutr Biochem*, 16, 449-66
100. Soleas GJ, Grass L, Josephy PD, Goldberg DM and Diamandis EP (2002) A comparison of the anticarcinogenic properties of four red wine polyphenols. Clin Biochem 35: 119-124.
101. Strack D. 1997. Phenolic metabolism. In *Plant Biochemistry*, ed. PM Dey, JB Harbourne, pp. 387–416.
102. Sun ZJ, Pan CE, Liu HS and Wang GJ (2002) Anti-hepatoma activity of resveratrol *in vitro*. World J Gastroenterol 8: 79-81.
103. Surh YJ, Hurh YJ, Kang JY, Lee E, Kong G and Lee SJ (1999) Resveratrol, an antioxidant present in red wine, induces apoptosis in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells. Cancer Lett 140: 1-10.
104. Suzuki, K., Koike, H., Matsui, H., Ono, Y., Hasumi, M., Nakazato, H., Okugi, H., Sekine, Y., Oki, K., Ito, K., Yamamoto, T., Fukabori, Y., Kurokawa, K., and Yamanaka, H. (2002), Genistein, a soy isoflavone, induces glutathione peroxidase in the human prostate cancer cell lines LNCaP and PC-3. Int. J. Cancer, 99, 846.
105. Tessitore L, Davit A, Sarotto and Caderni G (2000) Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. Carcinogenesis 21: 1619-1622.
106. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JEJr. & Walle UK (2004) High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*, 32, 1377-82
107. Wargovich MJ, Jimenez A, McKee K, Steele VE, Velasco M, Woods J, Price R, Gray K, Kelloff GJ (2000). Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. Carcinogenesis 21, 1149–1155.
108. Weisburger JH, et al, (1998). Effect of tea extracts, polyphenols, and epigallocatechin gallate on azoxymethane-induced colon cancer. Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 217, 104–108.
109. Wieder T, Prokop A, Bagci B, Essmann F, Bernicke D, Schulze-Osthoff K, Dorken B, Schmalz HG, Daniel PT and Henze G (2001) Piceatannol, a hydroxylated analog of the chemopreventive agent resveratrol, is a potent inducer of apoptosis in the lymphoma cell line BJAB and in primary, leukemic lymphoblasts. Leukemia 15: 1735-1742.
110. Williams RJ, Spencer JP, and Rice-Evans C (2004) Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? Free Radic. Biol. Med.,36(7), 838-49. Review.
111. Witschi H, Espiritu I, Yu M, Willits NH. (1998) The effects of phenethyl isothiocyanate, *N*-acetylcysteine and green tea on tobacco smokeinduced lung tumors in strain A/J mice. Carcinogenesis;19: 1789 –94.
112. Wolter F, Akoglu B, Clausnitzer A and Stein J (2001) Downregulation of the cyclin D1/Cdk4 complex occurs during resveratrol-induced cell cycle arrest in colon cancer cell lines. J Nutr 131: 2197-2203.
113. Wolter F, Clausnitzer A, Akoglu B and Stein J (2002) Piceatannol, a natural analog of resveratrol, inhibits progression through the S phase of the cell cycle in colorectal cancer cell lines. J Nutr 132: 298-302.
114. Xu Y, Ho CT, Amin SG, Han C & Chung FL (1992) Inhibition of tobacco-specific nitrosamine-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenol as antioxidants. Cancer Res. 52: 3875–3879.

115. Xu Y, Ho CT, Amin SG, Han C, Chung FL. (1992) Inhibition of tobaccospecific nitrosamine-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenol as antioxidants. Cancer Res; 52:3875–9.
116. Xu, M., Bailey, A.C., Hernaez, J.f., Taoka, C.R., Schut, H.A.J., Dashwood, R. H., (1996) Protection by green tea, black tea, and indole-3-carbinol against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced DNA adducts and colonic aberrant crypts in the F344 rat. Carcinogenesis 17, 1429–1434.
117. Yang CS, Chen LS, Lee MJ, Balentine D, Kuo MC, Schantz SP (1998) Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;7:351– 4.
118. Yang CS, Lambert JD, Ju J, Lu G, Sang S (2007) Tea and cancer prevention: Molecular mechanisms and human relevance Toxicology and Applied Pharmacology 224 265–273
119. Yang CS, Liao J, Yang GY, Lu G. (2005). Inhibition of lung tumorigenesis by tea. Exp. Lung Res. 31, 135–144.
120. Yang CS, Maliakal P, Meng X (2002) Inhibition of carcinogenesis by tea. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 42, 25–54.
121. Yang G, Wang ZY, Kim S, et al. (1997) Characterization of early pulmonary hyperproliferation and tumor progression and their inhibition by black tea in a 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis model with A/J mice. Cancer Res;57:1889 –94.
122. Zhang Y, Song TT, Cunnick JE, Murphy PA, Hendrich S. (1999) Daidzein and genistein glucuronides in vitro are weakly estrogenic and activate human natural killer cells at nutritionally relevant concentrations. J Nutr;129:399–405.

Sažetak

Polifenoli su jedan od najšire rasprostranjenih sekundarnih metabolita u biljnom svijetu i kao takvi su prisutni i u ljudskoj prehrani. To su niskomolekularni kemijski spojevi sastavljeni od tri prstena sa različitim supstituentima. Biljkama služe kao zaštita od herbivora, zaraza, ozljeda a osim toga pokazuju i razna antibakterijska, antiviralna, antioksidativna, protutumorska, protuupalna, antialergijska, antimutagena i imunomodulatorna svojstva i aktivnosti u animalnim organizmima i *in vitro*.

Zbog svih tih svojstava su u zadnja dva desetljeća predmet mnogih istraživanja, sa naglaskom na protutumorsku aktivnost. U ovom radu smo se osvrnuli samo na neke polifenole, njihovu dostupnost u animalnim organizmima, njihovo djelovanje i moguću kliničku primjenu. Protutumorska aktivnost je u *in vitro* istraživanjima pokazana za gotovo sve istraživane komponente, dok *in vivo* istraživanja nisu bila tako jednoznačna. Najveću prepreku predstavlja ograničena biološka dostupnost. Zbog toga se pretpostavlja da bi najveći učinak u organizmu mogli imati u probavnom sustavu, zato što je u izravnom doticaju s oralno primjenjenim polifenolima, što je zapravo i cilj ovakvih istraživanja, pokazati učinkovito inhibiranje rasta i razvoja tumora primjenom prirodnih komponenti hrane.

Summary

Polyphenols are one of the most abundant secondary metabolites in plants and as such are present in the human diet. These are low molecular weight chemical compounds composed of a three ring constitution with different supstituents. The plants use them as a protection against herbivore, infection, injury and they show a variety of antibacterial, antiviral, antioxidative, antitumor, anti-allergy, antimutagenesis and immunomodulatory properties and activities in animal organisms and *in vitro.*

Because of all these properties they are in the last two decades the subject of many investigations, with emphasis on the antitumor activity. In this paper we have reflected only some of the polyphenols, their presence in animal organisms, their activity and potential clinical application. Antitumor activity in *in vitro* studies was shown for almost all used components, while *in vivo* investigations didn't show such a uniformity. The biggest obstacle is the limited biological availability. Therefore, it is assumed that the largest effect in the organism may have be done in the alimentary tract, because it is in direct contact with the oral applicated polyphenols, which is actually the goal of such research, to demonstrate effective inhibition of growth and development of tumors using natural components of food.