



**Antimutageny – látky
zabraňující vzniku mutací**

Schéma lidské karcinogeneze

- Expozice relevantním látkám:
- Metabolismus:
- Interakce s DNA, INICIACE:
- Reparace poškození DNA, smrt buňky nebo replikace klonu abnormálních buněk:
- Růst abnormálního klonu, vznik ložiska pre-neoplastických buněk PROMOCE:
- Růst tumoru a jeho šíření mimo původní ložisko - PROGRESE:



Co ovlivňuje vznik a vyjádření mutace ?

1. *absorbce sloučeniny organismem*
2. *distribuce do orgánu či tkáně*
3. *penetrace do buněk*
4. *metabolizace sloučeniny v buňce, vznik elektrofilních radikálů*
5. *zásah jádra a poškození DNA*
6. *fixace genotoxického poškození (error-prone, error-free reparace, replikace)*
7. *selekce mutovaného klonu*

Modulace mezi působením mutagenů a obrannými mechanismy hostitele.

Tvorba elektrofilních derivátů x blokování nukleofilních míst

Metabolická aktivace x detoxikace

Vznik reaktivních kyslíkových radikálů x vychytávání radikálů

Poškození DNA x reparace DNA

Působení mutagenní látky – vznik mutace – důsledek prahového efektu !

Působení inhibitorů mutagenese a karcinogeneze je zaměřeno na zesílení protektivních reakcí organismu, které by zvýšily práh reakce organismu.

Mechanismy antimutageneze

Table 1
Mechanisms and examples of agents protecting the organism from mutagens and carcinogens, potentially exploitable in the prevention of cancer and other mutation-related diseases

Mechanisms	Examples
<i>1. Extracellular mechanisms</i>	
1.1. Inhibition of uptake of mutagens/carcinogens	Body shielding devices, sun-protecting creams, washing and mechanical removal from the skin, oral mucosa and genital mucosa, restoration with drugs of impaired physiological mechanisms (e.g., the muco-ciliary escalator) [4,9]; oral vaccines stimulating secretory IgA against carcinogens [8,9]; dietary calcium [3,8]
1.1.1. Inhibition of penetration	
1.1.2. Removal from the organism	
1.2. Inhibition of the endogenous formation of mutagens and carcinogens	Dietary fibers [4,8]
1.2.1. Inhibition of nitrosation	
1.2.2. Modification of the intestinal microbial flora	Vitamins (ascorbic acid, α -tocopherol), sulfur compounds (bisulfite, cysteine, GSH, NAC, methionine, sulfamic acid), phenols (catechol, cinnamic acid, chlorogenic acid, gallic acid, hydroquinones, phenolic acids, pyrogallol, tannic acid, tannins, thymol, BHA, BHT), food extracts and beverages [8,24]
1.3. Complexation, dilution and/or deactivation of mutagens/carcinogens	Fermented dairy products, precursors of GSH in intestinal bacteria (NAC) [4,8]; inhibition of conversion of lipids to DAG (calcium) [21]
1.3.1. By physical or mechanical means	
1.3.2. By chemical reaction or enzyme-catalyzed reaction	Maintenance of physiological pH in body fluids, dietary fibers [4,8]; magnesium hydroxide [25]
1.4. Facilitating absorption of protective agents	Calcium, oleic acid, C16–C24 unsaturated fatty acids, vegetables with peroxidase or NADPH-oxidase activities [8]; trapping agents (see 2.4.1); antioxidants (see 2.4.2)
<i>2. Inhibition of mutation and cancer initiation by cellular mechanisms</i>	
2.1. Stimulation of trapping and detoxification in nontarget cells	Vitamin D3 and analogues [21]
2.2. Modification of transmembrane transport	NAC (in erythrocytes and pulmonary alveolar macrophages) [4,8]
2.2.1. Inhibition of cellular uptake	
2.2.2. Stimulation of extrusion outside cells	Short-chain fatty acids (caproate, caprylate), putrescine, iodide, aromatic amino acids [4,8]; acylglycosylsterols, dietary calcium [9]
2.3. Modulation of metabolism	Possible modulators of MDR mechanism [9]
2.3.1. Inhibition of activation of promutagens/procarcinogens by Phase I	
2.3.2. Induction of Phase I detoxification and Phase II conjugation pathways, or acceleration of decomposition of reactive metabolites	Principles of cruciferous plants (phenols, arylalkyl isothiocyanates, indoles, dithiol-enzymes thiones), monocyclic monoterpenoids (D-limonene, menthol and carveol), retinoids, flavonoids, nicotinamide, short-chain saturated fatty acids (laurate), hemin [8]; chlorophyllin [26]; NADPH depletors (DHEA, fluasterone) [21]; disulfiram [16]; diethyldithiocarbamate [22]; β -carotene [3]
	Oltipraz and other dithiolthiones, natural and synthetic phenols, NAC, indoles, isothiocyanates, diterpene esters, riboflavin 5'-phosphate [8]; S-allyl-L-cysteine [21]; allylic sulfides [22]

Table 1 (continued)

Mechanisms	Examples
2.3.3. Stimulation of activation, coordinated with detoxification and trapping of reactive metabolites	NAC, indole-3-carbinol [8,9]
2.4. Blocking or competition	
2.4.1. Trapping of electrophiles by either chemical reaction or enzyme-catalyzed conjugation	NAC and other thiols, oltipraz, sodium thiosulfate, diallyl sulfide, ergothioneine, polyphenols (flavonoids, tannins, ellagic acid), creatinine, nicotinamide [8]; hemin, chlorophyllin [27]; magnesium ions [25]
2.4.2. Antioxidant activity and scavenging of reactive oxygen species	Provitamins and vitamins (β -carotene, ascorbic acid, α -tocopherol), selenium, chymotrypsin-specific protease inhibitor, thioproline, ergothioneine [8]; uric acid [26]; diterpenes (sarcophytol A) [15]; polyphenols, flavonoids, NAC and other thiols, NSAIDs (aspirin, ibuprofen, indomethacin, piroxicam), glycyrrhetic acid, tamoxifen [22]; inhibitors of prostaglandin E2 synthesis (eicosapentaenoic acid) [28]; inducers of antioxidant enzymes (PSK-1, bismuth nitrate) [3]
2.4.3. Protection of DNA nucleophilic sites	Ellagic acid, retinoids [4,8]; polyamines [29]
2.5. Inhibition of cell replication	Retinoids, glucocorticoids, isothiocyanates, local hyperthermia [4,8]; deltanoids, NSAIDs [3]; inhibitors of ODC activity or of its induction (DFMO [21]; MGBB [30]), inorganic and organic selenium compounds, calcium, DHEA, fluasterone [21]; inositol hexaphosphate [31]; tamoxifen [22]
2.6. Modulation of DNA metabolism and repair	
2.6.1. Increase of fidelity of DNA replication and repair	Cobaltous chloride, sodium arsenite [4,8]; magnesium [25]; inhibitors of topoisomerases I (camptothecin [32]) and II (genistein [21])
2.6.2. Stimulation of repair and/or reversion of DNA damage	Cinnamaldehyde, coumarin, vanillin, umbelliferone, tannic acid, PARP protectors (NAC) [4,8]
2.6.3. Inhibition of error-prone repair	Protease inhibitors, PABA [8]
2.6.4. Correction of hypomethylation	Folic acid, methionine, SAM [21]
2.7. Control of gene expression	
2.7.1. Inhibition of oncogene expression	SAM, retinoids, inhibitors of gene amplification (protease inhibitors) [8]; calcium, lovastatin, D-limonene [21]
2.7.2. Inhibition of oncogene sequences	
2.7.2.1. Inhibition of translation targeted to oncogene mRNA	Antisense oligonucleotides (e.g., <i>myc</i> , <i>myb</i> , <i>bcl2</i> , <i>abl</i> , <i>ras</i>) [33]
2.7.2.2. Inhibition of transcription of specific DNA sequences	Antigene oligonucleotides (e.g., <i>myc</i> , <i>ras</i>) [33]
2.7.2.3. Site-specific DNA binding	Proteins binding oncogene sequences [34]
2.7.3. Neutralization of oncogene products	Antibodies towards oncoprotein amino acids [4]; drugs interfering with the cholesterol biosynthetic pathway and inhibiting activated c-H-ras oncoprotein [8,21]
2.7.4. Replacement of deleted tumor suppressor genes	Whole chromosome transfer or gene transfer [7,22]
2.7.5. Killing of cells lacking tumor suppressor genes	Mutant adenovirus replicating in p53-deficient human cells [35]

Zabránění vstupu mutagenů do organismu

- **např. ochrana před UV zářením**
 - **podávání tablet jodu (rad. havárie)**
 - **odstraňování mutagenů z tlustého střeva (vláknina)**
-

Odstraňování mutagenních látek - vláknina

- Obsahují ji zejména: **luštěniny, obiloviny, černý chléb a knäckebrody**. Ale také **houby a otruby, sója** nebo výrobky z ní. Podobně jako zelenina a ovoce. Jíst hodně vlákniny právě **v ovoci a zelenině je výhodné** proto, že obsahují spoustu dalších látek prospěšných pro lidské zdraví.
 - Vláknina snižuje riziko vzniku řady civilizačních nemocí:
 - **infarktu a mrtvice** (až o třetinu), podobně jako dalších kardiovaskulárních chorob
 - **rakoviny konečníku a tlustého střeva**
 - **střevních výchlípek a nezhoubných nádorů střeva**
 - žlučových kamenů
 - osteoporózy
 - Odborníci doporučují jíst **25-30 g vlákniny denně**. Podle výzkumu vyhoví tomuto doporučení pouhá dvě procenta lidí. Naopak 98 % jich konzumuje méně než toto množství, a 78 % ho sní dokonce méně než polovinu. Je čas alarmovat veřejnost.
-

Vláknina

- Protože lidský organismus neobsahuje enzymy nezbytné ke trávení těchto látek, procházejí tenkým stěvem nezhodnocené a pronikají nestrávené až do tlustého střeva. Nejvíce jich najdeme v pšenici, celozrnných produktech, ovesných vločkách, zelenině (zelí, mrkvi, póru), luštěninách (hrášku, fazolích), bramborách, ořechách a v ovoci (meruňkách, švestkách).

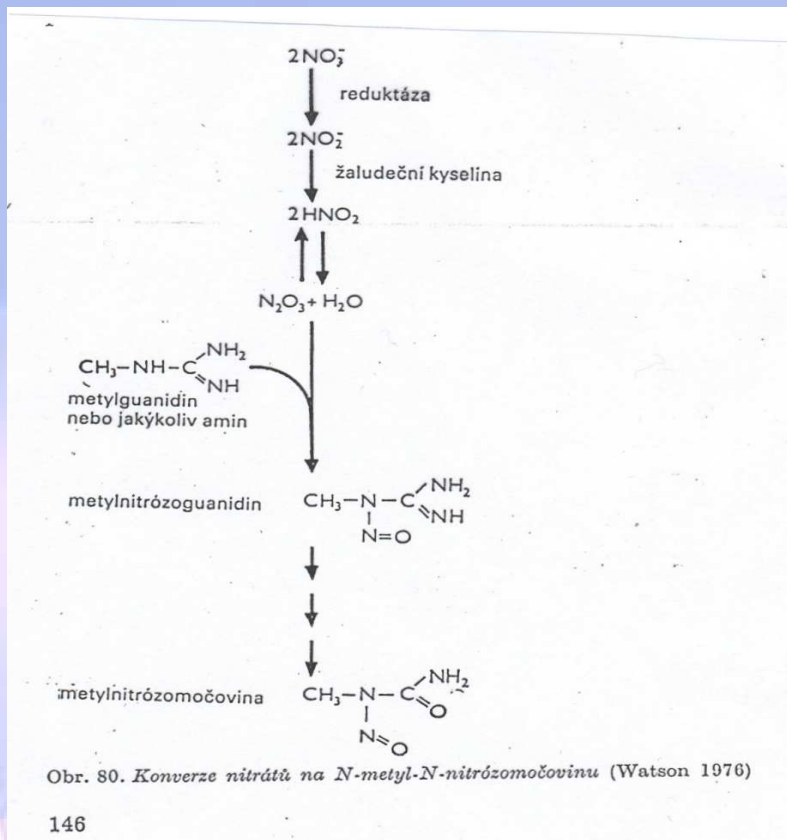


Minimalizace tvorby střevních mutagenů

Tvorba mutagenů střevními bakteriemi



Blokování tvorby nitrozosloučenin v trávicím traktu

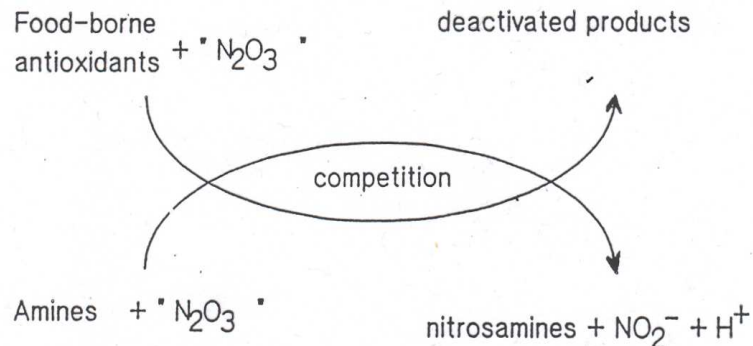


Prevention of mutagen/carcinogen formation or limitation of uptake

The least problematic way to prevent deleterious effects is the inhibition of formation of mutagenic/carcinogenic compounds. This possibility was especially demonstrated with nitrosamines whose formation was inhibited by natural food components such as vitamin C (Shamberger, 1984; Bartsch et al., 1988), tocopherols (Bartsch, et al., 1988), sulfur compounds (Bartsch et al., 1988), melanoidins (Kato et al., 1987), and phenolic compounds (Bartsch et al., 1988) through competition with the amine due to their antioxidant properties. (Fig. 1)

Figure 1

PREVENTION OF MUTAGEN/CARCINOGEN FORMATION



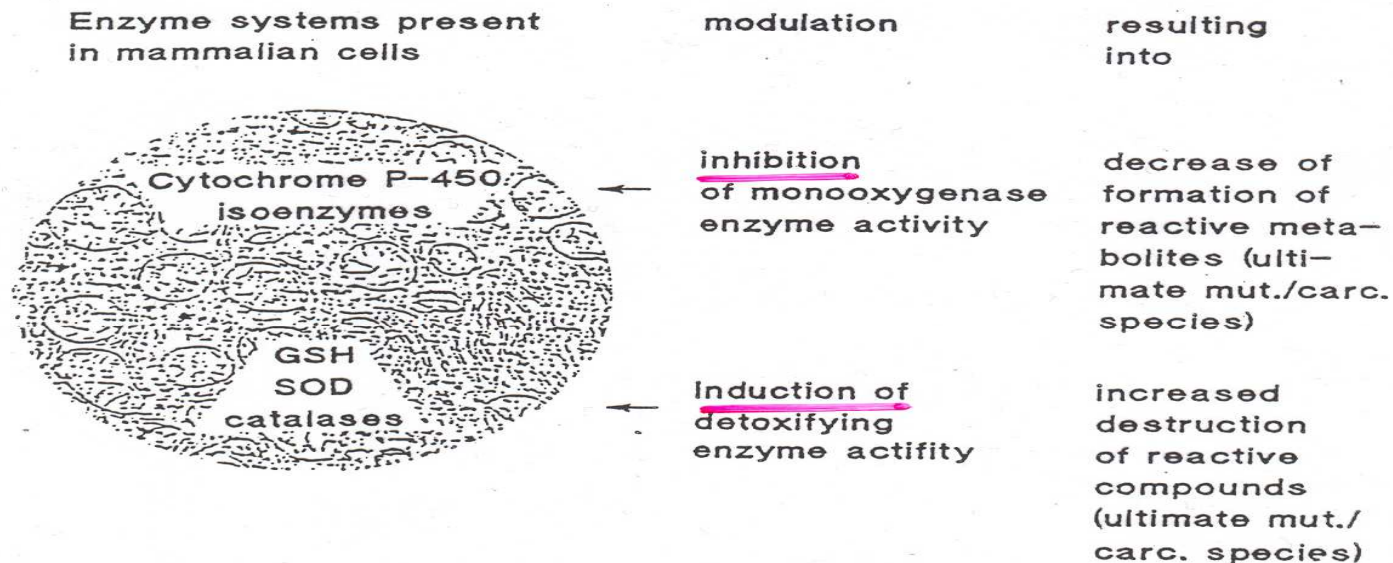
Deaktivace mutagenů v extracelulárním prostředí

- udržovat fyziologické hodnoty pH v žaludku, sliny
 - vyloučit chronické bakteriální infekce (ledviny, žaludek - změna pH)
 - doplňovat glutathion (GSH) nebo prekurzor N-acetylcystein
-

Ovlivnění metabolické aktivace promutagenů

Figure 3

MODULATION OF ENZYME SYSTEMS



The implication of enzymes in enhancing/decreasing ultimate mutagenic/carcinogenic species is not yet clear, however there seems to be interaction between the monooxygenase enzyme system and the "antioxidant" enzyme system. Some food-borne compounds stimulate both enhancing and detoxifying mechanisms which influence the steady state level of reactive intermediates (De Flora et al., 1988).

Ovlivnění metabolické aktivace promutagenů

Existuje celá řada přirozeně v potravě se vyskytujících látek, které mohou zasahovat do monoxygenázového systému. Tak např. fenolové kyseliny (ovocné šťávy), volné olejové kyseliny (maso, ryby, vejce), methylxantiny (káva, čokoláda), flavonové sloučeniny, biogenní aminy (ovocné šťávy) mohou inhibovat monoxygenázovou aktivitu (fáze I). Na druhé straně lze též zvýšit aktivitu enzymů fáze II podílejících se na detoxikaci jako je glutathion S transferáza, a to např. v potravě se vyskytujícím selenem, sulfhydrylovými látkami (cystaemin, cystein) či fenoly.

Některými sloučeninami lze přímo dosáhnout změny vybalancovanosti určitých enzymových aktivit.

Tak např. brukvovitá zelenina (zelí, květák, kedlubny) obsahuje jak promutagen aktivující enzymy (aryluhlovodíkové hydroxylázy), tak detoxifikační enzymy jako je glutathion S-transferáza. Rozsáhlé studie prokázaly, že antikancerogenní účinky však převažují Brukvovité rostliny obsahují navíc řadu indolových derivátů, o kterých se soudí, že mají schopnost změnit enzymovou aktivitu ve prospěch detoxikace mutagenů.



Antimutageny v potravě - příklady

Table 1

OCCURRENCE OF COMPOUNDS WITH **ANTIMUTAGENIC** AND OR **ANTI CARCINOGENIC** PROPERTY IN THE DAILY DIET.

Fruit/fruit juices

vitamins (Shamberger, 1984; Newberne et al., 1983)
polyphenolic acids (Alldrick et al., 1986; San et al., 1987; Hayatsu et al., 1988; Mandal et al., 1987)
biogenic amines (Alldrick et al., 1987).

Vegetables/vegetable juices

vitamins (Ames, 1983; Kummer et al., 1983; Suda et al., 1986).
plant phenolics/flavonoids (San et al., 1987, Wattenberg, 1983).
chlorophyll (Negishi et al., 1989)
protease inhibitors (Billings et al., 1987; Troll et al., 1987)
fibers (Prizant 1987; Freeman et al., 1984; Kada et al., 1984).

Cereals

α -tocopherol (Hayatsu et al., 1988)
fibers (Prizant 1987; Freeman et al., 1984)

Coffee/chocolate

methylxanthines (Alldrick et al., 1988; Timson, 1977)
carbonyl compounds/melanoidines (Kim et al., 1987; Kato et al., 1987)
phenolic acids (San et al., 1987; Kuenzing et al., 1984; Newmark, 1984a).

Tea

methylxanthines (Alldrick et al., 1988; Timson, 1977)
plant phenolics (Verma et al., 1988; Wattenberg, 1983)

Milk/milk products	fermentation products/lactobacilli (Hosono et al., 1988; Keating, 1985; Friend et al., 1984; Rao et al., 1986). free fatty acids (Minoura et al., 1988; Ha et al., 1987) calcium (Lipkin et al., 1985; Goshal et al., 1987) proteins/biogenic amines (Jongen et al., 1987; Alldrick et al. 1987;)
Meat, fish, eggs	fatty acids (Minoura et al., 1988; Ha et al., 1987; Norman et al., 1983) sodium selenite (Ames, 1983) amino acids/biogenic amines (Ghaskabdi et al., 1987; Alldrick et al., 1987)
Fat/oils	fatty acids (Minoura et al., 1988, Ha et al., 1987)

Each of the above references are review articles or recent publications with extensive review of past publications.

Although reports on the above compounds predominantly indicate desmutagenic/anticarcinogenic activities, there are also publications indicating no protective effect or have even been reported to have mutagen/carcinogen enhancing activity or tumour promoting effects : vitamins, e.g. Vit. E (Temple et al., 1987) free fatty acids e.g. linoleic acid (Minoura et al., 1988) fibers e.g. pectin (Goldsworthy et al., 1986) phenolic compounds e.g. flavonoids (Ogawa et al., 1987):

Vychytávání reaktivních sloučenin – volné kyslíkové radikály

Free Radicals

Free radicals have been implicated in over 100 human and animal diseases, ranging from rheumatoid arthritis and haemorrhagic shock to AIDS. In some conditions, free radicals play a significant role in the disease process.

What is a free radical?

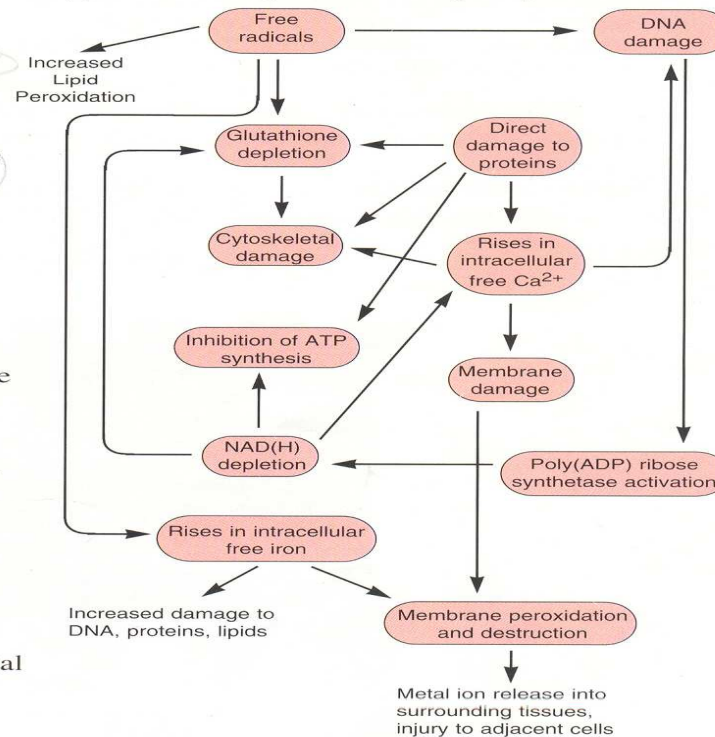
A free radical is any molecule that contains one or more unpaired electrons. Examples of free radicals include superoxide ($O_2^{\cdot-}$) and hydroxyl ($\cdot OH$). Free radicals are extremely reactive molecules, and can cause cell injury and death. Typical cell components damaged by free radicals include:

- polyunsaturated fatty acids in cell membranes
- proteins, such as enzymes and membrane ion transporters
- DNA.

How are free radicals formed?

Free radicals are continually produced by the body:

- mostly by biochemical redox reactions involving oxygen, which occur as part of normal cell metabolism
- by phagocytes, as part of a controlled inflammatory reaction
- occasionally in response to exposure to ionising radiation, UV light, environmental pollution, cigarette smoke, hyperoxia, excess exercise and ischaemia.



The interacting mechanisms of cell injury by free radicals

Each free radical formed by the body can initiate a series of chain reactions, which continue until free radicals are removed. Free radicals disappear from the body following reactions with other free radicals, or more importantly, due to the actions of **the antioxidant system**.

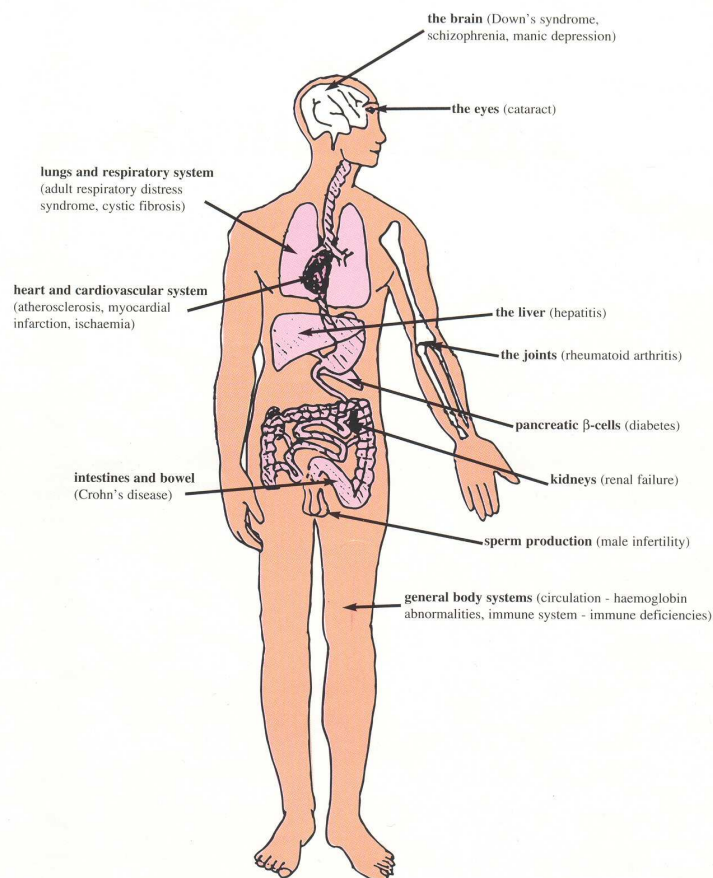
Oxidativní stres – ndbytek volných kyslíkových radikálů

Table 1. Major exogenous causes of oxidative stress involved in carcinogenesis

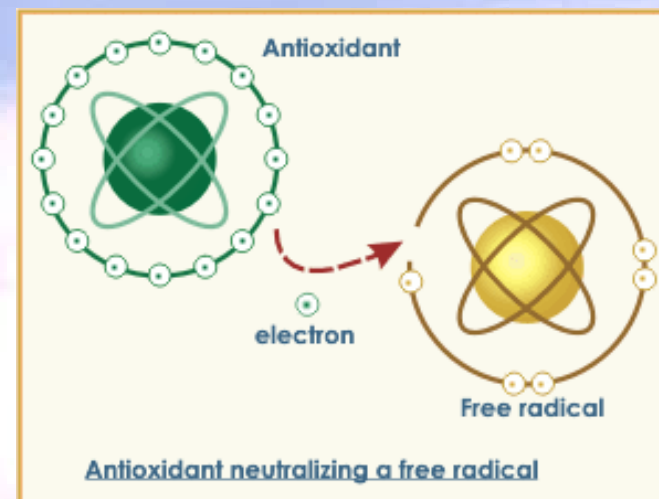
Cause of oxidative stress	Oxygen free radicals	Cancer associated with exposure
Tobacco smoke	$\text{NO}\cdot_x$, $\cdot\text{OH}$	Bronchogenic carcinoma
Ultraviolet light	$\cdot\text{OH}$, organic radicals	Melanoma and other skin cancer
Fatty acids in food	Lipid peroxides	Colorectal cancer, breast cancer
Iron and copper ions	$\cdot\text{OH}$	Colorectal cancer
Ethanol	Lipid peroxides	Hepatocellular carcinoma, breast cancer

Důsledky působení volných kyslíkových radikálů

Targets for free-radical attack in the human body



Ochrana před působením volných kyslíkových radikálů (OFR)



Nadbytek OFR:

- akutní oxidativní stres
- chronický oxidativní stres

Antioxidanty

The antioxidant system

The antioxidant system protects tissues from the effects of free radicals. Three main groups of antioxidants make up the antioxidant system.

- **Primary antioxidants** work by preventing the formation of new free radical species. These antioxidants achieve this by converting existing free radicals into less harmful molecules before they have a chance to react, or by preventing formation of free radicals from other molecules. For instance:
 - **superoxide dismutase (SOD)** converts $O_2^{\cdot-}$ into hydrogen peroxide
 - **glutathione peroxidase (GPx)** converts hydrogen peroxide and lipid peroxides to harmless molecules before they form free radicals
 - **metal-binding proteins (e.g. ferritin and caeruloplasmin)** limit the availability of Fe^{2+} necessary for formation of the $\cdot OH$ radical.
- **Secondary antioxidants** trap radicals, preventing chain reactions. Examples include vitamin E (alpha tocopherol), vitamin C (ascorbate), beta carotene, uric acid, bilirubin and albumin.
- **Tertiary antioxidants** repair biomolecules damaged by free radicals. These include DNA repair enzymes and methionine sulphoxide reductase.

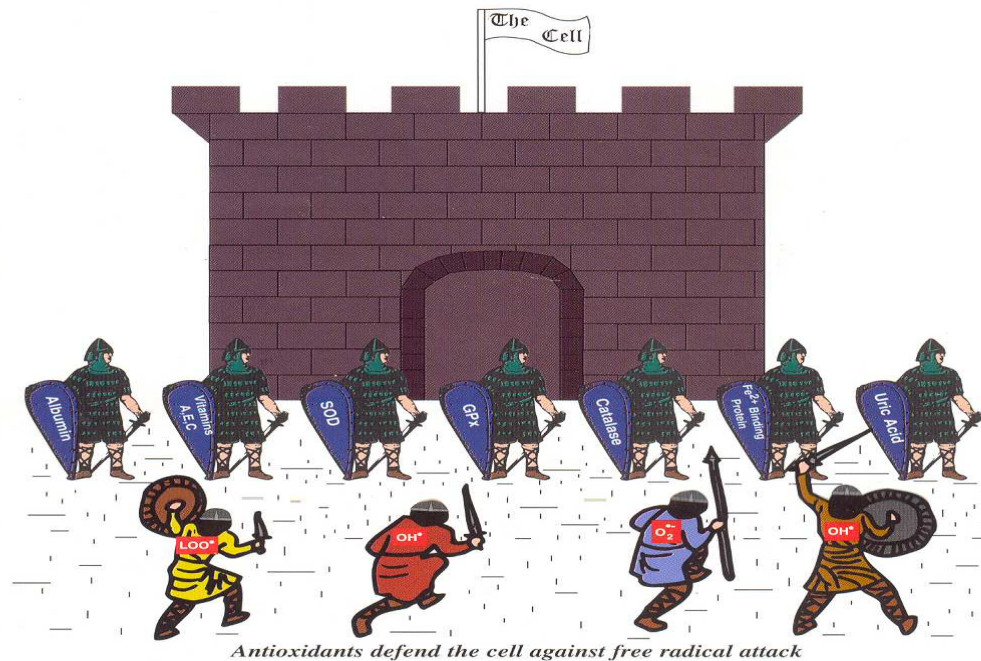
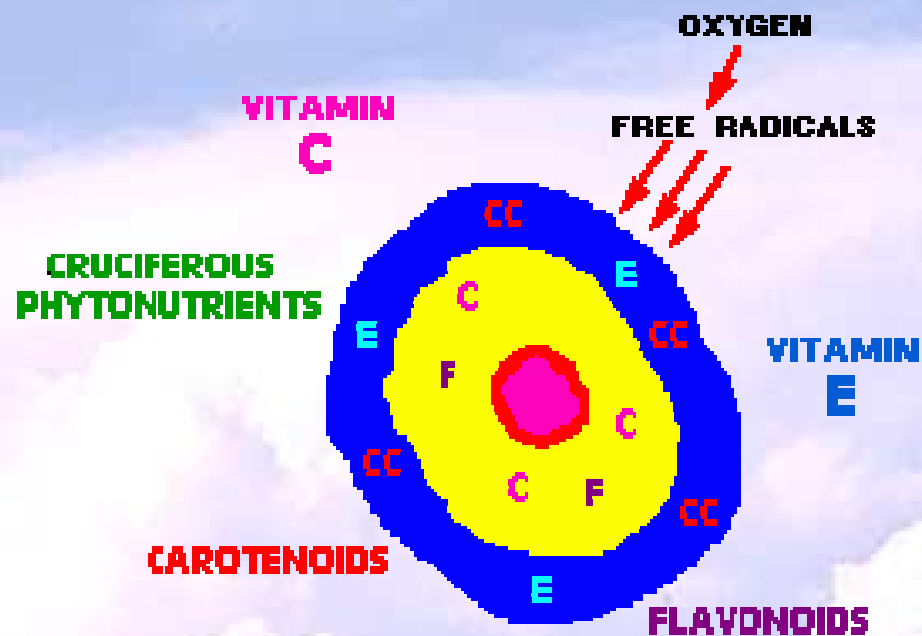
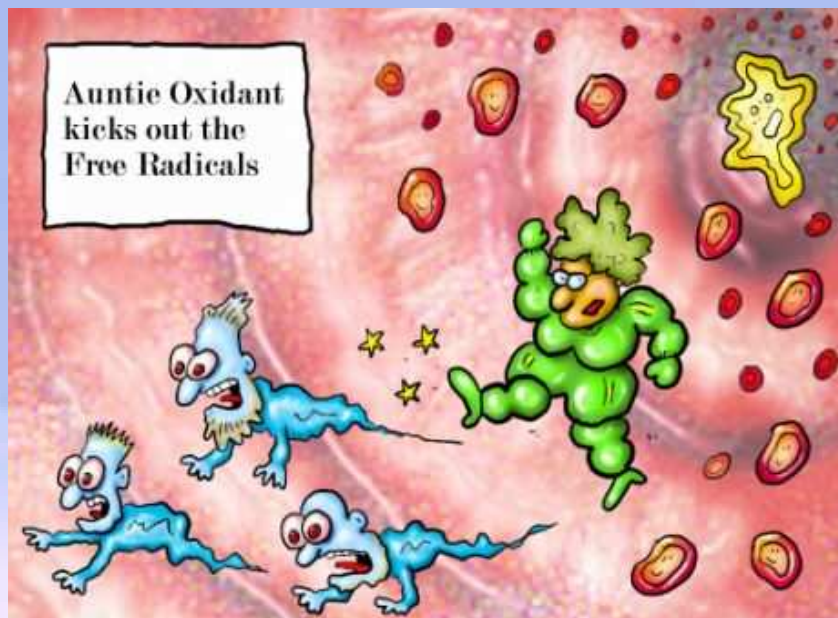


TABLE 3. Detoxification enzyme reaction mechanisms and nutritive cofactors

Enzyme	Cofactors
Glutathione peroxidase $2 \text{ GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}$ $2 \text{ GSH} + \text{ROOH} \rightarrow \text{GSSG} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$	Se
Glutathione transferase (with endoperoxidase activity) $2 \text{ GSH} + \text{ROOR} \rightarrow \text{GSSG} + \text{R(OH)}_2 + \text{H}_2\text{O}$ $\text{GSH} + \text{alkenals (or dialdehydes)} \rightarrow \text{GS-alkanal}$	
Glutathione reductase $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{ GSH} + \text{NADP}$	
Phospholipid peroxide glutathione peroxidase $2 \text{ GSH} + \text{ROOH} \rightarrow \text{GSSG} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$ ROOH = phospholipid-, cholesterol- or cholesterol ester-hydroperoxide	Se
Superoxide dismutase $\text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	Cytosolic Zn, Cu Mitochondrial Mn
Catalase $2 \text{ H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{O}_2$	Fe
Cytochrome C peroxidase $\text{ROOH} \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$	Fe

Antioxidanty – ochrana před účinkem OFR



Antioxidant

NUTRITIONAL ANTIOXIDANTS

25

TABLE 2. Primary and auxiliary cellular protection systems

Primary	Auxiliary
Antioxidants α-Tocopherol (Vitamin E) β-Carotene (Provitamin A) Ascorbic acid (Vitamin C) Glutathione Ubiquinones Urate Carnosine Anserine Detoxification Enzymes Superoxide dismutases Catalases Peroxidases Glutathione peroxidase/transferase Transition Metal Binders Extracellular Albumin (Fe, GU) Transferrin (Fe) Ceruloplasmin (Cu) Intracellular Ferritin (Fe) Metallothionein (Cu)	Antioxidants Bilirubin Biliverdin Cysteine Histidine Lipoic acid/dihydrolipoic acid CLA Antioxidant Regenerators Glutathione disulfide reductase Glu-6-phosphate dehydrogenase (NADPH source) Exporters Glutathione disulfide transporter Glutathione-conjugate transporter

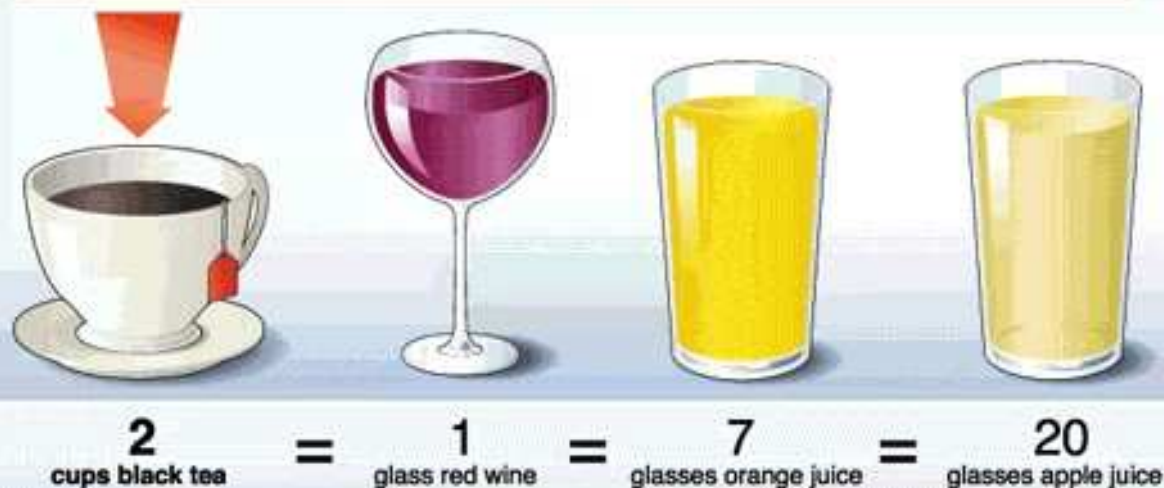
(Altered with permission, from Moslen MT. Protection against free radical-mediated tissue injury. In: Moslen MT, Smith CV, eds. *Free radical mechanisms of tissue injury*. Boca Raton: CRC Press, 1992; 207.)

Antioxidanty v nápojích

Antioxidant-Rich Beverages

How do the popular beverages compare in antioxidant activity?

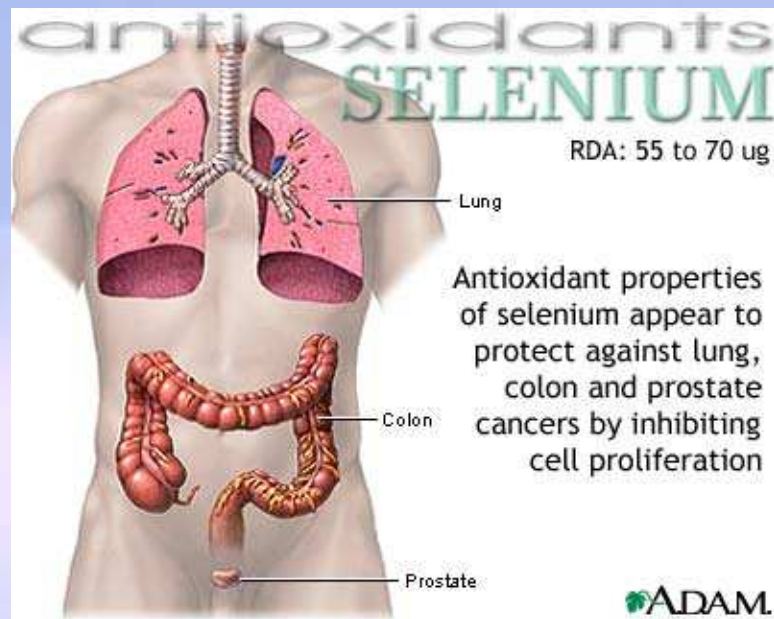
Antioxidant compounds are found in vegetables, fruits and many natural beverages like tea. Balanced diets are naturally-rich in antioxidants. Enjoy the variety, flavours and health potential in every serving!



Source: The Polyphenolic Content of Fruit and Vegetables and their Antioxidant Activities: What Does a Serving Constitute?, Paganga et al., Free Radical Research, Volume 30, February 1999

Antioxidační vlastnosti selenu

Selen – součást enzymu glutathion peroxidázy (GPx)



GPx and disease

Alcoholism

Aaseth J *et al.* Selenium, alcohol and liver diseases. *Annals of Clinical Research* 1986; 18: 43-47

Girre C *et al.* Effect of abstinence from alcohol on the depression of glutathione peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients. *Alcohol: Clinical and Experimental Research* 1990; 14: 909-912

Levels of GPx and selenium are **low** in alcoholic patients, resulting in reduced protection of liver cells from the effects of ethanol. Antioxidant and selenium levels return to normal following abstinence. Selenium and GPx status should therefore be monitored, to allow supplementation if required.

Cancer

Greeder GA & Milner JA. Factors influencing the inhibitory effect of selenium on mice incubated with Ehrlich Ascites cells. *Science* 1980; 209: 825-827

Mitchell S *et al.* Effect of dietary selenium on the interaction between 2 acetylaminofluorene and rat liver DNA *in vivo*. *Cancer Research* 1980; 40: 2670-2676

Salonen JT *et al.* Association between serum selenium status and the risk of cancer. *American Journal of Epidemiology* 1984; 120: 342-349

Studies in animals suggest that selenium is protective against cancer. This may also be true in humans, because studies show that the risk of certain cancers is increased by selenium deficiency. Monitoring GPx and selenium levels may allow cancer risk to be assessed.

Cystic fibrosis

Thérond P *et al.* Selenium and vitamin E supplementation in cystic fibrosis. *Selenium in Medicine and Biology, Proceedings of the Second International Congress on Trace Elements*, March 1988, Avoriaz, France

Thérond P *et al.* Sélénium et Vitamine E au cours de la mucoviscidose. *Arch Fr Pédiatr* 1988; 45: 383-386

Cystic fibrosis patients have difficulty in absorbing selenium, so levels may be **low**. Monitoring selenium levels in cystic fibrosis patients may allow decisions to be made over whether supplementation is necessary.

Cardiovascular diseases

Thérond P *et al.* Sélénium et athérosclérose. *Age and Nutrition* 1991; 2: 79-83

Keshan Disease Research Group. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92: 477-482

Fleming CR *et al.* Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient on home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1982; 83: 689-693

Perona G *et al.* Selenium dependent glutathione peroxidase: a physiological regulatory system for platelet function. *Thrombosis and Haemostasis* 1990; 64: 312-318

Salonen JT. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982, July 24: 176-179

Monitoring patients for low plasma levels of selenium and GPx may reduce the incidence of cardiovascular diseases, such as Keshan disease and atherosclerosis, by allowing supplementation of deficient patients. This may be particularly useful in patients undergoing total parenteral nutrition.

Patients with **low** serum selenium have a higher risk of death from coronary heart disease than those with normal levels.

BRITŠTÍ VĚDCI DOPORUČUJÍ ZVÝŠENÝ PŘÍJEM SELENU

„Zdravotní problémy jako neplodnost, rakovina a kardiovaskulární poruchy mohou mít souvislost se sníženým obsahem selenu v naší stravě”, napsala Dr. Margareta Raymanová v odborném časopisu *British Medical Journal*.

Snížená kvalita spermatu, rostoucí riziko rakoviny a kardiovaskulárních chorob jsou běžné zdravotní problémy, se kterými se v minulosti museli smířit lidé ve vyspělých západních zemích. Podle anglické badatelky Dr. Margarety Raymanové lze tento jev vysvětlit sníženým obsahem selenu v potravě. Ve vědeckém článku, uveřejněném v *British Medical Journal*, Raymanová

vysvětluje, jak se v průběhu posledních 22 let ve Velké Británii snížila spotřeba selenu na polovinu, a tím se dostala pod hranici doporučené denní dávky (RDA). Tato skutečnost může podle Raymanové vyvolávat řadu navazujících problémů, protože selen posiluje přirozenou obranu člověka proti kardiovaskulárním nemocím, chrání buňky před poškozením volnými radikály. Další významnou roli selenu zdůraznili vědci MacPherson, Yates a Scott ze Skotska, kteří nedávno zjistili, že podávání selenových přípravků neplodným mužům zvýšilo kvalitu jejich spermatu, která byla příčinou neplodnosti.

Dr. Raymanová byla toho

názoru, že je už na čase, aby se něco dělalo s nízkým obsahem selenu v dnešní výživě. Mrzí ji, že pěstitelé dobytka, kteří již léta užívají selen jako veterinární preventivní prostředek, předešli lékaře. Přitom selen by měl mít na člověka podobný účinek jako má u hospodářských zvířat.

„Bylo by velmi příhodné, kdyby se selen začal přidávat do půdy jako součást zemědělských hnojiv, jako to už dělají ve Finsku”, říká Dr. Raymanová. Už v r. 1984 byl totiž ve Finsku přijat zákon, jehož posláním je zvýšit příjem selenu obyvatelstva. Jak ukazují poslední údaje, vysoký počet kardiovaskulárních nemocí se od té doby ve Finsku významně snížil.

(*British Medical Journal*, 2, 1997)



„Nedostatek selenu způsobuje vážné zdravotní problémy jako rakovinu, kardiovaskulární nemoci a neplodnost”, tvrdí britská vědecká pracovnice Dr. Margaret Raymanová. „Je nejvyšší čas něco dělat.”

SELENEM LZE PŘEDEJÍT RAKOVINĚ

200 mikrogramů selenu, které se užívají denně jako potravinový doplněk, může pomoci při předcházení onemocnění rakovinou. To je výsledek dvojité slepé randomizované studie, kontrolované placebem. Vědci sledovali pokusné osoby v průběhu deseti let a zjistili, že ve skupině, která užívala selen, se vyskytlo o 63 % méně případů rakoviny prostaty, o 58 % méně

případů rakoviny střev a o 46 % méně případů rakoviny plic. Úmrtnost na rakovinu se snížila o 50 % a ve skupině, užívající selen, došlo ke 37 % snížení výskytu všech forem rakoviny.

„Nejcennějším výsledkem této studie je, že došlo k významnému poklesu počtu případů nejběžnějších forem rakoviny”, řekl Dr. Larry C. Clark, PhD., profesor epidemie v Arizona Cancer

Center na University of Arizona.

Uvedená studie je první svého druhu, která prokázala, že potravinový doplněk se selenem může u obyvatelstva západních zemí snížit výskyt rakoviny a úmrtnost. Již v r. 1983 byla zahájena studie, která měla zjistit, zda doplňky se selenem mohou snížit výskyt rakoviny kůže. V r. 1990 však bylo vědecké zadání pozměněno a zaměřilo se na

výskyt tří nejběžnějších forem rakoviny (r. prostaty, střev a plic). Výzkumu se zúčastnilo 1312 dospělých osob, převážně mužů, ve věku 18-80 let, kteří už onemocněli rakovinou kůže. Výsledky nebyly v protikladu se zjištěním shora uvedené studie.

(*Journal of the American Medical Association*, December, 1996)

PRECISE

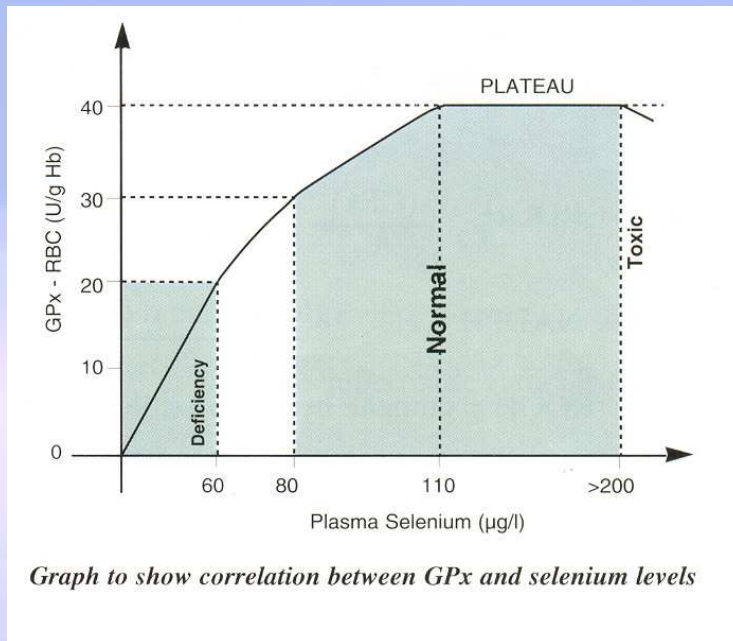
Prevention of Cancer with Selenium in Europe and America

Pětilelý výzkum preventivního působení selenu na rakovinu

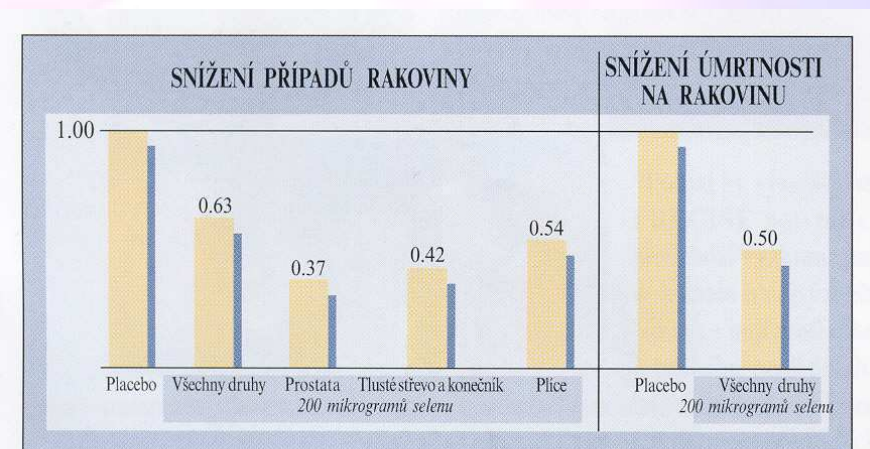
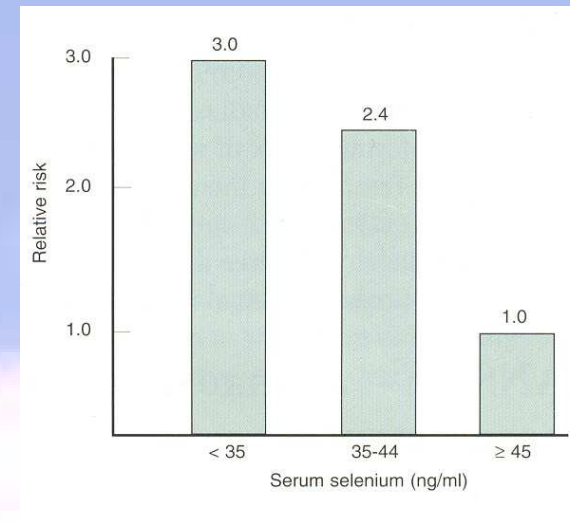


“Pokud by výsledky studie PRECISE potvrdily náš předchozí výzkum, pak by se jednalo o nejvýznamnější pokrok v boji proti rakovině v průběhu posledních 100 let,” říká profesor Larry C. Clark, vedoucí vědeckého týmu PRECISE.

Vztah mezi koncentrací selenu v plazmě a incidencí nádorů



Graph to show correlation between GPx and selenium levels



L. C. Clark a kol.: "Účinek doplňku selenu pro prevenci rakoviny u pacientů s karcinomy kůže", Časopis americké lékařské asociace: 276: 1957-1963 (1996) / "Effects of Selenium Supplementation for Cancer Prevention in Patients with Carcinoma of the Skin", Journal of the American Medical Association, 276:1957-1963 (1996).

Vitamíny a jejich funkce

2. Přehled vitaminů a jejich funkce

A (retinol, axeroftol)	fotorecepční mechanismus sítnice, integrita sliznic, stabilita buněčných enzymů, syntéza glykoproteinů, antioxidant
B ₁ (thiamin)	metabolismus cukrů, funkce centrálního nervového systému, periferních nervů a srdečního svalu
B ₂ (riboflavin)	metabolismus cukrů a bílkovin, celistvost kůže a sliznic
B ₅ (pantotenová kyselina)	základní komponenta koenzymu A, mnoho enzymatických reakcí
B ₆ (pyridoxin)	koenzym pro řadu enzymů, zejména v metabolismu dusíku
B ₁₂ (kobalamin, cyanokobalamin)	krvetočivost zejména červené řady, množení buněk
B ₁₅ (pangamová kys., pangamát)	není vitamin! Není totožný s Pangaminem
B ₁₇ (laetril, amygdalin)	není vitamin! Extrakt z hořkých mandlí
BT (L-karnitin)	antioxidant, oxidace mastných kyselin, metabolismus aminokyselin
Folic acid (kyselina listová)	patří do skupiny vitaminů B, vyžrávání červených krvinek, nukleové kyseliny, metabolismus homocysteinu, působí spolu s vit. B ₁₂
H (biotin)	zařazuje se do skupiny vit. B, koenzym v metabolismu tuků, cukrů, aminokyselin a mastných kyselin
C (kyselina l-askorbová)	antioxidant, funkce a stavba pojivové tkáně, činnost enzymů, metabolismus (cholesterolu), tkáňové dýchání, hojení ran, celková odolnost organismu
D (kalciol, cholekaliferol)	hospodaření s vápníkem, vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě, tvorba kostí, vyžrávání kolagenu
E (skupina, nejdůl. alfa-tokoferol)	antioxidant, stabilita buněčných membrán, metabolismus selenu
F (fatty acids, esenciální mastné kyseliny: linolová, linolenová, arachidonová)	syntéza prostaglandinů (látky podobné hormonům, vznikající ve všech orgánech)

K (fyoquinon K ₁ , syntetický fytomadin, menadion K ₁ , menaquinon K ₂)	krevní srážlivost, nezbytný pro tvorbu některých krevních bílkovin (koagulační faktor II, VII, IX a X)
P (rutin)	permeabilita cévní stěny, propustnost
PP (kys. nikotinová, nikotinamid, niacin)	prevence pelagry (kožní záněty, záněty jazyka, dysfunkce zažívacího traktu a centrálního nervového systému)
Q (koenzym Q 10)	bioenergetické mechanismy v buňkách

3. Zdroje vitaminů

Nedostatek vitaminů v lidském těle není způsoben jen jejich nedostatečným příívodem, ale též zvýšenou potřebou, nedostatečným vstřebáváním a jejich metabolismem

A	rybí tuk, játra, žloutek, mléko, máslo, smetana, vnitřnosti, mrkev, špenát, brokolice, zelí, rajčata, mango
provitamin A (beta-karoten)	rajčata, mrkev
B ₁	kvasnice, celozrnné obiloviny, maso (zejména vepřové, játra), ořechy, zelenina, brambory
B ₂	mléko, sýr, játra, maso, vajíčka
B ₅	v běžné potravě, játra, ledviny, žloutek, droždí, květák, luštěniny
B ₆	kvasnice, játra, luštěniny, vnitřnosti, celozrnné obiloviny, ryby
B ₁₂	játra, maso, vnitřnosti, vejce, mléko, mléčné produkty
BT	část v živočišné stravě, část si vytvoří organismus sám
Kyselina listová	čerstvá lupenová zelenina, ovoce, vnitřnosti, játra, kvasnice
H	játra, ledviny, žloutek (v bílku je antagonist biotinu aridín), kvasnice, květák, ořechy, luštěniny
C	šípky, černý rybíz, citrusové plody, jahody, rajčata, zelí, květák, paprika, růžičková kapusta, brambory
D	rybí tuk, máslo, žloutek, játra, sluneční záření v kůži člověka

Mechanismy působení vitamínů

E	maso, především rybí, rostlinné oleje, máslo, mléko, žloutek, obilní klíčky, lupenová zelenina, rajčata, jablka, okurky, špenát, petržel
F	semena olejových rostlin (kukuřice, slunečnice), ztužené tuky z rostlinných olejů
K	v zelenině, produkce střevní mikroflóry (K ₂)
P	látka rostlinného původu (routa obecná)
PP	sušené kvasnice, játra, maso, ryby, luštěniny, celozrnné pečivo
Q	Q 10 v maso, jinak si člověk z ubichinonů 1 - 9 vytvoří v játrech ubichinon 10

4. Hlavní mechanismy působení vitamínů

4.1. Antioxidace. Kyslík je pro život nezbytný prvek, který však může působit i toxicky. Oxidace molekul je základní a všudypřítomná biochemická reakce v metabolismu buněk. Tento proces dává vznik vytvoření krátkodobému metabolickému mezistupni o vysoké reaktivitě, který je znám jako volné radikály, z nichž nejdůležitější jsou kyslíkové radikály. Pokud těchto radikálů vzniká nadměrné množství, mohou se podílet na vzniku mnoha onemocnění (arterioskleróza, cukrovka, revmatické a degenerativní onemocnění kloubů, stárnutí a zhoubné nádory). Jsou vychytávány (neutralizovány) tzv. antioxidanty. Příroda vytvořila velmi důmyslný systém vnitřních (enzymy) a zevních (vitaminy) ochranných mechanismů. Může však dojít k nerovnováze pokud se zvýší přísun kyslíkových radikálů nebo jejich tvorba (imise v ovzduší, cigaretový kouř, ultrafialové záření, pesticidy a j.) nebo se sníží přísun ochranných látek (vitaminy a jiné mikroživiny). Hromadí-li se poškození buněk volnými radikály, urychluje se proces stárnutí a může vzniknout zhoubné bujení. Prevence je v první radě v eliminaci škodlivých vlivů a v příjmu antioxidantních látek potravou (česnek, sója, čaj, zejména zelený). Hlavní antioxidanty ze skupiny vitamínů: vitamín C, E, A, provitamin A (karoteny) a prvek selén.

4.2. Blokáda vzniku kancerogenních látek. Člověk je během svého života vystaven působení chemických látek, které způsobují nebo se podílejí na vzniku zhoubného bujení. Tyto látky člověk přijímá buď zvnějšku (potravou, ze vzduchu) nebo si je v organismu vytváří. Např. dusitany (používané při konzervaci masa, v přípravě před uzením) a dusičnany (přehnojená zelenina dusíkatými hnojivými) se v žaludku přeměňují na nitrosaminy, patřící k nejnebezpečnějším karcinogenům. Vitamín C a E (též selén) brání vzniku těchto nitrosaminů. U zeleniny, kde je vysoký obsah dusičnanů (tmavo-

zelené listy) je též vysoký obsah vitamínů C. Kuchyňskou úpravou však můžeme zničit vitamín C (pomalým vařením, železné nebo hliníkové nádoby). Dusičnany varem nezničíme! Dalším příkladem může být ochranné působení vitamínu C v blokáde kancerogenních látek - sterolů, vznikajících v kůži působením slunečního záření, nebo metabolitů aminokyseliny tryptofanu, obsažené ve zvýšené koncentraci v moči kuřáků a podílejících se na vzniku rakoviny močového měchýře.

4.3. Přeměna nádorových buněk v normální buňky. Poslední dobou se množí zprávy o užití vitamínů v tzv. chemoprevenci, jejíž mechanismus spočívá převážně ve změně genetické informace postižených buněk (zejména prekanceróz) a vyvolání jejich diferenciaci (tj. přeměny potenciálních nádorových buněk nebo i nádorové buňky zpět na normální buňku). Zatím nejvíce je tento chemoprotektivní účinek prostudován u derivátů vitamínu A, u tzv. retinoidů v lokálním použití u kožních prekanceróz a nádorů, při vnitřním podání u prekanceróz v oblasti hlavy a krku, plic a u žen s vysokým rizikem vzniku rakoviny prsu. Další nadějnou látkou v chemoprevenci je vitamín D, resp. jeho deriváty, konkrétně ve vztahu ke karcinomu tlustého střeva a prostaty.

4.4. Apoptóza. Apoptóza je geneticky podmíněný proces, naprogramovaná buněčná smrt, který má odstranit „již zbytečné“ buňky při vývoji organismu, nebo „staré a opotřebované“ buňky, nebo nádorové buňky. Apoptóza stojí proti proliferaci (množení, růstu). Antiproliferační účinky a schopnost navodit apoptózu mimo retinoidů se zkoumá též u vitamínu K, resp. K₂. V současné době začínají první klinické zkoušky pro ověření v praxi.

4.5. Podpora imunitní obrany organismu. V ochraně před zhoubným bujením má zásadní význam stav imunity (obranyschopnosti) organismu. Některé vitaminy (A, C, E) prokazatelně posilují imunitu, ale předpokládáme, že pro dobrou obranyschopnost jsou zapotřebí všechny vitaminy.

5. Potřeba vitamínů

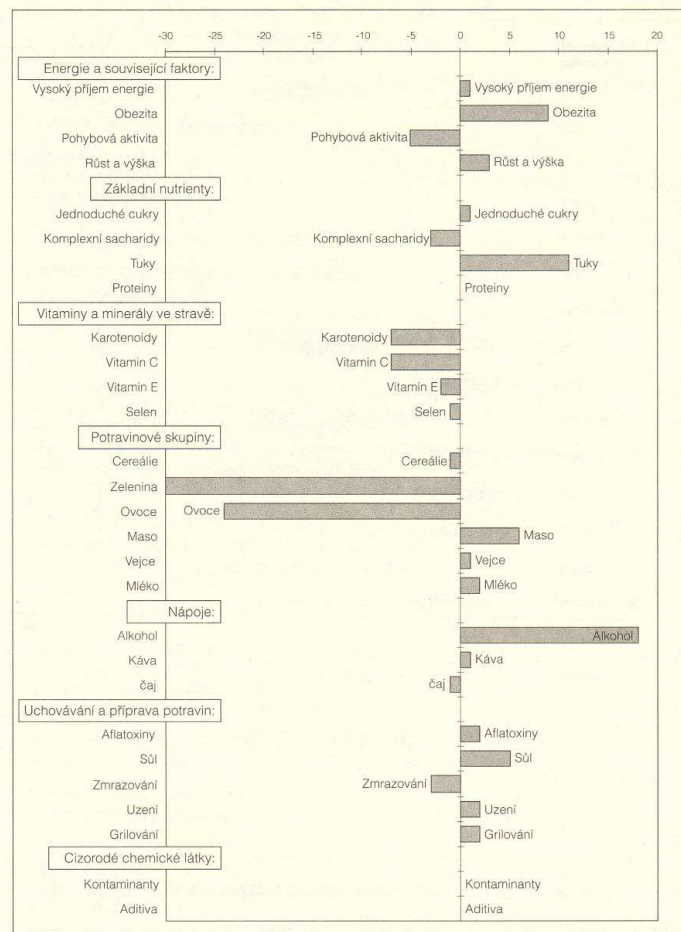
5.1. Zvýšená potřeba vitamínů za fyziologických podmínek. V dětství a dospívání (vitamín D), ve stáří, v těhotenství a při kojení, při děletrvajícím extrémním námaze, při neobvyklém způsobu stravování (vegetariánství, veganství), při nesprávném způsobu stravování, při některých návycích a zlozvycích (kouření, alkoholismus), v zimě a na jaře a konečně individuální.

5.2. Zvýšená potřeba vitamínů za patologických podmínek. Při infekčních chorobách a vůbec při horečnatých stavech, při snížení

Vitamíny jako antimutageny – látky snižující četnost spontánních nebo indukovaných mutací

- 1. Látky inhibující chemické reakce**, které vytvářejí mutageny z prekurzorů (např. vznik nitrozosloučenin reakcí mezi aminy a dusitany) – vitamín C a E
 - 2. Látky zabraňující mutagenům v dosažení nebo reakci s cílovým orgánem** (blokující látky) – rostlinné fenoly, indoly, flavony a vitamín C.
Antioxidanty – vitamín A, C, E, selen
 - 3. Látky působící po expozici mutagenům** – (potlačující látky)
Retinoidy, karotenoidy, selen
-

Výživové faktory v prevenci mutací a nádorových onemocnění (nevhodná strava - 35% nádorů)



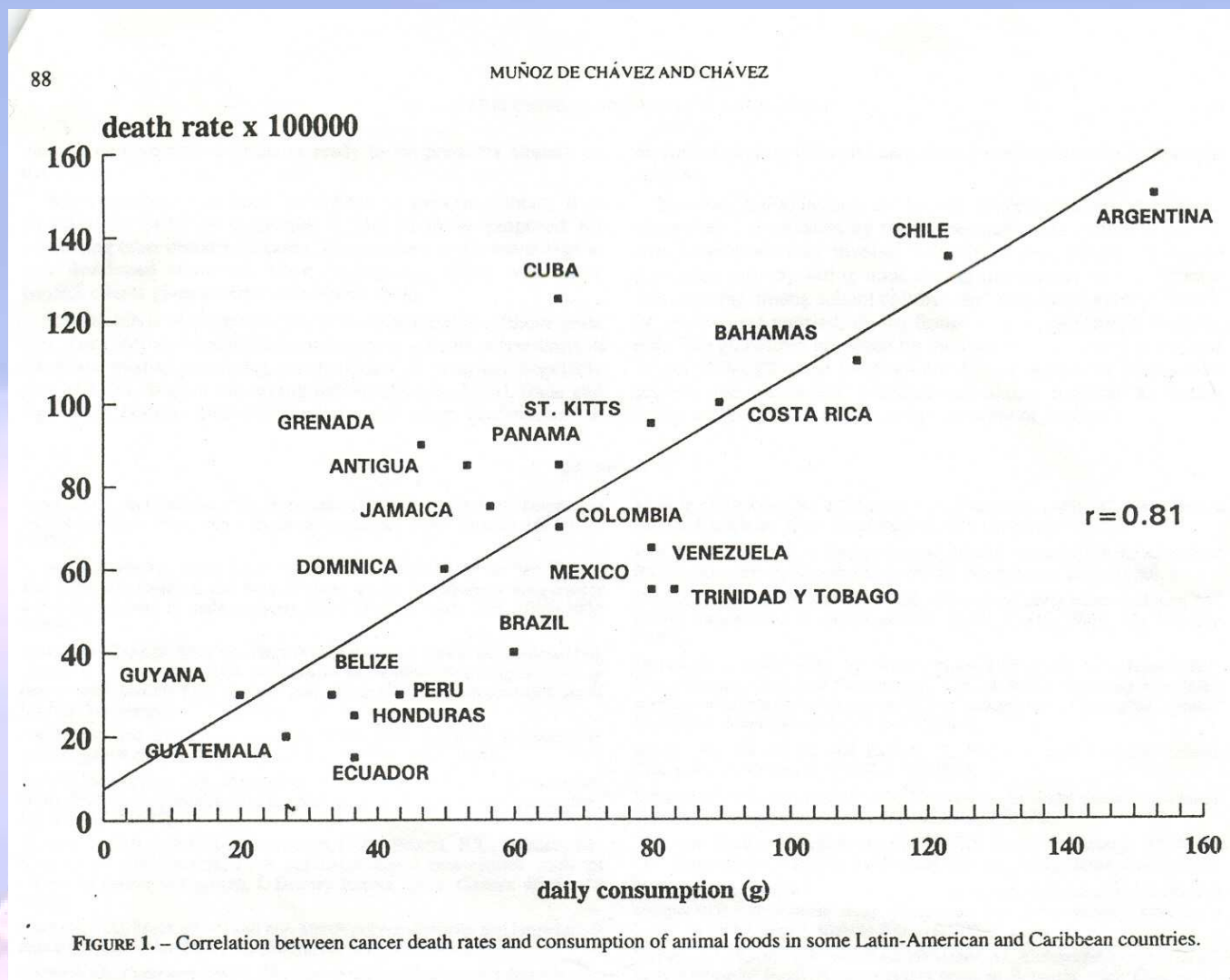
Stanovení míry efektu: Vliv dietárního faktoru na konkrétní druh nádoru (podle lokalizace) byl podle přesvědčivosti důkazů hodnocen stupnicí 1–3, celkové hodnocení pak představuje součet za všechny nádory s prokázanou kauzální asociací.

Obr. 2: Celkový přehled míry prokazaného efektu jednotlivých výživových faktorů

Skupina	Poznámka
Skupina Allium	Obsaženo v cibuli, česneku, pažitce apod. jsou odpovědné za charakteristické aroma a chuť. Obsahují síru.
Dithiolthiony	Obsaženy v zelenině skupiny „cruciferae“ (květák, kapusta, brokolice, zelí apod.). Rovněž obsahují síru.
Isothiocyanáty	Ve skupině „cruciferae“, dále ostatní zelenině, koření.
Terpenoidy (D-limonen, geraniol, menthol, carvon...)	Například v citrusech, ale řadě dalších rostlin. Silně aromatické.
Rostlinné steroly (fitoestrogeny) včetně isoflavonů a lignanů	V obilninách, luštěninách, zejm. sóji. Lignany též v semenech a bobulích
Flavonoidy (quercetin, kaempferol, myricetin, tangeretin, nobiletin, rutin ...)	Obsáhlé nacházené v ovoci, zelenině, kávě, čaji, kole a alkoholických nápojích. Quercetin zejm. v bobulích, rajčatech, bramborách, fazolích, brokolici a cibuli. Kaempferol - ředkvičky, ředkev, křen, kapusta. Tangeretin, nobiletin, rutin - v citrusových plodech.
Polyfenoly, další fenolové sloučeniny (kyselina ellagová, ferulová ...)	V čerstvě sklizeném ovoci a zelenině, v čaji a víně. Ellagová kys. zejména v jahodách, malinách, ostružinách, vlašských ořeších.
Inhibitory proteázy	Zdrojem obzvláště cereálie a luštěniny.
Kyselina fytová (fosforový ester inositolu)	Zejména v cereáliích, ořeších, semenech a luštěninách.
Glukosinoláty a indoly	Především ve skupině zeleniny „cruciferae“.
Saponiny	V rozličných potravinách rostlinného původu, zejména sója (5 % hmotnosti).
Kumariny	Např. v citrusech a některých bylinách.

Tab. 6: Ostatní bioaktivní sloučeniny – přehled skupin antikarcinogenních látek v rostlinných potravinách

Korelace mezi úmrtím na nádorová onemocnění a konzumací živočišných potravin studie z Jižní Ameriky (AICR)



Prevence vzniku nádorů

Tab. 12: Dietární doporučení k prevenci nádorových onemocnění (AICR/WCRF)

I. (1–3) Výživa obecně a související faktory:

1. Základní obecný výběr stravy

- Nutričně adekvátní a pestrá dieta, založená převážně na potravinách rostlinného původu. Strava bohatá na různé druhy zeleniny a ovoce, luštěniny a minimálně zpracované škrobové potraviny (cereálie).

2. Tělesná hmotnost

- BMI u dospělých jedinců v rozmezí 18,5–25 váhový přírůstek za dospělost < 5 kg.

3. Pohybová aktivita

- Aktivní životní styl odpovídající úrovni pohybové aktivity PAL (násobek bazálního metabolismu) více než 1,75.
Způsob naplnění:
- 1 hodina ostré chůze denně.
- + alespoň 1 hodina týdně (v součtu) intenzivního cvičení (frekvence min. 3x/týdně, intenzivní = min. 65 % SFmax).
- 4 hodiny denně „non-sedentary“, tj. mimo postel a židli.

II. (4-8) Specifické potraviny a nápoje:

4. Zelenina a ovoce

- Celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující min. 7 % celkového příjmu energie.
 - 400-800 g denně (5-10 porcí).
- (Pozn.: Nejsou zde započítány brambory a luštěniny)*

5. Ostatní rostlinné potraviny

- Rozmanitost rostlinných potravin bohatých na škrob a proteiny - cereálie (obilniny), luštěniny, hlízy, poskytují cí min. 45-60 % celkového příjmu energie.
- 600-800 g (min. 7 porcí) denně.
- Limitovaná konzumace rafinovaného cukru - max. 10 % celk. energie.

6. Alkoholické nápoje

- Konzumace alkoholu se nedoporučuje.
- Pro ty, kdo konzumují: omezit na méně než 2 jednotky/denně u mužů, a < 1 u žen.
- Alkohol by neměl tvořit více než 5 % energ. příjmu pro muže a 2,5 % pro ženy.

7. Maso

- Limitovat konzumaci červeného masa na < 80 g / den (< 1 porce denně).
 - Nahradit spíše rybami, drůbeží nebo masem nedomestikovaných zvířat.
 - Maso (červené) by mělo poskytovat < 10 % celkové energie.
- (Pozn.: Červené maso = vepřové, hovězí, jehněčí a produkty z těchto mas; nevztahuje se na ryby, drůbež a maso nedomestikovaných zvířat a ptáků).*

8. Tučky

- Limitovat konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu.
- Tučky by měly poskytovat od 15 do max. 30 % celkové energie denně.
- Vybírat v mírném množství rostlinné oleje (přednostně monosaturované s minimem hydrogenace).

III. (9-13) Zpracování potravin:

9. Sůl a solení

- Příjem soli ze všech zdrojů by měl být < 6 g denně pro dospělé.
- Omezte konzumaci slaných potravin a použití soli při vaření a dosolování na stole.
- K ochucení potravy použijte koření a bylinky.

10. Skladování

- Potraviny podléhající zkáze skladovat způsobem minimalizujícím fungální kontaminaci.
- Nekonzumovat potravu kontaminovanou plísní, hnilobou či jinak zkaženou.

11. Uchování, ochrana - zmrazování

- Potraviny podléhající zkáze uchovávat pomocí chlazení a zmrazování, přednostně oproti jiným způsobům konzervace.

12. Aditiva a rezidua

- Pokud je hladina aditiv, kontaminant a ostatních reziduí řádně regulována a monitorována, není známo, že by měly škodlivé účinky.

13. Tepelná úprava

- Pro přípravu masa a ryb používat relativně nízké teploty. Upřednostňovat vaření a dušení.
- Nejíst spálené (zejm. zuhelnatělé maso), přepálenou šťávu z masa

Pouze příležitostně:

- Grilované a rožněné maso (použití přímého ohně), konzervované maso a uzeniny.

IV. (14-15) Suplementa, tabák

14. Dietární suplementa (vitaminové preparáty)

- Při dodržování ostatních uvedených doporučení je užívání dietárních suplement pro snížení rizika rakoviny zbytečné a neposkytující žádný prospěch.

15. Tabák

- Nekouřit, neužívat tabák ani v žádné jiné formě.

Důvod zařazení doporučení: Synergistický efekt s nepříznivými dietárními faktory.

Doporučená struktura výživy z hlediska antimutagenního působení

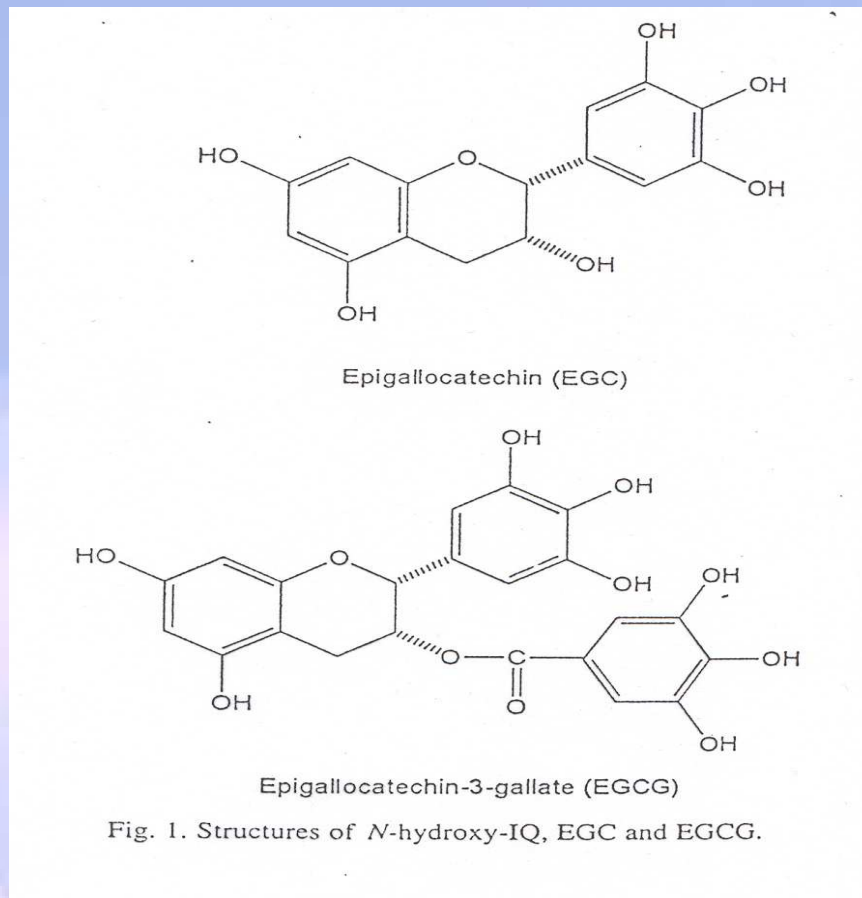


Kategorie	Celkový součet studií	Počet studií prokazujících snížení rizika	% studií prokazujících snížení rizika
Zelenina	74	59	80
Ovoce	56	36	64
Syrová zelenina	46	40	87
Zelenina „Cruciferae“	55	38	69
Zelenina „Allium“	35	27	77
Zelená zelenina	88	68	77
Mrkev	73	59	81
Rajčata	51	36	71
Citrusy	42	27	66

Tab. 7: Efekt zeleniny a ovoce na riziko nádorového onemocnění – sumarizace výsledků 217 kohortových a „case-control“ studií. Volně podle dat AICR/WCRF (177).

Jestliže dosud publikované studie posoudíme celkově, pak 78 % ukázalo signifikantní snížení rizika jako následek vyššího příjmu alespoň jedné hodnocené kategorie zeleniny a/nebo ovoce (177). Prokázaný účinek na jednotlivé nádory dle lokalizace shrnuje *tabulka 8*. Nejpřesvědčivější jsou tyto výsledky pro nádory ústní dutiny a pharyngu, jícnu, plic, žaludku a tlustého střeva, poměrně silné jsou i pro nádory laryngu, prsu, pankreatu a močového měchýře; dále jako možný efekt jsou důkazy klasifikovány pro nádory cervixu, ovarií, endometria, štítné žlázy, jater, prostaty a ledvin. Za zprostředkovatele účinku zeleniny a ovoce lze považovat kombinaci jednak známých nutričních komponent jako vlákniny, vitamínů a minerálních látek, jednak velkého množství dosud málo prozkoumaných bioaktivních látek. Právě tento dosud těžko postižitelný komplex mnoha pozitivních faktorů působících souběžně a ve vzájemném ovlivňování je pro zeleninu a ovoce v přirozené formě jedinečný a nenahraditelný izolovanými preparáty. Významu prokázaného efektu odpovídají příslušná doporučení (177). Měla by být zajištěná celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující minimálně 7 % celkového příjmu energie. Denní konzumace by měla představovat minimálně 400 g denně (bez brambor a luštěnin), tj. alespoň 5 porcí.

Antimutgenní účinky zeleného čaje



Zelený čaj

- Při zpracování zeleného čaje se používají čerstvě sklizené listy - asi **třetinu jejich hmotnosti tvoří polyfenoly, dále jsou to fluoridy, polysacharidy, vitaminy E a C, tein, hořčík, vápník, železo, fosfor, sodík a chlor.** Hlavní polyfenoly zeleného čaje ovlivňují jeho barvu a chuť.
 - **Nádory**
V současné době se hromadí důkazy o tom, že zelený čaj působí proti vzniku a růstu zhoubných nádorů. Jedná se zejména o rakovinu kůže, plic, žaludku, jícnu, dvanácterníku, slinivky, jater, močového měchýře, prsu a tlustého střeva. Nižší výskyt onkologických nemocí v Japonsku a v Číně je přičítán právě pozitivnímu účinku zeleného čaje, který je v těchto zemích konzumován ve výrazně větším množství než např. v Evropě. **V poslední době bylo zjištěno, že zelený čaj snižuje u pacientek s nádorem prsu výskyt metastáz do podpažních uzlin a zvyšuje účinky hormonální terapie.** Velmi důležité je, že podávání sušeného extraktu zeleného čaje zvýšilo účinnost probíhající chemoterapie.
Co se týče přesného dávkování - za bezpečnou a účinnou se považuje dávka, která odpovídá minimálně 10 šálkům zeleného čaje za den (více než 2,5 litru čaje). Přičemž terapie nádorů trvá minimálně 6 měsíců a zelený čaj se podává formou práškového extraktu (např. finský [Prevesan](#)).
-

Víno



- Víno obsahuje desítky **flavonoidů**, jejich složení určuje technologie zpracování, odrůda i zeměpisná poloha. **K nejznámějším fenolickým látkám patří resveratrol, quercetin, katechin, epikatechin, kaemforol, dále fenolkarbonové kyseliny - gallová, protokachetová, kumarová, kávová, vanilinová a ferulová.** Flavonoidy působí jako **antioxidanty**, které vážou molekulární kyslík a pomáhají redukovat tvorbu okysličeného lipoproteinu, který je hlavní příčinou kornatění tepen a vzniku trombóz (potlačují vznik sraženiny, dokonce dokáží vzniklou krevní sraženinu rozpouštět).
 - **Dalším mechanismem účinku pití mírného množství vína je příznivé působení na zabránění tvorby ucpávek artérií tromby. Alkohol ve víně snižuje shlukování krevních destiček a působí také na další faktory způsobující ucpávání tepen.**
 - **Rakovina - víno má účinky antimutagenní. Ochrana před zhoubným bujením buněk je přičítána látce resveratrol, který potlačuje vznik karcinogenů. Významný protinádorový účinek byl zaznamenán u rakoviny prsu, prostaty, plic, jater, střev, kůže a zhoubného bujení krvetvorných buněk. Pozitivní účinek byl také prokázán u prevence před poškozením jater při léčbě chemoterapií.**
-

Antimutagenní účinky piva

- **PRAHA - Střídme popíjení piva pomáhá v boji proti rakovině. Prokázal to chemický rozbor vzorků osmnácti českých a zahraničních piv.**

"Pivo obsahuje **antioxidanty**, které likvidují škodlivé volné radikály, zabraňuje tak vzniku rakoviny a kardiovaskulárních chorob. Antioxidanty v pivu u mužů příznivě působí proti vzniku rakoviny tlustého střeva nebo prostaty," uvedl Vladimír Kellner z Výzkumného ústavu pivovarského a sladařského v Praze.

Jeden litr piva denní příjem »zázračných« antioxidantů zvýší asi o deset procent. "Zároveň ale varuji před »nadměrným bojem s rakovinou«. Dva až tři půllitry představují čtyřicet gramů alkoholu. A nebezpečná denní dávka alkoholu je už šedesát gramů," upozornil Kellner s tím, že se mají vypít **opravdu jen dvě velká piva za den!** Za »léčivé« pivo se přimlouvají i evropští vědci. Tvrdí, že obsahuje přírodní silikon, který při omezené spotřebě posiluje kosti a brání osteoporóze. Jsou v něm prý i látky snižující riziko vzniku Alzheimerovy nemoci.



Inhibice tvorby nádorů - princip dostatečné ochrany

cancer prevention using natural and synthetic compounds, as shown in the proceedings of this symposium. The difficulties which may be encountered in practice, however, are as evidenced by the results of trials of β -carotene for lung cancer prevention, pointing to an opposite protecting effect under certain circumstances [44,45].

In one of the series of symposia held in Ohito, Japan, in 1988, the late Dr. Tsuneo Kada proposed the terms 'desmutagens' and 'bio-antimutagens' [46]. Desmutagens act directly on mutagens or their precursors and inactivate them. Bio-antimutagens act on the processes of mutagenesis or repair DNA damage to decrease mutation frequency. These two types of agents may hold the keys to successful prevention.

6. Future strategy for cancer control program

As already emphasized, cancer cells have multiple genetic alterations, produced by multiple carcinogenic agents and factors, and there are multiple approaches to cancer prevention [5,6]. In addition, there are many cases that human subjects have multiple genetic background for their cancer development.

To facilitate understanding of this aspect of carcinogenesis the schema of sufficiency principle proposed by Parsonnet (Stanford University, personal communication), carrying on from the original work of Rothman [47], is given in Fig. 2A. Various carcinogenic factors a, b, c, d, e, f, g and h act together to generate sufficient genetic alterations in cancer-related genes to convert normal cells to cancer cells.

Concerning cancer prevention the importance of suppression of each factor as much as possible is illustrated in Fig. 2B. White sections represent the suppressed portion of carcinogenic impact by various measures for cancer prevention. Summation of the reductions in carcinogenic impact in Fig. 2B yields a condition where accumulated genetic alterations are insufficient for conversion of normal cells to cancer cells, as the schema of insufficiency principle in Fig. 2C [34]. If we take the case of stomach cancer as an example, practical measures might include the following: (i) avoidance of excessive intake of sodium chloride, (ii) taking appropriate doses of antioxidants through natural foodstuffs or tablets containing vitamins, (iii) eradication of *Helicobacter pylori*, (iv) quitting smoking, (v) improved oral hygiene, (vi) avoidance of food containing genotoxic agents, and (vii) increased consumption of vegetables and fruits. Such a holistic approach is far more practical than simply taking one drug. Since appreciable levels of genetic alterations of cancer-related genes may be due to oxidative damage of DNA, suppression of the total calorie intake especially in the form of fat is also rational, as already beautifully demonstrated by Kritchevsky et al. [48].

DNA recombination technology will be able to produce fruits and vegetables containing greater amounts of active-oxygen scavengers like phytoene which serve as anticancer agents [49]. Mammalian cells can produce geranylgeranyl pyrophosphate but not phytoene from it. Through introduction of genes of enzymes cloned from a bacterium, *Erwinia ure-dovora*, mammalian cells can become able to synthe-

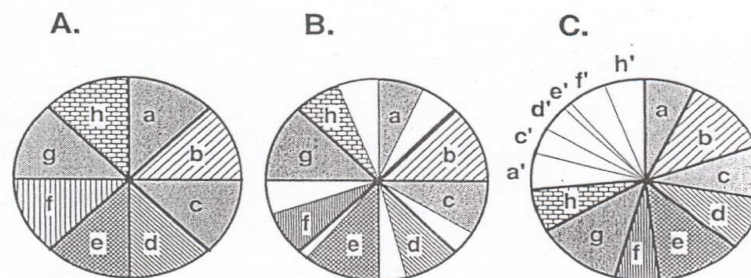


Fig. 2. (A) Sufficiency principle; (B) preventive measures; (C) insufficiency principle.

Mutace a nádory - závěr

- Expozice člověka chemickým přírodním látkám byla součástí jeho evoluční minulosti a pomohla mu vytvořit účinné obranné mechanismy (**detoxikační pochody, obrovské schopnosti reparační DNA**)
 - Většina mutací vzniká vlivem **endogenních procesů** jako jsou **oxidace, depurinace, deaminace, metylace, chybná replikace DNA**
 - **Mutace** vznikají pokud dojde k převýšení reparační kapacity DNA
 - Zdrojem **oxidativního stresu** je především naše běžná strava, zejména **metabolismus přijatých živočišných tuků**
 - Obranu proti oxidativnímu poškození je možno cíleně podpořit (**vitamíny A,C, E, selen, zinek**)
-