

EDYTA KWIATKOWSKA¹, SA'EED BAWA²

GLUKOZYNOŁANY W PROFILAKTYCE CHOROÓB NOWOTWOROWYCH – MECHANIZMY DZIAŁANIA

THE ROLE OF GLUCOSINOLATES IN THE PREVENTION OF CANCER – MECHANISMS OF ACTIONS

¹) Zespół Szkół Gastronomicznych
00-680 Warszawa ul. Poznańska 6/8

²) Katedra Dietetyki
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
02-776 Warszawa, ul. Nowoursynowska 159c
e-mail: saeed_bawa@sggw.pl
Kierownik: prof. dr hab. J. Gromadzka-Ostrowska

Praca o charakterze przeglądowo-poglądowym mająca na celu przedstawienie roli i mechanizmów działania glikozynolanów w profilaktyce chorób nowotworowych. Glukozynolanom przypisuje się rolę wspomagającą syntezę enzymów odtruwających, odpowiedzialnych za szybkie wydalanie z organizmu substancji rakotwórczych. Po za tym stwierdzono, że aktywują białka i enzymy fazy drugiej detoksykacji. Związki te są bardzo ważne z punktu widzenia żywieniowego i dlatego cały czas prowadzone są badania nad ich pozytywnym wpływem w walce z nowotworami.

Słowa kluczowe: glukozynolany, izotiocyaniany, nowotwory

Key words: glucosinolates, isothiocyanates, cancer

WSTĘP

Nieracjonalne i niezbilansowane odżywianie prowadzące do niedoborów lub nadmiarów składników odżywczych oraz niewłaściwa jakość zdrowotna żywności są przyczyną występowania chorób na tle wadliwego żywienia, czyli chorób dietozależnych.

Nowotwory zajmują drugie miejsce w strukturze zgonów w Polsce, stanowiąc około 24% wszystkich zgonów. Większość z nich spowodowana jest przez nowotwory złośliwe zaliczane do tzw. nowotworów żywieniowo zależnych [16]. Złe, nieracjonalne żywienie, stres, zbyt kaloryczne i zbyt tłuste posiłki przyczyniają się do powstawania i nasilania chorób nowotworowych. Również zbyt niskie spożycie owoców i warzyw, które obfitują w drogocenne dla zdrowia witaminy i składniki mineralne nie mogą skutecznie bronić organizmu przed nowotworami. Liczne badania laboratoryjne wykazały, że zwiększenie udziału tłuszczów w diecie,

zwłaszcza nasyconych, powoduje zwiększenie zachorowalności zwierząt laboratoryjnych na nowotwory. Największa korelacja między spożyciem tłuszczów a występowaniem nowotworów złośliwych dotyczyła: raka sutka, raka jelita grubego, raka trzonu macicy i raka gruczołu krokowego, raka żołądka [16]. Można uznać, że nowotwory te są dietozależne.

Badania naukowe dowodzą, że obok cennych składników odżywczych istnieje szereg substancji uznanych za nieodżywcze, które mogą działać profilaktycznie oraz leczniczo w różnych chorobach, między innymi w nowotworach (Tabela I).

Tabela I. Wtórne metabolity roślin odgrywające potencjalną rolę w prewencji chorób nowotworowych [4, 5, 8].

Plant foods and non-nutritive constituents potentially related to cancer prevention [4, 5, 8].

Główne źródło	Rodzaj wtórnych metabolitów	Antykancerogenna aktywność
Rośliny krzyżowe	Indole, glukozynolany, izotiocyjaniany	Aktywują enzymy II Fazy detoksykacji, czyli wspomagają syntezę enzymów odtruwających, odpowiedzialnych za szybkie wydalanie substancji rakotwórczych, zatrzymują rozwój komórek nowotworowych, hamują cząsteczki adhezyjne, hamują przerzuty oraz zwiększają apoptozę
Rośliny cebulowe (czosnek, cebula) Rośliny krzyżowe (brokuły, kapusta)	Organiczne związki siarki: siarczek dialilu, trisiarczek allilometylu	Hamują proliferację komórek, stymulują różnicowanie się komórek rakowych, zmniejszają stężenie hormonów steroidowych, hamują aktywność dekarboksylazy ornitynowej. Wspomagają wydalanie substancji rakotwórczych, pobudzają układ odpornościowy, hamują działanie rakotwórczych substancji. Ajoene działa na komórki nowotworowe toksycznie, w żołądku hamują rozwój bakterii odpowiedzialnych za tworzenie nitrozoamin, zapobiegają przemianom azotanów w azotyny oraz powstawaniu nitrozoamin.

W ostatnim czasie dużą rolę prozdrowotną przypisuje się wtórnym metabolitom roślin, między innymi związkom azotowym, do których należą glukozynolany.

Metabolizm i właściwości prozdrowotne glukozynolanów

Glukozynolany są charakterystycznymi metabolitami roślin z rodziny krzyżowych. Glukozynolany są produktami metabolizmu czterech aminokwasów: metioniny (GLS alifatyczne), fenyloalaniny lub tyrozyny (GLS aryłowe) oraz tryptofanu (GLS indolowe) [2]. Glukozynolany są związkami o niewielkiej aktywności biologicznej, natomiast wysoką aktywnością charakteryzują się produkty ich enzymatycznej hydrolizy. Pod wpływem enzymu

mirozynazy, uruchamianej w trakcie uszkodzeń tkanek roślin, glukozynolany są hydrolizowane do wolnej glukozy i niestabilnego aglikonu (jonu tiohydroksymo-O-sulfonowego), degradowanego następnie do jonu siarczanowego oraz wielu biologicznie czynnych produktów, głównie izotiocyanianów, nitryli i tiocyanianów [6].

W ostatnich latach prowadzi się wiele badań nad hamującym wpływem kapusty i innych warzyw z rodziny krzyżowych na rozwój komórek nowotworowych. Glukozynolanom obficie występującym w warzywach krzyżowych przypisuje się rolę wspomagającą syntezę enzymów odtruwających, odpowiedzialnych za szybkie wydalanie z organizmu substancji rakotwórczych.

Szczególnie wysoką zawartość GLS posiadają warzywa krzyżowe, należące do rodziny *Cruciferae* [6]. Zaliczane są nich: kapusta (biała, czerwona, włoska, pekińska), brukselka, kalafior, rzodkiewka i rzodkiew, rzepa, brokuły, jarmuż, rzeżucha. Najwyższe ilości glukozynolanów znajdują się w rzeżusze (658 mg/100g), a najniższe w kapuście pekińskiej (19 mg/100 g) [11].

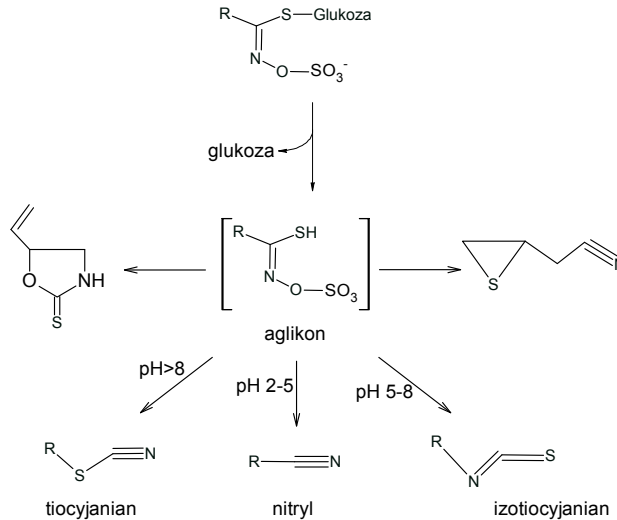
Tabela II. Ochronne funkcje indukowanych białek II fazy [17]
Protective functions of inducible phase 2 proteins [17]

Białka fazy II	Mechanizmy ochronne
S-transferazy glutationowe (α, μ, π)	Koniugacja z glutationem (GSH) Redukcja grupy alkiłowej, lipidów i hydronadtlenków z zasad DNA
Transferazy glukuronozylowe - UPD	Koniugacja z kwasem glikuronowym
NAD(P)H:Oksydoreduktaza chininonu (QR, NQO1)	Redukcja chinonów do hydrochinonów Przerywanie reakcji łańcuchowych Regeneracja koenzymu Q, witaminy E
Hydroksylazy epoksydowe	Hydroliza epoksydów
Dehydrogenaza dihydrodiolowa	Przekształca dihydrodiole do katecholi
Syntetaza glutamylcysteinowa	Synteza GSH
Pompa wypływu koniugatów GSH	Wypływ koniugatów GSH z komórek
Oksygenaza -1-hemowa	Synteza antyoksydantów (bilirubiny, CO)
Ferrytyna (podjednostki ciężkie i lekkie)	Wiązanie wolnych jonów żelaza
MnSOD	Neutralizacja anionorodnika ponadtlenkowego
Katalaza	Rozkład nadtlenu wodoru
Reduktaza aldehydowa aflatoksyny B ₁	Obniżenie poziomu reaktywnych metabolitów tlenowych
Dehydrogenaza leukotrienowa B ₄	Obniżenie poziomu leukotrienu B ₄ i łagodzenie stanów zapalnych

W wielu badaniach stwierdzono, że substancje zawarte w warzywach krzyżowych, między innymi glukozynolany, aktywują białka i enzymy fazy II detoksykacji [15] (Tabela II).

Badania wykazały, że antyrakowe działanie warzyw krzyżowych należy przypisać produktom hydrolizy glukozynolanów – izotiocyanianom i związkom indolowym [6]. Izotiocyaniany i związki indolowe poprzez indukcję układów enzymatycznych I i II fazy metabolizmu ksenobiotyków mogą wpływać na wydalanie, bądź neutralizowanie czynników rakotwórczych i mutagennych. W I fazie produkty hydrolizy GLS mogą aktywować lub inhi-

bować monoooksygenazy katalizujące wiele procesów oksydacyjno-redukcyjnych, natomiast w II fazie detoksykacji, w której ma miejsce tworzenie połączeń metabolitów ksenobiotyków z endogennymi związkami w celu ich wydalenia z organizmu, związki te mogą nasilać działanie transferaz [18].



Ryc. 1. Schemat hydrolizy glukozynolanów do izotiocyjanianów pod wpływem enzymu mirozynazy. Conversion of glucosinolates to isothiocyanates by plant myrosinase [13].

Van Poppel i wsp. [19], w opublikowanej meta-analizie kohorty wykazali, że zwiększone ilości spożywanego warzyw z rodziny krzyżowych zmniejszają ryzyko zachorowania na nowotwór: żołądka, okrężnicy, płuc i odbytu.

Są dowody na to, że warzywa z rodziny krzyżowych i ich pochodne zmniejszają apoptozę uszkodzonych krypt, ale nie ma takich dowodów wobec normalnych krypt. Badania *in vitro* wykazały, że ekspozycja ludzkich komórek nowotworowych na izotiocyjaniany blokuje mitozę i pobudza komórki odpowiedzialne za kontrolę przylegania komórek, apoptozę, namnażanie się komórek [15].

Pomimo wielu odmiennych opinii na temat szkodliwości izotiocyjanianów wydaje się, że nie mają one toksycznego działania na organizm przy normalnej konsumpcji [13] i [1]. Dopiero 100-krotne dawki wykazują toksyczny wpływ na geny. Natomiast glukozynolany z rzepaku mają niekorzystny wpływ na tarczycę u zwierząt. Żadnych takich efektów nie zaobserwowano u ludzi [9].

Wykazano, że wysokie spożycie warzyw z rodziny krzyżowych może chronić przed rakiem prostaty, jednak zebrane dowody nie są jeszcze przekonujące. Badano związek między spożyciem tych roślin a ryzykiem raka prostaty u 51,529 ludzi w Stanach Zjednoczonych w wieku 40-75 lat. Ogólnie, nie znaleziono żadnego istotnego związku między spożyciem roślin krzyżowych a ryzykiem raka prostaty. Prawdopodobnie rośliny krzyżowe działają ochronnie we wczesnym etapie powstawania raka prostaty u młodszych ludzi poniżej 60 roku życia [3].

W Chinach przeprowadzono badania wśród 233 kobiet chorych na raka płuc, w tym 187 hospitalizowanych. W badaniu wykazano antykancerogenne właściwości izotiocyjanianów, szczególnie u osób palących [8].

Niektóre izotiocyjaniany, skutecznie blokowały rozwój indukowanych chemicznie nowotworów w modelach zwierzęcych. Są one silnymi induktorami fazy II białek. Jest wiele badań prowadzonych na myszach, które świadczą, że stymulowanie procesów fazy II jest wysoce efektywną strategią dla zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworów [17].

Dane z tych badań wskazują, że znaczącą redukcję we względnym ryzyku zaobserwowano tylko w przypadku spożycia warzyw krzyżowych, a spożycie innych warzyw i owoców nie daje znaczących dowodów na duże korzyści w prewencji raka pęcherza.

Również podobną zależność wykazano w badaniach spożycia warzyw krzyżowych w prewencji raka prostaty [7, 10].

PODSUMOWANIE

Na podstawie danych literaturowych można stwierdzić, że glukozynolany, wszechobecne w warzywach krzyżowych mogą mieć zastosowanie w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych. Dla określenia dokładnych mechanizmów działania tych substancji konieczne są dalsze badania zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi.

Tabela III. Spożycie owoców i warzyw a występowanie raka pęcherza u mężczyzn, w Health Professionals Follow-up Study (1986-1996)*

Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male in Health Professionals Follow-up Study (1986-1996).

Owoce i warzywa Fruits and vegetables	Ryzyko względne** Relative risk	Istotność statystyczna – wartość P P-value
Warzywa i owoce	0,75	0,25
Owoce	1,12	0,68
Warzywa	0,72	0,09
Żółte warzywa	1,01	0,50
Zielone warzywa liściaste	0,99	0,81
Warzywa krzyżowe	0,49	0,008

* prospektywne badania kohortowe przeprowadzone wśród 47,909 mężczyzn (w 252 przypadkach stwierdzono występowanie raka pęcherza)
prospective cohort in 252 cases of bladder cancer in 47,909 men [12].

** Znaczącą redukcję we względnym ryzyku zaobserwowano tylko w przypadku warzyw krzyżowych.
The only significant reduction in relative risk was observed with cruciferous vegetables

E. Kwiatkowska, S. Bawa

GLUKOZYNOŁANY W PROFILAKTYCE CHOROÓB NOWOTWOROWYCH – MECHANIZMY DZIAŁANIA

Streszczenie

Żywność pochodzenia roślinnego oprócz odżywczych składników zawiera również wiele cennych składników nieodżywczych, które mogą działać profilaktycznie oraz leczniczo w różnych chorobach

cywilizacyjnych, między innymi w nowotworach. Rośliny produkują tysiące związków fenolowych jako drugorzędne metabolity, między innymi związki azotowe. Glukozynolanom przypisuje się rolę wspomagającą syntezę enzymów odtruwających, odpowiedzialnych za szybkie wydalanie z organizmu substancji rakotwórczych. Po za tym stwierdzono, że aktywują białka i enzymy fazy drugiej detoksykacji. Związki te są bardzo ważne z punktu widzenia żywieniowego i dlatego cały czas prowadzone są badania nad ich pozytywnym wpływem w walce z nowotworami.

E. Kwiatkowska, S. Bawa

THE ROLE OF GLUCOSINOLATES IN THE PREVENTION OF CANCER – MECHANISMS OF ACTIONS

Summary

Foods of plant origin, despite plenty of nutrients contain many non-nutrition compounds, which may prevent many diet-related non-communicable diseases, such as cancer. Plants produce thousands of phenolic compounds as secondary metabolites, such as nitrous compounds. Glucosinolates are responsible for the secretion of detoxifying enzymes that remove carcinogens for the organism. Furthermore, they activate proteins and II phase detoxifying enzymes. The compounds are very important that is why scientists are still investigating their beneficial note in cancer prevention and management.

PIŚMIENNICTWO

1. *Farnham M.W., Wilson P.E., Stephenson K.K., Fahey J.W.*: Genetic and environmental effects on glucosinolate content and chemoprotective potency of broccoli. *Plant Breeding*, 2004, 123(1), 60-65.
2. *Fenwick G.R., Heaney R.K., Mullin W.J.*: Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 1983, 18, 123-201.
3. *Giovannucci E., Rimm E., Yan Liu, Meir J., Stampfer, Walter C.*: A Prospective Study of Cruciferous Vegetables and Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2003, 12, 1403-1409.
4. *Greenwald P., Clifford C., Milner J.*: Diet and cancer prevention. *European Journal of Cancer*, 2001, 37, 948-965.
5. *Hasik J.*: Usprawnienia dietetyczne procesów metabolicznych. Co to są fitaminy? *Postępy Fitoterapii*, 2001, 2-3.
6. *Huang M.T., Ferraro T., Ho C-T.*: Cancer chemoprevention by phytochemical in fruits and vegetables. An overview. In Huang M.T., Osawa T., Ho C-T., Rosen R.T., eds. *Food Phytochemicals for Cancer Prevention I. Fruits and Vegetables*. Washington, DC, American Chemical Society, 1994, 2-16.
7. *Jain M.G., Hislop G.T., Howe G.R., Ghadirian P.*: Plant foods, antioxidants and prostate cancer risk: findings from case-control studies in Canada. *Nutrition and Cancer*, 1999, 34, 173-184.
8. *Kampman E., Arts I., Hollman P.*: Plant Foods versus Compounds in Carcinogenesis; Observational versus Experimental Human Studies. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2003, 73(2), 70-78.
9. *Kiutamo T.*: Eating Brassica vegetables is good for our Health. *VTT Biotechnology Finland*, 2002, 3, 492.
10. *Kolonel L.N., Hankin J.H., Whittemore A.S., Wu A.H., Gallagher R.P., Wilkens L.R., John E.M., Howe G.R., Dreon D.M., West D.W., Paffenberger R.S.*: Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2000, 9, 795-804.

11. *Mc Naughton S.A., Marks G.C.*: Development of food composition database for the estimation of dietary intake of glucosinolates, the biologically active constituents of cruciferous vegetables. *British Journal of Nutrition*, 2003, 90, 687-697.
12. *Michaud D.S., Spiegelman D., Clinton S.K., Rimm E.B., Willett W.C., Giovannucci E.L.*: Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in male prospective cohort., *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91, 61-68.
13. *Shapiro T.A., Fahey J.W., Wade K.L., Stephenson K.K., Talalay P.*: Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: metabolism and excretion in humans. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.*, 2001, 10(5), 501, 1091-1100.
14. *Sixue C., Andreasson E.*: Update on glucosinolate metabolism and transport. *Plant Physiol. Biochem.*, 2001, 39, 743-758.
15. *Smith T.J., Yang C.H.S.*: Food phytochemicals for cancer prevention I, fruits and vegetables, eds. M.T. Huang, T. Osawa, Ch.T. Ho, R.T. Rosen, American Chemical Society, Washington, DC 1994, 18.
16. *Szostak W.B., Cybulska B.*: *Metaboliczne choroby cywilizacyjne*. 1990, Warszawa
17. *Talay P., Fahey J.W.*: Phytochemicals from Cruciferous Plants Protect against Cancer by Modulating Carcinogen Metabolism. *J. Nutr.* 2001, 131, 3027-3033.
18. *Troszyńska A., Honke J., Kozłowska H.*: Naturalne substancje nieodżywcze (NSN) pochodzenia roślinnego jako składniki żywności funkcjonalnej. *Postępy Fitoterapii*, 2000, 2.
19. *Van Poppel G., Verhoeven D.T., Verhagen H., Goldbohm R.A.*: Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanism. Adv.Exp.Med.Biol.* 1999, 472, 159-168.