

Antynowotworowe działanie *Lycium barbarum* w modelu raka piersi

Anti-cancer effect of *Lyciumbarbarum* in a model of brast cancer

Anna Wawruszak, Karolina Okła, Sylwia Bilska

anna_wawruszak@interia.pl, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

karolinaokla@gmail.com, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, I Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

sylwia_bmw@wp.pl, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, I Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet zarówno w Polsce, jak też w większości krajów świata. Na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat odnotowano blisko trzydziestoprocentowy wzrost współczynników zapadalności na raka gruczołu piersiowego. Dlatego też poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych przedłużających lub ratujących życie pacjentek cierpiących na ten typ nowotworu. Jednym z obiecujących działań na rzecz zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka piersi jest chemo-prewencja. Większość związków o charakterze chemoprewencyjnym, to składniki ekstraktów roślinnych. Jagody goji, zwane „najzdrowszymi owocami świata”, to owoce kolcowoju pospolitego (*Lycium barbarum*) charakteryzujące się niezwykle wysoką aktywnością biologiczną. W licznych badaniach potwierdzono antyoksydacyjne, immunomodulujące i przeciwzapalne działanie związków bioaktywnych zawartych w owocach *Lycium barbarum*.

Breast cancer is the most common cancer among women in Poland, as well as in most of the world. Over the last twenty years there has been close 30% growth factors in the incidence of breast cancer. Therefore, is sought for new therapeutic solutions prolonge dorlife-saving patients suffering from this type of cancer. One promising measures to reduce the risk of breast cancer is chemoprevention. Most of the chemopreventic compounds are the ingredients of plant extracts. Goji berries, known as “the healthiest fruits in the world”, it is common fruits goji (*Lycium barbarum*), characterized by extremely high biological activity. Numerous studies have confirmed the antioxidant, immunomodulatory, andanti inflammatory effects of bioactive compoundsin fruits of *Lycium barbarum*.

1. Wstęp

Choroby nowotworowe od dawna dziesiątkują ludność w większości krajów świata. Epidemiologiczne dane statystyczne wskazują na wysokie zróżnicowanie geograficzne zapadalności na tę niezwykle poważną chorobę. W ostatnich latach nastąpiła

istotna zmiana w sposobie postrzegania natury samego raka. Jeszcze nie tak dawno nowotwór utożsamiany był z miejscową zmianą chorobową, z biegiem czasu pogląd ten diametralnie uległ zmianie. Aktualnie przyczyn raka doszukuje się w rozregulowaniu

licznych przemian metabolicznych i szlaków sygnałowych zlokalizowanych w całym ciele chorego. Standardowa radio- i chemioterapia wykazują wiele działań niepożądanych, dlatego też poszukuje się nowych, mniej szkodliwych, profilaktycznych i leczniczych strategii terapeutycznych. Nadzieję upatruje się w szeroko pojętej chemoprewencji mającej na celu przeciwdziałanie lub zahamowanie procesu kancerogenezy we wczesnych jej etapach. Baczna uwagę zwraca się przede wszystkim na składniki naturalne, które charakteryzują się łatwą dostępnością, taniością i niską toksycznością w stosunku do komórek prawidłowych.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet

zarówno w Polsce, jak też w większości krajów świata. Na przestrzeni dwóch ostatnich dziesięcioleci odnotowano blisko trzydziestoprocentowy wzrost współczynników zapadalności na raka gruczołu piersiowego. Jak dotąd wszystkie czynniki ryzyka zachorowania na ten nowotwór nie zostały do końca wyjaśnione [1÷3]. Dlatego też poszukuje się nowych związków biologicznie aktywnych przedłużających lub ratujących życie pacjentek cierpiących na raka sutka. Jednym z obiecujących działań na rzecz zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu jest chemoprewencja. Większość związków o działaniu chemoprewencyjnym to składniki ekstraktów roślinnych.

2. Cel pracy

Celem poniższej pracy jest analiza i ocena antynowotworowych właści-

wości jagód *Lycium barbarum* (Goji berry) w modelu raka piersi.

3. Rak piersi – czynniki ryzyka, zróżnicowanie histologiczne, czynniki predykcyjne

Wśród licznej grupy czynników ryzyka raka gruczołu sutkowego wyróżnia się między innymi płeć żeńską, starszy wiek, mutacje genów BRCA1 i BRCA2, obciążenie rodzinne (szczególnie w odniesieniu do krewnych I-stopnia z rozpoznaniem we wczesnym wieku) oraz stwierdzoną atypową hiperplazją przewodową (ADH) [4, 5]. Rak piersi w grupie

mężczyzn obserwowany jest wyjątkowo rzadko i nie stanowi problemu globalnego (2,360 przypadków w USA w 2014 roku), jednakże ze względu na niską częstość występowania wykrywa się go zazwyczaj w stadiach wysoce zaawansowanych [6]. Pozostałe czynniki związane ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju raka sutka zestawiono w Tabeli 1.

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju raka piersi

RYZYKO WZGLĘDNE	CZYNNIK
> 4.0	Płeć żeńska Starszy wiek Mutacje genów BRCA1 i BRCA2 Dwie lub więcej krewnych I-stopnia z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku Przebyty rak piersi w wywiadzie „Wysoka gęstość” piersi Atypowa hiperplazja
2.1 > 4.0	Jedna krewna I-stopnia z rakiem piersi w wywiadzie Ekspozycja na promieniowanie jonizujące Wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
- 2.0 (czynniki związane ze „stanem hormonalnym”)	Późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) Wczesna miesiączka (<12 lat) Późna menopauza (>55 lat) Brak donoszonej ciąży Brak karmienia piersią w wywiadzie Długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych Długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
- 2.0 (inne czynniki)	Otyłość (pomenopauzalna) Przebyty rak endometrium, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie Wysokie spożycie alkoholu Wysoki wzrost Wysoki status społeczny

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [2]

Najczęstszym typem histologicznym raka piersi jest, stanowiący około 90% wszystkich przypadków, rak przewodowy [5]. Zarówno rak prze-

wodowy jak i rak zrazikowy, w początkowym etapie rozwoju, to tzw. *carcinoma in situ*, czyli rak przedinwazyjny charakteryzujący się niskim

stopniem złośliwości oraz brakiem nacieku okolicznych tkanek. Wśród pozostałych typów histologicznych o dobrym rokowaniu wyróżnia się raka rdzeniastego oraz raka śluzowatego. Rak inwazyjny jest kolejnym etapem progresji raka przewodowego i zrazikowego. Naciekanie podścieliska oraz dobrze rozwinięty system naczyń limfatycznych i krwionośnych w obrębie piersi promuje zajmowanie pobliskich węzłów chłonnych oraz przerzutowanie do odległych tkanek i narządów [2,5]. Raka z komórek sygenetowatych, raka metaplastycznego oraz raka zapalnego piersi charakteryzuje wysoka inwazyjność, a także oporność na standardowe strategie terapeutyczne, co przekłada się na złe rokowania dla pacjentek, u których wykryto ten typ nowotworu [4, 7, 8].

Fenotyp raka gruczołu sutkowego uzależniony jest między innymi od wieku chorych, stopnia zaawansowania choroby oraz stanu menopauzalnego [9]. Ekspresję receptorów estrogenowych (ER) oraz progesteronowych (PgR) w komórkach nowotworowych stwierdza się u około 60% pacjentów. Grupa o fenotypie ER/-

/PgR/-/ stanowi około 20% wszystkich chorych. Obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych jest ważnym czynnikiem predykcyjnym umożliwiającym włączenie terapii hormonalnej (leczenie pochodnymi tamoxifenu) z wysokim stopniem odpowiedzi [4, 9]. Innym, rutynowo oznaczanym białkiem w diagnostyce raka sutka jest receptor dla ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu (Her-2/neu). Nadmierną ekspresję lub mutację w obrębie genu HER-2 stwierdza się u około 25% chorych. Pomimo wskazania i możliwości leczenia trastuzumabem obecność Her-2/neu jest najprawdopodobniej złym czynnikiem rokowniczym. Fenotyp potrójnie ujemny charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, szybkim wzrostem guza oraz szybkimi wznowami. Gorsze rokowania w tej grupie pacjentów związane są również z brakiem możliwości zastosowania terapii hormonalnej oraz terapii skierowanej na HER-2. W tym przypadku konieczny jest odpowiedni dobór leczenia, uzależniony od konkretnych zaburzeń sygnalizacyjnych w obrębie komórki nowotworowej [4, 10, 11].

4. Chemoprewencja. Aktywność biologiczna składników zawtych w owocach *Lycium barbarum*

Chemoprewencja polega na stosowaniu substancji (głównie pochodzenia naturalnego) w celu opóźnienia, zahamowania lub odwrócenia procesu kancerogenezy. W ostatnich dziesięcioleciach odkryto i opisano kilkaset związków o działaniu chemoprewencyjnym. Podstawową cechą tych związków jest brak toksycznego działania w stosunku do komó-

rek prawidłowych, co czyni je niezwykle obiecującymi związkami bioaktywnymi, mogącymi znaleźć zastosowanie w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych [12÷14].

Jagody goji zwane „najzdrowszymi owocami świata”, to owoce kolcowoju pospolitego (*Lycium barbarum*) pochodzące z obszarów Azji, wykazujące szereg korzystnych wła-

ściwości pozytywnie wpływających na organizm człowieka. W badaniach eksperymentalnych wykazano immunomodulujące, antyangiogenne, anty-

oksydacyjne, neuroprotektoryjne, przeciwzapalne czy antyproliferacyjne działanie substancji aktywnych zawartych w jagodach goji [12÷15].

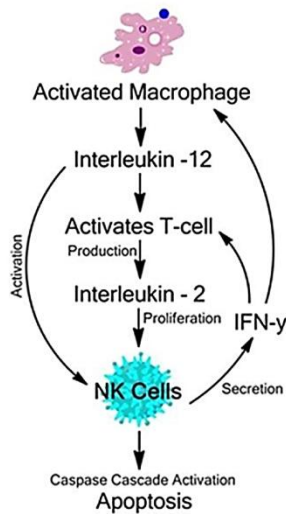
4.1. Działanie immunomodulujące

Liczne dotychczas opublikowane doniesienia literaturowe potwierdziły immunomodulujące działanie bioaktywnych związków izolowanych z owoców *Lycium barbarum*. Gan i wsp. wykazali, że kompleks białko-polisacharydowy (LBP3P) indukuje wzrost ekspresji czynnika martwicy nowotworów (TNF α) oraz interleukiny 2 (IL-2). Interleukina 2 to peptydowy mediator tkankowy, wytwarzany przez limfocyty T pomocnicze. IL-2 stymuluje aktywność komórek NK oraz limfocytów T supresorowych. Czynniki martwicy nowotworów, to cytokina wielofunkcyjna produkowana przede wszystkim przez aktywowane limfocyty i makrofagi w miejscu stanu zapalnego. TNF α razem z interleukiną 1 i 6 bierze udział w miejscowej i układowej reakcji zapalnej. Czynniki te wykazują także właściwości antynowotworowe, pełniąc funkcję inhibitora neo-

skularyzacji i angiogenezy, a także induktora apoptozy [16].

W badaniach wykazano, że polisacharyd *Goji berry* (LBP), a w szczególności jego subfrakcje LBP4 i LBP5 indukują interferony, czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NFAT), a także stymulują limfocyty T pomocnicze do produkcji i wydzielania specyficznych cytokin [16, 17].

Polisacharyd *Lycium barbarum* poprzez aktywację makrofagów jest w stanie ponadto zwiększać wrodzoną odporność nieswoistą. Makrofagi w procesach immunologicznych pełnią funkcję zarówno komórek efektorowych (cytotoksycznych), komórek prezentujących antygen, jak też komórek modulujących odpowiedź immunologiczną (odporność komórkowa) (Rysunek 1.) [17].



Rysunek 1. Skutki aktywacji makrofagów w organizmie [18]

4.2. Działanie przeciwzapalne

Rozwój zaawansowanej biochemii klinicznej oraz biologii nowotworów umożliwił poznanie licznych mechanizmów zaangażowanych w powstanie stanu zapalnego mikrośrodowiska guza. Statystyczne dane epidemiologiczne potwierdziły udział przewlekłych infekcji i związanego z nimi stanu zapalnego w etiopatogenezie blisko 15% wszystkich nowotworów. W rozwój reakcji ostrej fazy zaangażowane są liczne cytokiny prozapalne, uwalniane przez makrofagi i limfocyty (interleukiny 1, 6, 8, 18, czynnik martwicy nowotworów (TNF- α). Związki te wpływają na procesy angiogenezy i proliferacji, a także uczestniczą w mechanizmach prowadzących do uzyskania inwazyj-

nego fenotypu czy tworzenia przerzutów odległych, a także chemooporności. Indukcja stanu zapalnego w przebiegu chorób nowotworowych wiąże się ze wzrostem syntezy prostaglandyn, które poprzez działanie immunosupresyjne mogą indukować proces przerzutowania. Proces transformacji nowotworowej wiąże się ze zwiększeniem ekspresji cyklo-oksygenazy-2 (COX-2) – enzymu uczestniczącego w syntezie prostaglandyn. Wzrost ekspresji COX-2 zaobserwowano w wielu typach nowotworów, w tym w raku gruczołu piersiowego [19]. Badania w modelu *in vitro* wykazały hamujący wpływ ekstraktu *Lucium barbarum* na syntezę cyklooksygenazy-2 i powstanie stanu zapalnego [20].

4.3. Działanie antyoksydacyjne

Wolne rodniki tlenowe to indywidualne chemiczne, które posiadają na swojej powłoce walencyjnej niesparowany elektron. Ich powstawanie wiąże się zarówno ze stanami fizjologicznymi, jak też patologicznymi, np. nadmierna produkcja wywołana stresem oksydacyjnym. Do reaktywnych form tlenu (RFT) należą: rodnik hydroksylowy, anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru czy tlen singletowy. Wśród skutków stresu oksydacyjnego wymienić można wzrost intensywności i tempa peroksydacji lipidów, wzmoczony katabolizm nukleotydów adeninowych, obniżenie poziomu glutationu i ATP, uszkodzenie mitochondriów, zwiększenie przepuszczalności i depolaryzacja błon komórkowych, zaburzenie wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia, uszkodzenie DNA czy zmiana właściwości antygenowych komórek [21, 22].

Cui i wsp. wykazali, że polisacharyd wyizolowany z owoców *Lycium barbarum* jest w stanie hamować peroksydację lipidów spowodowaną

aktywnością wolnych rodników tlenowych. Perokсыdacja lipidów, to wolnorodnikowy proces utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych lub reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzących w skład fosfolipidów, podczas którego dochodzi do powstania toksycznych nadtlenków uszkadzających strukturę komórkową [16, 22].

Badania w modelach *in vivo* wykazały, że w surowicy pacjentów, którym podawano polisacharyd wyizolowany z jagód goji, odnotowano blisko 9,9% wzrost poziomu aktywności peroksydazy glutationowej oraz 8,4% wzrost poziomu stężenia dysmutazy ponadtlenkowej. Dysmutaza ponadtlenkowa jest enzymem katalizującym reakcję dysmutacji dwóch cząsteczek anionorodnika ponadtlenkowego do tlenu i nadtlenku wodoru, który następnie rozkładany jest przez katalazy i peroksydazy, przez co enzym ten stanowi główny element tzw. „pierwszej linii obrony” komórek przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu [16].

4.4. Działanie proapoptotyczne i antyangiogenne

Antynowotworowe działanie związków aktywnych zawartych w jagodach Goji polega w głównej mierze na zahamowaniu proliferacji komórek, aktywacji procesów apoptotycznych, zatrzymaniu cyklu komórkowego w określonych punktach kontrolnych, regulacji szlaków transdukcji sygnałów oraz przeciwdziałaniu procesom proangiogennym [16, 23]. Apoptoza jest jednym z mechanizmów obronnych, polegającym na usuwaniu uszkodzonych lub zbęd-

nych komórek, w tym komórek nowotworowych. Proces ten wiąże się z ekspresją licznych genów oraz aktywnością kaskady enzymów proteolitycznych. Niemożność wejścia komórki na drogę samobójczej śmierci prowadzi może w konsekwencji do rozwoju procesu kancerogenezy. W badaniach eksperymentalnych wykazano właściwości proapoptotyczne polisacharydu wyizolowanego z jagód Goji w stosunku do wielu linii nowotworowych (rak piersi, wątrobowo-

komórkowy, prostaty czy jelita grubego). Odnotowano także znaczący spadek stosunku ekspresji genów Bcl2/Bax w komórkach traktowanych LBP [16, 24].

W badaniach na innych nowotworach wykazano, że wysokie dawki ekstraktu z jagód Goji (>5g/L) indukują apoptozę poprzez stymulację białka p53. Białko to pełni funkcję supresora nowotworowego, zaangażowanego w regulację wielu procesów komórkowych, w tym w indukcję apoptozy oraz aktywację naprawy uszkodzeń DNA. Wykazano ponadto, że skopoletyna (składnik aktywny zawarty w jagodach Goji) indukowała apoptozę w komórkach linii HL-60 poprzez aktywację kaspazy 3 oraz czynnika NFκB [16].

Antynowotworowy efekt substancji zawartych w jagodach Goji obejmuje także zdolność do hamowania cyklu komórkowego w ściśle określonych punktach. Za prawidłowy przebieg zdarzeń w każdej fazie cyklu komórkowego odpowiadają punkty kontrolne. Wykazano, że w komórkach nowotworowych prawidłowe funkcjonowanie tych punktów może być często zmienione lub zaburzone. Zmiany w działaniu mechanizmów kontrolnych regulujących progresję cyklu komórkowego przyczyniają się

do stałej proliferacji komórek nowotworowych.

W badaniach wykazano, że LBP hamuje ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) stymulującego proliferację komórek linii MCF-7 w sposób dawko- i czasozależny [16, 24]. Związki aktywne zawarte w *Lycium barbarum* hamowały także ekspresję kinazy PI3K, wpływając na szlak PI3K/Akt/mTOR. Szlak ten zaangażowany jest w procesy komórkowe związane z naciekaniem, wzrostem i proliferacją komórek nowotworowych [16]. Angiogeneza to proces prowadzący do powstawania sieci naczyń krwionośnych na bazie już istniejących. Proces angiogenezy regulowany jest przez wiele czynników o charakterze pro- i antyangiogennym. Do czynników proangiogennych należy płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), naczyniowosródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), zasadowy i kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów (angiogenina, bFGF/aFGF oraz metalo-proteiny) [79]. W przeprowadzonych badaniach wykazano hamujący wpływ ekstraktu z jagód goji na ekspresję naczyniowosródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) oraz czynnika proangiogennego HIF-1α [16].

5. Podsumowanie

Rokrocznie z powodu raka piersi umiera około 5 tysięcy Polek. Wysoka toksyczność chemio- i radioterapii, a także oporność komórek nowotworowych na powszechnie stosowane cytostatyki przyczyniła się do poszukiwania i opracowywanych strategii terapeutycznych w

profi-laktyce i leczeniu chorób nowotworowych. Nadzieję upatruje się w związkach pochodzenia naturalnego, które byłyby nie tylko w stanie wyeliminować komórki nowotworowe, a także wykazywałyby ochronny wpływ na komórki prawidłowe. Substancje aktywne wyizolowane z owo-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

ców *Lycium barbarum*, ze względu na swoje udokumentowane właściwości anty-nowotworowe, mogą stać

się przyszłości cennym terapeutycznym w leczeniu pacjentów cierpiących na raka gruczołopiersiowego.

Literatura

1. Kornafel J. *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011
2. Ferlayi w sp. J. D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase. IARC Press, Lyon, 2004
3. Garcia M. i w sp.: *Global Cancer Facts & Figures 2007*; GA: American Cancer Society, Atlanta, 2007
4. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf
5. Makowski M., Połać I., Pertyński T. *Estrogeny a rak sutka*, Przegląd Menopauzalny, 3 (2007), s. 150-154
6. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. *Cancer Statistics 2014*, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 64 (2014), s. 9-22
7. Alvarez R.H., Dawood S., Cristofanilli M. *Inflammatory Breast Cancer*, Breast Disease: Comprehensive Management, (2015), s. 223-234
8. Weigelt B., Eberle C., Cowell C.F., Ng C.K., Reis-Filho J.S. *Metaplastic breast carcinoma: more than a special type*, Nature Reviews Cancer, 14 (2014), s. 147-148
9. Piekarski J. Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy, Współczesna Onkologia, 9 (2005), s. 371-379
10. Ryś J., Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (triple-negative breast cancer) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów?, Polish Journal of Pathology, 65 (2014), s. 53-61
11. Nowacka-Zawisza M., Krajewska W.M. *Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67 (2013), s. 1090-1097
12. Pravin T. i w sp. Peptide Vaccines and Targeting HER and VEGF Proteins May Offer a Potentially New Paradigm in Cancer Immunotherapy, Future Oncology, 8(2012), s. 961-987
13. Baer-Dubowska W. *Chemoprewencja – profilaktyka i terapia wspomagana raków*, Postępy Chirurgii Głowy i Szyi 2 (2013), s. 3-14
14. Mingliang J. i w sp. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L, International Journal of Biological Macromolecules 54 (2013), s. 16-23
15. Harunobu A. i w sp. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji), Food Research International 44 (2011), s. 1702-1717
16. Gan L. i w sp. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L, European Journal of Pharmacology 407 (2003), s. 217-222

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

17. Chen Z. i wsp. Activation of macrophages by polysaccharide–protein complex from *Lycium barbarum* L, *Phytotherapy Research* 3008(2009), s. 1116-1122
18. <http://www.staff.dtu.dk/mata/BioActivity/Antitumoractivity>
19. Badowska-Kozakiewicz A. *Rola cyklooksygenazy-2 w onkologii weterynaryjnej*, *Życie Weterynaryjne*, 11 (2011), s.76-82
20. Navindram S. *Berry Fruits for Cancer Prevention: Current Status and Future Prospects*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56 (2008), s. 630-635
21. Dreher D., Junod A.F. *Role of oxygen free radicals in cancer development*, *European Journal of Cancer*, 96 (1996), s. 30-38
22. Nianwu H. i wsp. Characterisation of antioxidant and antiproliferative acidic polysaccharides from Chinese wolfberry fruits, *Food Chemistry* 133 (2012), s. 978-989
23. Harunobu A. i wsp. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji), *Food Research International* 44 (2011), s. 1702-1717
24. Lu Q. i wsp. *Lycium barbarum* polysaccharides induce apoptosis in human prostate cancer cells and inhibits prostate cancer growth in a xenograft mouse model of human prostate cancer, *Journal of Medicinal Food* 12 (2009), s. 695-703
25. Kowalewska-Celejewska M. Angiogenina i czynniki proangiogenne jako marker i cel terapii nowotworowych, *Forum Medycyny Rodzinnej* 6 (2011), s. 68-7