

# **Antimutageny – látky zabraňující vzniku mutací**

...aneb jak se můžeme bránit proti  
vzniku mutací...(a nádorů) ?

---

# Poškození DNA (DNA damage)

- Genom všech organismů je každodenně poškozován mnoha **faktory vnějšího prostředí a produkty vlastního metabolismu. V lidské buňce** vzniká v důsledku toho **denně asi 100 000 poškození DNA !**
- **endogenní procesy** - oxidace, depurinace, deaminace, metylace, chybná replikace DNA či rekombinace.....
- **exogenní procesy** - **mutageny**

**Mutace - rakovina je onemocnění vzniklé v důsledku poruch genomu**

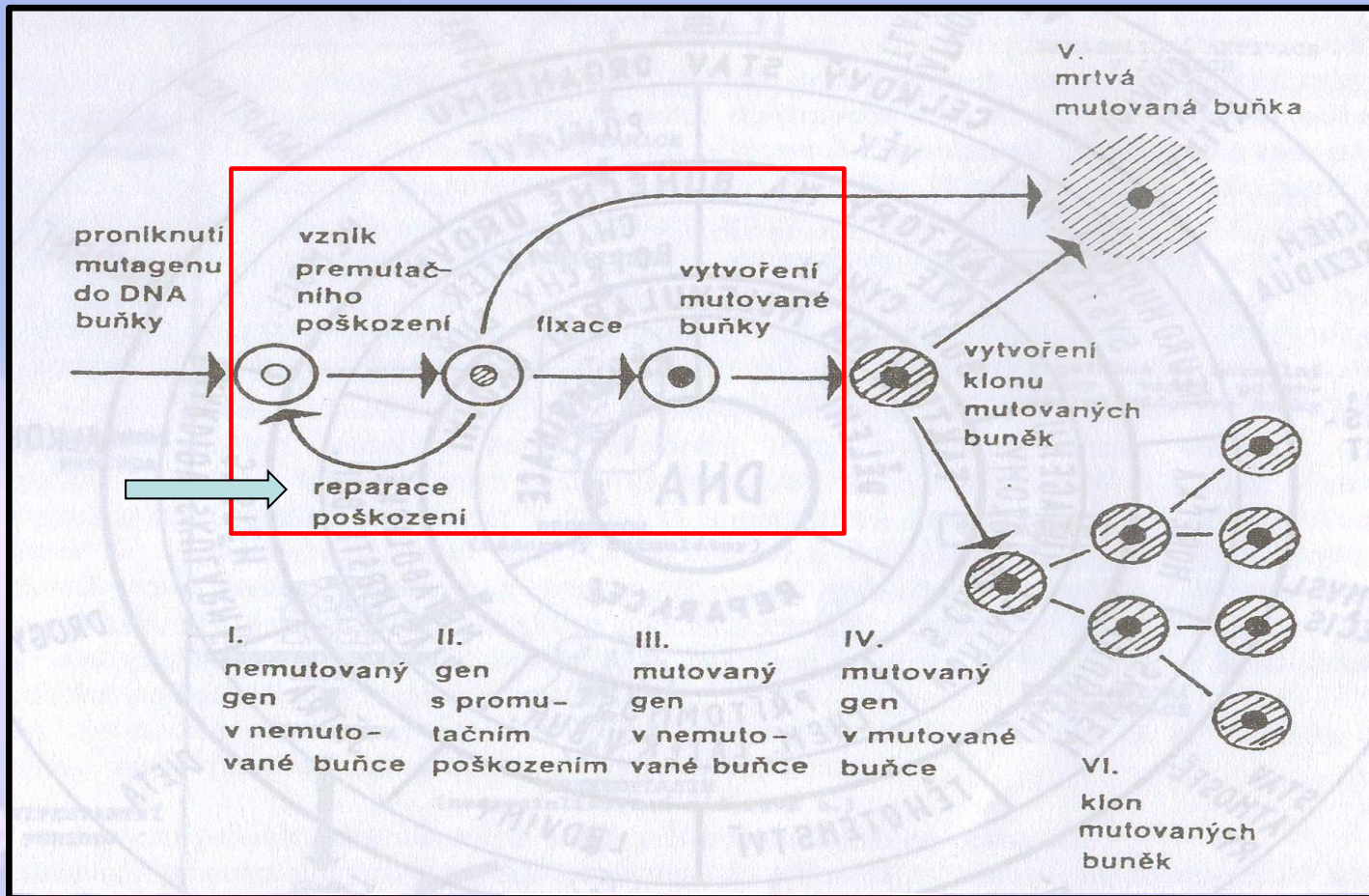


Mutace - četnosti: CNVs - genomové změny -  $10^{-4}$  až  $\times 10^{-5}$  na dělení  
bodové mutace -  $10^{-6}$  až  $10^{-7}$  na dělení

# Mutace vs. reparace

- Expozice člověka **chemickým přírodním látkám a fyzikálním mutagenům** byla součástí jeho evoluční minulosti a pomohla mu vytvořit účinné **obranné mechanismy** (**detoxikační pochody, obrovské schopnosti reparace DNA**) - **poškození DNA vs. reparace**
  - **Mutace** vznikají pokud dojde k **převýšení reparační kapacity DNA**
  - Obranu proti působení mutagenů a vzniku nádorů /pozdní efekty/ **je možno do jisté cíleně podpořit !!!**
-

# Schéma mechanismu mutageneze exogenními faktory



## 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*

**a) míra poškození DNA...**

**b) genetická predispozice...** např. polymorfismy v enzymech kódujících metabolizující karcinogeny...

**c) individuální kapacita oprav DNA....**

---

## Modulace mezi působením mutagenů a obrannými mechanismy hostitele.

**Příčina**



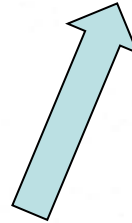
**Obranné mechanismy**

*Tvorba elektrofilních derivátů x blokování nukleofilních míst*

*Metabolická aktivace x detoxikace*

*Vznik reaktivních kyslíkových radikálů x vychytávání radikálů*

*Poškození DNA x reparace DNA*



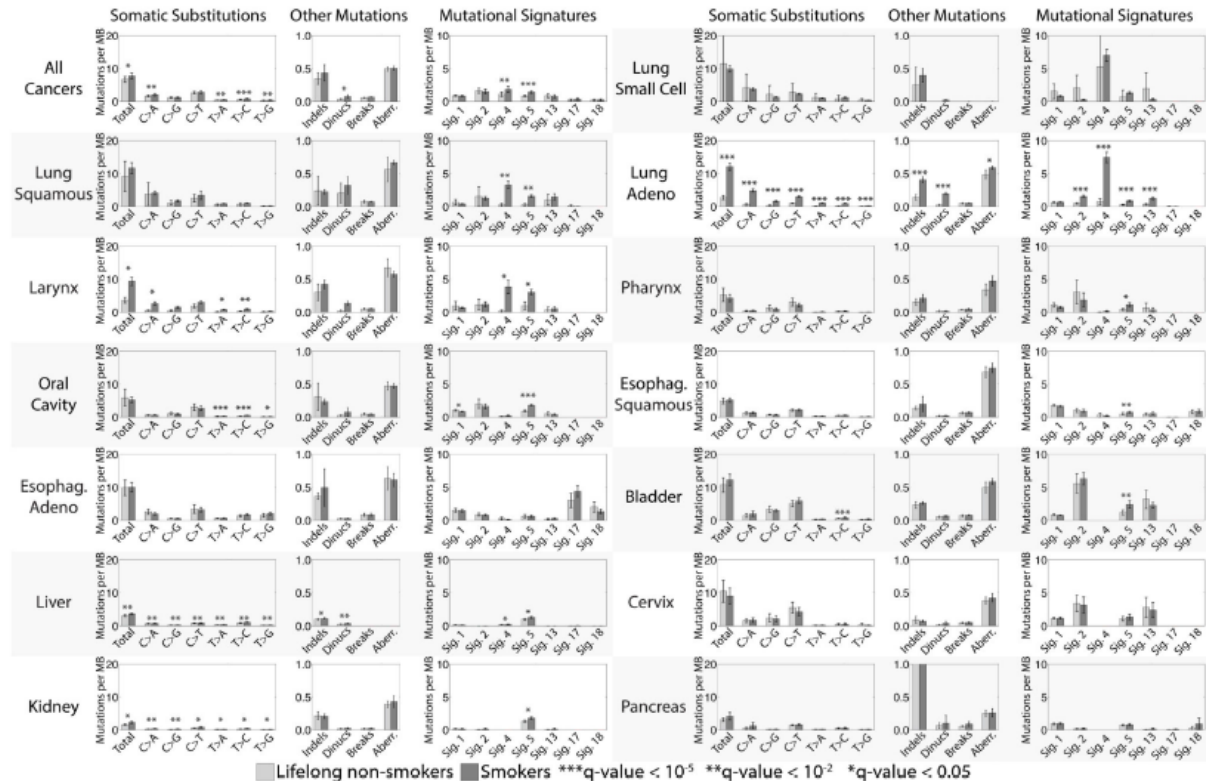
### **Antimutageny**

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

## Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer

Ludmil B. Alexandrov<sup>1,2,3,\*</sup>, Young Seok Ju<sup>4</sup>, Kerstin Haase<sup>5</sup>, Peter Van Looy<sup>5,6</sup>, Iñigo Martincorena<sup>7</sup>, Serena Nik-Zainal<sup>7,8</sup>, Yasushi Totoki<sup>9</sup>, Akihiro Fujimoto<sup>10,11</sup>, Hirowaki Nakagawa<sup>10</sup>, Tatsuhiro Shibata<sup>9,12</sup>, Peter J. Campbell<sup>7,13</sup>, Paolo Vineis<sup>14,15</sup>, David H. Phillips<sup>16</sup>, and Michael R. Stratton<sup>7,\*</sup>

**Kuřáci – vyšší počty substitucí – C > A, indelů, změny metylace... PAU - benzpyren !**



**Fig. 1. Comparison between tobacco smokers and lifelong non-smokers.**

Bars are used to display average values for numbers of somatic substitutions per megabase, numbers of indels per megabase, numbers of dinucleotide mutations per megabase, numbers of breakpoints per megabase, fraction of the genome that shows copy number changes and numbers of mutations per megabase attributed to mutational signatures found in multiple cancer types associated with tobacco smoking. Light gray bars are non-smokers, while dark gray bars are smokers. Comparisons between smokers and non-smokers for all features,

**Každých 50 cigaret vyvolá jednu mutaci v plicní buňce.....**

# Mutace vs. dělení buněk a rakovina

V lidském těle za život –

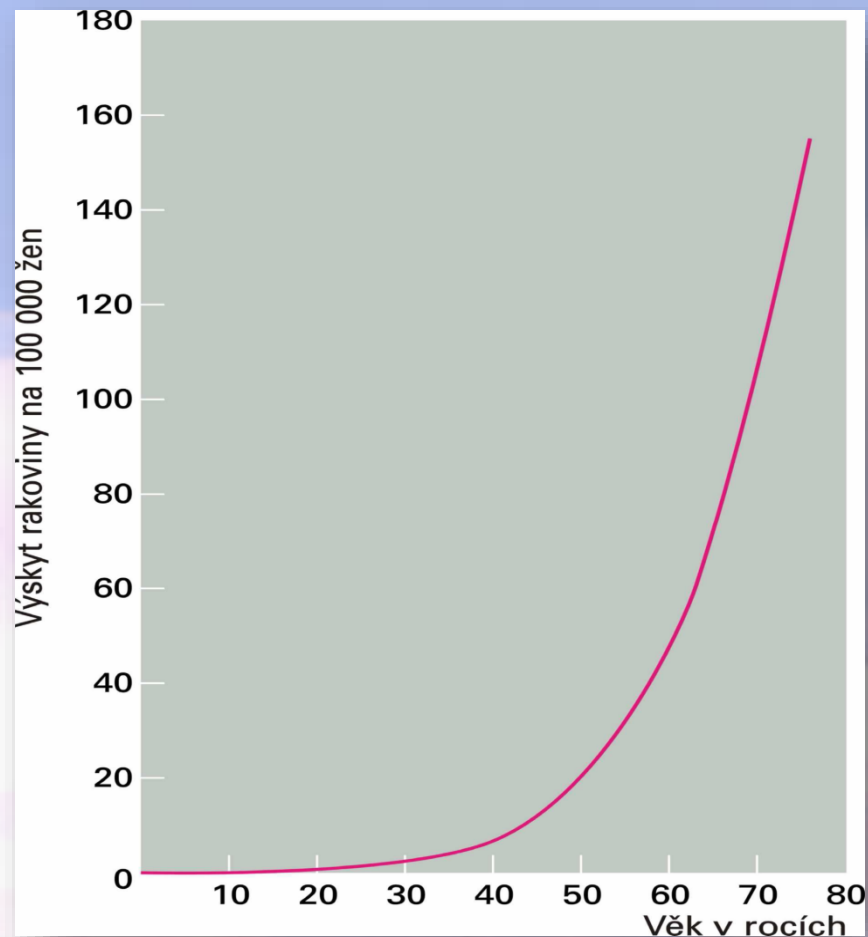
**$10^{16}$  buněčných dělení**

V prostředí bez mutagenu je  
 $10^{-6}$  pravděpodobnost  
vzniku mutace na buněčné  
dělení a gen, takže za  
život

**$10^{10}$  mutací na  
každý gen**

Otázka není proč  
rakovina vzniká, ale **proč  
vzniká tak málo často?!?**

Výskyt rakoviny jako funkce věku !!!  
**1 mutace nestačí**





# Hromadění mutací – nádory

## Sekvenace genomu zhoubných nádorů kolorekta

- Odborný časopis *Nature Genetics* přinesl (5.9.2011) zprávu o úspěšné sekvenaci genomu zhoubných nádorů **kolorekta**. Kolorektální karcinom se ve vyspělých zemích řadí k hlavním příčinám úmrtnosti na nádorová onemocnění.
  - Dr. Matthew Meyerson, který působí na *Dana-Farber Cancer Institute* v Bostonu (Massachusetts, USA), společně se svými spolupracovníky oznámil, že jeho vědeckému týmu se u devíti pacientů podařilo osekvenovat celý genom primárních nádorů kolorekta a výsledky porovnat s genomem přilehlé nenádorové tkáně.
  - Experti následně identifikovali řadu míst, kde došlo k přeuspořádání genomu: v průměru bylo u jednoho nádoru odhaleno:  
**75 somatických mutací, včetně mnoha translokací mezi jednotlivými páry chromozomů.**
  - Ve třech případech z dalších 97 testovaných případů karcinomu kolorekta byla navíc identifikována rekurentní fúze genů *VTI1A* a *TCF7L2*. Tato genová fúze zřejmě hraje zásadní roli při růstu buněk a při nádorové progresi.
-

## žena, 20-24 roků

Kolikrát je v této věkové skupině riziko vzniku kteréhokoliv nádorového onemocnění vyšší než ve věku 15-19 let, kdy je výskyt nádorů v dospělém věku nejnížší? 3x

Kolik se v této věkové kategorii ročně objevuje nových případů nádorů? 200

TYPY NÁDORŮ	PROCENTUÁLNÍ VÝSKYT
nádory kůže	11 %
nádory plic	*
nádory kolorekta	2 %
nádory jícnu-žaludku	*
nádory slinivky	*
nádory žluč. cest	*
nádory jater	*
nádory ledvin	*
nádory moč. měchýře	*
krve a uzlin	15 %
nádory štítné žlázy	4 %
nádory orofaciální	*
nádory ORL	*
nádory mozku	6 %
nádory prsu	2 %
nádory hrdla dělohy	45 %
nádory děložního těla	*
nádory vaječníků	5 %

## muž, 55-59 roků

Kolikrát je v této věkové skupině riziko vzniku kteréhokoliv nádorového onemocnění vyšší než ve věku 15-19 let, kdy je výskyt nádorů v dospělém věku nejnížší? 50x

Kolik se v této věkové kategorii ročně objevuje nových případů nádorů? 2949

TYPY NÁDORŮ	PROCENTUÁLNÍ VÝSKYT
nádory kůže	17 %
nádory plic	23 %
nádory kolorekta	15 %
nádory jícnu-žaludku	5 %
nádory slinivky	3 %
nádory žluč. cest	1 %
nádory jater	2 %
nádory ledvin	6 %
nádory moč. měchýře	5 %
krve a uzlin	5 %
nádory štítné žlázy	*
nádory orofaciální	3 %
nádory ORL	4 %
nádory mozku	1 %
nádory prostaty	4 %
nádory varlat	*

# Rakovina a statistika

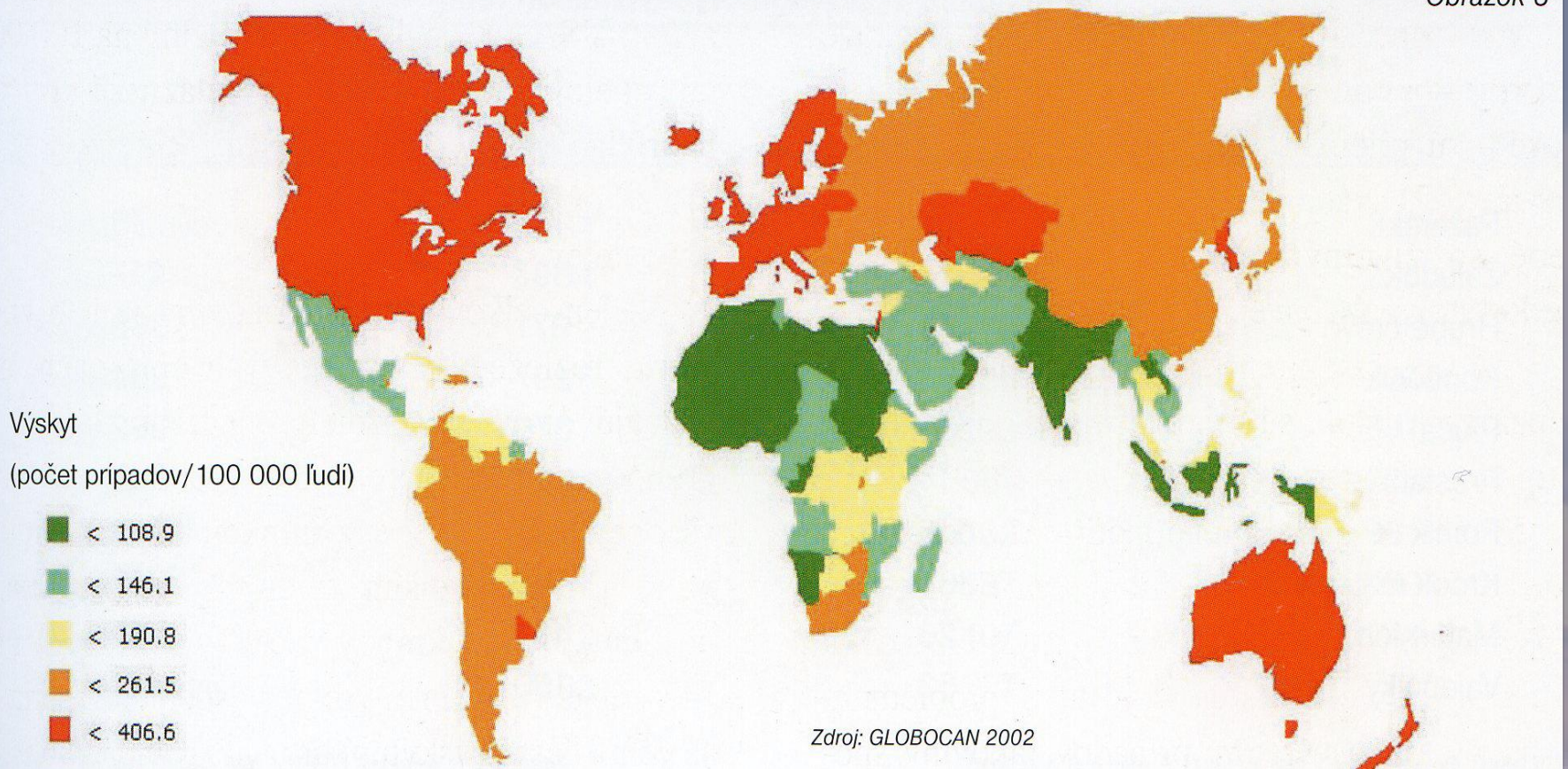
- Každoročně onemocní rakovinou 10 milionů lidí
- Každoročně umírá na rakovinu 7 milionu lidí
- **analogické 4 haváriím Boeingu 747 každý den**



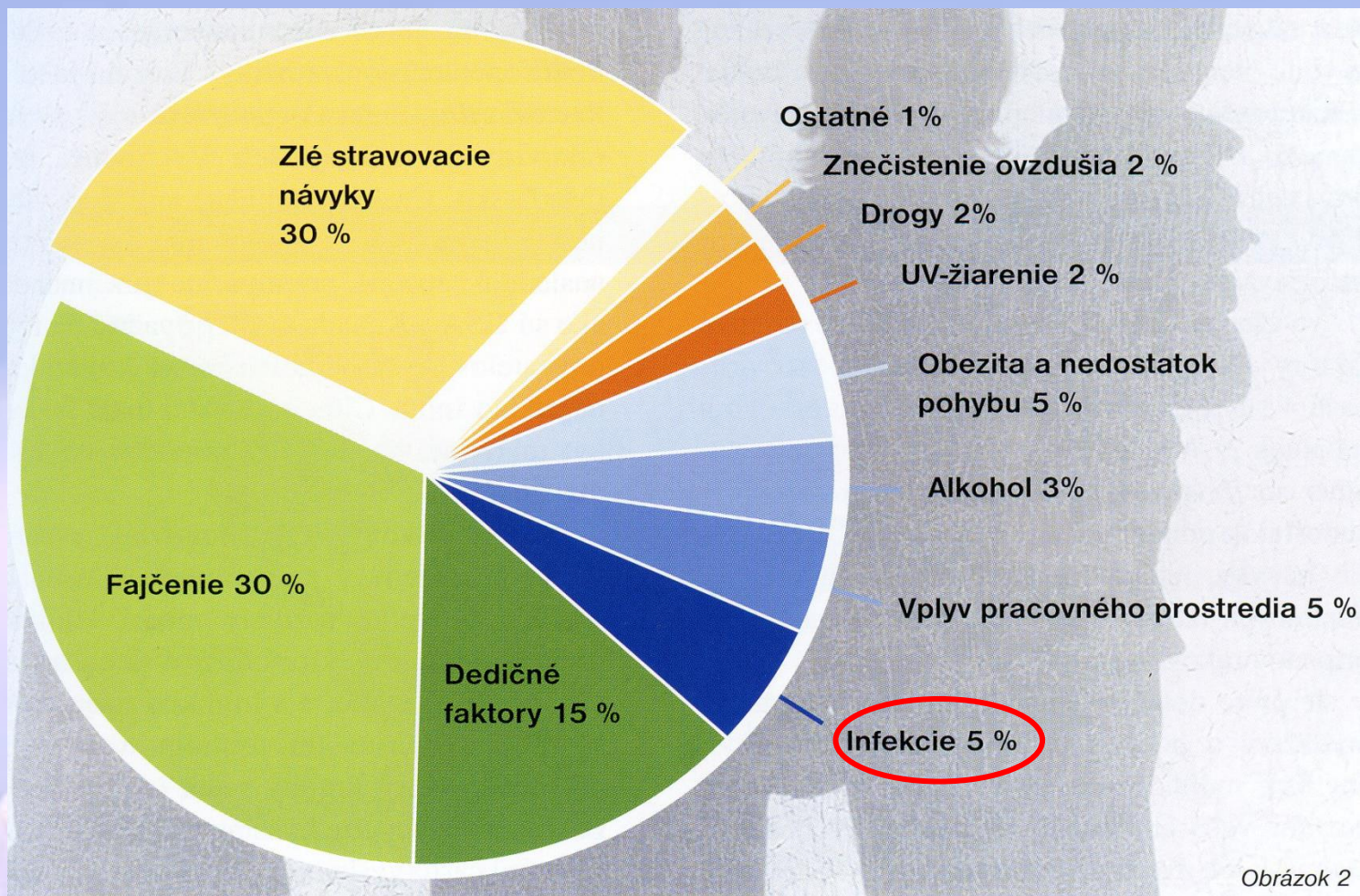
# V ČR onemocní rakovinou každý 3. člověk !!!

## VÝSKYT RAKOVINY VO SVETE

Obrázok 3



# Příčiny vzniku nádorů



Obrázok 2

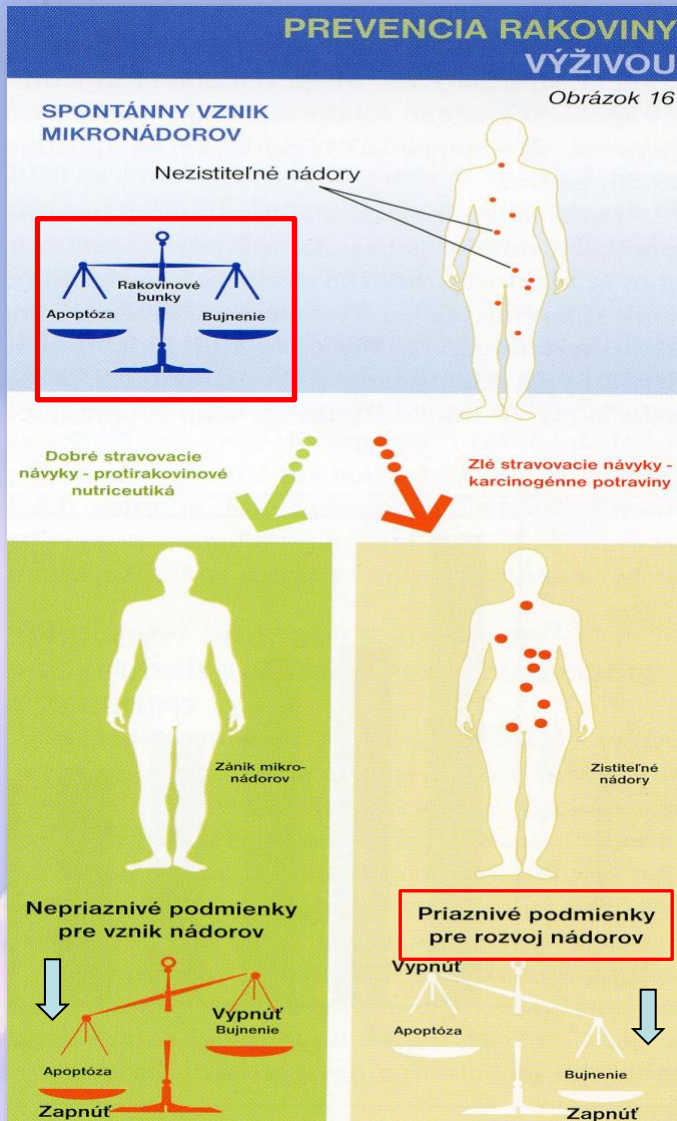
- **Rakovina je choroba způsobená poruchou funkce buňky. Při tomto poškození buňka postupně získává některé charakteristické znaky, které ji umožňují růst a napadat okolní tkáň**

- **Získ těchto rakovinných vlastností probíhá dlouhou dobu – několik desítek roků !**



- **Rakovinné buňky jsou v tomto období velmi citlivé – možnost preventivně zasáhnout !**

# Rakovina jako chronický proces, který můžeme ovlivňovat !



**V průběhu života vznikají mikronádory !!!**

## VŠETCI SME ONKOLOGICKÍ PACIENTI

Orgán	Nádory zistené pri pitve (%)	Nádory zistené klinicky (%)
Prsník (40-50 ročné ženy)	33	1
Prostata (40-50 roční muži)	40	2
Štítna žľaza	98	0,1

**Klinicky němé nádory u zdravých lidí !!!**

# **Jak se můžeme chránit proti rakovině?**

**Primární prevence –  
životní styl, očkování**

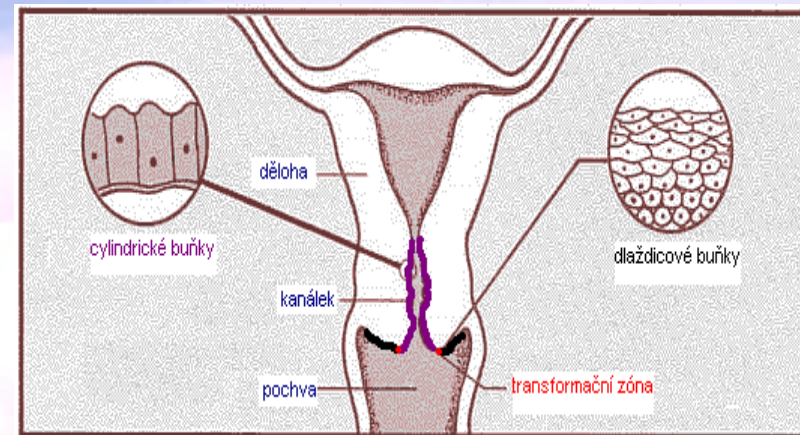
**Sekundární prevence –  
časná detekce nádorů**

---

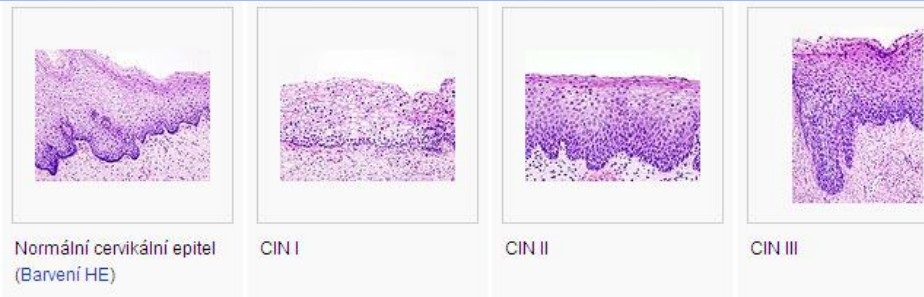


# Rakovina a infekce – příklad karcinom děložního hrdla

- celosvětově **druhé nejčastější onkologické onemocnění** u žen
- v **České republice** je ročně diagnostikováno přes **1000** nových případů a přibližně **400** jich ročně umírá **typy karcinomů:**
  - 85-90 % spinocelulární karcinomy
  - 10-15 % adenokarcinomy
- **vznik karcinomu:**
  - tzv. transformační zóna
  - karcinomy postihují různé oblasti děložního hrdla: **exocervix a endocervix**

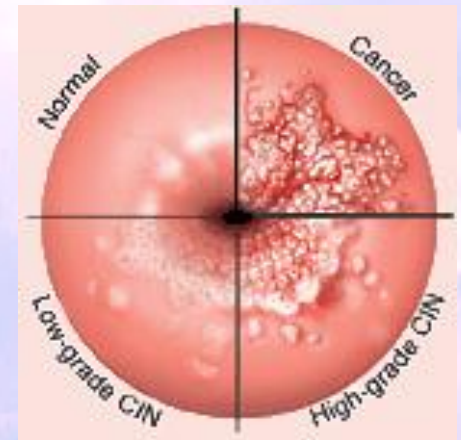
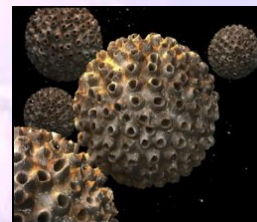


# Kancerogeneze



- vzniku karcinomu předchází změny buněk děložního hrdla, tzv. **prekancerózy** (přednádorová stádia - dysplazie)
- histologicky se hodnotí **cervikální intraepiteliální neoplázie** tří stupňů dle závažnosti: **CIN1, CIN2 a CIN3**
- cytologicky se hodnotí dlaždicové intraepiteliální léze, které se dělí na „high-grade“ (HSIL) a „low-grade“ (LSIL)
- některé prekancerózy **revertují** z vyšších na **nižší** stádia nebo v cytologicky normální tkáň, jiné prekancerózy **progredují** v **karcinom**

■ **HPV infekce - 99,7 %!!!**



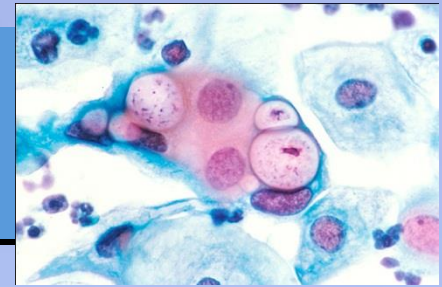
# HPV infekce

- u člověka se vyskytuje cca **120 typů HPV**, z toho **40 v genitoanální oblasti**. Dle onkogenního potenciálu rozdělujeme lidské papillomaviry na **high risk HPV (typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)** a **low risk HPV (typ 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 74, 81)**
  - na vzniku karcinomu děložního hrdla se podílí zejména **HPV typ 16 a typ 18 cca v 70 %** a HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 cca ve 20 %
  - k rizikovým faktorům patří **větší počet sexuálních partnerů, časně zahájení sexuálního života před 16 rokem, multiparita (zejména 3 a více porodů), nízký věk prvního porodu, kouření cigaret**, koinkidence sexuálně přenosných chorob (např. chlamydie, herpesviry), malou měrou i věk ženy, rodinná zátěž (při postižení matky i dcery je RR 2-3), diety s nedostatkem vit. C, beta karotenu, folátů a další
-

# HPV infekce

- přenos HPV probíhá především **pohlavním stykem** (často bývá nazýván v literatuře „sexvirem“), dále byl popsán přenos na pohlavní orgány z rukou a z úst, za porodu i z matky na dítě
  - v současné době je promořenost populace HPV virem ve věku od **16 do 18 let cca 80 %**. Virus bývá po určité době při dobrém imunitním systému jedince **přírozně zničen**. Taktéž může v organismu přetrvávat, aniž by způsoboval patologické změny
  - **při oslabeném imunitní systému** (stres, opakované záněty, imunoterapie, atd.) se high risk HPV viry **zabudují do genomu** buněk hostitele, kde odstartují přednádorové až nádorové změny
  - mechanismus - **inaktivace proteinů p53 a pRb** – tumor supresorové proteiny. Deregulace exprese těchto dvou onkogenů se projevuje chromozomovou nestabilitou a akumulací mutací
-

# Cytogenetické změny



- u karcinomu děložního hrdla byla detekována i řada genetických abnormalit, zejména **zmnožení** či **amplifikace**
    - **genu pro RNA složku lidské telomerázy *hTERC* (3q26)** (80-95 % případů) (Heselmeyer-Haddad *et al.*, 2003, Yang *et al.*, 2001)
    - **genu *MYCC* (8q24)** (Golijow *et al.*, 2001)
  - byly prokázány i u některých **prekanceróz**
    - ***hTERC* u 63 % vzorků CIN2 a 76 % vzorků CIN3** (Heselmeyer-Haddad, 2003)
  - **zisk genu *hTERC* a *MYCC* může předpovědět progresi z nižších stádií prekanceróz (CIN1/CIN2) na vyšší (CIN3) a dále na invazivní karcinom děložního hrdla** (Golijow *et al.*, 2001, Hopman *et al.*, 2006, Seppo *et al.*, 2009).
- **zvažovány jako důležitý genetický marker, který může predikovat maligní transformaci a progresi tohoto onemocnění**
-

# Vakcinace proti HPV

## Očkování proti HPV skutečně zabraňuje rakovině děložního čípku

**Infekce lidským papilomavirem (HPV)** je nejčastější infekční příčinou nádorových onemocnění člověka. Jedná se zejména o rakovinu děložního čípku, ale i nádorová onemocnění anální oblasti a nosohltanu. Jelikož vakcinace proti této infekci je drahá, vedla se dlouhou dobu diskuse, zdali má být hrazena z veřejného pojištění. Ačkoli existovaly veškeré teoretické předpoklady, že vakcína bude účinná a bude bránit rozvoji zejména rakoviny děložního čípku, důkazy chyběly, neboť výsledky klinických studií zaměřených tímto směrem nebyly ještě k dispozici.

Bylo proto velkým zadostiučiněním, když se objevily výsledky těchto prvních studií, publikovaných australskými lékaři. Ti sledovali po dobu 3 let dívky ve věku do 18 let, které byly očkovány vakcínou proti lidskému papilomaviru v letech 2007 až 2009 a i během tohoto krátkého období byli schopni zaznamenat významné snížení výskytu tzv. dysplázií děložního čípku, představujících raná stádia nádorového bujení (tzv. prekancerózy).

Je proto jistě vynikající, že vakcína proti **HPV** je v České republice k dispozici a je hrazená z prostředků veřejného pojištění. Mimochodem, plošná vakcinace dívek proti HPV je k dispozici dokonce i v africké Rwandě a čeká se, jak toto opatření ovlivní výskyt HPV indukovaných onemocnění, aby se rwandský systém očkování mohl stát příkladem i pro ostatní africké země.



*Zdroj: Brotherton et al. Ily effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Odborný časopis Lancet, 2011.*

# Potraviny jako zbraň proti rakovině

- Hlavní úlohu při vzniku rakoviny má individuální životní styl
- Asi 1/3 všech nádorů souvisí s výživou !

- Nejjednodušším způsobem, jak snížit riziko ohrožení rakovinou je příjem rozmanité a vyvážené stravy bohaté na ovoce a zeleninu spolu s kontrolou kalorického příjmu

Preference určitých potravin... **chemoprevence** vzniku nádorů?

---

# Rakovina a různý životní styl – migrační studie

## POROVNANIE VÝSKYTU RAKOVINY PODĽA PÔVODNÉHO MIESTA POBYTU JAPONCI NARODENÍ A ŽIJÚCI V JAPONSKU A BIELI PRISŤAHOVALCI A JAPONCI ŽIJÚCI NA HAVAJSKÝCH OSTROVOCH

Tabuľka 1

Ročný výskyt/milión ľudí

Primárna lokalizácia rakoviny	Japonsko	Havajské ostrovy	
		Japonci	Biela rasa
Pažerák	131	46	75
Žalúdok	1 311	397	217
Hrubé črevo	83	371	368
Konečník	93	297	204
Plúca	268	379	962
Prostata	14	154	343
Prsník	315	1 221	1 869
Krčok maternice	364	149	243
Maternica	26	407	714
Vaječníky	53	160	274

Zdroj: Doll, R. a Peto, R. (1981) J. Natl. Cancer Inst. 66, 1196-1305



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

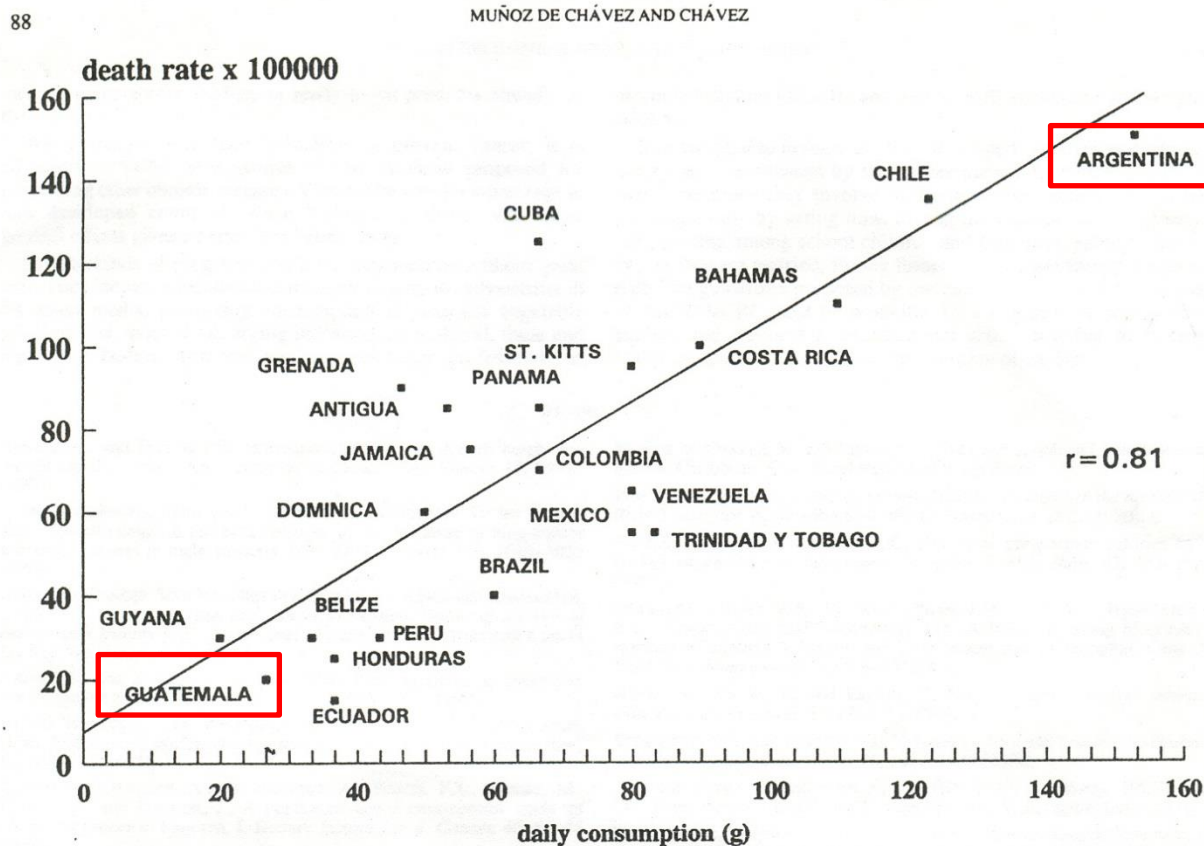


FIGURE 1. - Correlation between cancer death rates and consumption of animal foods in some Latin-American and Caribbean countries.

# Rakovina, strava a životní styl

## VNÍMANIE VÝZNAMU VÝŽIVY V RÔZNYCH KULTÚRACH

Obrázok 4

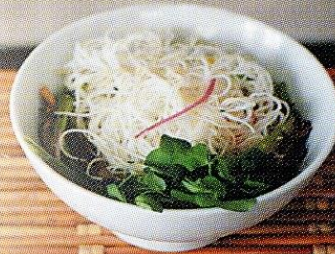


### Západ

Energia, doplnenie zásob:  
kalórie a vitamíny  
potrebné na prežitie

### Východ

Prospešnosť pre zdravie:  
prevencia chorôb



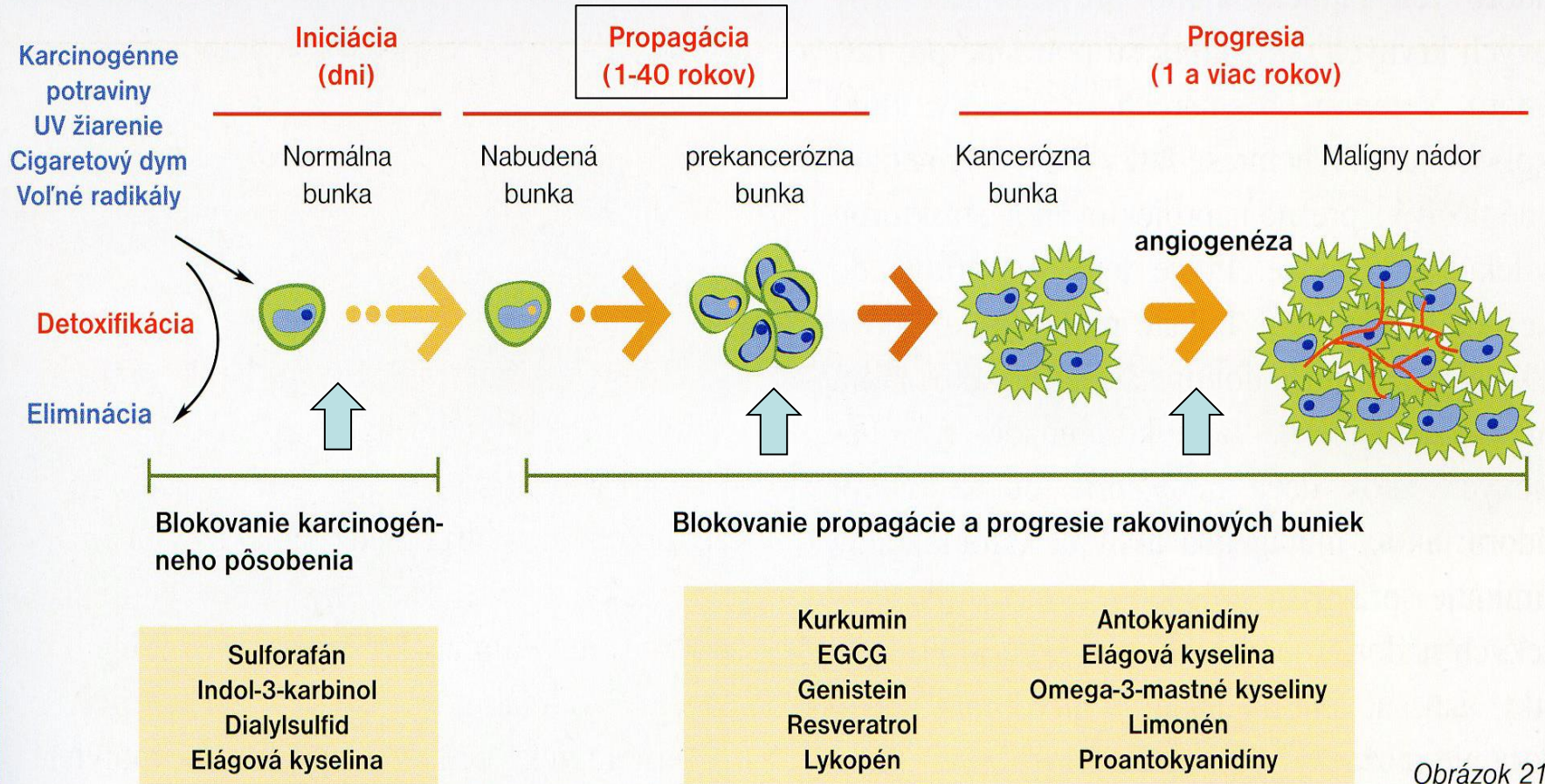
## Průmyslová výroba potravin moderní strava?

- 2x více tuků, trans nasycené tuky
- nadbytek cukru...
- malé množství vlákniny...
- snížené množství esenciálních živin, atd...

**OBEZITA !!!**

**BMI větší než 25 – 10% úmrtí  
na rakovinu !**

# CESTY PÔSOBNIA PROTIRAKOVINOVÝCH LÁTKOK



Obrázok 21

**Nutriterapie – protinádorové látky v potravě !**

# Fytochemické sloučeniny v potravě



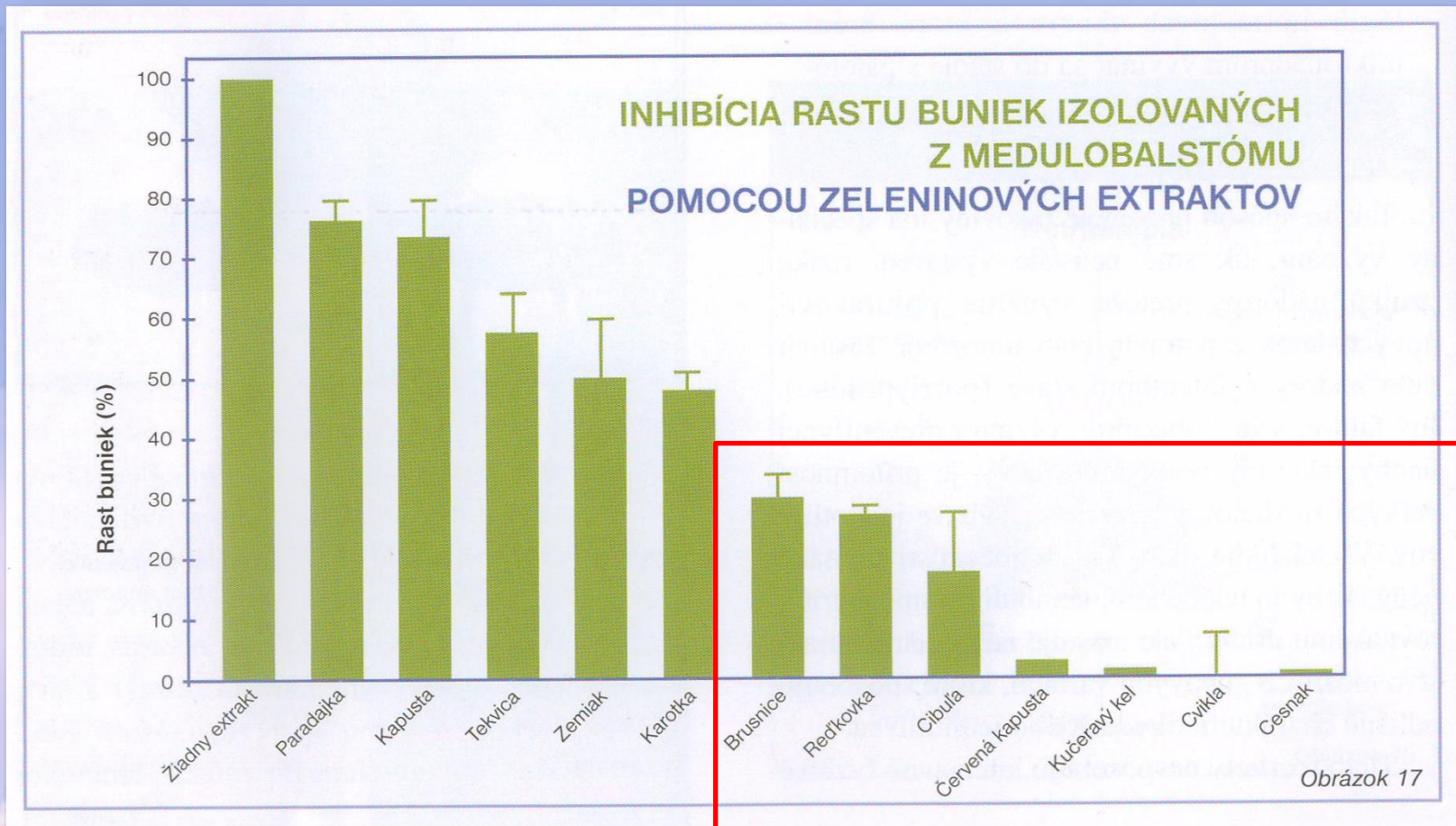
Fytochemické sloučeniny - látky, kterými se **brání rostliny proti infekci** a poškození způsobené mikroorganismy, hmyzem nebo jinými škůdci

Fytochemické látky, které vykazují největší protinádorovou aktivitu se nacházejí jen v několika specifických potravinách !!!

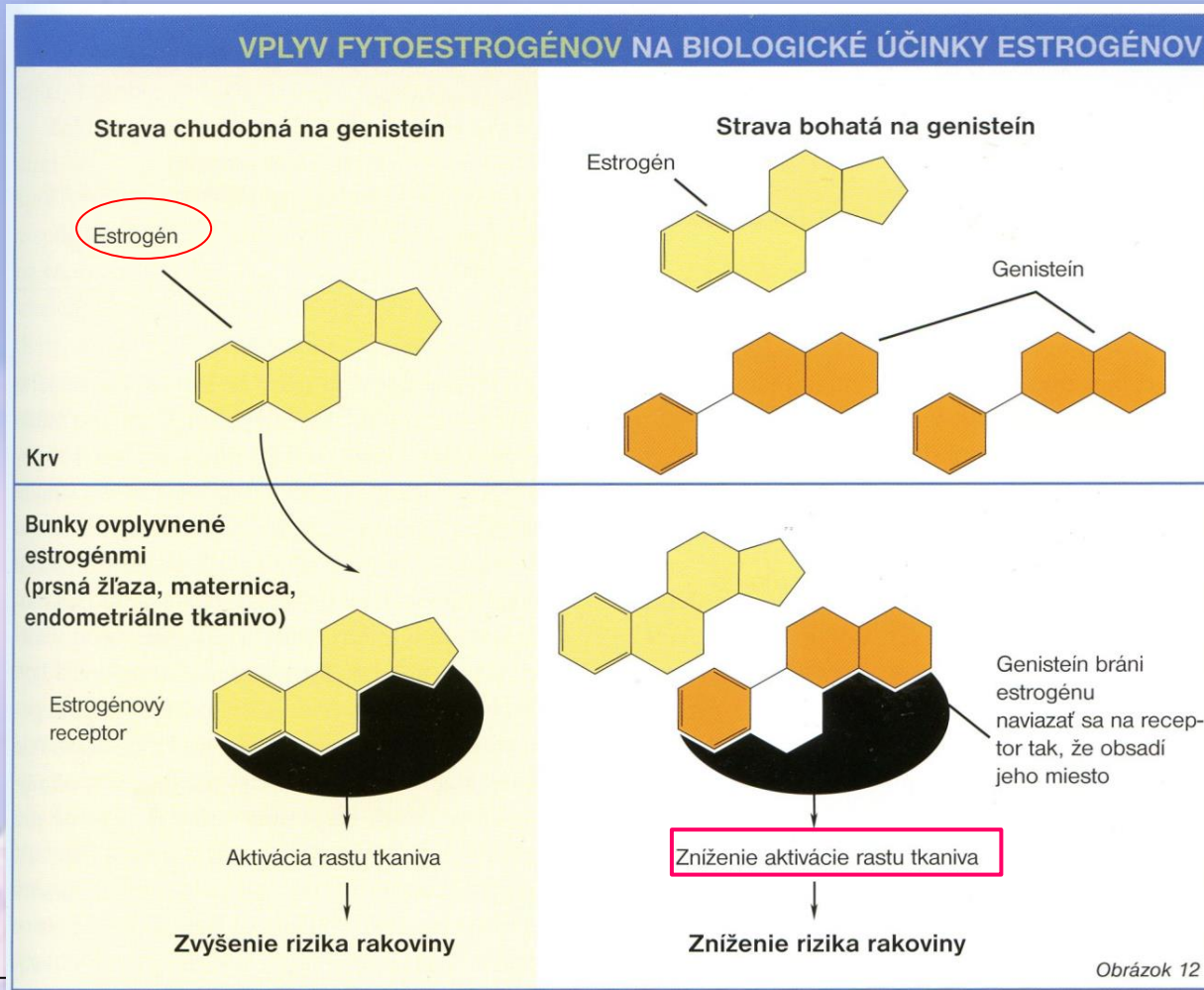
**Chemoprevence !!!**

---

# Příklad - vliv zeleninových extraktů na růst nádoru mozku *in vitro*- meduloblastomu



# Příklad – účinek fytoestrogenů v soji – rostlinný tamoxifen ?



**Soja =  
isoflavon  
genistein**

**Ženy v Japonsku  
20–25 mg/den  
u nás - 1 mg !**

# Další příklady chemopreventivních látek a jejich účinky

Tabulka 5. Chemopreventivní látky a jejich molekulový účinek

Sloučenina	Účinek	Zdroj
Retinoidy Kyselina retinová (metabolit vitamínu A)	Inhibují proliferaci a diferenciaci buněk, kontrolují progresi buněk – včasnou karcinogenezi	Metabolické štěpení karotenů, rybí tuk
Genistein	Inhibuje regulační složky buněčného cyklu	Sojové produkty
Resveratrol	„Antibiotikum“ rostlinného původu, má i protiplísňový účinek, inhibuje progresi nádorů	Hrozny (červené víno), burské oříšky
Flavonoidy Polyfenoly Epigalokatechín-3-galát Apigenin	Inhibice promoce a tumorigeneze kůže, indukuje zastavení buněčného cyklu a apoptózu	Hrozny Červené víno Ovoce, zelenina Černý a zelený čaj
Izotiokyanáty	Indukují detoxifikační enzymy, zastavení buněčného cyklu a apoptózu, inhibují histon deacetylázy	Brokolice, zelí, květák





# Fytochemický protinádorový koktejl v některých potravinách

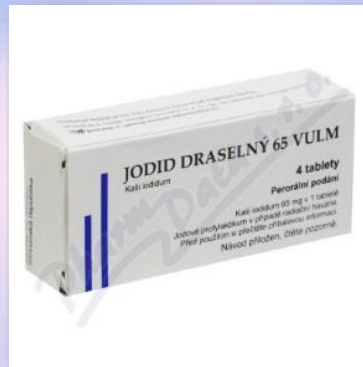
## HLAVNÉ SKUPINY FYTOCHEMIKÁLIÍ VYSKYTUJÍCICH SA V OVOCÍ A ZELENINĚ

Skupina	Trieda	Podtrieda
<b>zbarvení ovoce</b> <u>Polyfenoly</u> <b>denní příjem 0 až 1 g</b>	Flavonoidy	Antokyanidíny Flavóny Flavonoly Flavonóny Flavanoly Izoflavóny Taníny
	Fenolové kyseliny	Hydroxycinamáty Hydroxybenzoáty
<b>vůně - citrusy</b> <u>Terpény</u>	Iné	Stibény Kumaríny Lignány
	Karotenoidy Monoterpény	
<u>Sírne zlúčeniny (sulfidy)</u>	Dialylsulfidy Izotiokyanáty	
<u>Saponíny</u> <b>luštěniny, ženšen</b>	Triterpenoidy Steroidy	

# Mechanismus působení antimutagenů některé příklady

## Zabránění vstupu mutagenů do organismu

- např. ochrana před UV zářením (krémy...)
- podávání tablet jodu (radioční havárie) KJ



Normál 50-200ug /den

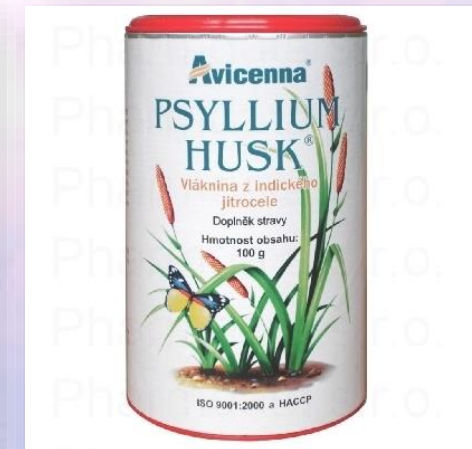
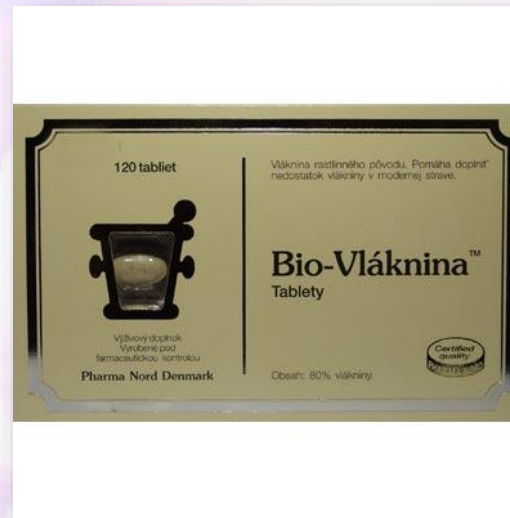
**Havárie - 1000x vyšší dávka !**

V případě úniku radioaktivního jódu **131I** se jodové tablety podávají všem osobám, včetně těhotných a kojících žen

- **odstraňování mutagenů z tlustého střeva → (vláknina)**
-

# 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).**



(Jitrocel indický – *Plantago ovata*)

# Odstraňování mutagenních látek - vláknina

## Vláknina snižuje riziko vzniku řady civilizačních nemocí:

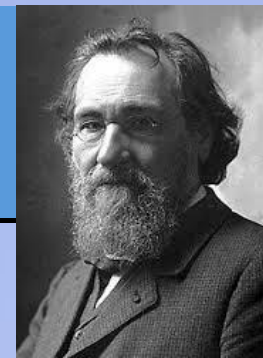
- **infarktu a mrtvice (až o třetinu)**, podobně jako dalších kardiovaskulárních chorob
  - **rakoviny konečníku a tlustého střeva**
  - **střevních výchlípek a nezhoubných nádorů střeva**
  - žlučových kamenů (snížení koncentrace žlučových kyselin)
  - osteoporózy
  - Odborníci doporučují jíst **25-30 g vlákniny denně** !
  - Podle výzkumu vyhoví tomuto doporučení pouhá **2%** lidí
  - **98 %** jich konzumuje méně než toto množství
  - **78 %** sní dokonce **méně než polovinu** !
-

# Chcete žít do stovky? Jezte vlákninu

*Ze všech rizikových faktorů, které jsme zkoumali, nejsilnější vliv má rozhodně **příjem vlákniny**. Doslova jsme zjistili, že ti, kdo měli nejvyšší příjem vlákniny nebo celkový příjem vlákniny žili v následujících **deseti letech zdravě** a bez potíží s pravděpodobností o **osmdesát procent vyšší,**" tvrdí doktorka Bamini Gopinathová z Austrálie.*

---

# Minimalizace tvorby střevních mutagenů



Ilya Mechnikov

## Tvorba mutagenů střevními bakteriemi

- Jogurty - *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus*
- snižují riziko nádorů tlustého střeva, podpora imunity, redukce cholesterolu, vitamíny....



**Mikrobiom** v nás...10x větší počet buněk než lidské tělo...

# Test jogurtů

- **Kvalitní jogurt – nejméně 100 milionů bakterií v 1 g**

## Jogurt 1

Mléko, glukozo-fruktozový sirup, smetana, cukr, meruňková šťáva z koncentrátu, maracujová šťáva z koncentrátu, modifikovaný škrob, jedlá želatina, aroma, jogurtová kultura.....

## Jogurt 2

Mléko, jogurtová kultura, ovocná složka



# We and our second genome: two key players in common complex diseases - Cisca Wijmenga; Groningen, The Netherlands

The European Society of Human Genetics, 2019, web archiv - [https://www.youtube.com/watch?v=rXr1Obcq\\_dA&list=PLi2PVGG1ibsaRmSLpT8CvIjLp4zfyxg\\_8&index=7&t=0s](https://www.youtube.com/watch?v=rXr1Obcq_dA&list=PLi2PVGG1ibsaRmSLpT8CvIjLp4zfyxg_8&index=7&t=0s)



Metagenomes can be obtained from human stool



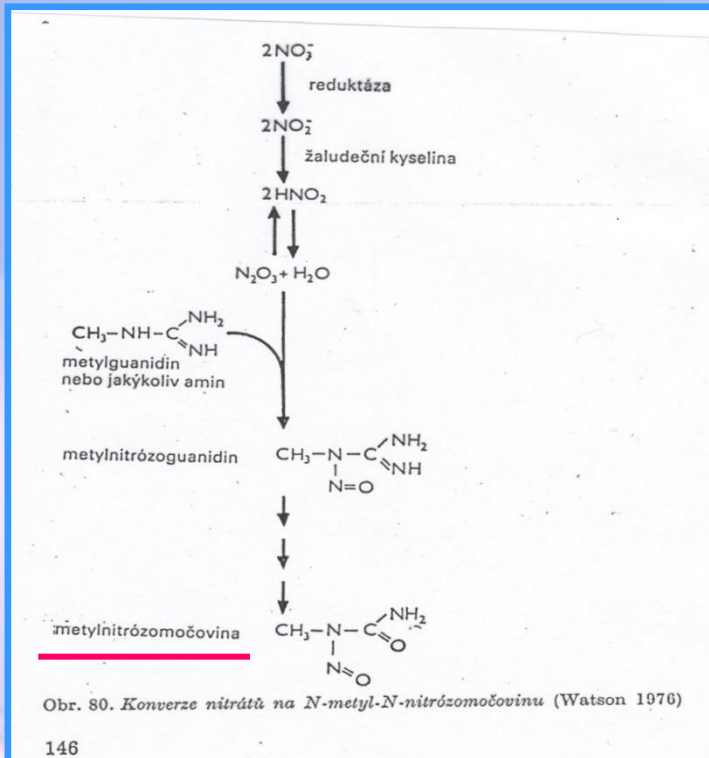
Piero Manzoni  
Artist's Shit  
1961

- Gut: 40 trillion bacteria (40.000.000.000.000)
- 500-1000 different kinds of bacteria
- Bacterial diversity is essential for human health



# Blokování tvorby nitrozosloučenin v trávicím traktu – antioxidanty v potravě !

## Konverze dusičnany- dusitany



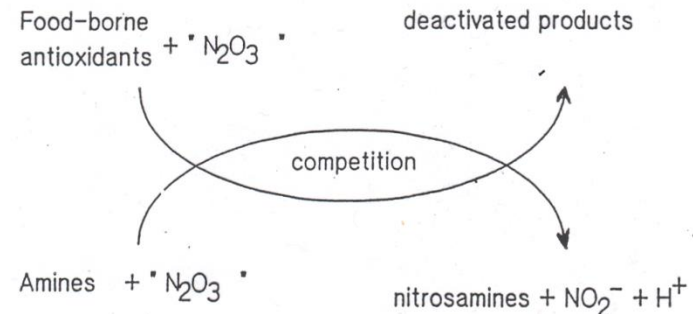
Dusitany - uzeniny...

### Prevention of mutagen/carcinogen formation or limitation of uptake

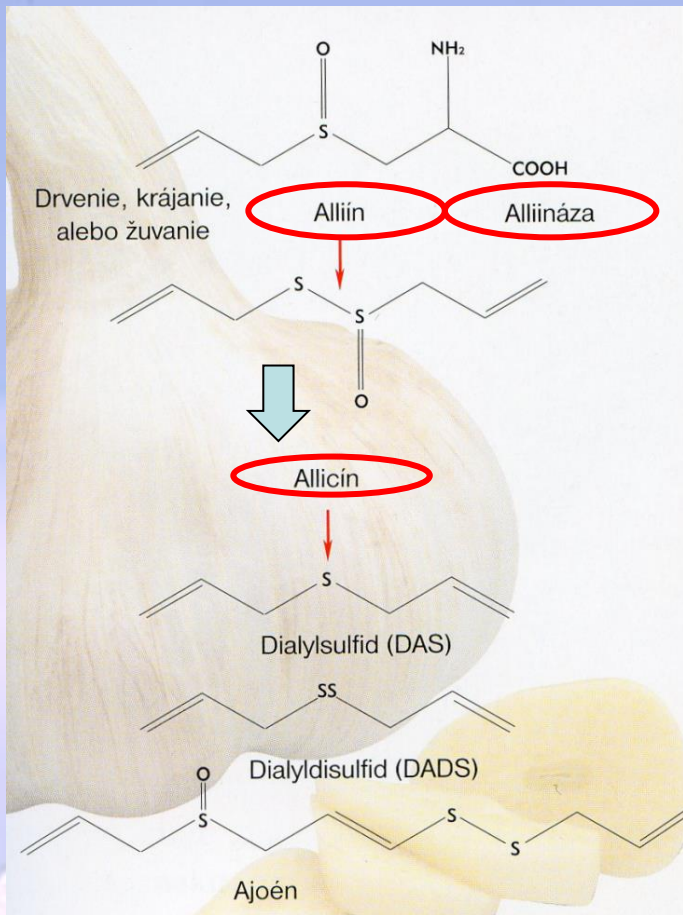
The least problematic way to prevent deleterious effects is the inhibition of formation of mutagenic/carcinogenic compounds. This possibility was especially demonstrated with nitrosamines whose formation was inhibited by natural food components such as vitamin C (Shamberger, 1984; Bartsch et al., 1988), 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

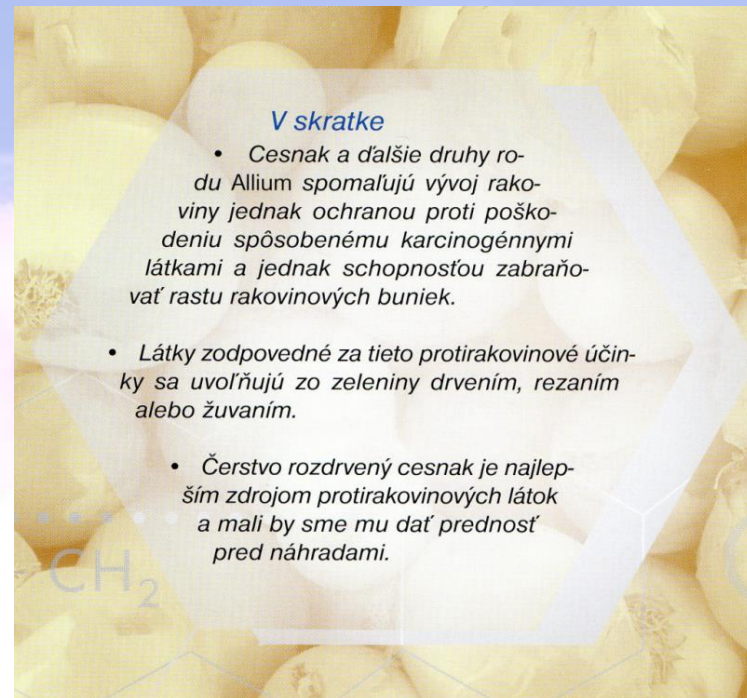
### PREVENTION OF MUTAGEN/CARCINOGEN FORMATION



# Protirakovinné účinky česneku (prevence vzniku nitrozaminů – silice aliin rakovina trávícího ústrojí)



Protizánětlivá aktivita, antioxidační účiny, baktericidní účinky.....

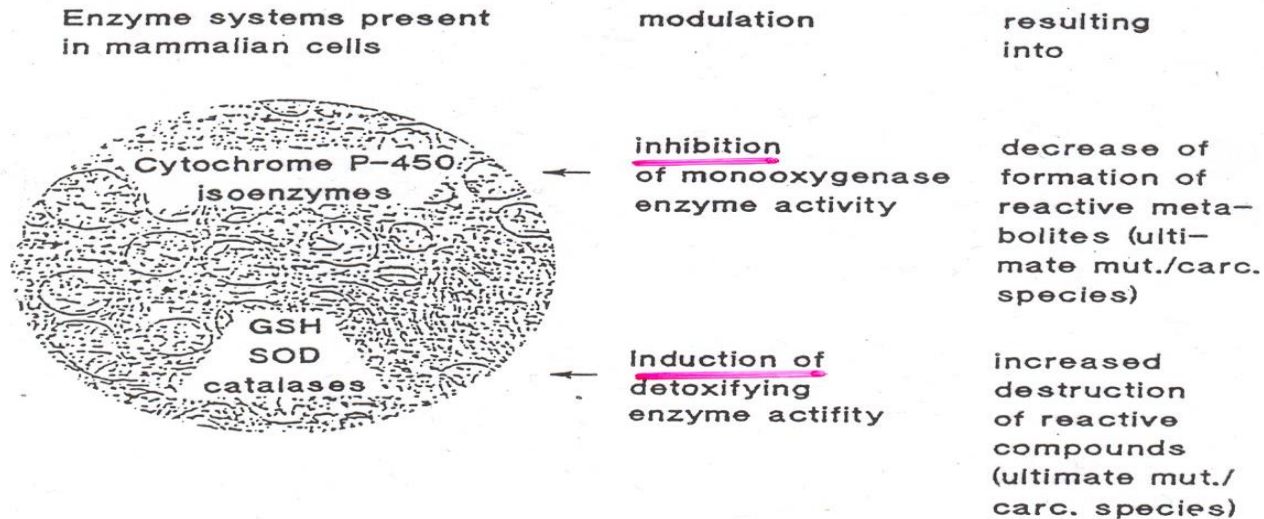


**Česnek – vliv na apoptózu nádorových buněk (rakovina žaludku, prostaty)**

# 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 glukozinoláty – indukce detoxikačních enzymů !

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.



# Chemické látky přítomné v brukvovité zelenině – glukozinoláty → izothiokyanáty

## OBSAH GLUKOZINOLÁTOV V KRÍŽOKVETEJ ZELENINĚ

Křížokvetá zelenina	Glukozinoláty (mg/100 g)
Ružičkový kel	237
Collard greens	201
Púčiková kapusta	101
Potočnica	95
Kaleráb	93
Biela alebo červená kapusta	65
Brokolica	62
Čínska biela kapusta (bok choy)	54
Karfiol	43
Čínska celérová kapusta (pai tsai)	21

Zdroj: Br.J. Nutrition (2003) 90, 687-697.  
Označené množstvo je priemer hodnôt získaných z posledných výskumov.

Tabuľka 8

rozpadem vznikají

## KRÍŽOKVETÁ ZELENINA A IZOTIOKYANÁTY

Zelenina	Hlavné izotiokyanáty
Kapusta	Alylizotiokyanát
	3-metylsulfinylpropylizotiokyanát
	4-metylsulfinylbutylizotiokyanát
	3-metyltiopropylizotiokyanát
	4-metyltiobutylizotiokyanát
	2-fenyletylizotiokyanát
	Benzylizotiokyanát
Brokolica	Sulforafán
	3-metylsulfinylpropylizotiokyanát
	3-butenylizotiokyanát
	Alylizotiokyanát
	4-metylsulfinylbutylizotiokyanát
Kaleráb	2-fenyletylizotiokyanát
Potočnica	2-fenyletylizotiokyanát
Žerucha	
obyčajná	Benzylizotiokyanát
Red'kev	4-metyltio-3-butenylizotiokyanát

Krátce vařit !!!

Indukce apoptózy - zánik rakovinných buněk !!!

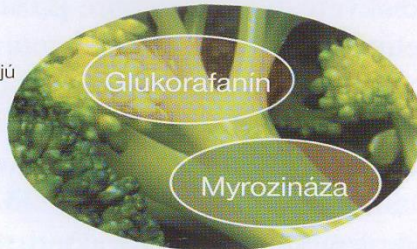
# Protirakovinné účinky brokolice – glukozinoláty (glukorafanin+myrozínáza) = sulforafan

## TVORBA SULFORAFÁNU PRI ŽUVANÍ BROKOLICE

Nepoškodená bunka brokolice

1

Glukozinoláty ako je glukorafanin sa nachádzajú v kompartmentoch rastlinnej bunky oddelene od myrozínázy.



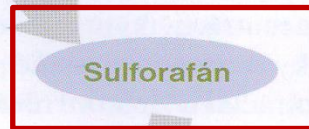
2

Rozdrvenie bunky spustí zmiešanie bunkových kompartmentov. Glukorafanin sa dostáva do kontaktu s myrozínázou a mení sa na sulforafán.



3

Sulforafán, ktorý sa uvoľnil po pôsobení myrozínázy v brokolici, alebo ktorý je prítomný v čreve sa vstrebáva do krvi.



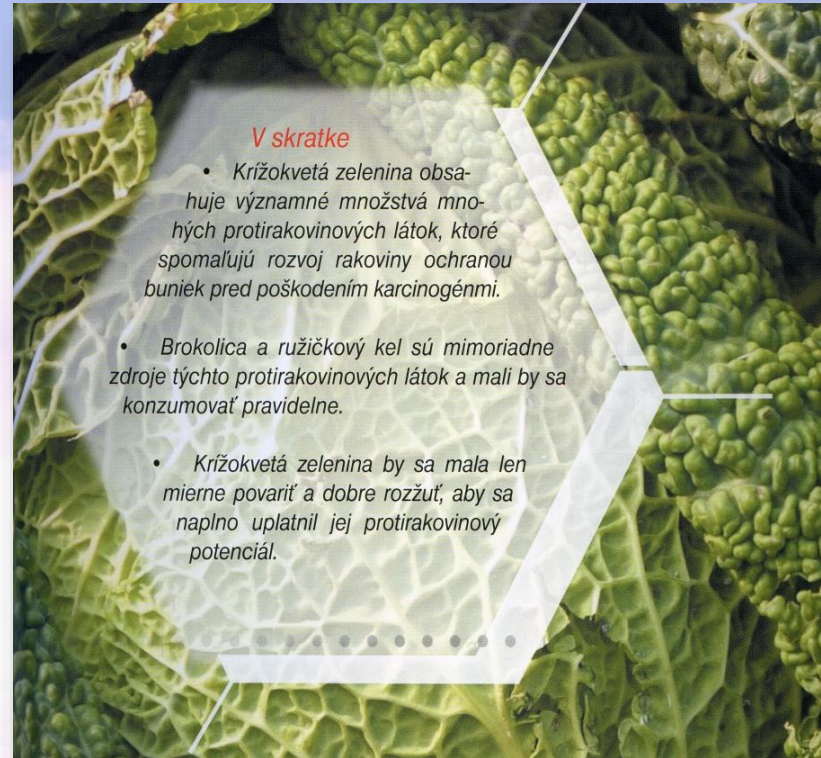
ABSORBCIA DO KRVI

Obrázok 22

**Vliv na rakovinu prsu, plic, žaludku, střeva a prostaty....**

### V skratke

- Krížokvetá zelenina obsahuje významné množstvá mnohých protirakovinových látok, ktoré spomaľujú rozvoj rakoviny ochranou buniek pred poškodením karcinogénmi.
- Brokolica a ružičkový kel sú mimoriadne zdroje týchto protirakovinových látok a mali by sa konzumovať pravidelne.
- Krížokvetá zelenina by sa mala len mierne povariť a dobre rozžuť, aby sa naplno uplatnil jej protirakovinový potenciál.



# Kurkuma

- „**indický šafrán**“ - barvivo, koření získávané z rostliny *Curcuma longa*
- látka *kurkumin*
- důležitou součástí potravy v Indii ( 1-2 g denně)
- výrazné protirakovinné účiny
- **(inhibice cyklooxygenázy 2 (COX-2) – enzymu podporující záněty**
  
- chrání před rakovinou tlustého střeva
- podobně **aspirin** – nesteroidní protizánětlivá sloučenina !



# 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?

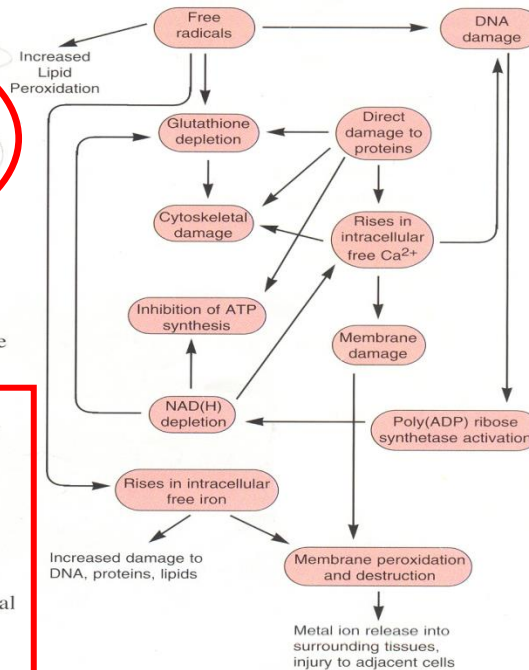
A free radical is any molecule that contains one or more unpaired electrons. Examples of free radicals include superoxide ( $O_2^{\cdot-}$ ) and hydroxyl ( $\cdot OH$ ). Free radicals are extremely reactive molecules, and can cause cell injury and death. Typical cell components damaged by free radicals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

## Vznik

- mitochondrie
- imunitní systém...
- fyzikální faktory...
- potrava



# Oxidativní stres – nadbytek volných kyslíkových radikálů (OFR)

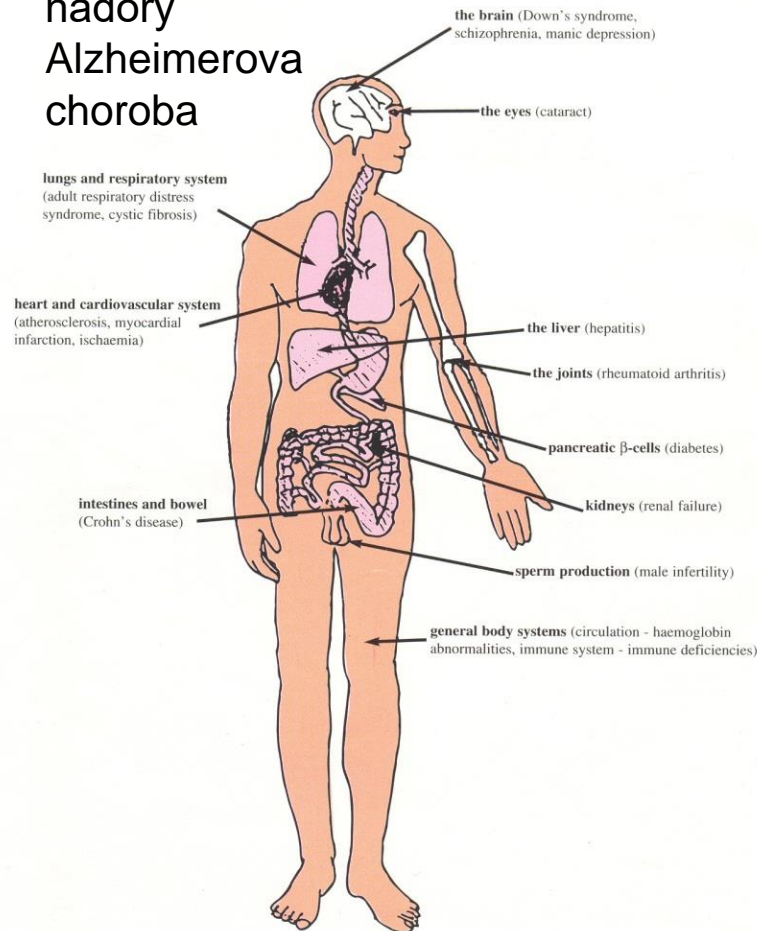
*Table 1. Major exogenous causes of oxidative stress involved in carcinogenesis*

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

- ateroskleróza
- nádory
- Alzheimerova choroba



## Nadbytek OFR:

- akutní oxidativní stres
- chronický oxidativní stres



Ochrana před působením volných kyslíkových radikálů (OFR)

# Antioxidant

## NUTRITIONAL ANTIOXIDANTS

25

TABLE 2. Primary and auxiliary cellular protection systems

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

## 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

# Antioxidanty

**Člověk s hmotností 70 kg vyprodukuje za rok více než 1,7 kg volných radikálů !!!**

**Vitamín C se podílí na antioxidační ochraně buněk jen z 15 %**



**Středně velké jablko vykazuje antioxidační aktivitu ekvivalentní 2250 mg vitamínu C !!!**

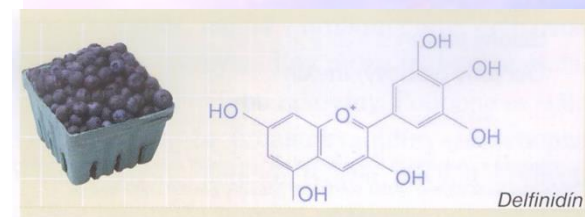
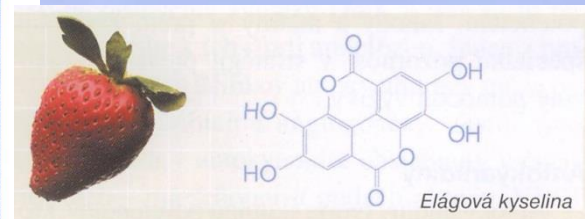
***Polyfenoly – nejúčinnější antioxidanty !***

---

# Antioxidační vlastnosti ovoce a zeleniny

## ANTIOXIDAČNÁ AKTIVITA VYBRANÉHO OVOCIA A ZELENINY

Ovocie	Antioxidačná aktivita na porciu *	Zelenina	Antioxidačná aktivita na porciu *
Divé čučoriedky	13 427	Červená fazuľa	13 727
Brusnice	8 983	Artičoky	7 904
Černice	7 701	Červené zemiaky	4 649
Maliny	6 058	Červená kapusta	2 359
Jahody	5 938	Špargľa	1 480
Jablko (Red delicious)	5 900	Cibuľa	1 281
Čerešne	4 873	Sladké zemiaky	1 195
Slivky	4 118	Red'kev	1 107
Avokádo	3 344	Špenát	1 056
Hruška	3 172	Baklažán	1 039
Pomaranč	2 540	Brokolica	982
Červené hrozno	2 016	Listový šalát	620
Grapefruit	1 904	Sladká červená paprika	576
Broskyňa	1 826	Mrazený hrach	480
Mango	1 653	Kukurica (v plechovke)	434
Marhuľa	1 408	Sladká zelená paprika	418
Mandarínka	1 361	Paradajka	415
Ananás	1 229	Zeler	344
Banán	1 037	Karfiol	324
Nektarínka	1 019	Karotka	171
Kiwi	698	Ľadový šalát	144
Melón kantalup	499	Uhorka	60
Sladký melón	410		
Červený (vodový) melón	216		



\* Vyjadrené v „jednotkách antioxidačnej sily“ pri použití analógu vitamínu E, ako referenčnej látky.

Čím vyššia hodnota, tým väčšia schopnosť potraviny pôsobiť antioxidačne.

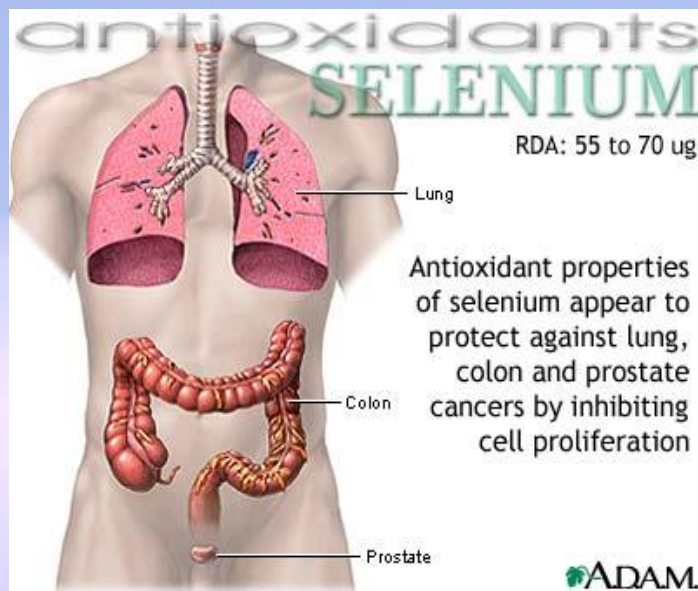
Zdroj: J. Agric. Food Chem. (2004), 52, 4026-4037.

TABLE 3. Detoxification enzyme reaction mechanisms and nutritive cofactors

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

# Antioxidační vlastnosti selenu

**Selen** – součást enzymu glutathion peroxidázy (GPx)



- vnitřnosti (ledviny), ořechy
- problémy u vegetariánů



# 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 CA & 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 Pediatr* 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 výzkumníci 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. Výzkumníci 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 epidemiologie 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 výzkumné 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

Pětileťý výzkum preventivního působení selenu na rakovinu

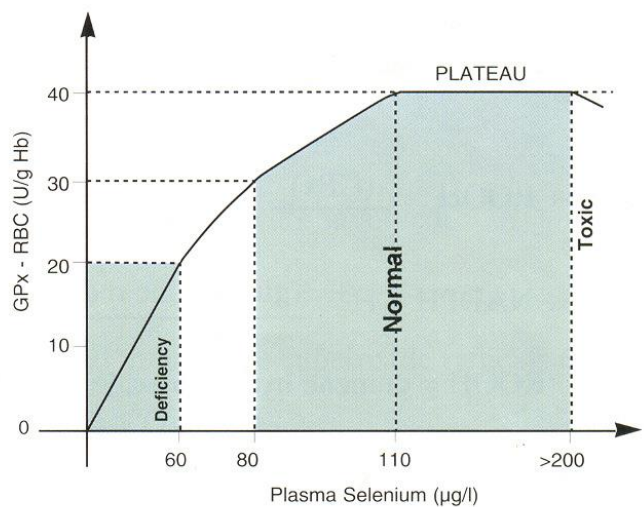


“Pokud by výsledky studie PRECISE potvrdily náš předchozí výzkum, pak by se jednalo o nejvýznamnější pokrok v boji proti rakovině v průběhu posledních 100 let,” říká profesor Larry C. Clark, vedoucí vědeckého týmu PRECISE.

1999 - 2004

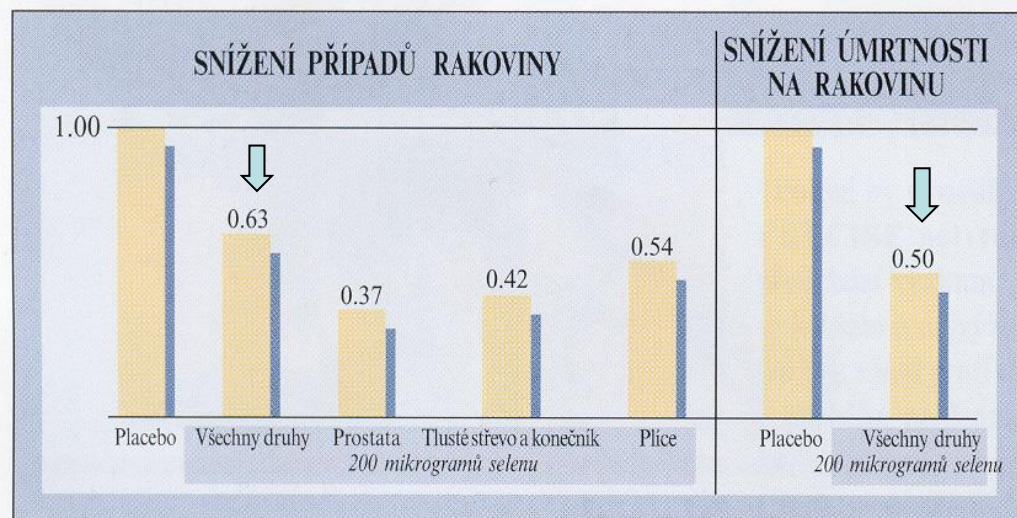
The data presented shows that the group with the **highest blood selenium levels** had a **31 per cent lower cancer risk**, and a 45 per cent lowered risk of dying from cancer, when compared to those in the group with the lowest levels (Cochrane Database Syst Rev 2011:CD005195)".

# Vztah mezi koncentrací selenu v plazmě a incidencí nádorů



Graph to show correlation between GPx and selenium levels

**Selen zvyšuje aktivitu enzymu GPx !**



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).

# Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)

**Author(s):** Klein, EA (Klein, Eric A.); Thompson, IM (Thompson, Ian M., Jr.); Tangen, CM (Tangen, Catherine M.); Crowley, JJ (Crowley, John J.); Lucia, MS (Lucia, M. Scott); Goodman, PJ (Goodman, Phyllis J.); Minasian, LM (Minasian, Lori M.); Ford, LG (Ford, Leslie G.); Parnes, HL (Parnes, Howard L.); Gaziano, JM (Gaziano, J. Michael); Karp, DD (Karp, Daniel D.); Lieber, MM (Lieber, Michael M.); Walther, PJ (Walther, Philip J.); Klotz, L (Klotz, Laurence)<sup>[2]</sup>; Parsons, JK (Parsons, J. Kellogg)<sup>[11]</sup>; Chin, JL (Chin, Joseph L.)<sup>[3]</sup>; Darke, AK (Darke, Amy K.); Lippman, SM (Lippman, Scott M.); Goodman, GE (Goodman, Gary E.)<sup>[4]</sup>; Meyskens, FL (Meyskens, Frank L., Jr.)<sup>[5]</sup>; Baker, LH (Baker, Laurence H.)<sup>[6]</sup>

**Source:** JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION Volume: 306 Issue: 14 Pages: 1549-1556 Published: OCT 12 2011

**Times Cited:** 161 (from Web of Science)



## Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/lesc20>

### Friend or Foe? The Current Epidemiologic Evidence on Selenium and Human Cancer Risk


MARCO VINCETI<sup>a, b</sup>, CATHERINE M. CRESPI<sup>c</sup>, CARLOTTA MALAGOLI<sup>a, b</sup>, CINZIA DEL GIOVANE<sup>b, d</sup> & VITTORIO KROGH<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Environmental, Genetic and Nutritional Epidemiology Research Center (CREAGEN), University of Modena and Reggio Emilia,

[Cancer Treat Res](#), 2014;159:145-66. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5\_9.

### Selenium and cancer: a story that should not be forgotten-insights from genomics.

Méplan C<sup>1</sup>, Hesketh J.

 Author information

#### Abstract

Selenium (Se) is an essential micronutrient that is incorporated into selenoproteins. Although epidemiological studies suggest that low Se intake is associated with increased risk of various cancers, the results of supplementation trials have been confusing. These conflicting results may be due to different baseline Se status and/or genetic factors. In addition, mechanistic links between Se intake, selenoproteins and carcinogenesis are not clear. In this article, we discuss the functional significance of single-nucleotide polymorphisms (SNP) in selenoprotein genes and the evidence as to whether or not they influence risk of colorectal, prostate, lung or breast cancers. Both in vitro and in vivo studies have shown that a small number of SNPs in genes encoding glutathione peroxidases 1 and 4, selenoprotein P, selenoprotein S and 15-kDa selenoprotein have functional consequences. Data from case-control studies suggest that a variant at codon 198 in glutathione peroxidase 1 influences the effect of Se status on prostate cancer and risk, and it has also been associated with breast cancer and lung cancer risk, whereas variants in glutathione peroxidase 4, selenoprotein P and selenoprotein S may influence the risk of colorectal cancer. In addition, the results of gene microarray (transcriptomic) studies have identified novel selenoprotein biomarkers of Se status and novel downstream Se-targeted pathways. The work highlights the need to take baseline Se status and genetic factors into account in the design of future intervention trials.

# Zelený čaj - katechiny

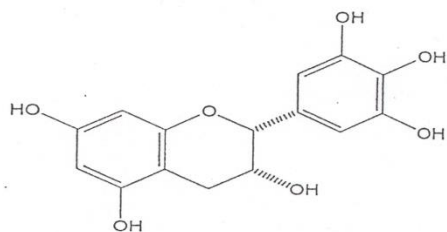
- Při zpracování zeleného čaje se používají čerstvě sklizené listy - asi **třetinu jejich hmotnosti tvoří polyfenoly**, dále jsou to **fluoridy, polysacharidy, vitaminy E a C, tein, hořčík, vápník, železo, fosfor, sodík a chlor**. Hlavní polyfenoly zeleného čaje ovlivňují jeho barvu a chuť.

## Nádory

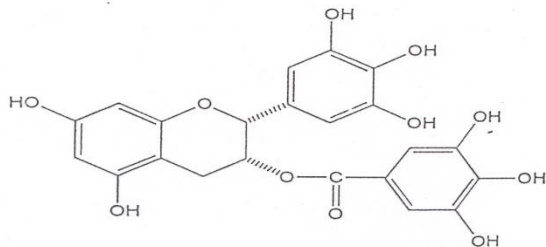
V současné době se hromadí důkazy o tom, že zelený čaj působí proti vzniku a růstu zhoubných nádorů. Jedná se zejména o **rakovinu kůže, plic, žaludku, jícnu, dvanácterníku, slinivky, jater, močového měchýře, prsu a tlustého střeva**

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](#)).

# Antimutgenní účinky zeleného čaje – polyfenoly !




Epigallocatechin (EGC)



Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)

Fig. 1. Structures of *N*-hydroxy-IQ, EGC and EGCG.

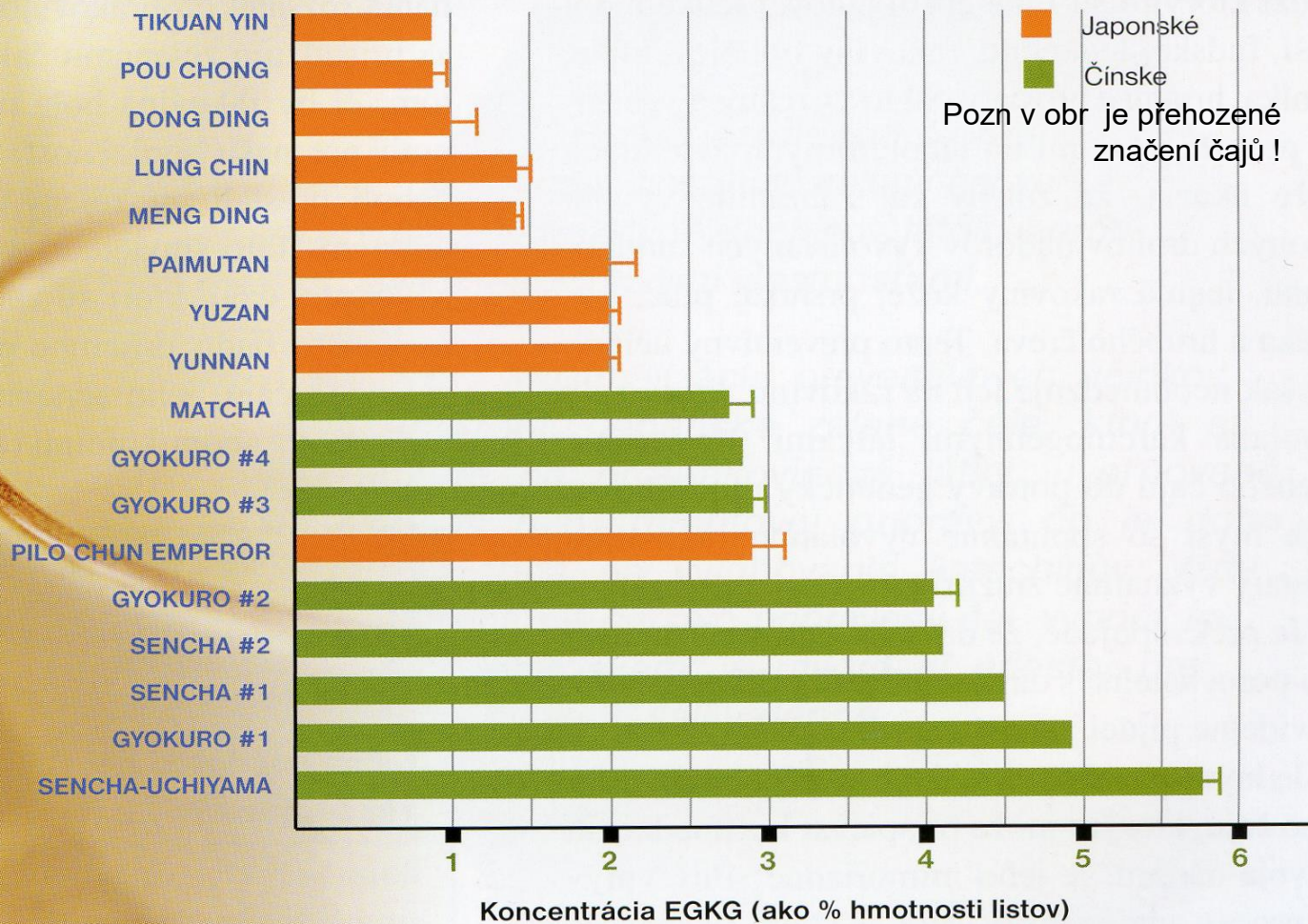


EFEKT RÔZNEHO OBSAHU POLYFENOLOV ZELENÉHO ČAJU	
	mg polyfenolov na šálku
Číňan, ktorý pije čaj Ti Kuon Yin pripravovaný 2 minúty	9
Japonec, ktorý pije gyokuro pripravovaný 10 minút	540

← Obrázok 29

## OBSAH EGKG V RÔZNYCH ZELENÝCH ČAJOCH

### ZELENÉ ČAJE





Integr Cancer Ther. 2005 Jun;4(2):144-55.

**The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis.**

Seely D<sup>1</sup>, Mills EJ, Wu P, Verma S, Guyatt GH.

Lung Cancer. 2009 Sep;65(3):274-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.12.002. Epub 2009 Jan 6.

**Green tea, black tea consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis.**

Int J Clin Exp Med. 2015 Aug 15;8(8):14345-51. eCollection 2015.

**Association of tea consumption and the risk of thyroid cancer: a meta-analysis.**

Ma S<sup>1</sup>, Wang C<sup>2</sup>, Bai J<sup>1</sup>, Wang X<sup>1</sup>, Li C<sup>3</sup>.

Nutrition. 2015 Jul 2. pii: S0899-9007(15)00237-3. doi: 10.1016/j.nut.2015.05.021. [Epub ahead of print]

**Green tea and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies in Asian populations.**

Huang YQ<sup>1</sup>, Lu X<sup>2</sup>, Min H<sup>1</sup>, Wu QQ<sup>1</sup>, Shi XT<sup>1</sup>, Bian KQ<sup>1</sup>, Zou XP<sup>3</sup>.

---

# Rajčata - lykopen



**Prevence rakoviny prostaty !**

**Lykopen – karotenoid -  
antioxidant rozpustný v tucích !!!  
Zvyšuje se tepelnou úpravou**

**Ve zralých rajčatech se průměrně  
vyskytuje 30–75 mg/ kg lykopenu**

## HLAVNÉ POTRAVINOVÉ ZDROJE LYKOPÉNU

Potravina	Obsah lykopénu (mg/100g)
Paradajková pasta	29,3
Omáčka na špagety	17,5
Kečup	17,0
Paradajková šťava	15,9
Zahustená paradajková polievka	10,9
Zavárané paradajky	9,7
Paradajkový džús	9,3
Guava (ovocie)	5,4
Červený melón	4,8
Surová paradajka	3,0
Papaya	2,0
Ružový grapefruit	1,5

Zdroj: USDA databáza pre obsah karotenoidov  
vo vybraných potravinách, 1998

Tabuľka 16

Doporučená denní dávka se pohybuje pro různé účely mezi 10 a 300 miligramy  
Optimální denní dávku lykopenu získáme až konzumací **12 kusů dobře zralých rajčat !**

# Víno - flavonoidy



- 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 lipoproteínu, 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 krevtvorných buněk.** Pozitivní účinek byl také prokázán u prevence před poškozením jater při léčbě chemoterapií.

# Příznivé účinky červeného vína

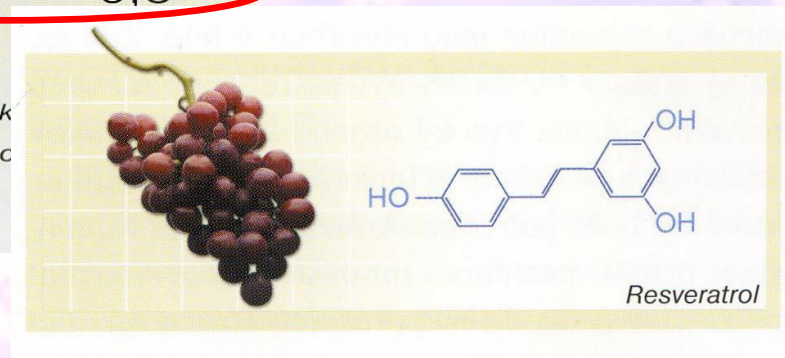
## HLAVNÉ FYTOCHEMICKÉ LÁTKY VO VÍNE

Fytochemické látky	Priemerná koncentrácia (mg/L)*	
	Červené víno	Biele víno
Antokyanidíny	281	0
Proantokyanidíny	171	7,1
Flavonoly	98	0
Fenolové kyseliny	375	210
Resveratrol	3	0,3
Celkovo	1 200	

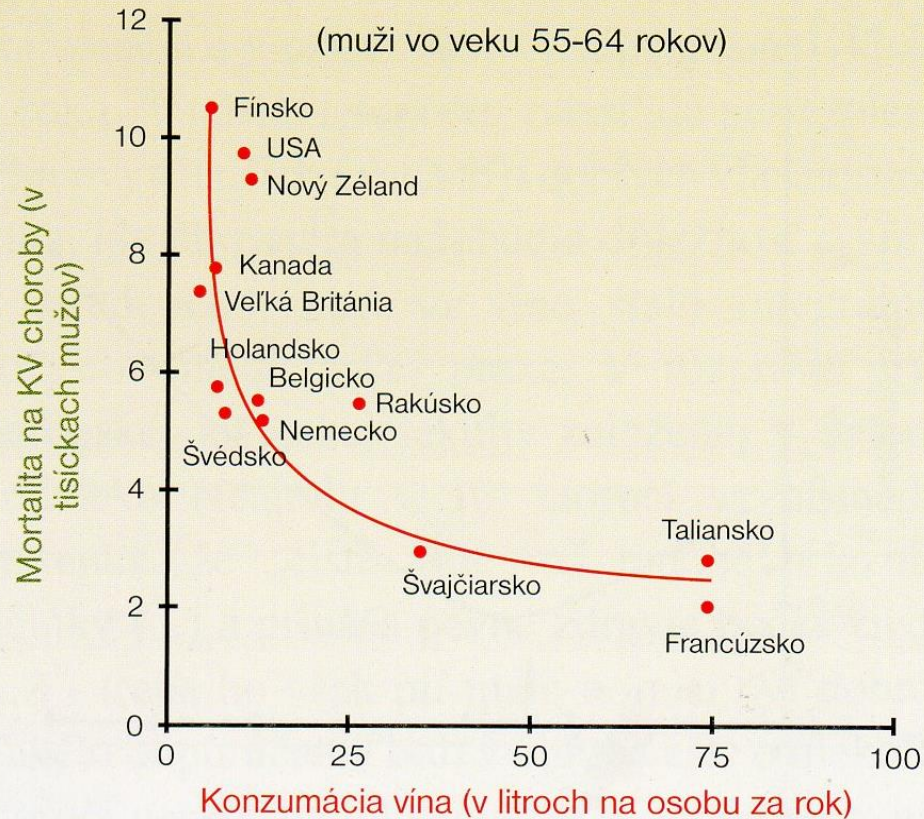
\* Pretože je extrémna variabilita zloženia fytochemických látok sa vo víne, uvedené koncentrácie predstavujú priemery zo tupných zdrojov.

Zdroj: Annu. Rev. Nutr. (2000) 20: 561-593

**„Francouzský paradox“ =  
dvakrát menší počet infartů a koronárních příhod  
(zvýšení HDL cholesterolu, pokles tvorby krevních sraženin)**



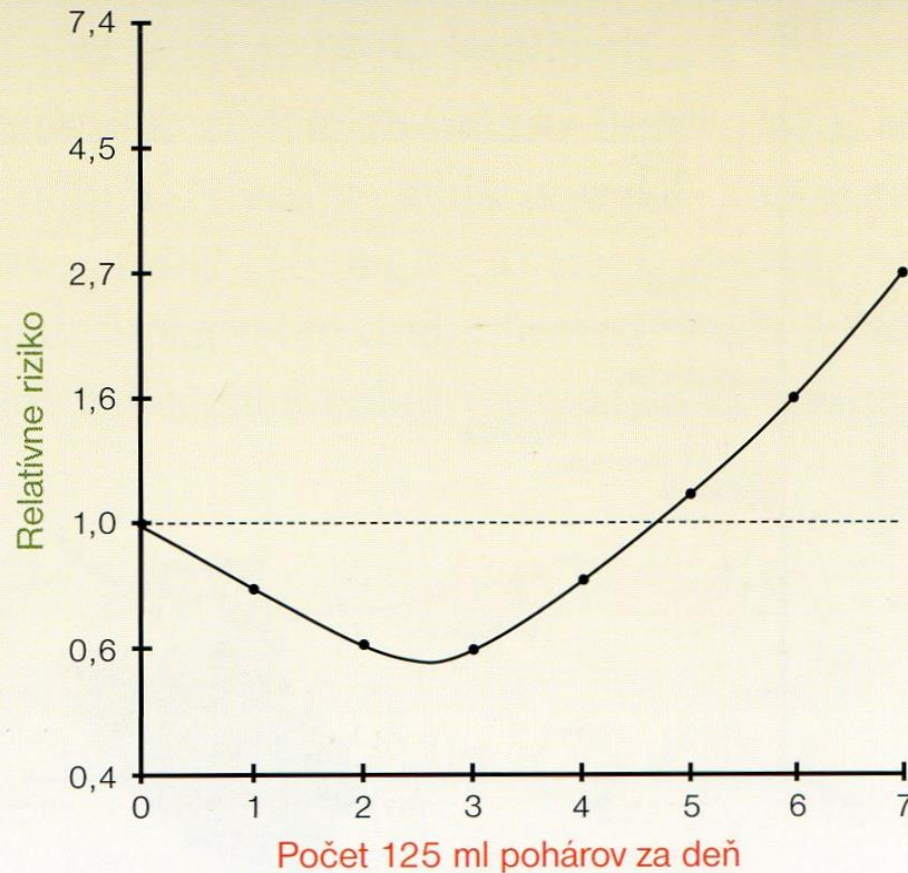
# VZŤAH MEDZI MORTALITOU NA KARDIOVASKULÁRNE CHOROBY A KONZUMÁCIOU VÍNA



Zdroj: Lancet 1979; 1:1017-1020

Obrázok 32

# VPLYV KONZUMÁCIE ALKOHOLU NA RIZIKO ROZVOJA POTENCIÁLNE SMRTEĽNÝCH CHORÔB



Obrázok 31

# Antimutagenní účinky piva

- **Střídmé 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.**



## Alkohol a káva mohou podle nových poznatků prodloužit život



## Káva – polyfenoly – antioxidanty !

Bylo zjištěno, že konzumace 2 šálků kávy za den snižuje šanci na předčasný úmrtí o cca 10%. Neméně důležité je také zjištění, že dožít se 90 let, není vždy zárukou úžasné kvality života. Studie přišla i se zajímavým zjištěním ohledně stravování. Lidem, kteří měli v 70 letech mírnou nadváhu, se v 90 letech dařilo lépe. Tudiž pokud jste tipovali skupiny s plánovaným jídelníčkem či pravidelně sportující nebo abstinenty, pak jste vedle. Vyššího věku se většinou dožili lidé ze skupin, kde se pilo víno, pivo a káva. Bezpochyby v rozumné míře.

### Jak dopadla studie?

- Možná namítnete, že delší život ovlivňují i další faktory, což je samozřejmě pravda. Účastníci studie byli rozdělení do čtyř skupin. Přičemž jedna skupina sice nepila žádný alkohol, ale stravovali se svým obvyklým způsobem a neměla moc fyzické aktivity.
- Druhá skupina byla na tom podobně, ale přidali pravidelný pohyb.
- Třetí skupina jedla zdravě, vyváženě, ale nepočítali si úzkostlivě kalorie, dopřáli si skleničku vína nebo pivo po dobrém obědě či večeři 3x týdně a dvě kávy za den.
- Čtvrtá skupina jedla velice zdravě a plánovaně, pravidelně sportovala a pili rovněž v rozumném množství kávu a nějaký ten alkohol, ale ve větším množství než třetí skupina. To znamená tři a více šálků kávy za den a skleničku alkoholu každý den. A výsledky?





## POTRAVINY, KTORÉ BOJUJÚ S RAKOVINOU - STRUČNÝ SPRIEVODCA

### *Denný príjem*

Ružičkový kel	1/2 šálky
Brokolica, kárfiól, kapusta	1/2 šálky
Cesnak	2 strúčky
Cibuľa, šalotka	1/2 šálky
Špenát, potočnica	1/2 šálky
Sója (edamame, suché pražené bôby)	1/2 šálky
Čerstvo zomleté ľanové semená	1 polievková lyžica
Paradajková pasta	1 polievková lyžica
Kurkuma	1 čajová lyžička
Čierne korenie	1/2 čajovej lyžičky
Čučoriedky, maliny černice	1/2 šálky
Sušené brusnice	1/2 šálky
Hrozno	1/2 šálky
Tmavá čokoláda (70 % kakaa)	40 gramov
Šťava z citrusového ovocia	1/2 šálky
Zelený čaj	3x 250 ml
Červené víno	1 pohár

# Prevence vzniku nádorů- doporučení

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. Tuhy

- Limitovat konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu.
- Tuhy 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 používejte 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.*

# Mutace a nádory - závěr



## *V skratke*

- *Hlavnú úlohu pri riziku vzniku rakoviny má individuálny životný štýl.*
- *Približne jedna tretina všetkých druhov rakoviny priamo závisí od výživy.*
- *Uprednostnenie rozmanitej a vyváženej stravy, bohatej na ovocie a zeleninu pri kontrole kalorického príjmu, tak aby sme nepriberali, je jednoduchý a účinný spôsob, ktorý významne znižuje naše riziko ohrozenia rakovinou.*



# Zdravý životní styl – a skutečně to platí ...aneb geny a prostředí?

## Nesmrtelní Rolling Stones slaví: 50 let plných drog a chlastu



**Mick Jagger** (68, zpěvák):

**Bral LSD, koks i ženy**

- V 60. a 70. letech bral LSD, heroin a kokain

**Ronnie Wood** (64, baskytarista):

**Pletl si cukr s kokainem** • Už ve čtrnácti byl závislý na alkoholu, nejraději měl rum a whisky • Později přidal do svého života i drogy, především kokain a heroin

**Charlie Watts** (70, bubeník):

**Vykouřil, co se dalo**

- Porazil rakovinu hrdla
- Je velmi silný kuřák
- V 70.– 80. letech byl závislý na alkoholu, krátce bral heroin

**Keith Richards** (68, kytarista, zpěvák):

**Vyšňupal i popel otce**

- Dlouhou dobu byl závislý na heroinu i na alkoholu
- Z drog vyzkoušel kokain, opium, marihuanu
- Říká se o něm, že podle všech přírodních zákonů měl být už dávno mrtvý. Sjížděl se totiž vším včetně prášků na menstruaci.

# New DNA research says Ozzy Osbourne is a “genetic mutant”

## Sequencing Ozzy Osbourne and others....

They found 300M novel variants, unremarkable. However, his OPRD gene encoding opioid receptor has a unique mutation, his ADH4 gene allows him efficiently metabolize alcohol, his ARRB2 allows uniquely potent metabolizing methamphetamine, and his AVP1 polymorphism has been linked to musical ability already before. Having “the warrior” mutation allows increased dopamine release, conferring advantage in stressful situations.

He is 6x and 1.3x more likely to be addicted to alcohol and cocaine, and 2.6x more likely to experience hallucinations after marihuana...

