

Antioxidanty a ich úloha pri prevencii a liečbe rakoviny

MUDr. Peter Minárik, PhD.^{1,2}, doc. MUDr. Tatiana Kimáková, PhD.³

¹Ústav zdravotníckych disciplín, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

²Gastroenterologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

³Ústav verejného zdravotníctva a hygieny, LF UPJŠ, Košice

Voľné radikály sú vysokoreaktívne látky, ktoré sa prirodzene tvoria vo všetkých bunkách a majú svoje fyziologické opodstatnenie. Pri hromadení a vysokých koncentráciách predstavujú voľné radikály riziko, lebo pre svoju povahu môžu poškodiť rôzne štruktúry buniek vrátane DNA v ich jadrách. Antioxidanty sú akékoľvek chemické látky, ktoré majú schopnosť reagovať s voľnými radikálmi, neutralizovať ich reaktívny potenciál, a znížiť tak ich schopnosť poškodzovať DNA a ďalšie bunkové štruktúry. Antioxidanty sa starajú o zachovanie oxidačnej rovnováhy buniek. K oxidačnému stresu dochádza vtedy, keď sú bunky vystavené nadmernému množstvu voľných radikálov, a to buď pri ich nadprodukcii, alebo pri nadmernej expozícii organizmu environmentálnym toxínom. Systematické pôsobenie veľkého množstva voľných radikálov v organizme spôsobuje kaskádu procesov, ktoré poškodzujú štruktúru buniek a okrem iných hrozieb zvyšujú riziko zhubných nádorov. Antioxidanty dokážu v laboratórnych podmienkach eliminovať škodlivý vplyv voľných radikálov, a znížiť tak riziko rakoviny. Napriek nepopierateľným úspechom na poli štúdií úlohy oxidačného stresu pri karcinogéze a roly antioxidantov pri protinádorovej prevencii ich súčasné výsledky nemožno ešte pokladať za definitívne a bude nevyhnutný ďalší cielený výskum. Napriek tomu sa dnes pokladá za oprávnené radiť príjem stravy s pestrou účasťou potravín bohatých na antioxidanty.

Kľúčové slová: antioxidanty, protinádorová prevencia, rakovina

Antioxidants and their role in the prevention and treatment of cancer

Free radicals are highly reactive elements that are produced naturally in all cells and have their physiological relevance. When accumulating and occurring at high concentrations, free radicals represent a risk. They can damage various cell structures, including DNA in their nuclei, due to their nature. Antioxidants are any agents that are capable to react with free radicals, and neutralize their reactive potential, and thus reduce their ability to damage DNA and other cellular structures. Antioxidants are responsible for maintenance of oxidative balance of the cells. Oxidative stress occurs when the cells are exposed to excessive amounts of free radicals, either by their overproduction, or in excessive exposure to environmental toxins. Systematic operation of a large number of free radicals in the body results in a cascade of processes which can damage cell structures, and among a lot of other threats, there is an increased risk of cancer development. In experimental conditions antioxidants can hinder free radicals from damaging the cell structures, and hence they are able to reduce the risk of cancer. Despite the undeniable achievements in the study of the role of oxidative stress in carcinogenesis and the role of antioxidants in anti-cancer prevention, current results cannot yet be considered final and further targeted research will be necessary. Nevertheless, eating of food rich in antioxidants can be considered legitimate.

Key words: antioxidants, anti-cancer prevention, cancer

Prakt. lekár., 2016; 6(1): 22–28

Úvod

Kyslík je na jednej strane nevyhnutnou podmienkou na život aeróbných organizmov. Na druhej strane však jeho príliš vysoké koncentrácie v podobe nestabilných intermediárnych kyslíkových molekúl, tzv. voľných kyslíkových radikálov, poškodzujú štruktúry a funkcie buniek na rôznych úrovniach. Karcinogéza je zložitý patogenetický proces, na rozvoji ktorého sa podieľa mnoho celulórných a molekulárnych mechanizmov a stimulov. Svoju úlohu pri vzniku nádorových ochorení môžu hrať aj voľné radikály, predovšetkým voľné kyslíkové radikály (1, 2). V záujme eliminácie škodlivých účinkov z nahromadenia voľných radikálov a zachovávanía oxidačnej rovnováhy sú bunky vybavené účinným systémom antioxidačnej ochrany, väčšinou

v podobe enzýmov. Pri nadmernej produkcii radikálov v bunkách a nedostatočnej antioxidačnej kapacite sa zvyšuje hrozba oxidačného poškodenia buniek a zvýšeného rizika vzniku zhubných nádorov. Exogénne (nutričné) neenzymatické antioxidanty sú jedným z faktorov, ktoré pomáhajú udržiavať oxidačnú rovnováhu buniek, a tým aj zníženie rizika rakoviny.

Homeostáza je základná vlastnosť živých organizmov a spočíva v regulácii vnútorného prostredia s cieľom zachovania stabilných, konštantných životných podmienok. Homeostáza je možná vďaka početným regulačným mechanizmom, ktoré udržiavajú dynamickú rovnováhu na rôznych úrovniach. Za stabilitu atómov sú zodpovedné elektróny na vonkajšom orbite. Na to, aby boli atómy stabilné, musia mať na

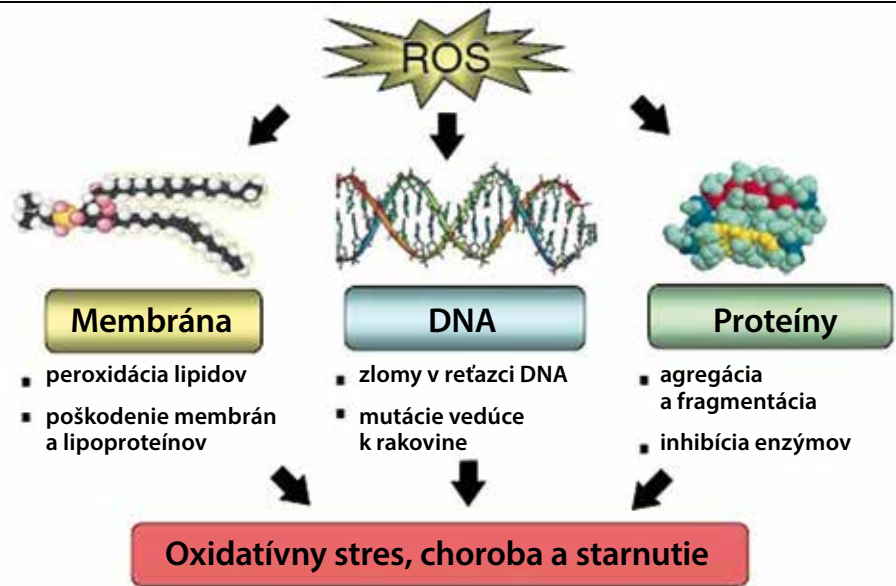
vonkajšom orbite spárovaný elektrón s ďalším elektrónom.

Voľné radikály sú atómy, molekuly alebo ióny, ktoré obsahujú jeden alebo viacero voľných nespárovaných elektrónov vo vonkajšom obale a sú pritom schopné samostatnej existencie. Sú buď elektroneutrálne, ale môžu mať aj záporný, alebo kladný elektrický náboj. Voľné radikály sú vysokoreaktívne chemické látky, ktoré vzniknú po tom, čo získajú alebo, naopak, stratia elektrón. K vzniku voľných radikálov môže dôjsť buď štiepením kovalentných väzieb normálnych molekúl alebo atómov, alebo s transferom elektrónov. Vzhľadom na svoju vysokú reaktivitu sú tieto radikály potenciálnym rizikom pre bunky. Abnormálne vysoké koncentrácie voľných radikálov v organizme

môže spôsobiť napríklad ionizačné žiarenie, ultrafialové (UV) žiarenie alebo iné druhy environmentálnych toxínov, ako napríklad cigaretový dym alebo ťažké kovy (1). Voľné radikály môžu byť súčasťou týchto toxínov alebo môžu stimulovať zvýšenú tvorbu endogénnych radikálov v exponovaných bunkách. Najčastejšie vznikajúce voľné radikály v bunkách živých organizmov obsahujú nestabilnú molekulu kyslíka, a nazývajú sa preto „voľné kyslíkové radikály“ („reactive oxygen species“ – ROS). Väčšina ROS vzniká ako vedľajšie produkty v priebehu transportu elektrónov v mitochondriách.

Voľné kyslíkové radikály („reactive oxygen species – ROS“) sú chemicky reaktívne molekuly, ktoré obsahujú nestabilný, vysokoreaktívny kyslík (napríklad superoxidový aniónový radikál, hydroxylový radikál, hydroperoxylový radikál alebo peroxid vodíka). Za normálnych okolností sú ROS prirodzeným vedľajším produktom metabolizmu buniek a vznikajú najmä v mitochondriách, perixizódoch, ale aj v cytoplazme alebo v bunkovej membráne. ROS majú aj fyziologicky pozitívne účinky. Podieľajú sa napríklad na likvidácii mikroorganizmov, diferenciácii a proliferácii buniek, regulujú signálnu transdukciu a transkripciu, slúžia ako „druhý posli“ („second messenger“). V priebehu metabolických procesov sa molekuly kyslíka delia, pričom uvoľňujú energiu a stávajú sa nestabilnými (ROS). Na to, aby ROS získali opäť stabilitu, hľadajú a „kradnú“ elektróny z iných dostupných zdrojov. To môže viesť k väzbám a k tvorbe molekúl s nebezpečnými vlastnosťami. Reakciou voľných radikálov s blízkymi molekulami strácajú atakované molekuly svoj elektrón a sami sa stávajú nestabilnými voľnými radikálmi. Vzniká tak reťazová kaskádová reakcia s neustálym vznikom nových voľných radikálov, ktorá v konečnom dôsledku vedie k narušeniu štruktúry buniek. Interakciu medzi molekulami kyslíka a oxidov dusíka vznikajú nestabilné dusíkaté molekuly, tzv. „voľné dusíkaté radikály“ („reactive nitrogen species – RNS“), napríklad dinitrogén trioxid (N₂O₃) alebo peroxinitrid (ONOO⁻) (2). Kyslík, ktorý prijal jeden elektrón, sa nazýva superoxidový aniónový radikál. Ak prijal kyslík dva elektróny, vzniká peroxid kyslíka. Hydroxylové kyslíkové radikály alebo molekuly singletového kyslíka sú jedny z najúčinnejších voľných radikálov a môžu reagovať takmer so všetkými okolitými molekulami za vzniku oxidačného stresu a rizika poškodenia bunkových membrán i jadier. Voľné kyslíkové radikály s nespárovanými elektrónmi indukujú priame oxidačné škody na bielkovinách, lipidoch aj na DNA buniek. Dlhodobé poškodenie

Obrázok 1. Vplyv voľných kyslíkových radikálov (ROS) na bunkové štruktúry



Tabuľka 1. Typy zmien DNA, ku ktorým dochádza prostredníctvom ROS a RNS

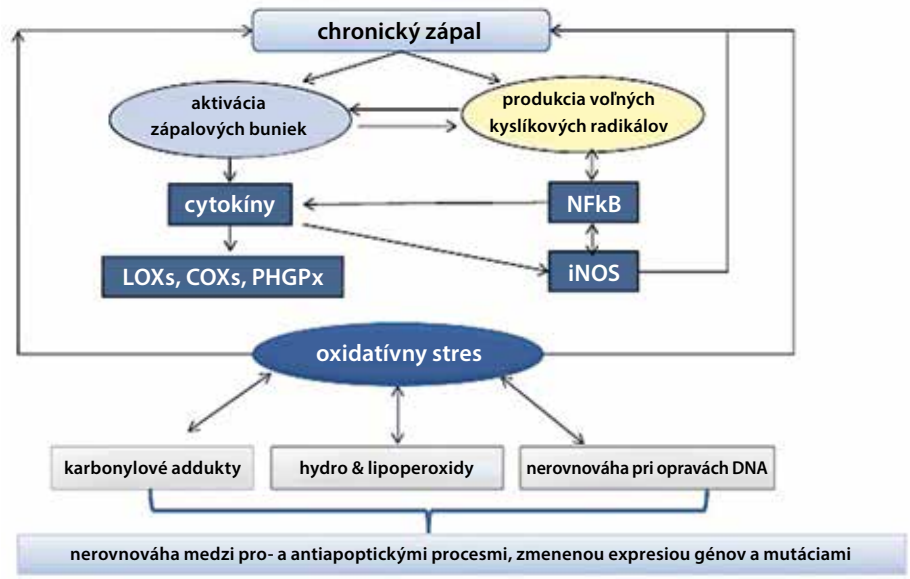
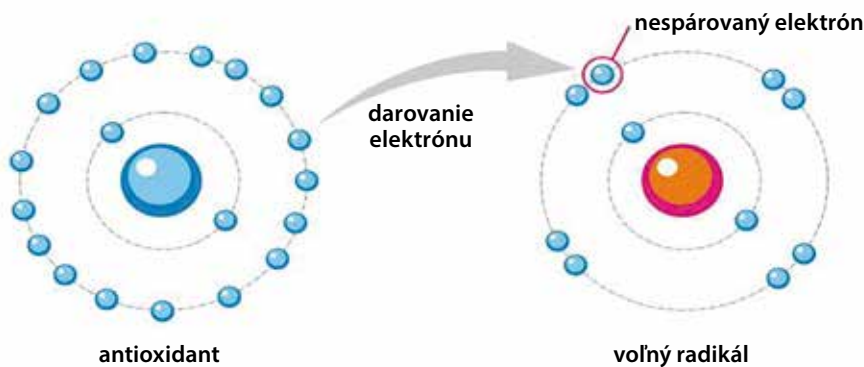
Štruktúrne alterácie DNA	Mutácie párovania báz Delécie, inzercie Zosilnenie sekvencií báz Inaktivácia alebo strata sekundárnych alel mutovaných protoonkogénov alebo tumor-supresorových génov v priebehu promócie a progresie nádorov
Zmeny nukleárných a cytoplazmatických transdukčných dráh	
Modulácia aktivity proteínov a génov, ktoré majú vzťah k proliferácii, diferenciácii a apoptóze buniek	
Tvorba nitrátov, nitrózozlúčenín a deaminácia DNA báz	
Supresia DNA reparácie	Kumulácia lézií DNA
DNA: deoxyribonucleic acid; ROS: reactive oxygen species; RNS: reactive nitrogen species	

bunkových štruktúr ROS(mi) sa môže spolupodieľať na vzniku degeneratívnych, zápalových i onkologických chorôb (obrázok 1).

Vývoj rakoviny u ľudí je viacstupňový proces a podieľa sa na ňom rozsiahly komplex bunkových a molekulárnych zmien. Tieto zmeny sú sprostredkované rôznymi endogénnymi a exogénnymi stimulmi, medzi ktorými významnú úlohu hrajú reaktívne kyslíkové radikály (angl. „reactive oxygen species, ďalej ROS“). Reaktívne radikály, a z nich najmä ROS, môžu byť pre bunky a tkanivá zdrojom oxidačného stresu. Výsledky mnohých výskumov potvrdili, že ROS v procese viacstupňovej karcinogenézy vplyvajú predovšetkým na iniciáciu a promóciu (2). Potvrdilo sa, že ROS poškodzujú predovšetkým deoxyribozylový pilier DNA, alebo poškodzujú DNA aj tým, že stimulujú vznik oxidovaných pyrimidínových báz alebo jednoreťazcových zlomov v priebehu vlákien DNA (3). DNA sú vysokosenzitívne na ataky ROS. Trvalé modifikácie genetického materiálu, ku ktorým vďaka tomu dochádza,

sú prvým krokom zapojeným do mutagenézy a karcinogenézy. Rôzne typy poškodenia DNA prostredníctvom ROS alebo RNS sú uvedené v tabuľke 1. Všetky bunky majú prirodzene k dispozícii veľké množstvo antioxidantných obranných mechanizmov. Za normálnych podmienok sú bunky schopné udržiavať rovnováhu medzi produkciou voľných radikálov a antioxidantov. Zníženie antioxidantnej kapacity alebo, naopak, dlhodobá nadmerná expozícia voľným reaktívnym radikálom, inými slovami nerovnováha medzi oxidačnými a antioxidantnými vplyvmi, môže viesť k oxidačnému poškodeniu buniek, čo môže mať za následok vznik zhubného nádoru. Oxidačný stres vzniká vtedy, keď sú bunky vystavené nadmernému množstvu ROS, alebo v dôsledku vyčerpania antioxidantného potenciálu.

Voľné radikály, ROS, oxidačný stres a karcinogenéza. Voľné radikály, predovšetkým ROS, nepoškodzujú iba DNA buniek (mutácie DNA), ale aj bunkové proteíny a lipidy. Priama oxidácia

Obrázok 2. Voľné radikály ako prostredníci medzi chronickým zápalom a oxidačným stresom**Obrázok 3.** Antioxidanty udržiavajú oxidačnú rovnováhu

enzymatických proteínov vedie k aktivácii metabolických dráh, v priebehu ktorých vznikajú ďalšie proteíny a zvyšujú sa procesy bunkovej proliferácie a inflamácie. Navyše voľnými radikálmi sprostredkovaná peroxidácia lipidov podporuje deštrukciu fosfolipidových bunkových membrán. Všetky tieto procesy poškodzujú štruktúru buniek a môžu viesť k protinádorovej imunosupresii so systematicky potlačovanou schopnosťou imunokompetentných buniek rozpoznať a likvidovať malígne bunky. V priebehu rozvinutých procesov tumorigenézy môžu voľné radikály podporovať biochemické zmeny, ktorých následkom môže byť nádorová angiogenéza a zvýšená kapacita nádorovej invázie (3, 4). **Iniciácia** je úvodný proces v rámci karcinogenézy a dochádza k nej vtedy, keď v normálnych bunkách vznikajú mutácie DNA, ktoré sa v priebehu ďalšej syntézy DNA v daných bunkách zafixujú a dajú základ na vznik tzv. iniciovaných buniek. K vzniku iniciovaných buniek môže dôjsť rôznymi mechanizmami, medzi nimi aj prostredníctvom pôsobenia ROS

s následnou tvorbou oxidačných modifikácií v bunkách DNA. **Promócia** je následný proces karcinogenézy, ktorý sa vyznačuje expanziou iniciovaných buniek a navyše indukciovými procesmi bunkovej proliferácie a inhibíciou apoptózy buniek. Procesy oxidačného stresu sú zvlášť zapojené do tejto fázy karcinogenézy, pričom ROS dokážu stimulovať zmutované bunkové klony tým, že prechodne modulujú expresiu génov, ktoré majú vzťah k bunkovej proliferácii, k bunkovej smrti, ku kontrole bunkového rastu a k onkogenéze (5, 6). Aj nízka úroveň oxidačného stresu dokáže stimulovať delenie buniek v štádiu promócie, a podporovať tak nádorový rast. Zdá sa, že tvorba ROS môže aj v priebehu tohto štádia byť jedným z mechanizmov, ktoré podporujú nádorovú promóciu. ROS však môžu prispievať aj k poslednej fáze karcinogenézy, ktorá sa nazýva progresia. **Progresia** je posledným štádiom karcinogenézy, počas ktorého ROS môžu prispievať k ďalším mutáciám buniek, k inhibícii antiproteináz a k ďalším procesom, výsledkom ktorých je poškodenie lokálnych tkanív.

Zvýšená úroveň oxidačne modifikovaných DNA báz prispieva ku genetickej nestabilite, a zvyšuje sa tým metastatický potenciál nádorových buniek v plne rozvinutom nádore. Podľa niektorých autorov ROS môžu hrať významnú úlohu pri spúšťaní nádorovej angiogenézy, a podieľať sa tak na vzniku nádorových metastáz (7, 8). Sú však aj práce, ktoré podstatnejšiu úlohu ROS pri angiogenéze nepotvrdili. Možno však konštatovať, že voľné kyslíkové radikály (ROS) sa podieľajú na všetkých fázach genézy zhubných nádorov. Nepôsobia však izolovane alebo len ako jeden z veľkého množstva mutagénnych a karcinogénnych mechanizmov (obrázok 2).

Antioxidanty. Antioxidanty (AO) sú chemické látky, ktoré majú schopnosť reagovať s voľnými radikálmi, neutralizovať ich reaktívny potenciál, a znížiť tak ich schopnosť poškodzovať DNA a ďalšie bunecné štruktúry. Antioxidantmi sa nazývajú akékoľvek molekuly, ktoré sú schopné stabilizovať voľné radikály predtým, než sú ony schopné atakovať bunky. U ľudí sa vytvoril bohatý komplex enzymatických i neenzymatických antioxidantných systémov, ktoré sú schopné vo vzájomnej súčinnosti chrániť bunky a tkanivá pred poškodením voľnými radikálmi. Bunky živých organizmov majú svoje vlastné látky s antioxidantným účinkom, sú to tzv. endogénne (interné) antioxidanty. Navyše však organizmy prijímajú antioxidanty z vonkajšieho prostredia, predovšetkým vo forme nutričov z potravy, ktoré sa nazývajú exogénne (externé) antioxidanty (obrázok 3).

Významným zdrojom exogénnych AO sú potraviny rastlinného aj živočíšneho pôvodu, tzv. nutričné (diétne) antioxidanty. Potravinami bohatými na AO sú predovšetkým zelenina a ovocie, avšak dobrým zdrojom sú aj orechy, rastlinné semená, celozrnné obilniny, ryby, hydina a niektoré druhy červeného mäsa. Endogénne AO môžu mať prevažne povahu enzýmov, tzv. enzymatické antioxidanty. Významnou podmienkou na správnu funkciu enzymatických AO sú kofaktory týchto enzýmov, napríklad selén. Príkladmi enzymatických AO, ktoré sa nachádzajú v bunkách rôznych tkanív a orgánov, sú napríklad: NAD(P)H quinon oxidoreduktáza (NQO1), hem oxigenáza (HMOX1), superoxid dismutáza (SOD), glutation reduktáza (GR), glutation syntetáza (GS), glutation peroxidáza (GPx) alebo kataláza (KAT). Exogénne nutričné AO väčšinou nemajú charakter enzýmov a nazývajú sa aj neenzymatické antioxidanty. Môžu to byť vitamíny (vitamín A, vitamín C, vitamín E, provitamín A – beta karotén), alebo vitamínmi nie sú (beta karotén – provitamín A, lykopen, selén,

fenoly). Pri seléne platí, že samotný selén nie je skutočným AO, je však kofaktorom enzýmov s antioxidantným účinkom.

Antioxidanty a prevencia zhubných nádorov. Ochrana buniek pred voľnými radikálmi a ich karcinogénnym potenciálom sa môže diať na rozličných úrovniach. V záujme zmenšenia škodlivých účinkov zo strany ROS sú zabezpečené rôzne línie obrany: 1) Prevencia vzniku voľných radikálov; 2) Zachytávanie voľných radikálov, tzv. „zametanie“ (angl. „scavange“). Súčasťou tejto línie obrany je aj chemická zmena atakujúcich radikálov na menej nebezpečné nereaktívne látky, ktoré strácajú potenciál nestabilných radikálov; 3) Oprava voľných radikálov (angl. „repair“); 4) Oprava štruktúr poškodených voľnými radikálmi. Existuje celý rad enzýmov, ktoré sú schopné nielen opraviť poškodené miesta v DNA závitnici, ale zabezpečiť aj ich reštitúciu a regeneráciu, a to nielen v poškodených DNA, ale aj v narušených bunkových proteínoch a membránach.

Sú však možné ešte aj ďalšie spôsoby ochrany: 5) Zmena nasmerovania radikálnych účinkov z vysokosenzitivných cieľov na tie časti buniek, pri ktorých oxidačné pôsobenie má menej škodlivé následky. Medzi takéto AO patria napríklad fenolové zlúčeniny. Pravdepodobne najúčinnjšími neenzymatickými AO s ochranným vplyvom proti ROS na lipidy bunkových membrán je alfa tokoferol (vitamín E). Účinnými AO pri zachytávaní hydroxylových radikálov sú karotenoidy. Tri hlavné triedy antioxidantných enzýmov: superoxid dismutáza, kataláza a glutation peroxidáza, sú významnými endogénnymi detoxikačnými AO (2, 9, 10). AO majú potenciál prevencie, inhibície alebo reverzie nádorov na viacerých stupňoch karcinogenézy. Inhibičné protinádorové účinky enzymatických i neenzymatických AO sa uplatňujú rôznymi mechanizmami, predovšetkým sú to však: 1) Imunomodulačné účinky; 2) Účinky na molekulárne genetické dráhy; 3) Účinky cez pokles novotvorby nádorových ciev; 4) Stimulácia bunkovej diferenciácie; AO ovplyvňujú imunitné reakcie napríklad cestou stimulácie cytotoxických cytokínov, ktoré sú schopné likvidácie nádorových buniek, prípadne stimuláciou migrácie makrofágov alebo lymfocytov s obsahom cytokínov do miest, kde sa vytvárajú zhubné nádory. AO dokážu aj stimulovať tumor supresorové gény a znížiť expresiu dysregulačných onkogénov a mutantov. Antioxidantné mikronutrienty inhibujú angiogénu v tumoroch tým, že inhibujú TGF alfa. Retinoidy podporujú diferenciáciu buniek, a tým aj apoptózu neoplastických buniek (11, 12, 13). Prírodné žlté

farbivo kurkumín (diferuloylmetán) prítomný v kurkume podporuje supresiu mutagenézy o. i. aj downreguláciou faktorov NF- κ B a COX-2, ako sa potvrdilo pri orálnych premalígnych i karcinómových bunkách v štúdiách *in vitro*. Ukázalo sa, že protinádorové účinky kurkumínu môžu byť sprostredkované o. i. aj tým, že zvyšuje koncentráciu a účinnosť antioxidantných vitamínov C a E, takisto aj prevenciou peroxidácie lipidov a poškodenia DNA, a to v dávkach, ktoré nie sú ešte toxické (14, 15). Prírodné svetločervené farbivo lykopén je pigment zo skupiny karotenoidov a funguje ako účinný prírodný antioxidant. Zoslabuje oxidačné reakcie iniciované voľnými radikálmi, predovšetkým peroxidáciu lipidov a porušenie DNA, a má antiproliferatívne a prodiferenciačné vlastnosti (16). Nedávno publikovaná práca hodnotila spätne 26 štúdií so 17 517 prípadmi karcinómu prostaty (CaP) z celkového počtu 563 299 účastníkov. Výsledky rozsiahlej metaanalýzy potvrdili, že vysoké dávky konzumovaného lykopénu, respektíve vysoké koncentrácie lykopénu v sére sú spojené so zníženým rizikom CaP. Ďalšie štúdie sa zameriavajú na detailnejšie štúdium mechanizmov, ktorými lykopén znižuje riziko CaP, a ďalej na to, či v rajčinách nie sú aj ďalšie nutričné faktory schopné znižovať riziko CaP a jeho progresie (17). Karcinóm žalúdka (CaŽ) je štvrtým najčastejším zhubným nádorom a druhou najčastejšou príčinou nádorovej mortality vo svete. Najčastejšími príčinami nádorovej iniciácie pri CaŽ sú dedičné faktory, environmentálny stres, vplyvy stravy a výživy a infekcie spôsobené *Helicobacter pylori*. Jedným z bežných mechanizmov nádorovej indukcie je poškodenie sliznice žalúdka voľnými radikálmi. Jedným zo spôsobov, ako zvýšiť protinádorovú ochranu, je pravidelná konzumácia stravy bohatej na antioxidanty a „zametače“ radikálov. Resveratrol patrí do skupiny antioxidantov z triedy polyfenolových flavonoidov a v prírode sa nachádza iba v obmedzenom množstve rastlín. Resveratrol vykazuje baktericídne vlastnosti voči *Helicobacter pylori* a zároveň je silným antioxidantom. V bunkách žalúdočnej sliznice sprostredkuje intracelulárne signály, ktoré majú za následok zastavenie rastu a apoptózu buniek. Resveratrol sa pokladá za potenciálnu výzvu pri prevencii a liečbe CaŽ (18). Systematický prehľad epidemiologických štúdií zameraných na výskum preventívneho účinku antioxidantných vitamínov C a E proti karcinómu močového mechúra (CaMM) potvrdil, že vysoký príjem vitamínu E môže znížiť riziko CaMM, kým inverzný účinok príjmu vitamínu C pri CaMM bol limitovaný. Ďalšie štúdie o protinádorových účinkoch

oboch vitamínov pokračujú (19). Metaanalýza výsledkov 10 publikovaných observačných štúdií zisťovala vzťah medzi príjmom antioxidantného vitamínu E a rizikom karcinómu pankreasu (CaPa). Rozdiel medzi relatívnym rizikom v skupine s najvyšším verus najnižším príjmom vitamínu E bol 0,81. Nedávno publikovaná metaanalýza potvrdila negatívnu asociáciu medzi príjmom vitamínu E a rizikom CaPa. Vysoký príjem vitamínu E môže predstavovať protektívny faktor najmä u jedincov so zvýšeným rizikom CaPa (20). Selén je stopový prvok a nachádza sa v rôznych potravinových zdrojoch, predovšetkým v rastlinách, ktoré sa dopestovali na pôdach s vysokou koncentráciou selénu. Dobrým zdrojom sú však aj niektoré druhy mäsa alebo ryby. Selén je súčasťou aminokyselín niektorých bielkovín, tzv. selenoproteínov. V experimentálnych štúdiách, napríklad na laboratórnych myšiach, sa potvrdili antioxidantné a antikarcinogénne vlastnosti selenoproteínov. Selénové deriváty dokázali v pokusných štúdiách indukovať apoptózu v rozličných nádorových bunkových líniách vrátane rakoviny kože. Podávanie selénu v inej experimentálnej štúdii malo za následok inhibíciu peroxidácie lipidov kože a zvýšenie AO enzýmov vrátane katalázy a superoxid dismutázy (3, 21). V niektorých novších prácach sa objavujú názory na paradoxnú úlohu antioxidantov v kontexte s prevenciou a liečbou zhubných nádorov. Podľa týchto autorov existujú látky, doteraz uznávané ako AO, pri ktorých sa nie vždy a za každých okolností dajú antioxidantné účinky potvrdiť. Príčinu tohto paradoxu vidia vo viacerých rovinách: 1) Mnoho látok uznávaných ako AO má skutočné antioxidantné účinky iba v určitých dávkach, pričom tieto účinné dávky nemuseli byť podávané v doterajších klinických skúškach; 2) Pri niektorých zlúčeninách, vyhlásených za AO, sa po dôkladnejších analýzach nepotvrdil skutočný antioxidantný potenciál; 3) Nie všetky tumory používajú kyslík ako signálny mechanizmus; 4) Samotná inhibícia reaktívnych kyslíkových molekúl často nestačí na likvidáciu alebo regresiu nádorových buniek, ale vyžaduje postupné zavedenie ďalších liečebných procesov na dosiahnutie maximálneho terapeutického efektu (22). Viac svetla do problematiky úlohy AO v procese karcinogenézy prinesie ďalší výskum.

Antioxidanty a liečba zhubných nádorov.

Vzťah oxidatívneho stresu k liečebnému účinku viacerých protinádorových liekov budí posledné roky rastúci záujem vedcov. Výsledky niektorých prác pripúšťajú, že úspech protinádorovej liečby môže byť podmienený antioxidantmi, ktoré si

organizmus syntetizuje buď sám *de novo* (endogénne AO), alebo ich prijíma z potravy, prípadne vo forme výživových doplnkov (exogénne AO). Nedávno publikovaná práca priniesla komplexný prehľad doterajších poznatkov o interakcii širokého spektra AO a protinádorovej liečby, predovšetkým chemoterapie a rádioterapie. Autori štúdie konštatujú, že zatiaľ je podávanie AO počas protinádorovej liečby kontroverznou otázkou. Vo všeobecnosti možno t. č. konštatovať, že AO sú schopné raz podporovať, ale inokedy aj potláčať účinnosť onkologickej liečby. AO sú takisto schopné aj chrániť zdravé tkanivá proti poškodeniu indukovanému oxidačným stresom pri liečbe zhubných nádorov. Konkrétny účinok AO pri protitumoróznej liečbe závisí od mnohých faktorov, ktoré sú predmetom odborných diskusií. Tieto faktory by sa mali vziať do úvahy pri poradenstve o strave a výžive onkologických pacientov. Momentálne dôkazy naznačujú, že suplementácia, alebo, naopak, reštrikcia exogénnych AO počas liečby zhubných nádorov môže prispieť k zlepšeniu účinnosti liečby onkologických pacientov. Aj keď je zrejmé, že príjem AO má vplyv na antitumoróznú liečbu a jej nežiaduce vedľajšie účinky, v súčasnosti nie je k dispozícii dostatok presvedčivých dôkazov na to, aby bolo možné dať jednoznačné odporúčanie, či užívať AO popri onkologickej liečbe, alebo nie. Dôvodom na opatrnosť je fakt, že účinok AO závisí od viacerých faktorov vrátane typu nádoru, druhu použitých chemoterapeutík, a takisto závisí aj od samotného typu AO (23).

Antioxidanty v potravinách, nutričná protinádorová chemoprevenčia. Za posledné roky sa publikovalo mnoho prác o obsahu antioxidantov v potravinách. Vie sa, že rastlinné potraviny, predovšetkým ovocie, zelenina, kakao a cereálie, obsahujú viac AO než mäso alebo ryby. Bielkoviny a hydrolyzáty z mlieka a vajec však majú istý stupeň AO aktivity. Najpočetnejšou skupinou prírodných AO sú polyfenoly. Najznámejšou látkou z tejto skupiny je resveratrol, prítomný predovšetkým v červenom hrozne a víne, v arašidoch a bobuľovom ovocí. Ďalšími významnými AO v potravinách sú katechíny, prítomné v zelenom čaji a v niektorých druhoch ovocia; ďalej proantokyandíny v ovocí, zelenine, orechoch a semenách; kvercetín v ovocí, zelenine, čaji a víne; genisteín a daidzeín v sóji; fenolové kyseliny v ovocí a zelenine; hesperetín v citrusoch; kyselina chlorogénová a kyselina kávová v káve; kyselina ferulová v cereáliách, citrusoch a niektorých druhoch zeleniny; a mnohé ďalšie rastlinné látky (fytonutrienty). Jednými z najbohatších zdrojov rastlinných AO sú káva

a čaj. Sú silným zdrojom polyfenolov, flavanolov a prokyanidínov, ktoré v *in vitro* štúdiách vykazujú protizápalové, antialergické, antivírusové a antitumorózne účinky (23). Významným zdrojom nutričných AO môžu byť aj byliny a koreniny.

Najznámejšou látkou z tejto skupiny je kurkumín, žltý extrakt z rastliny *Curcuma longa*, ktorý sa bežne používa v Indii ako korenie. Kurkumín pôsobí aj tak, že zvyšuje expresiu antioxidantných enzýmov, ako je glutathion transferáza, glutathion reductáza alebo kataláza. Rozmarín a šalvia obsahujú takisto antioxidanty, najmä vitamín C a tokoferoly. Z regionálnych diét je príkladom stravy bohatej na obsah AO tzv. stredomorská diéta, ktorá je bohatá na zeleninu, ovocie, olivový olej, červené víno, ryby, celozrnné cereálie, byliny a koreniny, navyše obsahuje málo nasýtených živočíšnych tukov a dostatok omega-3 mastných kyselín. Priaznivé účinky stredomorskej stravy potvrdilo mnoho štúdií. Stredomorská strava je bohatá na AO, ktoré pravdepodobne inhibujú syntézu i aktivitu rastových faktorov, ktoré podporujú rozvoj nádorových buniek. Prehľadný rozbor vzťahu stredomorskej výživy a rakoviny prsníka (BrCa) prináša nedávno publikovaná práca. Detailná analýza tejto problematiky ukazuje, že stredomorská diéta môže slúžiť ako nutričný nástroj podporujúci prevenciu BrCa. Predpokladá sa, že hlavnou vlastnosťou tejto stravy, ktorej sa pripisuje preventívny účinok proti BrCa, je vysoký obsah AO. Autori odporúčajú stredomorskú výživu pre ženy so zvýšeným rizikom BrCa, ako aj pre ženy, ktoré už rozvinutú BrCa majú (24, 25). Komplexným porovnaním AO aktivity rastlinných a živočíšnych potravín sa došlo k záveru, že rastlinné potraviny majú 5- až 33-krát väčší obsah AO než živočíšne potraviny. Z toho vyplýva, že strava, v ktorej prevažujú živočíšne potraviny, nemusí poskytovať dostatok exogénnych AO, čo môže mať za následok zvýšenú oxidáciu biomolekúl a následné poškodenie buniek. Ako ďalší príklad bohatého potravinového zdroja AO je zelený čaj (ZČ). Zelený čaj, tradičný nápoj najmä v Číne a Japonsku, je bohatý na katechíny, pri ktorých sa dokázala schopnosť modulovať biologické aktivity buniek na rôznych miestach a úrovniach. Hlavnou zložkou katechínov je epigalokatechín galát (EGCG), pri ktorom sa experimentálne potvrdili protinádorové účinky prostredníctvom modulácie bunkových signálnych dráh. Výsledky experimentálnych štúdií na zvieratách a bunkových líniiach potvrdili protinádorovú aktivitu ZČ a jeho zlúčenín. Antikancerogénne vlastnosti ZČ sa prejavujú cez vplyvy na angiogézu, apoptózu a transkripčný faktor (26).

Experimentálnych a epidemiologických štúdií o protinádorových účinkoch potravín, nápojov a jednotlivých chemických látok, ktoré sú ich súčasťou, je nesmierne mnoho. Nie všetkým štúdiám sa však podarilo jednoznačne potvrdiť inverznú asociáciu medzi antioxidantnou kapacitou potravín a rizikom zhubných nádorov. Napríklad, nedávno publikovaná štúdia talianskych autorov nenašla vzťah medzi nutričnou celkovou antioxidantnou kapacitou a rizikom kolorektálneho karcinómu. Keď sa však posudzoval karcinóm kolónu a karcinóm rekta zvlášť, vyšlo najavo, že zvýšený príjem celkovej antioxidantnej kapacity v potrave znižoval riziko kolonického karcinómu, ale paradoxne zvyšoval riziko rektálneho karcinómu, pričom oba uvedené vzťahy sa ukazovali mať významný trend. Autori predpokladali protektívny vplyv nutričných antioxidantov tak pred kolonickým, ako aj pred rektálnym karcinómom. Zvýšenie rizika rektálnych karcinómov v danej štúdií je v kontraste s výsledkami iných prác z USA alebo Talianska. Je známe, že kolón a rektum pochádzajú z odlišných segmentov embryonálneho intestinálneho traktu a takisto, že sa odlišujú vo svojej funkcii, pH, ako aj vo fekálnej expozícii. Navyše sú v priebehu kolónu a rekta rozdiely v úrovni bakteriálnych hydrolytických a redukčných enzýmov, ktoré sa zúčastňujú na tvorbe mutagénnych metabolitov. Príjem izolovaných antioxidantov (vitamín C, vitamín E a betakarotén) nemali žiadny významný vplyv na zníženie rizika kolorektálneho karcinómu (27). Uvedené kontroverzné výsledky sú názorným príkladom, ktorý umožňuje konštatovať, že posudzovanie úlohy oxidačného stresu pri karcinogéze a roly antioxidantov pri protinádorovej protekcii ešte stále obsahuje veľa sporných a kontroverzných bodov a zďaleka nie je ešte definitívne doriešenou záležitosťou. Je známy aj fakt, že látky s antioxidantným účinkom môžu za istých okolností mať aj prooxidačné účinky. Za ďalšie faktory, ktoré môžu komplikovať posudzovanie účinku antioxidantov pri tumorigéze, možno pokladať aj to, že, antioxidantný efekt viacerých látok závisí od ich podanej dávky. Navyše, nie všetky zhubné nádory používajú reaktívne kyslíkové molekuly ako svoj signálny mechanizmus, respektíve inhibícia tvorby ROS nemusí byť mechanizmom dostatočným na regresiu alebo zánik nádorových buniek (22). Ďalší výskum s použitím kontrolovaných klinických štúdií je nevyhnutný na potvrdenie účinnosti fytonutrientov v humánnej praxi, či už v chemoprevencii rakoviny, alebo pri hľadaní nových možnosti protinádorovej liečby (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Klasifikácia biologicky relevantných antioxidantov a ich prírodné zdroje

Exogénne antioxidanty: Prírodné zdroje:	
Vitamíny a ich deriváty	
Vitamín C	Bobuľové ovocie, citrusové ovocie, zelenina (paprika, kapusta), strukoviny, niektoré byliny a korenie
Vitamín E	Rastlinné semená, rastlinné oleje, arašidy, orechy, niektoré druhy ovocia
Vitamín K	Zelená listová zelenina, niektoré byliny a korenie
Karotenoidy	
Beta karotén	Mnoho druhov zeleniny (špenát, mrkva, tekvica, červená paprika) a ovocie (mango, marhule a broskyne)
Lycopén	Paradajky, kečup, červený melón
Polyfenoly	
Flavonoidy	
Kvercetín	Ovocie (jablká, citrusy), cibuľa, petržlen, červené víno, zelená listová zelenina
Katechíny	Zelený čaj, kakao, bobuľové ovocie
Proantokyanidíny	Mnoho druhov ovocia aj zeleniny, orechy, rastlinné semená, kakao, niektoré medicínske byliny
Genisteín, daidzeín	Sója
Hesperetín	Citrusové ovocie
Resveratrol	Červené druhy hrozna, červené víno, arašidy, bobuľové ovocie
Fenolové kyseliny	
Kyselina kávová, kyselina chlorogénová	Káva
Kyselina ferulová	Obilniny, rastlinné semená, citrusové ovocie, niektoré druhy zeleniny

Tabuľka 3. Deväť onkologických randomizovaných kontrolných štúdií s výživovými doplnkami s obsahom antioxidantov

	Názov štúdie	Skratka štúdie	Obsah antioxidantov	Priemerná dĺžka štúdie
1	Linxian General Population Nutrition Intervention Trial		Beta karotén, alfa tokoferol (vitamín E), selén	5 rokov
2	Alpha-Tocopherol/Beta-Carotene Cancer Prevention Study	ATBC	Beta karotén, alfa tokoferol (vitamín E)	5 – 8 rokov
3	Carotene and Retinol Efficacy Trial	CARET	Beta karotén, retinol (vitamín A) [Ca pľúc]	12 rokov
4	Physician's Health Study I	PHS I	Beta karotén [muži]	12 rokov
5	Women's Health Study	WHS	Beta karotén, alfa tokoferol (vitamín E), aspirín	2 roky
6	Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants	SU.VI.MAX	Beta karotén, vitamín C, vitamín E, selén, zinok	7,5 roka
7	Heart Outcomes Prevention Evaluation-The Ongoing Outcomes	HOPE-TOO	Alfa tokoferol (vitamín E)	7 rokov
8	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial	SELECT	Selén, vitamín E [Ca prostaty]	7 rokov
9	Physician's Health Study II	PHS II	Vitamín C, vitamín E	7,6 roka

Antioxidanty vo výživových doplnkoch.

Problematika využitia výživových doplnkov (VD) s obsahom AO pri prevencii a liečbe zhubných nádorov je zaujímavou, pritom však veľmi obsiahlou kapitolou. Šírka tejto problematiky presahuje priestorové možnosti tohto článku a môže byť skôr predmetom samostatnej prehľadovej práce. Dosať sa uskutočnilo 9 rozsiahlych randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií s VD,

výživovými doplnkami s obsahom nutričnými antioxidantov. Väčšinu z nich realizovali s podporou National Cancer Institute (USA). Ani jedna z týchto 9 štúdií nepotvrdila účinnosť uvedených výživových doplnkov s obsahom AO v protinádorovej prevencii. Takisto rozsiahly systematický výskum používania suplementov s obsahom vitamínov a minerálnych látok s cieľom prevencie chronických chorôb vrátane rakoviny nepriinesol

presvedčivé dôkazy o ich účinnosti. Diskrepancia medzi experimentálne a epidemiologicky potvrdenými protinádorovými účinkami AO v potravinách a neschopnosťou potvrdiť podobné prospešné účinky v klinických štúdiách s izolovanými látkami sa vysvetľuje tým, že potraviny obsahujú vždy celý komplex nutričných antioxidantov, vitamínov a minerálnych látok. Pestrá mixtúra týchto látok v potravinách účinkuje synergicky a jednotlivé látky sa vo svojich účinkoch potencujú. Purifikovaným zlúčeninám testovaných AO vo VD takáto súčinnosť pochopiteľne chýba. Štúdium interakcií jednotlivých nutričných AO je predmetom ďalšieho štúdia (tabuľka 3).

Záver

Výsledky početných experimentálnych a epidemiologických štúdií svedčia o tom, že pravidelný príjem exogénnych nutričných antioxidantov môže byť jeden zo spôsobov, ktorým sa dá znižovať riziko vzniku zhubných nádorov, prípadne podporovať protinádorová liečba. Chýbajú však na to presvedčivé dôkazy humánných klinických kontrolovaných randomizovaných štúdií. Navyše, sú aj epidemiologické práce, ktoré prinášajú kontroverzné výsledky a z ktorých vyplýva, že úloha oxidačného stresu pri karcinogéze a rola antioxidantov pri protinádorovej protekcii ešte zďaleka nie je definitívne doriešenou záležitosťou. Navyše, v súčasnosti nie je možné všeobecné odporúčanie používania antioxidantov počas liečby onkologických pacientov (23). Aj napriek tomu však možno jednoznačne radit konzumáciu stravy s pestrou ponukou potravín bohatých na antioxidanty ako súčasť nutričnej nádorovej chemopreventie. Nakoniec, dnes je to už dávno realitou v podobe stravovacích a nutričných odporúčaní všetkých významných onkologických spoločností.

Literatúra

1. National Cancer Institute. *Antioxidants and Cancer Prevention* [online]. Available from: <<http://www.cancer.gov/about-cancer/causes/-prevention/risk/diet/antioxidants-fact-sheet>>.
2. Choudhari SK, et al. Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer: A review. *Oral Oncology*. 2014;50:10–18.
3. Katta R, Brown DN. Diet and Skin Cancer: The potential Role of Dietary Antioxidants in Nonmelanoma Skin Cancer Prevention [online]. *J Skin Cancer*. 2015;1–10. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/893149>>.
4. Camp WL, et al. New agents for prevention of ultraviolet-induced nonmelanoma skin cancer. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2011;30(1):6–13.
5. Trueba GP, Sánchez GM, Guilianì A. Oxygen free radical and antioxidant defence mechanism in cancer. *Front Biosci*. 2004;9:2029–2044.
6. Valko M, Rhodes CJ, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico Biol Inter*. 2006;160:1–40.

7. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer res.* 2001;61:4756–4760.
8. Maulik N. Redox signalling of angiogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2002;4:805–815.
9. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82:291–295.
10. Briviba K, Sies H. Non enzymatic antioxidant defense systems. In: Frie B, ed. *Natural antioxidants in human health and diseases.* San Diego (USA): Academic press Inc.; 1994: 119–121.
11. Jawada MK. Antitumor activity of antioxidants – an overview. *Int J Dental Clin.* 2009;1(1):3–7.
12. Flynn E, Schwartz J, Shklar G. Sequential mast cell infiltration and degranulation during experimental carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1991;117(2):115–122.
13. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23:369–398.
14. Sharma C, Shishodia S, Aggarwal BB, Ralhan R. Curcumin downregulates smokeless tobacco-induced NF-kappaB activation and COX-2 expression in human oral premalignant and cancer cells. *Toxicol.* 2006;228:1–15.
15. Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in precancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci.* 2010;52(2):251–256.
16. Kumar A, Bagewadi A, Keluskar V, Singh M. Efficacy of lycopene in the management of oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:207–2013.
17. Chen P, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer [online]. *Medicine.* 2015;94(33):1–14. Available from: <www.md-journal.com>. ISSN: 0025-7974. DOI: 10.1097/MD.0000000000001260.
18. Zulueta A, Caretti A, Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol: A potential challenger against gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(37):10636–10643.
19. Wang Y, Wang X, Yu ZJ. Vitamin C and E intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(11):4154–4164.
20. Peng L, et al. Vitamin E Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Med Sci Monit.* 2015;21:1249–1255.
21. Das RK, Bhattacharya S. Anti-tumour promoting activity of diphenylmethyl selenocyanate against two-stage mouse skin carcinogenesis. *Asian Pacific J Cancer Prevention.* 2005;6(2):181–188.
22. Bonner MY, Arbiser JL. The antioxidant paradox: what are antioxidants and how should they be used in a therapeutic context for cancer. *Future Med Chem.* 2014;6(12):1413–1422. doi:10.4155/fmc.14.86.
23. Mut-Salud N, et al. Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: Toward Nutritional Recommendations for Optimal Results [online]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016;19. Article ID 6719534. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6719534.>.
24. Potentas E, et al. Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women. *PRZ Menopauzalny.* 2015;14(4):247–253.
25. Grosso G, et al. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. *BMC Surgery.* 2013;13(Suppl 2):S14.
26. Rahmani AH, et al. Implications of Green Tea and Its Constituents in the Prevention of Cancer via the Modulation of Cell Signalling Pathway [online]. *BioMed Research International.* 2015;12. Article ID 925640. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/925640.>.
27. Vece MM, Agnoli C, Gironi S, et al. Dietary Total Antioxidant Capacity and Colorectal Cancer in the Italian EPIC Cohort *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0142995. doi:10.1371/journal.pone.0142995.

MUDr. Peter Minárik, PhD.

Ústav zdravotníckych disciplín
Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej
práce sv. Alžbety
Námestie 1. mája 1, 811 01 Bratislava
peterminarik57@gmail.com

