

Káva v chemoprevenci nádorů

Coffee in Cancer Chemoprevention

Neuwirthová J., Gál B., Smilek P., Urbánková P.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

U konzumace kávy byla vysledována spojitost se snížením rizika vzniku různých onemocnění vč. ochrany před DNA poškozením a některými druhy maligních nádorů. Chemopreventivní účinek kávy byl popsán v řadě studií *in vitro* i *in vivo* ve zvířecích experimentech a v posledních letech i ve studiích u lidí. V rámci bioaktivních složek tohoto nápoje bylo nalezeno několik mechanismů chemopreventivního působení, a to zejména ochrana před oxidačním stresem, indukce detoxikačních jaterních enzymů zbavujících organismus kancerogenů a protizánětlivý efekt. Vlastní antioxidantní účinek kávy je dán v součtu jak obsahem kyseliny chlorogenové, tak do jisté míry i vlastním procesem pražení, a nejvyšší antioxidantní potenciál byl proto popsán u středně pražené varianty. Pražení vede ke tvorbě specifických složek v kávových zrnech, tzv. melanoidinů, které mají antioxidantní a protizánětlivý účinek. Vedle toho je káva zdrojem dvou specifických diterpenů cafestolu a kahweolu, které mají protinádorový potenciál. Pražená káva tedy působí v chemoprevenci díky obsahu různých protinádorových složek komplexním mechanismem. Ve studiích byla prokázána aktivace apoptózy, potlačení růstu i metastazování nádorových buněk a inhibice angiogeneze. Na základě metaanalýz proběhlých epidemiologických studií byla nalezena spojitost mezi konzumací kávy a nižším výskytem různých druhů zhoubných nádorů. Tento přehledový článek shrnuje molekulární mechanismy, experimentální data i epidemiologické důkazy chemopreventivního účinku kávy.

Klíčová slova

káva – chemoprevence – antioxidantní enzym – detoxikační enzym – protizánětlivý účinek

Summary

Coffee consumption is associated with a reduced risk of several diseases including cancer. Its chemopreventive effect has been studied *in vitro*, in animal models, and more recently in humans. Several modes of action have been proposed, namely, inhibition of oxidative stress and damage, activation of metabolizing liver enzymes involved in carcinogen detoxification processes, and anti-inflammatory effects. The antioxidant activity of coffee relies partly on its chlorogenic acid content and is increased during the roasting process. Maximum antioxidant activity is observed for medium-roasted coffee. The roasting process leads to the formation of several components, e.g., melanoidins, which have antioxidant and anti-inflammatory properties. Coffee also contains two specific diterpenes, cafestol and kahweol, which have anticarcinogenic properties. Roasted coffee is a complex mixture of various chemicals. Previous studies have reported that the chemopreventive components present in coffee induce apoptosis, inhibit growth and metastasis of tumor cells, and elicit antiangiogenic effects. A meta-analysis of epidemiological studies showed that coffee consumption is associated with a lower risk of developing various malignant tumors. This review summarizes the molecular mechanisms and the experimental and epidemiological evidence supporting the chemopreventive effect of coffee.

Key words

coffee – chemoprevention – antioxidative enzyme – detoxification enzyme – anti-inflammatory effect

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 9. 2016

Přijato/Accepted: 24. 11. 2016

doi: 10.14735/amko2017106

Úvod

Co se týká původu a historie kávy, svůj název dostala podle africké provincie Kaffa, nacházející se v oblasti Etiopie. První zmínky o kávových plantážích se objevily v období před více než 1 000 lety z oblasti Jemenu. Do Evropy přivezli kávu benátské obchodníci v roce 1615, ale první kavárny byly založeny až na konci 17. století, a to ve městech, jako je Vídeň, Londýn a Benátky. V současnosti představuje káva jeden z nejprodávanějších nápojů s převažující konzumací v oblasti Severní Ameriky a Evropy. V rámci Evropy je pak nejvyšší spotřeba udávána ve Finsku [1].

V posledních desetiletích byly sledovány různé zdravotní přínosy kávy, především pak vliv na ochranu před DNA poškozením [2], některými nádory, zářím jater, cukrovkou II. typu a neurodegenerativními chorobami, jako je Parkinsonova nemoc nebo Alzheimerova demence [1].

Mezi možné vedlejší účinky kávy patří podráždění až zánět žaludku, tachykardie, hypertenze, hyperlipidemie, předrážděnost, úzkost a nespavost. Tyto nežádoucí efekty jsou však v epidemiologických studiích spojeny spíše s nadměrnou konzumací kávy a u mnoha případů vznikají i v následku časté koincidence dalších působících faktorů, jako

jsou kouření, nižší pohybová aktivita, nezdravá strava apod.

Bioaktivní složky v kávě

Káva obsahuje široké spektrum složek, z nichž se udává přes 1 400 těkavých látek, tvořících výsledné aroma nápoje. Tento přehledový článek se zaměří pouze na netěkavé látky, které jsou sledovány ve studiích pro svoje zdravotní přínosy. Mezi nejznámější z nich patří kofein, alkaloid trigonelin, který je prekurzorem niacinu, dále hydroxycynamové kyseliny, jako je kyselina kávová, ferulová, p-kumarová či chlorogenová (ester kyseliny kávové a chinové) patřící mezi fenoly, a diterpeny cafestol a kahweol.

Na vlastní obsah bioaktivních látek má vliv typ kávy i proces jejího zpracování. Během pražení se snižuje obsah kyseliny chlorogenové, zatímco naopak vznikají melanoidiny jako komplexy cukrů, aminokyselin a kyseliny chlorogenové skrze Maillardovu reakci, anebo vitamin B niacin z alkaloidu trigonelinu. Instatní káva anebo papírový filtr u zrnkové kávy vede k téměř úplnému odstranění diterpenů cafestolu a kahweolu. Obsah kofeinu se liší podle druhu kávy a může být modifikován i procesem zpracování.

Co se týče účinku bioaktivních složek kávy na lidský organizmus, ovlivňují v buňkách mnohé transkripční

faktory zasahující do endogenních antioxidantních a detoxikačních procesů [3]. Působí vedle toho do jisté míry tlumivě na prozánětlivou signální cestu i na vlastní proces kancerogeneze, jedná se o multifaktoriální proces (schéma 1). Složky kávy zasahují tlumivě do všech fází kancerogeneze, tedy do iniciace, progresu i metastazování (schéma 2). Jednotlivé molekulární mechanismy a epidemiologické důkazy protinádorového efektu kávy budou podrobněji rozebrány v následujícím textu.

Přímý antioxidantní účinek kávy a indukce endogenních antioxidantních enzymů

Antioxidantní efekt kávy byl popsán *in vitro*, a to v experimentálních studiích a později i ve studiích na lidech. Ukazuje se, že se v tomto smyslu jedná o kombinaci dvou faktorů. Káva jednak obsahuje řadu přímých antioxidantů, ale má také schopnost aktivizovat náš vlastní obranný antioxidantní enzymový systém. Signifikanční pokles oxidovaných forem purinů a pyrimidinů a snížená citlivost vůči volným radikálům, a tím oxidačním stresem (reactive oxygen species – ROS) indukovanému poškození DNA v periferních lymfocytech byla popsána ve studii na lidech při konzumaci 600 ml kávy denně po dobu 5 dnů [2]. Bylo zachyceno 38% zvýšení aktivity antioxidantního enzymu superoxidodismutázy (SOD). Teorie o významném antioxidantním působení kávy byla dále podpořena i italskou studií, která vedle toho popsala zvýšení antioxidantního sérového glutathionu o 16 % u konzumentů kávy [4]. Tento efekt ve smyslu aktivizace vlastních antioxidantních obranných mechanismů kávovými diterpeny je vysvětlován indukcí enzymu tvorby glutathionu, tzv. γ -glutamylcystein syntetázy (glutamát-cystein syntetázy/ligázy), což bylo potvrzeno i na zvířecích modelech [5]. Glutathion je známým endogenním antioxidantem a substrátem pro enzym glutathion-S-transferázu (GST), která inaktivuje ROS. GST katalyzuje různé škodlivé látky z prostředí, příkladem mohou být produkty kancerogenních aflatoxinů z plísní potravin, ale i jiné [6].

Co se týče způsobu zpracování kávy, bylo ve studiích sledováno, zdali a jak

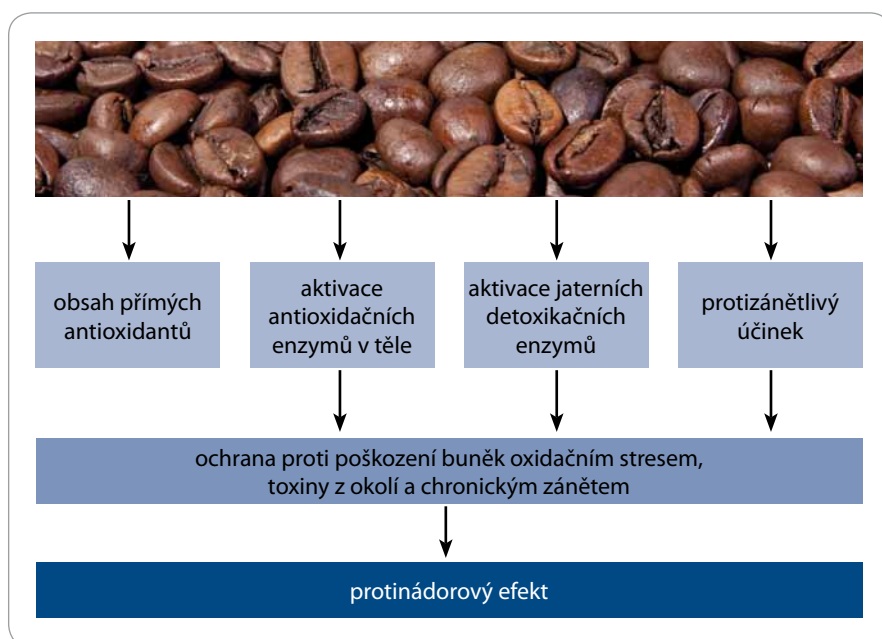


Schéma 1. Protinádorový efekt kávy jako multifaktoriální proces.

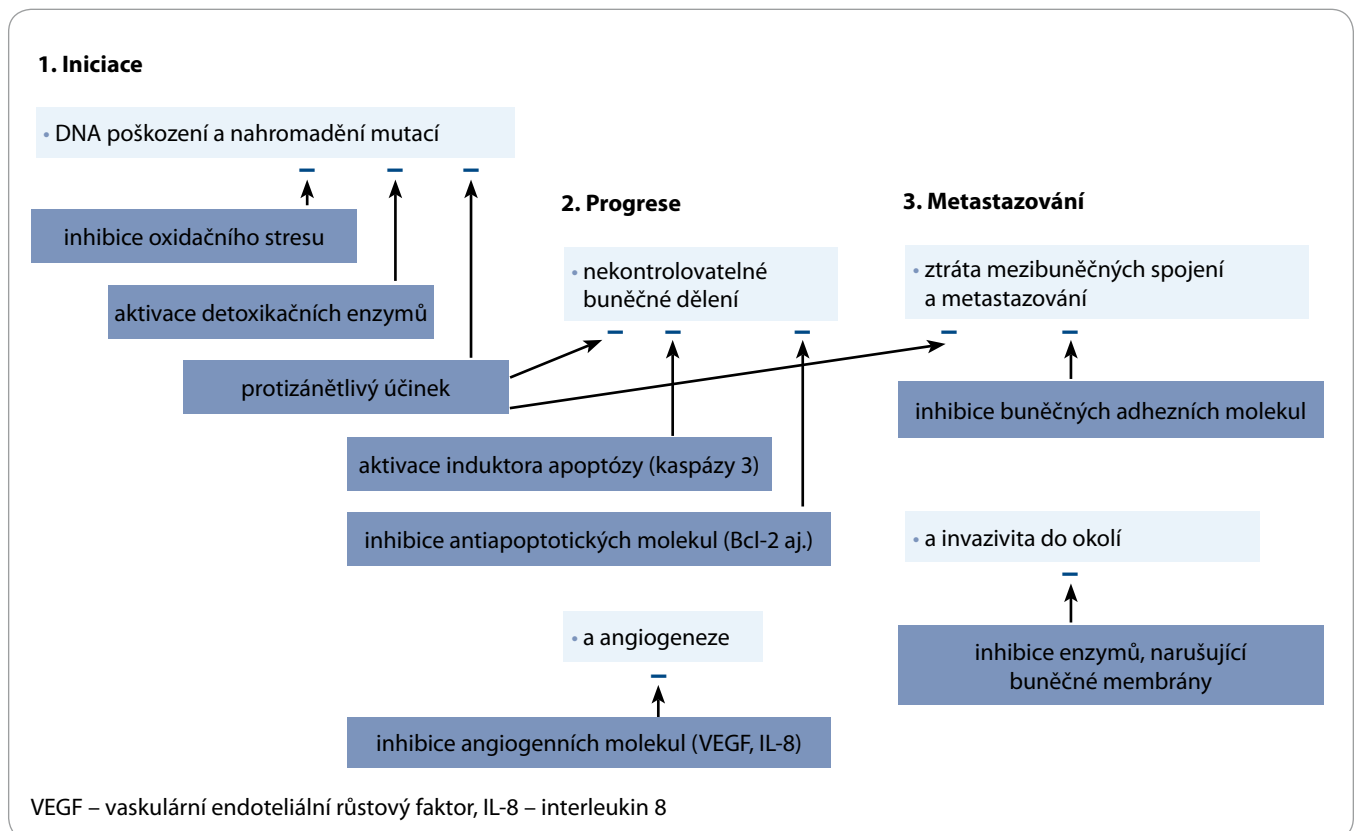


Schéma 2. Protinádorové mechanismy kávy, zasahující do jednotlivých fází kancerogeneze.

může ovlivnit její antioxidační vlastnosti. Bylo zjištěno, že dekofeinace ani mléko nesnižují antioxidační kapacitu kávy [7]. Její antioxidační schopnost není závislá na obsahu kofeinu, ale ovlivňuje ji např. kyselina chlorogenová, která je významně více obsažena v zrnkové než instantní kávě [8]. Pražením zrn se sice snižuje obsah antioxidační kyseliny chlorogenové, avšak na straně druhé stejným procesem vznikají jiné látky s antioxidačním účinkem, tzv. melanoidiny a N-metylpyridin. Ve výsledku pražení dokonce do jisté míry zvyšuje antioxidační potenciál kávy [9]. Nejvyšší antioxidační účinek byl *in vitro* zaznamenán u středně pražené kávy (medium roasted), která v tomto smyslu předčila lehce praženou (light roasted) i silně praženou (dark roasted) variantu [10], z čehož lze usuzovat, že na antioxidačním účinku tohoto nápoje se v součtu podílejí jak melanoidiny, které pražením vznikají, tak i kyselina chlorogenová, které pražením naopak ubývá [1]. Byla popsána také korelace mezi stupněm pražení kávy a schopností inhibice prozánětlivé sig-

nální cesty nukleárního faktoru NF-κB (nuclear factor κ B) a schopností indukce antioxidační ochrany skrze aktivaci nukleárního faktoru Nrf2/EpRE (nuclear factor erythroid-2-related factor 2/electrophile-responsive element). Extrakty ze silně pražené kávy (dark roasted) v této studii *in vitro* NF-κB dokonce vykazovaly 80% útlum a indukovaly EpRE aktivitu více než 25× [11].

Studie s kávou prokazují zvýšení aktivity transkripčního faktoru Nrf2 na zvířecích i lidských hepatocytech [12] a tím indukcí enzymů, které jsou tímto transkripčním faktorem regulovány [13]. Díky aktivizaci Nrf2 dochází k ochraně před mnohými kancerogeny a před oxidačním poškozením. Podobně jako diaterpeny z kávy má tuto schopnost např. sulforan z brokolice [14] anebo EGCG (epigalokatechin galát) ze zeleného čaje [15]. Jedná se o jeden z důležitých mechanismů v rámci chemoprevence nádorů stravou. V rámci screeningu širokého spektra fytolátek představuje káva dokonce nejsilnějšího induktora Nrf2 [16]. Schopnost kávy aktivizovat

endogenní antioxidační ochranu skrze Nrf2 byla dostatečně prokázána ve studiích na lidech a byla vypořádována i určitá závislost na individuálním genotypu [17]. Studie, která prokázala významný antioxidační účinek kávy a ochranu DNA na modelu krevních buněk, na základě porovnání s předchozími výsledky studií tvrdí, že káva je v ochraně před oxidačním poškozením DNA dokonce i srovnatelná s dietou obohacenou o ovoce a zeleninu [18].

Indukce detoxikačních enzymů a ochrana před genotoxickými kancerogeny

Ochranu před toxiny a xenobiotiky představuje detoxikační jaterní proces fáze I, II a III. Fáze I konvertuje molekuly na hydrofilní, což umožňuje jejich vyloučení močí, ale tento proces může mít jako produkty škodlivé reaktivní metabolity vč. kancerogenů. Fáze II zprostředkovává detoxikaci toxických látek vč. těchto reaktivních metabolitů z fáze I pomocí celé řady reakcí, jako je glukuronidace, sulface, acetylace, metylace aj. [19]. Vli-

vem kávy byla prokázána indukce jaterních enzymů fáze I z rodiny cytochromu P450, jako je CYP1A1 a CYP1A2, i enzymů fáze II, zejména pak UDP-glukuronosyl-transferázy (UDPGT) a již výše zmíněné GST [20,21]. Indukce enzymu GST může být vysvětlením protektivního efektu kávy proti aflatoxiny indukovanému poškození DNA, které bylo potvrzeno v experimentálních studiích na hepatocytech a na zvířecích modelech. Tímto mechanismem káva chrání před mykotoxiny vyvolanými preneoplastickými změnami v játrech. Podobným způsobem skrze indukci detoxikačních enzymů chrání i před kancerogenními polycyklickými aromatickými uhlovodíky (polyaromatic hydrocarbons – PAH) [22,23]. Takto by do jisté míry mohla káva spolu s jinými chemopreventivními potravinami představovat ochranu před škodlivinami ze stravy, se kterou jsme denně v kontaktu, např. před aflatoxiny z potravin napadených plísněmi anebo před polycyklickými uhlovodíky vznikající tepelnou úpravou masa.

Vliv složek kávy na xenobiotika detoxikující enzymy má antimutagenní a antikancerogenní účinek a byl v této souvislosti popsán efekt kofeinu na nižší výskyt karcinomu prsu u postmenopauzálních žen [24], který je vysvětlován inhibičním účinkem na tvorbu genotoxického 2-amino-1-metyl-6-fenyl-imidazo-(4,5-b)piridinu (PhIP), prokázaným na zvířecích modelech [25]. PhIP metabolity jak známo poškozují DNA a vedou ke kancerogenezi. Výsledky 22letého sledování postmenopauzálních žen potvrdily sice slabou, ale signifikantní souvislost mezi konzumací kávy a nižším výskytem karcinomu prsu [26]. Studie, která porovnála protektivní účinek různých druhů protinádorových látek ze stravy v souvislosti s ochranou proti tvorbě kancerogenních vazeb PhIP-DNA, našla nejsilnější efekt právě v kombinaci cafestolu a kahweolu z kávy [27]. Indukce detoxikačních enzymů jako mechanismus chemoprevence kávou byla prokázána i na jiných druzích nádorů.

Diterpeny cafestol a kahweol představují nejvíce sledované složky kávy chránící DNA před mutageny. Na zvířecích modelech prokázaly ochranu jaterních

buněk proti poškození DNA kancerogenním aflatoxinem B1 (AFB1) a na lidských buněčných liniích ochranu proti poškození mykotoxiny [28,29]. Diterpeny chrání také proti polycyklickým uhlovodíkům, např. v experimentu s liniemi lidských bronchiálních buněk byl nalezen nižší stupeň poškození DNA. Ochrana proti těmto látkám byla prokázána i na zvířecích modelech [22] vč. nižšího výskytu karcinomů dutiny ústní vlivem diterpenů po expozici kancerogenu 7,12-dimethylbenzanthracenu (DMBA). Křečci, kterým byl podáván mix těchto diterpenů po dobu 13 týdnů, vykazovali významně menší velikost tumorů bukalní sliznice, a to dokonce o 35 % ve srovnání s kontrolní skupinou [30]. Předpokládá se, že mechanismus chemopreventivního působení cafestolu a kahweolu proti aflatoxinům a polycyklickým uhlovodíkům spočívá v indukci detoxikačního enzymu GST, jak již bylo popsáno výše [20–23].

Ve studiích je sledován i příznivý efekt hydroxycyanamových kyselin. V experimentu suplementace kyselinou hydroxycyanamovou z kávy signifikantně snížila multiplicitu nádorů tlustého střeva a snížila riziko kancerogeneze v této oblasti [31]. Podobné výsledky pak byly nalezeny i u karcinomu žaludku [32] a dutiny ústní [33]. V posledně jmenované studii byl na zvířecích modelech po podání kyseliny hydroxycyanamové prokázán signifikantně nižší výskyt karcinomů jazyka i preneoplastických lézí, jako jsou hyperplazie a dysplazie [33]. V těchto experimentech byly použity různé kancerogeny, u karcinomu střeva azoximetan [31], u karcinomu žaludku N-metyl-N-nitrosourea [32] a u karcinomu jazyka 4-nitroquinolin-1-oxid [33].

Protizánětlivý účinek

Neresorbující se zánět je společným pojítkem mnoha chronických onemocnění a podporuje i proces kancerogeneze. Jak je známo, v terénu chronického zánětu, oxidačního stresu a zvýšené obnovy buněk častěji vznikají a urychleně rostou malignity. Schopnost látek ze stravy modulovat imunitní odpověď a tlumit prozánětlivé prostředí v organismu je proto považována za jeden z důležitých mechanismů chemoprevence nádorů [3].

Káva je jedním z protizánětlivých nutričních faktorů v naší populaci a dle některých autorů dokonce redukuje riziko úmrtí na prozánětlivá onemocnění [34]. Studie na lidech prokázaly, že káva dokáže snížit markery zánětu CRP a E-selektinu [35] i marker subklinického zánětu interleukinu 18 (IL-18) [36]. Na molekulární úrovni zasahuje tlumivě přímo do signální cesty NF- κ B, což je klíčový transkripční faktor, který zprostředkovává zánětlivou reakci, vede ke zvýšené tvorbě prozánětlivého prostaglandinu E2 (PGE2) skrze cyklooxygenázu-2 (COX-2) a je zvýšeně exprimován u různých druhů nádorů. Studie u kávy kromě schopnosti zvýšení antioxidační ochrany cestou aktivace signální cesty NRF2/EpRE (viz výše) prokázaly i schopnost inhibice NF- κ B signální cesty a tím protizánětlivého efektu [11].

Ve vztahu ke schopnosti útlumu nadměrně aktivované signální cesty NF- κ B byly sledovány jednotlivé složky kávy. Týká se to zejména kyseliny chlorogenové, kyseliny kávové, kofeinu a diterpenů. Kyselina chlorogenová snižuje aktivaci Toll-like receptoru 4 (TLR4), což je receptor na povrchu buněk spouštějící prozánětlivou signalizaci ve vazbě na cizorodé antigeny při infekci, ale i v reakci na jiné ligandy [37]. Vedle toho působí inhibičně na úrovni modulátorů signální cesty NF- κ B, kde tlumí c-Jun NH2-terminální kinázu (JNK) a mitogenem aktivovanou proteinovou kinázu (MAPK) [38], a receptorového aktivátora NF- κ B [39]. Kyselina kávová, která je metabolitem kyseliny chlorogenové, tlumí NF- κ B signální cestu skrze inhibici JNK1/2, inhibici p38 MAPK [40], inhibici NF- κ B indukující kinázy/I κ B kinázy (NIK/IKK) aj. [41]. Protizánětlivý účinek má v této signální cestě i útlum translokace p50 a RelA, tedy oslabení schopnosti vazby NF- κ B na DNA, což prokázala jak kyselina chlorogenová [42], tak i kávová s výsledkem protinádorového působení na modelu karcinomu jater [43]. Podobně bylo prokázáno, že i kofein skrze inhibici translokace p50 a RelA snižuje expresi prozánětlivých genů COX-2, tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a oxidu dusnatého (NO) [44]. Kávové diterpeny kahweol a cafestol snižují schopnost aktivace signální cesty NF- κ B inhibicí akti-

vity IKK a zábranou degradace I κ B α [45], a skrze inhibici JAK2/PI3K/Akt [46].

Experimentální studie prokazují, že melanoidiny vznikající pražením kávy skrze Maillardovu reakci jsou schopny snížení progresu onemocnění útlumem prozánětlivého procesu na modelu zvířat s experimentálně vyvolanou kolitidou [47]. Tuhy indukovaná steatohepatitida na myších má nižší procento steatózy i fibrózy jaterní tkáně, v séru pak nižší triglyceridy, alanin aminotransferázy a prozánětlivé interleukiny, a naopak zvýšené protizánětlivé interleukiny vlivem přidání melanoidinů do stravy ve srovnání se samotnou vysokotučnou dietou [48].

Aktivace apoptózy nádorových buněk

Na karcinomech kůže vyvolaných UVB zářením bylo prokázáno po podání kofeinu jak snížení markerů zánětu, tak i aktivace apoptózy s indukci kaspázy 3 [49,50]. Kofein aktivoval apoptózu skrze kaspázu 3 i na jiných modelech nádorů, např. u glioblastomů [51].

Studie popisují schopnost indukce apoptózy i u kávových diterpenů. Diterpen kahweol byl použit ve studii na modelu leukemie, kde vyvolal apoptózu skrze aktivaci kaspázy 3 a snížení exprese antiapoptotických proteinů (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 a XIAP). Byla prokázána inhibice MAPK a Akt signalizace v nádorových buňkách [52]. Později byla aktivace apoptózy vlivem kahweolu prokázána i u dalších nádorů, např. u karcinomu ledvin [53], karcinomu kolorekta [54] anebo spinocelulárního karcinomu dutiny ústní [55]. V poslední jmenované studii byla u kahweolu prokázána na dávce závislá suprese aktivity transkripčního faktoru Sp1, který reguluje geny antiapoptotických proteinů [55].

Podobným molekulárním mechanismem působí aktivaci apoptózy i diterpen cafestol. Tento vyvolal apoptózu na modelu renálního karcinomu, kde snížil mitochondriální membránový potenciál (MMP), aktivoval kaspázu 3 a ztlumil expresi antiapoptotických proteinů (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 a cFLIP). Cafestol podobně jako kahweol inhibuje signální cestu fosfatidylinositol 3 kinázy (PI3K)/Akt [56]. V nedávno uveřejněné studii prokázal

schopnost inhibice růstu nádorových buněk a aktivace apoptózy i na buněčných liniích spinocelulárních karcinomů hlavy a krku [57].

Inhibice angiogeneze

Útlum angiogeneze v nádoru je jedním ze známých protinádorových mechanismů snižujících přívod živin a kyslíku k nádorovým buňkám. Ve studiích bylo prokázáno, že více než 20 látek ze stravy je schopno do tohoto procesu zasáhnout [3]. Kofein má schopnost inhibice nedostatkem kyslíku indukované exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a IL-8, což bylo prokázáno za podmínek hypoxie na modelu kolo- rektálního karcinomu. Tento mechanismus je zprostředkován skrze inhibici transkripčního hypoxicky inducibilního faktoru 1 α (HIF-1 α) [58]. Antiangiogenní protinádorový účinek ve studiích pak prokázaly také kávové diterpeny cafestol a kahweol [59].

Útlum metastazování

Během metastazování produkují nádorové buňky specifické enzymy, tzv. matrixové metaloproteinázy narušující membrány okolních buněk. Kyselina kávová utlumila nádorový růst a metastazování na příkladu hepatocelulárního karcinomu skrze snížení aktivity matrixové metaloproteinázy 9 a skrze současnou inhibici zánětlivé signální cesty NF- κ B [60].

Další klíčový mechanismus metastazování je produkce buněčných adhezních molekul. Diterpen kahweol v tomto procesu prokázal schopnost útlumu exprese vaskulární buněčné adhezní molekuly 1 (VCAM 1) a intracelulární adhezní molekuly 1 (ICAM 1), což má dle studií vliv jak na prevenci metastazování, tak i proti rozvoji aterosklerózy. Bylo vedle toho prokázáno také protizánětlivé působení inhibicí zánětlivé signální cesty NF- κ B, tvořící součást protinádorového a antiaterogenního efektu [61].

Kromě výše uvedených mechanismů podporují metastazování i krevní destičky a u onkologických pacientů je často nalézán v souvislosti s progresí onemocnění stav trombocytózy anebo trombembolie. Antiagregační účinek se zábranou interakce trombocytů s nádorovými buňkami může dle dostupných poznatků do jisté míry tlumit vlastní proces metastazování [62]. Konzumace kávy měla schopnost inhibice agregace trombocytů na zvířecím modelu aterosklerózy, kdy přidání kávy k vysokotučné stravě redukovalo proagregační působení tuků [63]. Antiagregační efekt kávy byl prokázán i ve studii na lidech, kde byla srovnána konzumace 200 ml kávy se skupinou konzumující vodu s čistým kofeinem. Kofein byl podáván v množství stejném, jako byl přítomen v kávě (180 mg), avšak snížení agregace trombocytů bylo prokázáno pouze ve skupině s kávou a v trombocytech byly nalezeny fenolové kyseliny z kávy, ale ne kofein. Závěrem této studie bylo, že antiagregační efekt kávy není nezávislý na obsahu kofeinu [64].

rovými buňkami může dle dostupných poznatků do jisté míry tlumit vlastní proces metastazování [62]. Konzumace kávy měla schopnost inhibice agregace trombocytů na zvířecím modelu aterosklerózy, kdy přidání kávy k vysokotučné stravě redukovalo proagregační působení tuků [63]. Antiagregační efekt kávy byl prokázán i ve studii na lidech, kde byla srovnána konzumace 200 ml kávy se skupinou konzumující vodu s čistým kofeinem. Kofein byl podáván v množství stejném, jako byl přítomen v kávě (180 mg), avšak snížení agregace trombocytů bylo prokázáno pouze ve skupině s kávou a v trombocytech byly nalezeny fenolové kyseliny z kávy, ale ne kofein. Závěrem této studie bylo, že antiagregační efekt kávy není nezávislý na obsahu kofeinu [64].

Snížení celkové úmrtnosti a výskytu zhoubných nádorů vlivem kávy v epidemiologických studiích

Zatímco první epidemiologické studie poukazovaly na možnost existence rizika vzniku některých karcinomů v souvislosti s konzumací kávy, tak další již jejich výsledky vyvrátily a prokázaly buďto neutrální vztah, anebo naopak nižší výskyt kancerogeneze. Ve výsledku byla vlivem konzumace kávy v populačních studiích zaznamenána snížená celková úmrtnost i obecně nižší výskyt zhoubných nádorů. Ovlivnění výskytu konkrétních malignit pak bylo v literatuře popsáno u mnoha orgánových lokalit [65].

Metaanalýza 40 kohortových studií, která srovnala pravidelné konzumenty kávy s nepijáky nebo zřídka pijáky tohoto nápoje, zjistila, že mají celkově nižší výskyt karcinomů, a souvislost byla nalezena především u vyšší konzumace. Podle této analýzy zvýšení konzumace o jeden šálek kávy denně redukuje výskyt karcinomů o 3 %. V souvislosti s pitím kávy bylo odhaleno nižší riziko karcinomu jater, ledvin, prsu, dutiny ústní, hltanu, jícnu, kolorekta, endometria, pankreatu, leukemie a prostaty [66].

Karcinomy jater

Vliv kávy na snížení hodnoty jaterních enzymů, výskytu cirhózy i karcinomů jater je již mnoho let tématem různých

studií [65]. Metaanalýza 10 observačních studií případů a kontrol a kohortových studií z období let 1966–2012 udává, že relativní riziko u nízké konzumace, která je definována v množství do tří šálků kávy denně, je 0,72, a pro vyšší konzumaci dokonce 0,44 ve srovnání s nekonzumenty kávy. Závěrem této analýzy bylo, že káva může snížit riziko vývoje hepatocelulárního karcinomu v průměru o 40 % [67]. Nižší výskyt karcinomu jater odhalily i další metaanalýzy, a to u jedinců s anamnézou i bez anamnézy jaterního onemocnění [66,68,69]. V roce 2013 byly publikovány dvě nezávislé metaanalýzy. První z nich popsala u vysoké konzumace kávy až 50% snížení rizika hepatocelulárního karcinomu ve srovnání s žádnou anebo jen občasnou konzumací [69]. Druhá popsala 40% snížení rizika tohoto druhu karcinomu u konzumentů oproti nekonzumentům kávy [3].

Karcinomy kolorekta

ČR patří v celosvětovém měřítku k zemím s nejvyšším výskytem karcinomu kolorekta [70] a káva ve čtyřech metaanalýzách studií prokázala signifikantní redukci rizika vzniku karcinomu pro tuto oblast [3,65,71,72]. Další metaanalýza popsala podobně příznivou a signifikantní korelaci ve vztahu k nižšímu výskytu karcinomů kolorekta, ale až při vysoké konzumaci čtyř a více šálků kávy denně [73]. Metaanalýza 15 kohortových studií z Japonska, Norska, Finska, Singapuru, Švédska a USA prokázala snížené riziko vývoje karcinomu kolorektálního karcinomu vlivem konzumace kávy [66]. V nedávno uskutečněných studiích o vztahu kávy ke karcinomu kolorekta byl popsán benefit u střední konzumace kávy kolem tří šálků denně [74,75]. Většina dosud proběhlých studií u kávy potvrzuje benefit v prevenci kolorektálního karcinomu, ale je potřeba brát v úvahu i existenci těch, které chemopreventivní efekt ve svých výsledcích nepotvrdily. Může se jednat o vliv rozdílů mezi jednotlivými populacemi, zejména co se týká zvyklostí metody přípravy kávy. U Evropanů je častěji nalézáno nižší riziko vzniku kolorektálního karcinomu, ale na straně druhé autoři v USA upozorňují na hraniční tendenci k vyššímu výskytu kolorektálních

nádorů u postmenopauzálních žen, a doporučili proto v dalších studiích subanalýzovat i jednotlivé metody přípravy kávy [76]. Rozdílným výsledkům vlivu kávy na incidenci kolorektálního karcinomu pak mohou dle našeho názoru napomáhat i další dietní současně se vyskytující kofaktory, které je nutno v analýzách současně sledovat.

U kávy byla vedle toho prokázána také možnost prevence recidivy kolorektálního karcinomu. Prospektivní studie s pacienty III. stadia tohoto onemocnění popsala signifikantně méně rekurencí i snížení mortality. Zajímavé však je, že tato korelace byla zachycena pouze u skupiny s kofeinovou kávou, a ne u skupiny s dekofeinovanou kávou anebo u skupiny s konzumací čaje. Autoři proto vyslovili hypotézu, že v chemopreventivním mechanismu kávy hraje roli kromě jiného i vliv kávy na zlepšení inzulínové citlivosti [77].

Karcinomy polykacích cest

U konzumentů kávy bylo popsáno i snížené riziko karcinomu jícnu [78,79] a karcinomu dutiny ústní [80].

Melanom

Konzumace kávy s kofeinem dle metaanalýzy studií snižuje také riziko melanomu [81].

Hormonálně dependentní karcinomy

U karcinomu prsu velká norská kohortová studie z 90. let 20. století (zahrnující 14 593 žen) srovnávající konzumentky kávy pěti a více šálků denně oproti nízké konzumaci pod dva šálky našla signifikantní snížení rizika karcinomu prsu, údaje z této studie mluví až o 50% redukci [82]. Tyto optimistické výsledky později podpořila i švédská studie, ve které byla konzumace kávy spojena s 20% snížením rizika karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které pily pět a více šálků kávy denně [83]. I další metaanalýza tuto příznivou korelaci potvrdila a popsala o 26 % nižší riziko vývoje karcinomu prsu vlivem kávy nezávisle na množství a o 30 % nižší při vysoké konzumaci [66].

Některé studie prokazují snížení rizika vývoje karcinomu prsu u postme-

nopauzálních žen [65], jiné se zaměřily pouze na rizikové případy mutace *BRCA1* a *BRCA2* a také prokázaly významný protektivní vliv kávy [84]. Potvrzení snížení rizika vzniku karcinomu prsu proběhlo v roce 2013 na základě metaanalýzy 37 studií ve vztahu k nosičkám *BRCA1* mutace [85]. Geny *BRCA1* a *BRCA2* jsou ve studiích spojeny především s rizikem vývoje karcinomu prsu, ale i vaječníků, prostaty anebo kolorekta [86].

Evropská prospektivní studie zahrnující 335 060 žen a 11 let sledování popsala v roce 2015 snížené riziko karcinomu prsu u postmenopauzálních žen vlivem konzumace kofeinové kávy. Byla prokázána i závislost na zvyšující se dávce. Vysledovaná korelace naopak chyběla u dekofeinované kávy nebo čaje i ve skupině premenopauzálních žen [87].

Snížené riziko u konzumentek kávy popsaly studie v rámci hormonálně závislých nádorů i ve vztahu k endometriálnímu karcinomu [65,88].

Konzumace kávy vede k hormonálním změnám, které mohou nepřímým mechanismem pomoci redukovat výskyt hormonálně závislých nádorů. Vedle již zmíněných protinádorových mechanismů bylo vysledováno, že vysoký příjem kofeinu zvyšuje hladiny transportního proteinu pohlavních hormonů, tzv. SHBG (sexuální hormony vázajícího globulinu), čímž snižuje hladiny volného testosteronu [89]. Bylo prokázáno, že cytochrom P450 CYP1A2, který hraje roli v metabolismu estrogenu, je ovlivněn metabolity kofeinu [90]. Konzumace kávy zvyšuje poměr plazmového 2-hydroxyestronu a 16-alfahydroxyestronu, což má prediktivní význam u karcinomu prsu [91].

Karcinomy žaludku

Naopak zvýšené riziko udávají populační studie pro karcinom žaludku, avšak studie zároveň upozorňují, že tyto výsledky mohou být zkresleny určitými současně se vyskytujícími kofaktory, zejména kouřením. Jak známo, kouření je etiologickým faktorem pro tuto oblast [92] a často v koincidenci s pitím kávy. Subanalýzy po odfiltrování kouření a BMI, tedy obezity, popisují vymí-

zení rizika karcinomu žaludku ve vztahu ke konzumaci kávy [93]. Podobně i jiné studie upozorňují, že nalézané pozitivní asociace mezi pitím kávy a rizikem karcinomu žaludku jsou způsobeny především současným kouřením, které výsledky zkresluje. Kumulativní důkazy na základě prospektivních studií pak ukazují, že káva není rizikovým faktorem pro karcinom žaludku [3,65,66,94,95].

Karcinomy pankreatu

V 80. letech 20. století vzbudila pozornost studie upozorňující na možnou pozitivní korelaci mezi pitím kávy a karcinomem pankreatu [96]. Následně však IARC revidovala a zpochybnila její výsledky [97]. Poté proběhly i mnohé velké kohortové studie a jejich metaanalýza z roku 2007 bez nálezu nepříznivé asociace pro tuto oblast [98]. Následná velká populační studie v Japonsku dokonce popsala nižší riziko u mužů při konzumaci tří a více šálků denně [99]. Pozdější metaanalýza 14 kohortových studií v roce 2011 popsala ve vztahu ke karcinomům pankreatu snížené riziko, tedy opak než úvodní studie [66]. Vystaly proto různé teorie, které hledaly vysvětlení kontroverze prvotních výsledků. Mohlo se jednat o vliv kancerogenních kontaminantů, např. pesticidů z kávových zrn, vliv mohla mít i kontaminace antimonem (stibiem) během přepravy kávy anebo i polystyrenu uvolňujícího se z jednorázových kelímků na kávu, a byly nalezeny i nedostatky v metodologice těchto úvodních studií [65]. Velká prospektivní studie v USA, jejíž výsledky byly zveřejněny roku 2015, nenašla riziko vzniku karcinomu pankreatu vlivem konzumace kávy, ale až po odfiltrování kancerogenního vlivu kouření [100]. Kouření je tedy významný kofaktor, který se často s pitím kávy vyskytuje, a je nutno ho při analýzách zohlednit.

Karcinomy urologické soustavy

Vzhledem ke zvyšující se incidenci karcinomů ledvin v USA a Evropě se hledají vztahy k dietním faktorům. Jednoznačný vztah byl nalezen u kouření cigaret a obezity, naopak snížené riziko při konzumaci ovoce a zeleniny. Ve vztahu ke kávě nebyl při metaanalýze nalezen etio-

logický vztah [65]. Další analýza, která zahrnovala 13 kohortových studií, prokázala v roce 2007 dokonce i na možnost snížení rizika vývoje karcinomu ledvin, ale pouze s hraniční významností [101]. Signifikantní pokles rizika vývoje karcinomu močového měchýře i ledvin pak později v roce 2011 prokázala velká metaanalýza všech do té doby proběhlých studií zaměřujících se na snížení rizika různých druhů nádorů u konzumentů kávy [66].

Závěr

Chemoprevence je jednou z nadějných cest snížení rizika vzniku anebo recidiv zhoubných onemocnění [102]. V této oblasti je sledována řada přírodních látek z různých potravin vč. bioaktivních složek kávy. Předpokládá se, že mechanismus protinádorového účinku kávy je založen na více mechanismech. Jednak byl prokázán antioxidantní účinek, který je podmíněn nejen obsahem přímých antioxidantů, ale i schopností aktivace endogenních antioxidantních enzymů. Určitých antioxidantů pražením zrn sice ubývá, avšak na straně druhé jiné vznikají, a nejvyšší antioxidantní potenciál byl proto prokázán u středně pražené varianty. Vedle toho káva indukuje i detoxikační enzymy zbavující organismus některých toxických látek vč. kancerogenů. Do protinádorových mechanismů kávy patří také určitý protizánětlivý efekt. U kávy byla ve studiích ve vztahu ke zhoubným nádorům sledována schopnost aktivace apoptózy, útlumu růstu nádorových buněk a inhibice angiogeneze. V metaanalýzách studií se pak ve vztahu ke konzumaci kávy prokázal vliv na nižší výskyt nádorů různých orgánových lokalit. Sledovány byly v tomto smyslu karcinomy jater, dutiny ústní, jícnu, kolorekta, pankreatu, prsu, endometria, prostaty, ledvin, močového měchýře a některé další. Nejsilnější chemopreventivní účinek je popisován u karcinomů jater a vedle toho u hormonálně dependentních karcinomů, zejména pak prsu. U těchto typů nádorů má káva prokázaný chemopreventivní potenciál. Pozitivní vliv však byl nečekaně odhalen v menších studiích i u dalších nádorů, např. u karcinomů polykatických cest, karcinomů močové soustavy

anebo např. melanomu. Naopak u karcinomů žaludku, tlustého střeva a pankreatu některé studie upozornily na možnost existence kancerogenity kávy. Tento rizikový vliv však byl následně na podkladě dalších studií, metaanalýz a odhalení metodologických chyb prvotních studií popřen. U těchto specifických orgánových lokalit je nutno při analýzách zohlednit zejména koincidence kancerogenního vlivu kouření, které se často současně s pitím kávy vyskytuje. Do budoucna by dle našeho názoru bylo vhodné se v subanalýzách také více zaměřit nejen na celkovou dávku kávy, ale i na jednotlivé její druhy, stupeň pražení a vlastní metody přípravy, tedy faktory, které mohou ve výsledku značně ovlivnit chemopreventivní potenciál kávy.

Literatura

1. Faustmann G, Cavin CH, Nerseyan A et al. Chemopreventive properties of coffee and its constituents. In: Knasmüller S, DeMarini DM, Jihson I et al. Chemoprevention of cancer and DNA damage by dietary factors. Wiley-VCH 2009: 579.
2. Bichler J, Cavin C, Simic T et al. Coffee consumption protects human lymphocytes against oxidative and 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole acetate (Trp-P-2) induced DNA-damage: results of an experimental study with human volunteers. Food Chem Toxicol 2007; 45(8): 1428–1436.
3. Böhn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. Mol Nutr Food Res 2014; 58(5): 915–930. doi: 10.1002/mnfr.201300526.
4. Esposito F, Morisco F, Verde V et al. Moderate coffee consumption increases plasma glutathione but not homocysteine in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(4): 595–601.
5. Huber WW, Scharf G, Rossmann W et al. The coffee components kahweol and cafestol induce gamma-glutamylcysteine synthetase, the rate limiting enzyme of chemoprotective glutathione synthesis, in several organs of the rat. Arch Toxicol 2002; 75(11–12): 685–694.
6. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey JR. Glutathione transferases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; 45: 51–88.
7. Richelle M, Tavazzi I, Offord E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. J Agric Food Chem 2011; 49(7): 3438–3442.
8. Moreira DP, Monteiro MC, Ribeiro-Alves M et al. Contribution of chlorogenic acids to the iron-reducing activity of coffee beverages. J Agric Food Chem 2005; 53(5): 1399–1402.
9. Wei F, Furihata K, Koda M et al. Roasting process of coffee beans as studied by nuclear magnetic resonance: time course of changes in composition. J Agric Food Chem 2012; 60(4): 1005–1012. doi: 10.1021/jf205315r.
10. del Castillo MD, Ames JM, Gordon MH. Effect of roasting on the antioxidant activity of coffee brews. J Agric Food Chem 2002; 50(13): 3698–3703.
11. Paur I, Balstad TR, Blomhoff R. Degree of roasting is the main determinant of the effects of coffee on NF-kappaB and ePRe. Free Radic Biol Med 2010; 48(9): 1218–1227. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.005.
12. Cavin C, Marin-Kuan M, Langouët S et al. Induction of Nrf2-mediated cellular defenses and alteration of

- phase I activities as mechanisms of chemoprotective effects of coffee in the liver. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(4): 1239–1248.
13. Higgins LG, Cavin C, Itoh K et al. Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 226(3): 328–337.
14. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(9): 1105–1127.
16. Balstad TR, Carlsen H, Myhrstad MC et al. Coffee, broccoli and spices are strong inducers of electrophile response element-dependent transcription in vitro and in vivo – studies in electrophile response element transgenic mice. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(2): 185–197. doi: 10.1002/mnfr.201000204.
17. Boettler U, Volz N, Teller N et al. Induction of antioxidative Nrf2 gene transcription by coffee in humans: depending on genotype? *Mol Biol Rep* 2012; 39(6): 7155–7162. doi: 10.1007/s11033-012-1547-6.
18. Bichler J, Cavin C, Simic T et al. Coffee consumption protects human lymphocytes against oxidative and 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole acetate (Trp-P-2) induced DNA-damage: results of an experimental study with human volunteers. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(8): 1428–1436.
19. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res* 2005; 28(3): 249–268.
20. Huber WW, Parzefall W. Modification of N-acetyltransferases and glutathione S-transferases by coffee components: possible relevance for cancer risk. *Methods Enzymol* 2005; 401: 307–341.
21. Huber WW, Rossmann W, Grusch M et al. Effects of coffee and its chemopreventive components kahweol and cafestol on cytochrome P450 and sulfotransferase in rat liver. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(4): 1230–1238.
22. Wattenberg LW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res* 1983; 43 (Suppl 5): 2448s–2453s.
23. Majer BJ, Hofer E, Cavin C et al. Coffee diterpenes prevent the genotoxic effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and N-nitrosodimethylamine in a human derived liver cell line (HepG2). *Food Chem Toxicol* 2005; 43(3): 433–441.
24. Ganmaa D, Willett WC, Li TY et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; 122(9): 2071–2076. doi: 10.1002/ijc.23336.
25. Hirose M, Nishikawa A, Shibutani M et al. Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39(2–3): 271–278.
26. Ganmaa D, Willett WC, Li TY et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; 122(9): 2071–2076. doi: 10.1002/ijc.23336.
27. Huber WW, McDaniel LP, Kaderlik KR et al. Chemoprotection against the formation of colon DNA adducts from the food-borne carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in the rat. *Mutat Res* 1997; 376(1–2): 115–122.
28. Cavin C, Mace K, Offord EA et al. Protective effects of coffee diterpenes against aflatoxin B1-induced genotoxicity: mechanisms in rat and human cells. *Food Chem Toxicol* 2001; 39(6): 549–556.
29. Cavin C, Bezencon C, Guignard G et al. Coffee diterpenes prevent benzo[a]pyrene genotoxicity in rat and human culture systems. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306(2): 488–495.
30. Miller EG, McWhorter K, Rivera-Hidalgo F et al. Kahweol and cafestol: inhibitors of hamster buccal pouch carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1991; 15(1): 41–46.
31. Yagasaki K, Miura Y, Okauchi R et al. Inhibitory effects of chlorogenic acid and its related compounds on the invasion of hepatoma cells in culture. *Cytotechnology* 2000; 33(1–3): 229–235. doi: 10.1023/A:1008141918852.
32. Shimizu M, Yoshimi N, Yamada Y et al. Suppressing effects of chlorogenic acid on N-methyl-N-nitrosourea-induced glandular stomach carcinogenesis in male F344 rats. *J Toxicol Sci* 1999; 24(5): 433–439.
33. Tanaka T, Kojima T, Kawamori T et al. Inhibition of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by the naturally occurring plant phenolics caffeic, ellagic, chlorogenic and ferulic acids. *Carcinogenesis* 1993; 14(7): 1321–1325.
34. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Carlsen MH et al. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 1039–1046.
35. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L et al. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4): 888–893.
36. Kempf K, Herder C, Erlund I et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(4): 950–957. doi: 10.3945/ajcn.2009.28548.
37. Shi H, Dong L, Jiang J et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology* 2013; 303: 107–114. doi: 10.1016/j.tox.2012.10.025.
38. Lee CH, Yoon SJ, Lee SM. Chlorogenic acid attenuates high mobility group box 1 (HMGB1) and enhances host defense mechanisms in murine sepsis. *Mol Med* 2013; 18: 1437–1448. doi: 10.2119/molmed.2012.00279.
39. Kwak SC, Lee C, Kim JY et al. Chlorogenic acid inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by down-regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced nuclear factor of activated T cells c1 expression. *Biol Pharm Bull* 2013; 36(11): 1779–1786.
40. Bufalo MC, Ferreira I, Costa G et al. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF- κ B and MAPK activation in macrophages. *J Ethnopharmacol* 2013; 149(1): 84–92. doi: 10.1016/j.jep.2013.06.004.
41. Kim SR, Jung YR, Kim DH et al. Caffeic acid regulates LPS-induced NF- κ B activation through NIK/IKK and c-Src/ERK signaling pathways in endothelial cells. *Arch Pharm Res* 2014; 37(4): 539–547. doi: 10.1007/s12272-013-0211-6.
42. Chang WC, Chen CH, Lee MF et al. Chlorogenic acid attenuates adhesion molecules upregulation in IL-1 beta-treated endothelial cells. *Eur J Nutr* 2010; 49(5): 267–275. doi: 10.1007/s00394-009-0083-1.
43. Chung TW, Moon SK, Chang YC et al. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *FASEB J* 2004; 18(14): 1670–1681.
44. Kang CH, Jayasooriya RG, Dilshara MG et al. Caffeine suppresses lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells by suppressing Akt-mediated NF- κ B activation and ERK phosphorylation. *Food Chem Toxicol* 2012; 50(12): 4270–4276. doi: 10.1016/j.fct.2012.08.041.
45. Kim JY, Jung KS, Jeong HG. Suppressing effects of the kahweol and cafestol on cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *FEBS Lett* 2004; 569(1–3): 321–326.
46. Kim HG, Kim JY, Hwang YP et al. The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217(3): 332–341.
47. Anton PM, Craus A, Niquet-Léridon C et al. Highly heated food rich in Maillard reaction products limit an experimental colitis in mice. *Food Funct* 2012; 3(9): 941–949. doi: 10.1039/c2fo30045a.
48. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010; 52(5): 1652–1661. doi: 10.1002/hep.23902.
49. Lou Y, Peng Q, Li T et al. Cancer. Oral caffeine during voluntary exercise markedly inhibits skin carcinogenesis and decreases inflammatory cytokines in UVB-treated mice. *Nutr Cancer* 2013; 65(7): 1002–1013. doi: 10.1080/01635581.2013.812224.
50. Conney AH, Lu YP, Lou YR et al. Mechanisms of Caffeine-Induced Inhibition of UVB Carcinogenesis. *Front Oncol* 2013; 3: 144. doi: 10.3389/fonc.2013.00144.
51. Liu JD, Song LJ, Yan DJ et al. Caffeine inhibits the growth of glioblastomas through activating the caspase-3 signaling pathway in vitro. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(16): 3080–3088.
52. Oh JH, Lee JT, Yang ES et al. The coffee diterpene kahweol induces apoptosis in human leukemia U937 cells through down-regulation of Akt phosphorylation and activation of JNK. *Apoptosis* 2009; 14(11): 1378–1386. doi: 10.1007/s10495-009-0407-x.
53. Um HJ, Oh JH, Kim YN et al. The coffee diterpene kahweol sensitizes TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of Bcl-2 and c-FLIP. *Chem Biol Interact* 2010; 186(1): 36–42. doi: 10.1016/j.cbi.2010.04.013.
54. Choi DW, Lim MS, Lee JW et al. The Cytotoxicity of Kahweol in HT-29 Human Colorectal Cancer Cells Is Mediated by Apoptosis and Suppression of Heat Shock Protein 70 Expression. *Biomol Ther* (Seoul) 2015; 23(2): 128–133. doi: 10.4062/biomolther.2014.133.
55. Chae JI, Jeon YJ, Shim JH. Anti-proliferative properties of kahweol in oral squamous cancer through the regulation specificity protein 1. *Phytother Res* 2014; 28(12): 1879–1886. doi: 10.1002/ptr.5217.
56. Choi MJ, Park EJ, Oh JH et al. Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces apoptosis in renal carcinoma Caki cells through down-regulation of anti-apoptotic proteins and Akt phosphorylation. *Chem Biol Interact* 2011; 190(2–3): 102–108. doi: 10.1016/j.cbi.2011.02.013.
57. Kotowski U, Heiduschka G, Seemann R et al. Effect of the coffee ingredient cafestol on head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(6): 511–517. doi: 10.1007/s00066-014-0807-x.
58. Merighi S, Benini A, Mirandola P et al. Caffeine inhibits adenosine-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expression in hypoxic human colon cancer cells. *Mol Pharmacol* 2007; 72(2): 395–406.
59. Moeenfarid M, Cortez A, Machado V et al. Anti-angiogenic properties of cafestol and kahweol palmitate diterpene esters. *J Cell Biochem* 2016; 117(12): 2748–2756. doi: 10.1002/jcb.25573.
60. Chung TW, Moon SK, Chang YC et al. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *FASEB J* 2004; 18(14): 1670–1681.
61. Kim HG, Kim JY, Hwang YP et al. The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217(3): 332–341.
62. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11(3–4): 325–351.
63. Bhaskar S, Rauf AA. Modulatory effect of coffee on platelet function. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010; 54(2): 141–148.
64. Natella F, Nardini M, Bellelli F et al. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. *Br J Nutr* 2008; 100(6): 1276–1282. doi: 10.1017/S0007114508981459.

65. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutr Cancer* 2010; 62(3): 271–283. doi: 10.1080/01635580903407122.
66. Yu X, Bao Z, Zou J et al. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11(1): 96. doi: 10.1186/1471-2407-11-96.
67. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11): 1413–1421. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.039.
68. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132(5): 1740–1745.
69. Sang LX, Chang B, Li XH et al. Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13(1): 34. doi: 10.1186/1471-230X-13-34.
70. Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al. Epidemiologie zhoubných nádorů se zavedeným screeningem v mezinárodním srovnání. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 2540–2548. doi: 10.14735/amko20142540.
71. Galeone C, Turati F, La Vecchia C et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2010; 21(11): 1949–1959. doi: 10.1007/s10552-010-9623-5.
72. Li G, Ma D, Zhang Y et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2013; 16(2): 346–357. doi: 10.1017/S1368980012002601.
73. Tian C, Wang W, Hong Z et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a dose-response analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2013; 24(6): 1265–1268.
74. Wang ZJ, Ohnaka K, Morita M et al. Dietary polyphenols and colorectal cancer risk: the Fukuoka colorectal cancer study. *World J Gastroenterol* 2013; 19(17): 2683–2690. doi: 10.3748/wjg.v19.i17.2683.
75. Crippa A, Discacciati A, Larsson SC et al. Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 180(8): 763–775. doi: 10.1093/aje/kwu194.
76. Groessl EJ, Allison MA, Larson JC et al. Coffee consumption and the incidence of colorectal cancer in women. *J Cancer Epidemiol* 2016; 2016: 6918431. doi: 10.1155/2016/6918431.
77. Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D et al. coffee intake, recurrence, and mortality in stage III colon cancer: results from CALGB 89803 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3598–3607. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5062.
78. Zheng JS, Yang J, Fu YQ et al. Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 2013; 65(1): 1–16. doi: 10.1080/01635581.2013.741762.
79. Turati F, Galeone C, La Vecchia C et al. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 536–544. doi: 10.1093/annonc/mdq603.
80. Li YM, Peng J, Li LZ. Coffee consumption associated with reduced risk of oral cancer: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121(4): 381–389. doi: 10.1016/j.ojoo.2015.12.006.
81. Liu J, Shen B, Shi M et al. Higher caffeinated coffee intake is associated with reduced malignant melanoma risk: a meta-analysis study. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147056. doi: 10.1371/journal.pone.0147056.
82. Vatten LJ, Solvoll K, Løken EB. Coffee consumption and the risk of breast cancer. A prospective study of 14,593 Norwegian women. *Br J Cancer* 1990; 62(2): 267–270.
83. Li J, Seibold P, Chang-Claude J et al. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(3): R49. doi: 10.1186/bcr2879.
84. Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J et al. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2006; 118(1): 103–107.
85. Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 620–629. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.014.
86. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. *Klin Onkol* 2003; 16(1): 28–34.
87. Bhoo-Pathy N, Peeters PH, Uiterwaal CS et al. Coffee and tea consumption and risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Breast Cancer Res* 2015; 17(1): 15. doi: 10.1186/s13058-015-0521-3.
88. Hashibe M, Galeone C, Buys SS et al. Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. *Br J Cancer* 2015; 113(5): 809–816. doi: 10.1038/bjc.2015.276.
89. Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 1998; 30(1): 21–24.
90. Wierzejska R. Coffee consumption vs. cancer risk – a review of scientific data. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015; 66(4): 293–298.
91. Jernstrom H, Klug TL, Sepkovic DW et al. Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16-alpha-hydroxyestrone among pre-menopausal, nulliparous women from four ethnic groups. *Carcinogenesis* 2003; 24(5): 991–1005.
92. Falt P, Hanousek M, Kundrátová E. Prekancerózy žaludku. *Klin Onkol* 2013; 26 (Suppl): S22–S28. doi: 10.14735/amko2013S22.
93. Deng W, Yang H, Wang J et al. Coffee consumption and the risk of incident gastric cancer – a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Cancer* 2016; 68(1): 40–47. doi: 10.1080/01635581.2016.1115093.
94. Xie F, Wang D, Huang Z et al. Coffee consumption and risk of gastric cancer: a large updated meta-analysis of prospective studies. *Nutrients* 2014; 6(9): 3734–3746. doi: 10.3390/nu6093734.
95. Abnet CC, Corley DA, Freedman ND et al. Diet and upper gastrointestinal malignancies. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1234–1243. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.007.
96. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D et al. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981; 304(11): 630–633.
97. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 27 February to 6 March 1990. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; 51: 1–513.
98. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 275–282.
99. Luo J, Inoue M, Iwasaki M et al. JPHC Study Group. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(6): 542–548.
100. Guertin KA, Freedman ND, Lofffield E et al. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2015; 113(7): 1081–1085. doi: 10.1038/bjc.2015.235.
101. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer* 2007; 121(10): 2246–2253.
102. Klener P. Chemoprevence nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 1999; 12(3): 78–81.