

Naturalne substancje przeciwnowotworowe



JAN SIELUK, student III roku
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie:

Niewłaściwa dieta może być przyczyną aż 50 proc. wszystkich nowotworów, co sugeruje, że zmiana nawyków żywieniowych i odpowiednio duże spożycie owoców i warzyw może zredukować ryzyko zachorowania na raka. Więcej: rośliny są źródłem substancji o właściwościach przeciwnowotworowych, które należą do wielu różnych grup związków chemicznych: polifenoli, lignanów, terpenoidów, indoli lub tio-glikozydów. Nadzieje chemioprewencji to: glukozynolaty z kapustnych, resweratrol z winogron, naryngenina i rutyna z cytrusów, genisteina z soi, polifenole z herbaty, elagitaniny z owoców granatu czy kurkumina z kurkumy (curry).

Słowa kluczowe:

chemioprewencja, dieta, związki przeciwnowotworowe

Natural anticancer agents

Summary:

Improper diet can cause up to 50 perc. of all cancers, suggesting that a change in eating habits and high enough fruit and vegetable intake may reduce cancer risk. More: plants are a source of substances with anticancer properties, which belong to many different groups of compounds: polyphenols, lignans, terpenoids, indoles or thioglycosides. Hopes of chemoprevention are glucosinolates from Brassicaceae, polyphenols from tea, ellagic tannins from pomegranate fruits and curcumin from turmeric (curry).

Key words:

chemoprevention, diet, anticancer agents

Zatwierdzono do opublikowania:
styczeń 2010

Każdy z nas narażony jest na mimowolne wchłanianie substancji kancerogennych. Część z nich pochodzi z powietrza (węglowodory aromatyczne, pyły, spaliny), część z żywności i wody (nitrozoaminy, związki chloroorganiczne, pestycydy). Ich obecność w środowisku przyczynia się do wzrostu ryzyka chorób nowotworowych. Zadaniem onkologii jest wykrywanie i terapia już powstałych nowotworów, lecz obecnie wzrasta rola chemioprewencji. Co moż-

na zrobić, gdy organizm jest narażony na kontakt z substancjami wywołującymi nowotwór?

Pod pojęciem chemioprewencji rozumiemy wszelkie interwencje, niekoniecznie farmakologiczne, mające na celu zatrzymanie lub wręcz odwrócenie procesu nowotworzenia¹. Chemioprewencja, wraz z postępowaniem edukacji zdrowotnej społeczeństwa, cieszy się coraz większą popularnością. Ponieważ preparaty chemioprewencyjne stanowią rzadkość na rynku leków, rośnie zainteresowanie naturalnymi sposobami zapobiegania. Niestety pacjenci zwykle zgłaszają się do onkologów, gdy jest już za późno. Kiedy guz jest takich rozmiarów, że stwarza dolegliwości, wtedy trudno o dobre rokowanie na wyliczenie, a miejsce chemioprewencji zastępuje chemioterapia.

Czynniki wywołujące nowotwory

Zaskakujący jest fakt, że niewłaściwa dieta może być przyczyną aż 50 proc. wszystkich nowotworów, zajmując pierwsze miejsce na liście czynników wywołujących raka, nawet przed paleniem tytoniu (ok. 30 proc. nowotworów). Można więc wysnuć wniosek, że znaczna część przypadków wywołanych jest niewłaściwymi nawykami, zależnymi od naszej woli, których przecież można uniknąć. Stąd duży nacisk na edukację prozdrowotną społeczeństwa. Natomiast udokumentowane zachorowania na raka spowodowanego zanieczyszczeniami środowiska to zaledwie 1-5 proc. przypadków². Kancerogeny wytworzone przez człowieka są badane w laboratoriach, określane są ich maksymalne tolerowane dawki (tzw. MTD, czyli *maximum tolerated dose*). Można ocenić, że trafiając w jeszcze mniejszych dawkach do otoczenia nie powinny mieć tak dużego wpływu na zdrowie, chociaż nie można go zlekceważyć.

Czy istnieją naturalne substancje przeciwnowotworowe?

Obserwacje przeprowadzone na gościach żyjących się owocami, orzechami, korzonkami i kielkami roślin wykazały, iż mimo podobnej budowy DNA, zwierzęta te są bardzo odporne na próby wywołania niektórych typów raka³. Również badania epidemiologiczne wskazują, iż wysokie spożycie owoców i warzyw redukuje ryzyko zachorowania na raka. Sugeruje to, że warzywa i owoce powinny stanowić podstawę żywienia człowieka⁴. Do tej pory wykryto blisko 600 substancji o właściwościach przeciwnowotworowych w około 300 gatunkach roślin, przy czym szacuje się, iż może je zawierać nawet 2/3 roślin europejskich⁵. Należą do wielu różnych grup związków chemicznych: indoli, lignanów, terpenoidów, polifenoli lub tio-glikozydów. Niestety, rzadko doczekują się kompletu badań klinicznych. Dlaczego? Przebadanie właściwości pojedynczych substancji to zadanie długoterminowe, ponieważ rośliny zawierają liczne aminokwasy i nukleotydy, kilkaset węglowodanów, niezliczone grupy fitosteroli, alkaloidów, flawonoidów oraz niezbadaną liczbę innych substancji⁶. Z powodu dużej ilości kombinacji, niemożliwe jest również szybkie zbadanie interakcji i synergii pomiędzy poszczególnymi związkami. Pewnym natomiast jest fakt, iż wzbogacanie diety o warzywa i owoce stanowi dobrą ochronę przed nowotworami. Pokazują to liczne badania epidemiologiczne na wieloletnich populacjach ludzi.

Mechanizmy działania naturalnych substancji przeciwnowotworowych

Substancje pochodzenia naturalnego należy najpierw przebadać pod kątem toksyczności. Związki o właściwościach przeciwnowotworowych można podzie-

lić na dwie grupy: o wysokiej toksyczności, oraz te o niskiej lub niewykazujące właściwości trujących. Z oczywistych względów te drugie cieszą się większym zainteresowaniem naukowców, choć w chemioterapii wykorzystuje się również toksyczną winkrystynę, kolchicynę czy kamptotecynę. Do nietrujących antykanцерogenów można zaliczyć np. naryngeninę i rutynę z cytrusów⁷, glukozynolaty z roślin rodziny krzyżowych⁸, genisteinę z soi⁹ czy polifenole z herbaty¹⁰. Mechanizmy ich działania są niezwykle skomplikowane. Substancje te mogą hamować enzymy I fazy odtruwania lub aktywować enzymy II fazy odtruwania (reduktazę chinonową i S-transferazę glutationową). Prowadzi to do unieszkodliwiania kanцерogenów na drodze enzymatycznej. Właściwości takie wykazują produkty hydrolizy glukozynolatów¹¹, zawartych np. w kapuście, czarnej rzodkwi, rzodkiewkach lub brokułach. Na szczególną uwagę zasługuje sulforafan, produkt hydrolizy glukozynolatów z brokułów. Jego aktywność polega na silnej indukcji enzymu detoksykującego, reduktazy chinonowej¹². Stopień aktywacji tego enzymu służy w badaniach laboratoryjnych do wyznaczania antymutagenności związków. Kolejnym potencjalnym działaniem przeciwnowotworowym może być ochrona połączeń międzykomórkowych typu Gap-Junction, co zapobiega niekontrolowanej proliferacji¹³. Mechanizmem ochronnym może również być indukcja białka p21 i wyzwalanie apoptozy¹⁴. Takie działania wykazuje genisteina, izoflawnon znany jako fitoestrogen, ale również o właściwościach antykanцерogennych.

Odkryto także inne właściwości wielu naturalnie występujących związków, takie jak: hamowanie aktywności kinaz białkowych, które uczestniczą w przekazywaniu sygnału do proliferacji czy ochrona DNA przed tworzeniem kanцерogennych adduktów. Najlepiej udokumentowane jest działanie antyoksydacyjne i bezpośrednie zmiatanie wolnych rodników uszkadzających geny.

Francuski paradoks: nowe perspektywy

Resweratrol (RSV), to substancja obecna w czerwonym winie, potencjalnie zmniejszająca ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Obserwowano, że na południu Francji w rejonach o wysokiej konsumpcji wina czerwonego jest mniej zawałów serca niż w północnych krajach Europy. Zjawisko nazwano „francuskim paradoksem”. Re-

sweratrol (3,4',5-trihydroksy-trans-stilben) jest składnikiem skórek winogronowych i ma działanie przeciwgrzybicze; wina białe powstające przez fermentację soku (bez skórki) nie zawierają go w ilościach wystarczających, by osiągnąć efekt terapeutyczny. Właściwości resweratrolu wciąż są dokumentowane, ze względu na bogactwo jego mechanizmów działania. Oprócz działań przeciwzapalnych (inhibicja COX-2, iNOS), RSV może hamować syntezę DNA, uczulać komórki nowotworowe na radio- i chemioterapię, a także zapobiegać negatywnym efektom diet wysokotłuszczowych (hiperglikemia, insulinooporność)¹⁵. Potrzebne są jednak dalsze badania, gdyż działanie RSV jest różne w zależności od stężenia. RSV jest stosunkowo tani, łatwo dostępny i możliwy do przyjmowania doustnie, co czyni go obiecującą naturalną substancją przeciwnowotworową.

Odpowiednia dieta a chemioprewencja

Niestety, w Polsce w wyniku choroby nowotworowej umiera około 100 tysięcy osób rocznie. Ta zastraszająco duża liczba jest związana z popularnością palenia tytoniu oraz złymi nawykami żywieniowymi. Nie ulega wątpliwości, że polecana dieta powinna być urozmaicona, z uwzględnieniem produktów roślinnych o niskim stopniu przetworzenia, bowiem źródłem substancji przeciwnowotworowych są przede wszystkim warzywa i owoce. Naturalne substancje, dzięki swej liczebności i efektom synergistycznym, mogą stanowić podstawowe narzędzie w walce z rozwojem nowotworów.

Warto również zainteresować się suplementami diety. Są one niekiedy postrzegane jako substytuty owoców i warzyw, ale nie chronią przed rakiem, mimo iż zawierają niezbędne dla ludzi substancje, w tym witaminy i minerały. Lepiej jednak połączyć kapsułkę z ekstraktem z zielonej herbaty, kurkumy czy aronii niż w ogóle nie stosować tych składników w diecie. Preparaty te mogą uzupełniać jadłospis, np. okresowo nie zawierający odpowiednich porcji warzyw i owoców. Badania naukowe wykazują, że szczególnie dużą zawartość cennych związków przeciwnowotworowych, głównie antyoksydantów typu polifenoli, zawierają niektóre owoce jagodowe (żurawina, czarne jagody, wiśnie, aronia), a także granaty czy jabłka. Określono je nawet mianem „super-owoców”. W badaniach na komórkach, związkiem o działaniu przeciwnowotworowym

okazał się kwas elagowy, a także elagotannoidy, których dużo znajduje się w owocach granatu¹⁶. Obiecującą substancją jest kurkumina, główny składnik znanej przyprawy kurkumy (curry)¹⁷. Jak wykazały badania na zwierzętach i ludziach, po spożyciu kurkuminy jej stężenie w przewodzie pokarmowym jest wystarczająco duże, aby zapobiegać rozwojowi raka, zwłaszcza w obrębie okrężnicy i odbytnicy.

W prawidłowej diecie nie powinny występować niedobory błonnika pokarmowego; zbyt małe spożycie produktów zbożowych i surowych warzyw bogatych w błonnik przyczynia się do zwiększenia ryzyka nowotworów przewodu pokarmowego.

JAN SIELUK

e-mail: jan.sieluk@gmail.com

Piśmiennictwo:

1. Hawk E, Lubet R, Limburg P : Chemoprevention in Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer*, 86, 2551-2563, 1999.
2. Doll R : Epidemiological evidence of the effects of behavior and the environment on the risk of human cancer. *Recent Results in Cancer Research*, 154 :3-21, 1998
3. Musey PJ, Adlercreutz H, Gould KG i in.: Effect of diet on lignans and isoflavonoid phytoestrogens in chimpanzees. *Life Sci*. 57: 655-664, 1995.
4. Taylor SL : Advances In Food and Nutrition Research. Elsevier Academic Press, 2005; 49 :14-20.
5. Stefan Ball : Naturalne substancje przeciwnowotworowe. Wyd. Medyk, 2000.
6. Stewart KK : Diet and cancer : some thoughts for future research. *Journal of Food Composition and Analysis*, 10:283-284, 1997.
7. Tripoli E, La Guardia M, Giammanco S i in: Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chemistry*, 104: 466-479, 2007.
8. Verhoeven DTH, Verhagen H, Goldbohm RA i in. : A review of mechanisms underlying anticancerogenicity by brassica vegetables. *Chemico-Biological Interactions*, 103: 79-129, 1997.
9. Kennedy AR : The evidence for soybean products as cancer preventive agents. *The Journal of Nutrition*, 125 :733S-743S, 1995.
10. Chen Di, Ping Dou Q : Tea Polyphenols and their roles in cancer prevention and chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 9:1196-1206, 2008.
11. Verhoeven DTH, Verhagen H, Goldbohm RA i in. : A review of mechanisms underlying anticancerogenicity by brassica vegetables. *Chemico-Biological Interactions*, 103 :79-129, 1997.
12. Zhang Y, Talalay P, Cho CG, Posner GH : A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: Isolation and elucidation of structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 2399-2403, 1992.
13. Conclin CMJ, Bechberger JF, MacFabe D i in: Genistein and quercetin increase connexin43 and suppress growth of breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 28 (1) :93-100, 2007.
14. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, Barsky SH : Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Research* 58:4851-4857, 1998.
15. Cucciolli V, i in. Resveratrol from Basic Science to the Clinic. *Cell Cycle* 6(20):2495-2510, 2007.
16. N. P. Seeram T, L. S. Adams, S. M. Henning, i in., In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16: 360- 367, 2005.
17. R.A. Sharma, A.J. Gescher, W.P. Steward. Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41: 1955-1968, 2005.