

Propolis to substancja pochodzenia naturalnego, która powstaje w wyniku połączenia żywic roślinnych, wosku pszczelego oraz wydzieliny z gruczołów ślinowych pszczół. Propolis chroni wnętrze uła przed bakteriami, grzybami i wirusami. Ze względu na swoje cenne właściwości propolis jest wykorzystywany w medycynie naturalnej na całym świecie, a obecnie sprzedawany jest jako suplement diety, składnik kosmetyków czy jako komponent żywności funkcjonalnej. Aktywnym składnikiem propolisu jest ester fenyloetylowy kwasu kawowego (CAPE). Oprócz aktywności antibakteryjnej, przeciwgrzybiczej i antywirusowej, CAPE charakteryzuje także działanie przeciwnowotworowe o szerokim spektrum działania w stosunku do wielu modeli nowotworów *in vitro* i *in vivo*. Mechanizm przeciwnowotworowej aktywności CAPE nie jest jeszcze dokładnie poznany ale może ona wynikać ze skomasowanego efektu proapoptotycznego, antyproliferacyjnego, przeciwzapalnego oraz wpływu na stres oksydacyjny.

Lekiem, powszechnie stosowanym w terapii przeciwnowotworowej przewodu pokarmowego jest irinotekan, pochodna naturalnego alkaloidu - kamptotecyny. Głównym celem działania irinotekanu jest hamowanie aktywności topoizomerazy I, która odgrywa kluczową rolę w zmniejszaniu napięcia torsyjnego DNA. Jego aktywnym metabolitem jest SN38, który w badaniach wykazuje od 100 do 1000 razy wyższą aktywność przeciwnowotworową niż sam irinotekan.

Celem prezentowanych badań była ocena wpływu aktywnego komponentu propolisu - CAPE na aktywność biologiczną komórek nowotworowych przewodu pokarmowego oraz określenie stopnia, w jakim CAPE może modulować efekty toksyczne indukowane przez irinotekan i jego metabolit SN38 w komórkach wybranych linii nowotworowych przewodu pokarmowego: raka żołądka (AGS), raka okrężnicy (HCT116) oraz gruczolakoraka jelita grubego (HT29 i Caco-2).

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że ester fenyloetylowy kwasu kawowego charakteryzuje się silną aktywnością cytotoksyczną i genotoksyczną w stosunku do komórek nowotworowych linii HCT116, HT29 i AGS. Ponadto, CAPE wykazuje właściwości antyoksydacyjne w komórkach nowotworowych przewodu pokarmowego oraz działa proapoptotycznie, poprzez wzrost aktywności kaspaz 3/7 w komórkach linii HCT116, HT29 i AGS.

Co więcej, CAPE skutecznie hamuje cykl komórkowy w fazie G0/G1 w komórkach linii HCT116, HT29, AGS i Caco-2. Dodatkowo, CAPE moduluje efekty cytotoksyczne indukowane przez irinotekan (CPT-11) i jego metabolit (SN38) poprzez zmniejszenie aktywności cytotoksycznej i genotoksycznej CPT-11 i SN38 w komórkach linii HCT116, AGS i Caco-2, redukcję aktywności kaspaz 3/7, a tym samym właściwości proapoptotycznych CPT-11 i SN38 w komórkach

nowotworowych linii HCT116, HT29, AGS i Caco 2, a także zaburzenia przebiegu cyklu komórkowego, uniemożliwiający działanie leku i jego metabolitu w komórkach nowotworowych przewodu pokarmowego.

Przeprowadzone w pracy badania *in vitro* wykazały modulujące działanie CAPE na cytotoksyczność irinotekanu i jego metabolitu. Może to mieć potencjalne zastosowanie w opracowywaniu nowych, alternatywnych strategii terapeutycznych lub w uzupełnieniu konwencjonalnych schematów leczenia nowotworów przewodu pokarmowego. Ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do preparatów sprawdzonych, bezpiecznych i o potwierdzonej skuteczności czy też interakcji.

Gabriela Gajek

Summary

Propolis is a substance of a natural origin that is formed by a combination of plant resins, beeswax and secretions from the bees' salivary glands. Propolis protects the inside of the hive against bacteria, fungi and viruses. Due to its valuable properties, propolis is used in natural medicine all over the world and is now sold as a dietary supplement, cosmetic ingredient or as a component of functional foods. The active ingredient in propolis is caffeic acid phenethyl ester (CAPE). In addition to antibacterial, antifungal and antiviral activity, CAPE also has a broad-spectrum of anti-cancer activity against a wide range of cancer models *in vitro* and *in vivo*. The mechanism of the anticancer activity of CAPE is not yet well understood but it may be due to a combined proapoptotic, antiproliferative, anti-inflammatory effect and impact on oxidative stress.

A drug commonly used in gastrointestinal cancer therapy is irinotecan, a derivative of the natural alkaloid camptothecin. The main target of irinotecan is the inhibition of topoisomerase I activity, which plays a key role in reducing the DNA torsional stress. Its active metabolite is SN38, which during tests has shown 100 to 1,000 times higher antitumour activity than irinotecan alone.

The research objective of this study was to evaluate the effect of the active component of propolis, CAPE, on the biological activity of gastrointestinal cancer cells and to determine the extent to which CAPE can modulate the toxic effects induced by irinotecan and its metabolite SN38 in cells of selected gastrointestinal cancer lines: gastric cancer (AGS), colon cancer (HCT116) and colorectal adenocarcinoma (HT29 and Caco-2).

The results of the study showed that the caffeic acid phenethyl ester has strong cytotoxic and genotoxic activity against cancer cells of the HCT116, HT29 and AGS lines. In addition, CAPE exhibits antioxidant properties in gastrointestinal cancer cells and has a proapoptotic effect by increasing caspase 3/7 activity in cells of the HCT116, HT29 and AGS lines. Moreover, CAPE effectively inhibits the cell cycle in the G0/G1 phase in HCT116, HT29, AGS and Caco-2 cells. CAPE also modulates the cytotoxic effects induced by irinotecan (CPT-11) and its metabolite (SN38) by reducing the cytotoxic and genotoxic activity of CPT-11 and SN38 in HCT116, AGS and Caco-2 cells, reducing the activity of caspases 3/7, and thus the proapoptotic properties of CPT-11 and SN38 in cancer cells of the HCT116, HT29, AGS and Caco 2 lines, and disruption of cell cycle progression, preventing the drug and its metabolite activity in gastrointestinal cancer cells.

The *in vitro* tests conducted in this study demonstrated a modulating effect of CAPE on the cytotoxicity of irinotecan and its metabolite. This may have potential applications in the development of new alternative therapeutic strategies or as addition to conventional treatment regimens for gastrointestinal cancers. It is important that patients have access to preparations that are proven, safe and have confirmed efficacy and interactions.

Gabriela Gajek