

# Megelőző Orvostudomány: biomonitorozás és kemoprevenció

Tompa Anna<sup>1</sup>, Szende Béla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>„Fodor József” Országos Közegészségügyi Központ Országos Kémiai Biztonsági Intézete,

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A kemoprevenció célja az, hogy valamely kóros állapot kialakulását megakadályozza, késleltesse, vagy a megindult kóros szabályozások menetét a normális irányba terelje, sőt esetenként visszafordítsa. Ahhoz, hogy ez a beavatkozás sikerüljön, meg kell keresni azokat a biomarkereket, amelyek az egészségi állapot romlását még reverzibilis (visszafordítható) fázisban jellemzik. Ilyenek lehetnek a géntoxikológiai paraméterek, pl. a mitózisgátlás vagy -késés, az apoptózis folyamatának gátlása, a kromoszómaaberrációk számának emelkedése, a DNS-repair enzimek kapacitásának csökkenése, vagy az immunológiai státuszt jellemző paraméterek változása (NK-sejtek aktivitásának csökkenése). A korai jelek segítségével a még egészséges egyén esetében is jósolható a bekövetkező negatív változás, vagy betegség, amit hatékony kemoprevenációs beavatkozás nélkül nem lehetne elkerülni. Ezért a kemoprevenció első és legfontosabb lépése a kockázat jellemzése. A kockázatjellemezés összetett fogalom, aminek részét képezi a kockázatanalízis, a kockázatbecslés és a kockázatkezelés. Ez utóbbi részeként jelenik meg a kemoprevenció. A kockázati tényezők feltárásában és az okozott biológiai hatások értékelésében egyaránt helyet kapnak a biomarkerek, amelyek kimutatására főleg a modern molekuláris biológiai módszerek alkalmasak. A kockázati tényezők távoltartása mellett igen fontos a szervezet védekezőrendszerének erősítése, a mérgező anyagok metabolizmusának elősegítése és az okozott kár, pl. a szabad oxigénradikálok által a makromolekulákon okozott denaturációs károsodások kivédése antioxidánsokkal. A kemopreventív ágensek ezért különböző hatáspontú vegyületek lehetnek. Többségük antioxidáns hatással is rendelkezik. Ide tartoznak a növényi eredetű anyagok, glikozidok, flavonoidok és a különböző vitaminok, karotinoidok és néhány mikroelem, pl. a szelén. A másik kemopreventív vegyületcsoport gátolja a sejtproliferációt, illetve fokozza a programozott sejthalált, az apoptózist. Külön csoportot képeznek azok a szerek, amelyek a terminális differenciálódásra ill. az erek növekedésének gátlására hatnak. Vannak kemopreventív szerek, amelyek a megbetegítő ágens metabolizmusát ill. detoxikálódását befolyásolják, vagy az immunrendszer funkcióit erősítik. Sok esetben a hatás a DNS-molekula metilációs viszonyainak megváltozásából adódik. *Magyar Onkológia, 46:147-153, 2002*

The aim of chemoprevention is to delay or prevent the development of pathological conditions, or to correct abnormal regulatory mechanisms and in some cases even reverse the process. For this intervention to succeed, biomarkers must be found that characterize impaired health status in a phase when impairment is still reversible. Genotoxicological parameters may function as biomarkers of this kind, such as inhibition or delay of mitosis, inhibition of apoptosis, increase in the number of chromosomal aberrations, decrease in the capacity of DNA repairing enzymes, or parameters characterizing immunological status (eg. decreased NK activity). With the help of early signs, impending negative changes or illness (which could not be prevented without effective chemoprevention) can be predicted in apparently healthy individuals. Thus, the first and most important step in chemoprevention is risk characterization. Risk characterization is a complex concept, which includes risk analysis, risk assessment and risk management. Chemoprevention is a part of the latter process. Biomarkers, which can be studied mainly by up-to-date molecular biological methods, are used in discovering risk factors and also in the assessment of caused biological effects. Besides avoiding risk factors, it is very important to strengthen the protective mechanisms, to promote the metabolism of toxic substances, and to repair damage (ward off denaturation of macromolecules caused by free oxygen radicals with antioxidants for example). Chemopreventive agents are therefore diverse in their targets. Most of them have antioxidant properties, such as plant-derived substances, like glycosides, flavonoids, various vitamins, carotinoids, and some trace elements such as selenium. Another group of chemopreventive agents inhibit cell proliferation, or induce programmed cell death (apoptosis). Another group influence terminal differentiation, or inhibit angiogenesis. Some chemopreventive agents affect the metabolism or detoxification of xenobiotics, or boost the functions of the immune system. In many cases these effects are mediated by the rate of methylation of DNA molecules. *Tompa A, Szende B. Preventive medicine: biomonitoring and chemoprevention. Hungarian Oncology 46:147-153, 2002*

Közlésre érkezett: 2002. május 2.

Elfogadva: 2002. június 9.

Levelezési cím: Dr. Tompa Anna, „Fodor József” Országos Közegészségügyi Központ Országos Kémiai Biztonsági Intézete, Budapest, IX. Nagyvárad T. 2. 1450 Pf. 36. e-mail: tompa.okbi@antsz.hu

## Bevezetés

A kemoprevenció gondolata nem új, hiszen amikor a trombózishajlamot antikoagulánsok szedésével csökkentjük, vagy a magas koleszterinszintet kezeljük, egészséges egyének olyan életfolyamataiba avatkozunk be, amelyek magukra hagyva betegség kifejlődéséhez vezethetnek. A daganatos betegségek megelőzésében ajánlott kemoprevenció már korántsem ilyen egyértelműen elfogadható és ellenőrizhető beavatkozás. Ennek oka elsősorban az, hogy a rákos daganat kialakulásának pontos mechanizmusa még mindig nem teljesen tisztázott. Ezért a célzott beavatkozás lehetősége is korlátozott.

Ismereteink szerint a daganatok elsődleges megelőzése a kockázati tényezők elkerülésére korlátozódik (dohányzás, alkohol, gyógyszerek, drogok, diéta stb.). Tehát a kockázatok elkerülésén van a hangsúly. De mit tehetünk akkor, ha a magas kockázat már jelen van és szeretnénk megakadályozni a daganat kialakulását? Ilyen esetben az aktív prevenció módszerei kerülnek előtérbe. A bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine) egyik fontos ága a bizonyítékokon alapuló megelőzés (evidence based prevention). Ennek alapja az, hogy egyre több karcinogenezissel kapcsolatos mechanizmust ismerünk meg. A molekuláris alapok feltárása teszi lehetővé a molekulák átalakítására irányuló megelőzést (molecular based and targeted prevention).

A kemoprevenció célja, hogy valamely kóros állapot kialakulását megakadályozza, késleltesse, vagy a megindult kóros szabályozások menetét a normális irányba terelje, sőt esetenként visszafordítsa. Ahhoz, hogy ez a beavatkozás sikerüljön, meg kell keresni azokat a biomarkereket, amelyek az egészségi állapot romlását még reverzibilis (visszafordítható) fázisban jellemzik. Ilyenek lehetnek a géntoxikológiai paraméterek, pl. a mitózisgátlás, vagy -késés, az apoptózis folyamatának gátlása vagy fokozása, a kromoszómaaberrációk számának emelkedése, a DNS-repair enzimek kapacitásának csökkenése, vagy az immunológiai státuszt jellemző paraméterek változása (pl. az NK-sejtek aktivitásának csökkenése). A korai jelek segítségével a még egészséges egyén esetében is jósolható a bekövetkező negatív változás, vagy betegség, amit hatékony kemoprevenációs beavatkozás nélkül nem lehetne elkerülni. Ezért a kemoprevenció első és legfontosabb lépése a kockázat jellemzése. A kockázatjellemezés összetett fogalom, aminek részét képezi a kockázatanalízis, a kockázatbecslés és a kockázatkezelés. Ez utóbbi részeként jelenik meg a kemoprevenció. A kockázati tényezők feltárásában és az okozott biológiai hatások értékelésében egyaránt helyet kapnak a biomarkerek, amelyek kimutatására főleg a modern molekuláris biológiai módszerek alkalmasak.

A kockázati tényezők távoltartása mellett igen fontos a szervezet védekezőrendszerének erősítése, a mérgező anyagok metabolizmusának elősegítése és az okozott kár, pl. a szabad oxigén-

gyökök által a makromolekulákon okozott denaturációs károsodások kivédése antioxidánsokkal. A kemopreventív ágensek különböző hatáspontú vegyületek lehetnek, többségük antioxidáns, gyökfogó képességgel rendelkezik. Ide tartoznak a növényi eredetű anyagok, glikozidok, flavonoidok és a különböző vitaminok, karotinoidok és néhány mikroelem, pl. a szelén. A másik kemopreventív vegyületcsoport gátolja a sejtproliferációt, illetve elősegíti a programozott sejthalált, az apoptózist.

## Az apoptózis folyamatának jelentősége a megelőzésben

A célmolekulákra, ezen belül a receptorokra irányított megelőzésnek, nevezetesen a karcinogenezis és az apoptózis összefüggéseinek feltárása terén máris jelentős előrelépés történt. Az apoptózis, az aktív programozott sejthalál folyamatának beindítása az egyik lehetőség, amely az iniciált sejtet a DNS-károsodás korai stádiumban kiküszöböli. Az apoptózisnak a promóciós szakaszban is jelentősége van, hiszen a tumorpromóterek jó része gátolja a sejtek programozott halálát, mint pl. a forbolészterek. Az apoptózist és a sejtosztódást befolyásoló gének mutációi megzavarhatják az apoptózis természetes folyamatát, ami fokozza a tumor keletkezésének esélyét mind az iniciációs, mind a promóciós fázisban (20).

A legismertebb pro-apoptotikus hatású génnek a p53 vad típusa és a bax gén. Ezzel szemben a mutáns p53 ill. a bcl<sub>2</sub> anti-apoptotikus hatással rendelkezik (4). Nem elhanyagolható azonban az a tény sem, hogy a sejtproliferációt és a sejthalált szabályozó c-myc gén Kr 8-14 transzlokációja a karcinogenezist elősegítő tényezőnek tekinthető (7). A genetikai szabályozás további fontos tényezője az, hogy a ras gén mutációja megelőzi a p53 gén mutációját (31). A genomnak, a fentiekben is megnyilvánuló instabilitását a cyclin D<sub>1</sub> aktivitásának emelkedése fokozza, míg gátlása ellentétes irányban hat (32). Az apoptózis folyamatában meghatározó szerep jut az ún. caspase cascade-nak. A caspase enzimek láncreakcióként aktiválódnak, amit a halálreceptorok aktiválódása indít el (30). Ezt a folyamatot a mitochondrium-membránok permeabilitásának fokozódása, így a cytochrom C kiáramlása is aktiválhatja. Érdekes megemlíteni, hogy a mitochondrium-membránt a bcl<sub>2</sub> gén stabilizálja, míg a bax gén a depolarizációt segíti elő (1. táblázat). A bcl-2 és a c-myc gén aktiválódása mind az apoptózis gátlását, mind a serkentését elősegítheti a pillanatnyi homeosztázistól függően (4).

Az 1. táblázatban foglaltuk össze az apoptózis-indukcióban és az aktiválódás megakadályozásában szerepet játszó géneket.

Minden olyan biológiai ágens vagy vegyület, amely az apoptózis folyamatát elősegíti vagy elindítja (indukálja), a karcinogenezis folyamatát hátráltatja. Ennek az ellenkezője is igaz. Minden olyan vegyület vagy biológiai ágens, ami az apoptózis folyamatát gátolja, a rák keletkezését segíti elő. Ezen folyamatok kapcsán jönnek létre azok a

molekuláris szintű átrendeződések, amelyek megteremtik a többlépcsős karcinogenezis folyamatának ellenőrzési pontjait. Ezen változások detektálása jelzi a folyamat irányát (biomarkerek) és megteremti a karcinogének felismerését és a folyamat közbülső és végpontját jelző biomarkerek alkalmazásának lehetőségét (intermediate and end-point validation biomarker). Az apoptózist pozitívan vagy negatívan befolyásoló tényezők egyensúlyának megbomlásából adódik a serkentés vagy gátlás. Ebben a folyamatban az egyéni adottságok, pillanatnyi környezeti és egészségi állapot, stressz, táplálkozási tényezők is módosító hatásként érvényesülhetnek. Ezért farmakológiai értelemben a folyamatok iránya pontosan nem definiálható (8, 12, 30).

A szervezetben belül egészséges egyéneknél a szabadgyökök képződése és eliminálása állandóan megújuló egyensúlyban levő folyamat, mint azt az 1. ábra is mutatja.

Az apoptózist befolyásoló hatások szempontjából külön figyelmet érdemelnek az endogén formaldehid-generátorok, mint pl. a metilezett aminosavak és a formaldehidkötő vegyületek (27). Ezek közé tartozik a szőlő és más színes gyümölcsök héjának egyik alkotó eleme, a resveratrol, amely dózisfüggően serkenti, vagy gátolja a tumor- és endotelsejtek apoptózisát. A resveratrol okozta apoptózis CD95-függő és a caspase aktiválódásával jár együtt. A resveratrol és a formaldehid-generátorok dózisfüggő hatása felhívja a figyelmet arra, hogy ugyanazon anyag túladagolása, vagy elégtelen mennyiségben történő alkalmazása nem kívánt eredménnyel járhat (28).

Az apoptózis folyamatát főleg exogén stresszfolyamatok indukálják, amelyek olyan szubletális károsodással járnak, amelyeket a sejt repair mechanizmusai nem tudnak kijavítani. Ilyen exogén stressz lehet a szabadgyökök fokozott termelése, vagy az antioxidáns kapacitás csökkenése, amit az oxido-redukciós folyamatok egyensúlyának felbomlása követ (3).

## Peroxidációs folyamatok hatása a szervezetre

Oxigén nélkül az élet nem képzelhető el. Ugyanakkor a fokozott oxigenizáció veszélyeket rejt magában, aminek negatív hatásait abban az esetben kell elszenvedni, ha a szabadgyökök mennyisége meghaladja azt a szintet, amit a szervezet közömbösíteni tud (9, 13, 14). Ennek a védő mechanizmusnak van határa és ez egyéneknél is különbözhet. Így az oxigén okozta károsodások kumulálódhatnak, amelyek betegséghez (dagantos, kardiovaszkuláris, idegrendszeri, immunológiai, stb.), vagy korai öregedéshez vezethetnek (2). A szabadgyökök romboló hatása a szervezet egészét képes megbetegíteni, de különösen jelentős a hatásuk az idegrendszeri betegségek, a szemlencse károsodása, a szív és az erek megbetegítése kapcsán (3). Éppen ezért folyamatosan védekezni kell ellene. A kemoprevenzió egyik működési területe éppen az, hogy a szervezet fokozott peroxidációs folyamatait fékezze, kívülről

bevitt antioxidánsokkal, amelyeket élelmiszerekkel, vagy élelmiszer-kiegészítőkkkel, vitaminkészítményekkel lehet elérni (15–17).

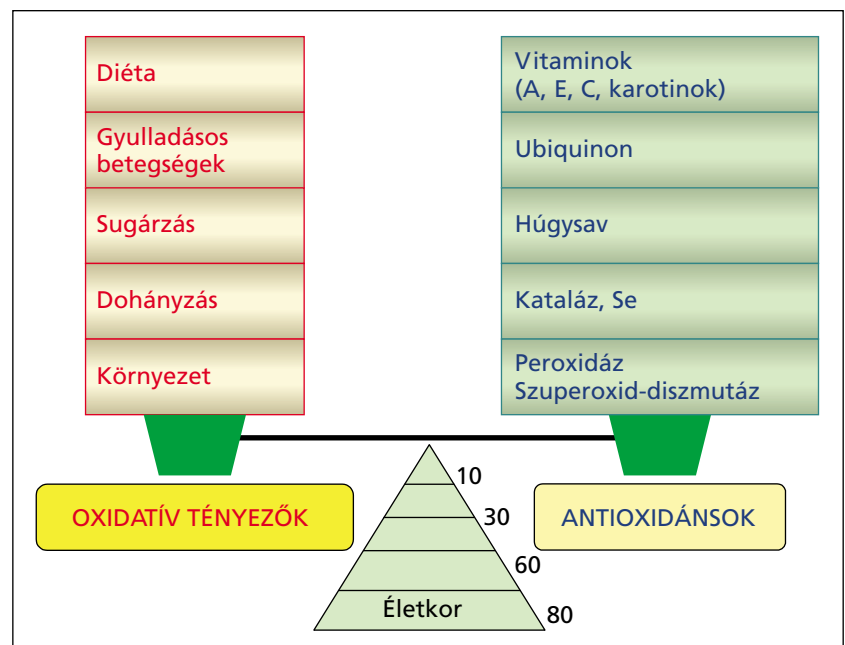
Munkacsoportunk a Széchenyi kutatásfejlesztési program keretében olyan protokollok kidolgozását vállalta, amelyek meghatározzák a beteg-

1. táblázat.  
Az apoptózist serkentő és gátló faktorok

Serkentő (+)	+ -	Gátló (-)
p53 <sup>+</sup>		p53 <sup>-</sup>
Bax		bcl-2
Bcl <sub>XS</sub>	bcl-2	bcl <sub>XL</sub>
Ced 3,4 (ICE)		Ced 9
GF	c-myc	max + GF
E1A		E1B
Calmodulin, IGF		v-abl termék
TGFβ1		v-Rel termék
Cathepsin		v-raf termék
Fas/APO1 – CD-95		
TNFR		

Jelmagyarázat:  
 p53 = a TP53 (tumorszuppresszor) gén terméke  
 bcl-2 = a 'B-cell lethal' (BCL) géncsalád fehérjetermékei  
 bax = a BCL-2 géncsaládhoz tartozó, a bcl-2 fehérjetermékekkel homológ fehérjék  
 ICE/Ced = interleukin-1β konvertáló, cisztein proteínáz enzim, a caspase géncsaládba tartozó gén terméke  
 GF = növekedési faktor  
 myc = myelocytomatosis onkogén  
 max = a myelocytomatosis onkogén hatását maximalizáló onkogén  
 E1A, E1B = adenovírus felszíni antigének  
 Calmodulin = kalcium ionofór  
 IGF = inzulin-szerű növekedési faktor  
 abl, Rel, raf = tirozinkináz aktivitású BCL-ABL onkogén termékek  
 v-abl = Abelson egér leukémia retrovírus (A-MLV) onkogén  
 v-Rel = reticuloendotheliosis retrovírus onkogén  
 v-raf = replication-defective egér C típusú retrovírus (3611-MSV) onkogén  
 FAS = macska (feline) adenosarcoma vírus onkogén  
 APO1 = apoptózis gén (a FAS/APO1 génrendszer másik tagja)  
 TNFR = tumor nekrozis faktor receptor

1. ábra. A szervezet oxidatív egyensúlyát biztosító tényezők



ségre való hajlamot különböző biomarkerek kimutatása alapján, majd tisztázzák a betegség tüneteivel való összefüggésüket. Ezt követően állapítják meg a fokozott kockázatot és ezen paraméterek értékelése alapján döntenek el, hogy szükséges-e kemoprevenció, vagy sem. A kemoprevenció hatékonyságát a megadott protokoll alapján elvégzett követéses vizsgálatok eredményei alapján igazolják, amivel megteremtik a kemoprevenció indikációinak kritériumait.

### Oxidatív stressz (2, 18, 24, 25)

Azt az állapotot, amikor a szervezetben belül keletkező szabadgyökök mennyisége meghaladja az elimináció, vagy közömbösítés sebességét és egyensúlyzavar alakul ki a pro-oxidánsok és az antioxidáns kapacitás között, oxidatív stressznek nevezük. Az 1. ábrán egy mérleg látható, amelynek két serpenyőjében a szabadgyökképződést elősegítő faktorok (zsíros diéta, gyulladással megbetegedések, környezeti ártalmak és a dohányzás) állnak, a másik oldalon ezeket a hatásokat kompenzáló antioxidáns vitaminok, enzimek, hormonok és anyagcsere-termékek találhatók. Ezek egyensúlya részben a bevitel mennyiségétől és minőségétől, másrészt genetikai tényezőktől és az életkortól függ. Fiatalkorban az egyensúly könnyebben elérhető, mint idős szervezet esetén (2).

### A DNS-molekula oxidatív károsodása

Modellszámítások szerint a DNS-molekulát naponta 10 ezer oxidatív találat érheti. A DNS-repair ezeket a károsodásokat könnyedén kivédi (18). Ha viszont valamilyen külső ágens miatt ez a hatás többszörösére emelkedik, akkor a repair nem tud lépést tartani a meghibásodott molekula kijavításával és mutációk keletkezhetnek. Ebben a stádiumban az antioxidáns vitaminok képesek fékezni, vagy megakadályozni a léziók kialakulását, aminek eredményeként a preblasztomatózi-

sok nem alakulnak át daganattá. Ilyen folyamatokat írtak le szájnyálkahártyán, vagy egyéb pre-malignus fej-nyaki tumorok esetén, ahol a karotinoidok és egyéb kemopreventív ágens megakadályozták azt, hogy a leukoplakia laphámrákká alakuljon (21).

Vannak más mechanizmusok is amelyek a daganatképződés ellen hatnak. Ilyenek a sejtek közötti kommunikáció elősegítése, a sejtburjánzás gátlása, vagy az immunrendszer állapotának javítása. Ezeket összefoglaló néven epigenetikai antikarcinogéneknek, vagy antipromótereknek nevezzük. A promóció és antipromóció jelensége érinti a sejtek oxidoredukciós folyamatait és a metilációs állapotát. Ez utóbbi különösen a mutációs folyamatok fixálásában játszik szerepet (23).

### A peroxidáció mechanizmusa (25)

A szervezetben belül az idegen anyagok bevitelénél kapcsán ún. oxidatív stressz keletkezik, aminek a lényege, hogy a metabolikus átalakítás (detoxikáció) során reaktív oxigénmolekulák (szabadgyökök) szabadulnak fel, amelyek igen nagy affinitással kötődnek a szervezet makromolekuláihoz (DNS, RNS, fehérje és fosfolipid molekulákhoz), aminek eredményeként ezek szerkezete károsodik, denaturálódik és funkcióra képtelenné válik. A 2. táblázatban tüntettük fel az oxigén szabadgyökös és kötött formáit.

A szabadgyökök folyamatosan képződnek a szervezetben a különböző anyagcsere-folyamatok révén. Ezek közömbösítésével a szervezet képes megbirkózni. Viszont a kívülről bevitt mérgezőanyagok okozta jelentős mennyiségű szabadgyökképződés tartósan károsíthatja a makromolekulákat, ami daganatok kialakulását, illetve a lipidanyagcsere gátlása révén érlemeszesedést okozhat. A 3. táblázatban azokat a tényezőket láthatjuk, amelyek belső, vagy külső okra visszavezethetően a szabadgyökök képződéséhez vezetnek.

A szabadgyökök nem feltétlenül károsak a szervezetre, hiszen ezek segítségével tudják a makrofágok a bekebelezett baktériumokat elpusztítani.

### Védekezési mechanizmusok a szabadgyökök ellen (10)

A védekezés módja különböző lehet, de főleg enzimatikus úton szabadul meg a szervezet az oxigén eredetű szabadgyököktől, pl. a glutation-peroxidáz, szuperoxid-diszmutáz, vagy a katalázok révén. Ezeket gyűjtőnéven antioxidáz enzimeknek hívjuk. Az enzimek mikroelemek jelenlétéhez kötötten működnek. Nevezetesen a glutation-peroxidáz aktivitása szelén jelenlétéhez kötött. Ezek a mikroelemek többnyire a táplálékból származnak, ezért a táplálkozás minősége nagyban befolyásolja a szervezet antioxidáns kapacitását.

A másik védekezési lehetőség azon kismolekulájú anyagokkal történhet, amelyek önmagukban képesek megkötni a szabadgyököket és ezzel a szervezetet tehermentesítik. Ilyenek lehetnek a

2. táblázat.  
Az oxigén előfordulási formái az élő szervezetben

Szabadgyökök	Kötött oxigén formák
Szabad hidroxilcsoport OH <sup>·</sup>	Hidrogénperoxid H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Szuperoxidgyök O <sub>2</sub> <sup>·-</sup>	Oxigénmolekula O <sub>2</sub>
Nitrogén-oxidgyök NO <sup>·</sup>	Hipoklórsav HOCl
Lipidperoxidgyök LOO <sup>·</sup>	Ózon O <sub>3</sub>

3. táblázat. A szabadgyökök forrása

Belső források	Külső források
Mitochondriumok, fagociták	Cigarettafüst
Xanthinoxidáz, vasanyagcsere	Környezeti szennyező anyagok
Arachidonmechanizmus, peroxisoma	Sugárzás
Fokozott igénybevétel	UV-sugárzás
Gyulladásos folyamatok	Vegyszerek, fémek
Ischaemia	Ózon

glutation, az ubiquinol és a húgysav amelyek normális anyagcseretermékek. Az ubiquinol az egyetlen zsírban oldódó és az állati sejtek által termelt antioxidáns molekula. A többi kismolekulájú antioxidáns többnyire a táplálékkal kerül be a szervezetbe, mint pl. a vitaminok (E, C, karotinok), a fenol és fenolsavszármazékok.

A legismertebb antioxidánsokat, vitaminokat, flavonoidokat és enzimeket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

### Vitamineredetű antioxidánsok

A vitamin eredetű antioxidánsok három csoportját különböztetjük meg. Az első csoportba tartozik az E-vitamin és a hozzá hasonló biológiai aktivitással rendelkező tocopherol és tocotrienol származékok, amelyek zsírolékonyak. A másik vegyület a C-vitamin, ami a szervezetben belül az egyik legfontosabb antioxidáns (11). A karotinok szintén zsírolékonyak és egy nagy csoportját képezik az A elővitaminnak. Itt megkülönböztünk alfa-, béta-karotint, likopint, luteint és béta-cryptoxanthint. Az 5. táblázat tartalmazza ezeket az anyagokat és azokat az ételeket, amelyekben előfordulnak.

A vitaminok egymás hatását is erősíthetik. Ilyen mechanizmus létezik az E- és a C-vitamin között. Ugyanakkor létezik a szervezetben belül egy olyan mechanizmus, ami az esszenciális vegyületek újrahasznosítását teszi lehetővé. Ilyen az ubiquinol, ami képes az elhasznált E-vitamint regenerálni. Ugyancsak szinergizmus mutatható ki az E-vitamin és a szelén között (15, 16, 19). Az élelmiszerekben természetes és mesterséges mérgező anyagok is előfordulnak. Az élelmiszer-higiénés előírások azt a célt szolgálják, hogy lehetőleg minél kevesebb káros anyag jusson be ételmiszerrel a szervezetünkbe.

### A kemopreventív ágensek hatásmechanizmusa

A kemopreventív ágensek közös jellemzője, hogy a természetes táplálékokban megtalálható biológiai aktivitással rendelkező anyagok. Optimális esetben a normális vegyes táplálkozás ezeket az anyagokat tartalmazza. Csupán azért érdemelnek újabban különös figyelmet, mert a kemizáció miatt a mezőgazdasági termékek összetétele megváltozott. Ez a változás sajnos a biológiailag hasznos anyagok, összetevők rovására történt. A növényvédelem és a környezetszennyezés miatt a nehézfémterhelés emelkedett, ami az életfontosságú mikroelem-háztartást borította fel. Ezek a toxikus nehézfémek kicserélődtek a biológiailag hasznos vas-, mangán-, magnézium- ill. a szelénionokkal. A magasabb termés hozamok elérése miatt a növények fehérje- és vitamintartalma csökkent (22). A húsleállítást mértékének fokozása csökkentette az esszenciális zsírsavak előfordulásának mennyiségét, stb. Ezeket a hiányzó elemeket élelmiszerkiegészítők segítségével lehet pótolni. A kemopreventív szerek számos mechanizmust segítenek, amelyek képesek a sejtek

káros szabályozását és a rosszindulatú daganat kialakulását megakadályozni. Ezekből az alábbi mechanizmusokat érdemes kiemelni:

### A szignálpályák megváltoztatása

A növekedési hormonok, receptorgátló anyagok, tirozinázgátló peptidok, epidermális növekedési faktorok (6), onkogéngátlók, aromatazógátlók többnyire rövid szénláncú peptidmolekulák, amelyek szójában, babfélékben, csirázó növényekben és számos gyógynövényben megtalálhatók.

### Gyulladáscsökkentők

Itt elsősorban a nem szteroid gyulladáscsökkentők, pl. az aszpirin (NSAID) jön szóba, mint hatékony kemopreventív szer, amelyek gátolják a ciklooxygenázokat (COX<sub>1</sub>, COX<sub>2</sub>), az indukálható nitrogén-oxid-szintetáz (iNOS) és a lipoxidázokat (LOX).

4. táblázat.  
A legismertebb  
antioxidánsok

Enzimek	Aminosavak
Szuperoxid-diszmutáz (SOD)	L-arginin
Kataláz	L-cisztein
Glutation-peroxidáz (GP)	L-metionin
Glutation-reduktáz (GSH)	L-glutation
Glutation-transzferáz (GT)	- L-cisztein
Metionin-reduktáz	- L-glutamát
	- L-glicin
Vitaminok	Nyomelemek
A-vitamin	Szelén
β-karotin	Germánium 132
C-vitamin	Cink
E-vitamin	Króm
γ-linolsav	
Újabb antioxidánsok	
Pantetein (a pantoténsav prekursora, SH-csoportot tartalmaz)	
Etoxikin (Santokin, élelmiszerekben előforduló antioxidáns)	
Ciszteamin (SH-csoportot tartalmaz)	
Probukol (az LDL-t védi az oxidációtól)	
Sylimarin (flavonoidszármazék)	
Koenzim-Q (Ubiquinol 10)	

5. táblázat. Az antioxidáns vitaminok és azok előfordulása az élelmiszerekben

Vitamin	Előfordulás
E-vitamin	növényi olajok, gabonacsíra, zöldségek, gyümölcsök, húsok, halak
C-vitamin	citrusfélék, eper, dinnye, paradicsom, saláták, káposztafélék, brokkoli, karfiol
Karotinok	
β-karotinok	narancs, sárgarépa, tök
alfa-karotinok	sárgarépa
Likopin	paradicsom
Lutein	sötétzöld saláták
Zeaxanthin	brokkoli
β-cryptoxanthin	citrusfélék

Antioxidánsok

Mint azt a 4. táblázatban feltüntettük, az antioxidánsok főleg vitaminok és táplálékban található fitokémiai anyagok, amelyek a karcinogének detoxikációjában játszanak szerepet, mivel az antioxidáns enzimek működését fokozzák (GST, NAD (P)H:quinon reduktáz) (2).

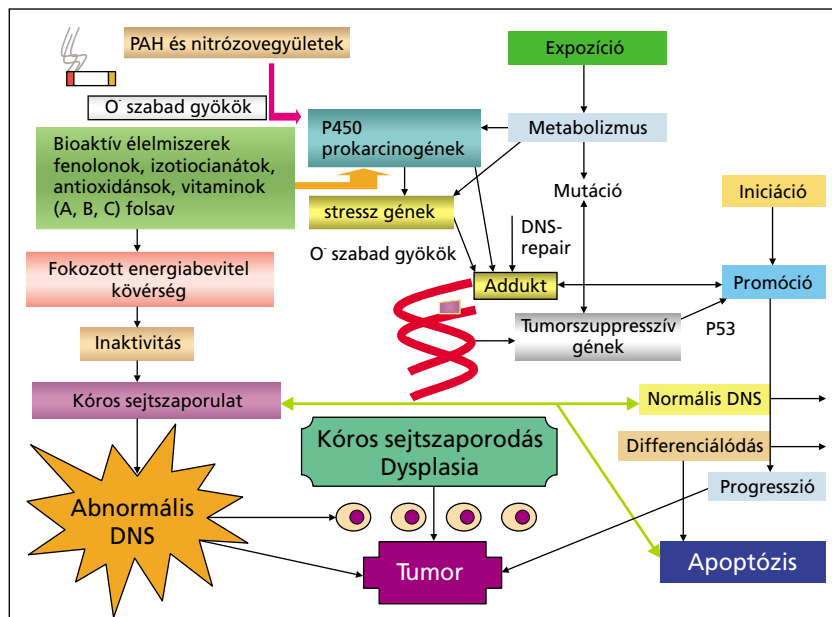
Az egyes betegségek esetén jelentősen megváltozik a szervezet detoxikációs képessége, és ezzel párhuzamosan nőhet a szabadgyökök előfordulása, ami folyamatos romboló hatást fejt ki a fehérjékre, a nukleinsavakra, a komplex lipidmolekulákra. A kemoprevenció indikációjában igen lényeges annak eldöntése, hogy a szervezetnek milyen az oxido-redukciós állapota, azaz rendelkezik-e megfelelő mértékű antioxidáns kapacitással. Bizonyos kóros állapotokban jellemző antioxidáns státust a 6. táblázatban ismertetjük.

A kemopreventív szerek külön csoportját képezik azok az anyagok, amelyek a terminális differenciálódásra ill. az erek növekedésének gátlására hatnak (1, 30). Vannak olyan szerek, amelyek a megbetegítő ágens metabolizmusát ill. de-

6. táblázat.  
Az antioxidáns státus állapota különböző betegségekben

Betegség	Glutation-peroxidáz és szelénstátus	Szuperoxid-dismutáz	Totál antioxidáns-szint
<i>Enzimszintváltozás</i>			
Alkoholizmus Hepatítis	Alacsony	Hepatítis esetén magas	Csökcent
Daganat	Szelén alacsony	Magas	Nem ismert
Szív és érrendszeri megbetegedés	Szelén alacsony	Magas	Csökcent
Sterilitás (férfi)	Alacsony	Változó (motilitásfüggő)	Nem ismert
Cukorbetegség Öregedés	Alacsony	Változó	Nem ismert

2. ábra A bioaktív élelmiszerek hatása a karcinogenezisre



toxikálódását befolyásolják, vagy az immunrendszer funkcióit erősítik. Sok esetben a hatás a DNS-molekula metilációs viszonyainak megváltozásából adódik.

Humán vizsgálati eredmények

Epidemiológiai tanulmányok bizonyítják, hogy a magas zöldség- és gyümölcsfogyasztás mellett a daganatos megbetegedések kialakulása csökken. Kínában összesen 65 olyan vizsgálatot publikáltak, amelyek bizonyították, hogy a szérum antioxidáns kapacitása és a daganatok előfordulása fordított összefüggést mutat. Az EURAMIC vizsgálat, amit az Európai Unió kezdeményezett 6 városban és 5 országban (Anglia, Spanyolország, Németország, Hollandia és Svájc), megállapította, hogy az emlőrák gyakoribb olyan egyéneknél, akiknél az antioxidánszint alacsony (18, 26).

Eddig a kínai Linxianban végzett vizsgálat volt az, amelyik legszélesebb körben tanulmányozta az élelmiszerek antioxidáns szerepét. Ebben a tartományban a lakosság körében igen magas a nyelőcső- és a gyomorrák előfordulása, amiért elsősorban a hiányos táplálkozás okolható. Ezért követéses vizsgálatban kiegészítették a táplálékot különböző vitaminokkal (béta-karotin, E-vitamin) és szelén. Ennek eredményeként a gyomorrák 21%-kal, a rákhalálozás 13%-kal csökkent. A kezelés a nyelőcsőrák előfordulását és halálozását nem csökkentette (24). A meggyőző eredmények ellenére sem lehet a nyugati civilizációra érvényesíteni, hiszen a kínai életmód és táplálkozás alapvetően különbözik. A finn CARET vizsgálatban a béta-karotin, E-vitamin és a szelén hatását magas tüdőrákkockázatú egyéneknél próbálták ki. Ennek a vizsgálatnak az a nem várt eredménye lett, hogy a béta-karotint szedő csoportban a tüdőrák előfordulása 18%-kal nőtt a placebo csoporthoz képest. Ennek oka feltehetően az volt, hogy bizonyos redox viszonyok között a béta-karotin pro-oxidánsként viselkedik (9, 13, 26). Állatkísérletekben sikerrel alkalmazták a Budesonide aerosolt a tüdőrák kialakulásának megakadályozására (32).

A legújabb vizsgálatok szerint a vastagbél-polyposis rosszindulatú elfajulását gátolja a béta-karotin, E-vitamin és C-vitamin kombinációja, valamint a D<sub>3</sub>-vitamin, a kalcium és a folsav (1, 5, 11). Tehát kombinált mineralo-vitamin készítményekkel a polyposis talaján keletkező bélrákokat gátolni lehet, illetve a rosszindulatú elfajulást ki lehet védeni. Ennek a törekvésnek tesznek eleget azok a kutatások, amelyek a növénynevelés kapcsán olyan fajok termesztését propagálják, amelyek a táplálkozási tényezők tekintetében optimálisak. Bőven tartalmaznak vitaminokat, elővitaminokat és egyéb antioxidáns fitokémiai anyagot. A szövetek érzékenysége változó ezen anyagokkal szemben. Ezért a táplálékok kiválasztásánál a változatosság a legfontosabb elv. A 2. ábrán leegyszerűsítve ábrázoltuk azokat a biokémiai folyamatokat és molekuláris mechanizmusokat, amelyek a környezetünkben a szervezetbe kerülő vegyszerek, toxinok lebontásában szere-

pet játszanak és megmagyarázzák a szabadgyökképződés jelentőségét. Az ábrán jól látható, hogy a bevitt mérgező anyagok forrása lehet a cigaretta, a levegőszennyezés, vagy a táplálék, amire a szervezet metabolikus tevékenységének fokozásával válaszol. Ez az intenzitásemelkedés fokozott szabadgyökképződést eredményez, ami mobilizálja az endogén gyökfogó mechanizmusokat. Ennek eredménye lehet teljes védelem, vagy a makromolekulák sérülése. Ez utóbbi a gyakori, hiszen a hirtelen emelkedő szabadgyökkínálattal (pl. dohányzás) ez a mechanizmus nem képes megbirkózni. Ilyenkor felértékelődik a táplálékkal bevitt gyökfogó molekulák jelentősége (fenolok, izocianátok, antioxidáns vitaminok stb). A súlyosan károsodott sejteket az apoptózis folyamata még megállíthatja, de ezeken túlérve beindulhat a kóros differenciálódás, vagy a rosszindulatú elfajulás, ami a tumorsejtek megjelenését eredményezi (12). A folyamat kezdetén a citokrómrendszer épsége sokat módosíthat a hatáson, hiszen ez a metabolikus átalakítás egyik kulcsenzime, aminek fokozott működése szintén szabad oxigéngyököket generál (14). Mindezek ismeretében lényeges tudni mindazokat a forrásokat, amelyek szervezetünk szabadgyökkészletét fokozzák, különös tekintettel az élelmiszerekből származó tényezőket (13). A megelőzés kulcsfontosságú elve az ártalmak elkerülése, vagy ha ez már nem lehetséges, akkor a káros hatások kivédése abban a fázisban, amikor a biokémiai folyamatok még visszafordíthatók. Ezt a célt érhetjük el azokkal a kemopreventív ágensekkel, amelyeket indokolt esetben és célzottan alkalmazhatunk a szervezet redoxstátus-egyensúlyának megőrzésében.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti Dr. Jakab Mátyást az irodalmi adatok összegyűjtéséért és az illusztrációk elkészítéséért. A dolgozat a Széchenyi Pályázat (06/2001) keretében végzett kemopreventív protokollok kialakítása kapcsán készült.

### Irodalom

- Adachi Y, Itoh F, Yamamoto H, et al. Retinoic acids reduce matrilysin (matrix metalloproteinase 7) and inhibit tumor cell invasion in human colon cancer. *Tumor Biol* 22:247-253, 2001
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 90:7915-7922, 1993
- Aruoma OI, Kaur H, Halliwell B. Oxygen free radicals and human diseases. *Am J R Soc Hlth* 111:172-177, 1991
- Basu A, Haldar S. Apoptosis, antiapoptosis and bcl2. *EOS Riv Immunol Immunofarmacol* 16:41-47, 1996
- Buckhaults P, Rago C, St. Croix B, et al. Secreted and cell surface genes expressed in benign and malignant colorectal tumors. *Cancer Res* 61:2996-7001, 2001
- Diplock AT. Antioxidant, nutrients and disease prevention: An overview. *Mol Asp Med* 15:293-376, 1994
- Dong XY, Lu YJ, Tong T, et al. Molecular cytogenetic alterations in the early stage at human bronchial epithelial cell carcinogenesis. *J Cell Biochem* 67:74-80, 1997
- Einspahr JG, Alberts DS, Gapstur SM, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:37-48, 1997

- Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, Ed: World Cancer Res Fund American Institute for Cancer Research, Diet and the cancer process. 1997, pp. 54-71.
- Frei B (ed). *Natural Antioxidants in human health and disease*. San Diego, Acad Press 1994
- Hediger MA. New view at vitamin C. *Nat Med* 8:445-447, 2002
- Hauck CR, Sieg DJ, Hsia DA, et al. Inhibition of focal adhesion kinase expression or activity disrupt epidermal growth factor-stimulated signaling promoting the migration of invasive human carcinoma cells. *Cancer Res* 61:7079-7090, 2001
- Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 278:1073-1077, 1997
- Kelloff GJ, Sigman CC, Greenwald P. *Cancer chemoprevention: Progress and promise*. *Eur J Cancer* 35:2031-2038, 1999
- Kelloff GJ. Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development. *Adv Cancer Res* 78:199-334, 1999
- Kelloff GJ, Hawk ET, Karp JE, et al. Progress in clinical chemoprevention. *Semin Oncol* 24:241-252, 1997
- Kelloff GJ, Hawk ET, Crowell JA, et al. Strategies for identification and clinical evaluation of promising chemopreventive agents. *Oncology (Huntington)* 10:1471-1484, 1996
- Langseth L. Oxidants, antioxidants and disease prevention. ILSI Europe Concise Monograph Series 1995
- Lesgards JF, Durand P, Lassare M, et al. Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environ Hlth Persp* 110:479-486, 2002
- Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis* 21:485-495, 2000
- Mao I, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, et al. Phenotype and genotype of advanced premalignant head and neck lesions after chemopreventive therapy. *J Natl Cancer Inst* 90:1545-1551, 1998
- Martin A. Les différents risques toxicologiques (5e partie). *Cah Nutr Diet* 36:361-368, 2001
- Nakagawa H, Nouvo GJ, Zervos EE, et al. Age/related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 61:6991-6995, 2001
- Preventive Medicine and Public Health. Ed.: Cassens BJ, 1987. *The National Medical Series for Independent Study*, Wiley, New York
- Sies H (ed). *Oxidative stress: oxidants and antioxidants* London Academic Press 1991
- Sporn MB, Lippman SM. *Chemoprevention of cancer*, *Cancer Medicine* (e. 5), Ed.: Holland, Frei. American Cancer Society, B. C. Decker Inc Hamilton, London 2000, pp. 351-361
- Szende B, Tyihák E, Trézl L. Role of arginine and its methylated derivatives in cancer biology and treatment. *Cancer Cell Internat* 1:3, 2001
- Szende B, Tyihák E, Király-Véghely Zs. Dose-dependent effect of resveratrol on proliferation and apoptosis in endothelial and tumor cell cultures. *Exp Mol Med* 32:88-92, 2000
- Schwartz JL. Biomarkers and molecular epidemiology and chemoprevention of oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 11:92-122, 2000
- Takahashi Y, Mai M, Nishioka K. Difluoromethylornithine induces apoptosis as well as anti-angiogenesis in the inhibition of tumor growth and metastasis in a human gastric cancer model. *Int J Cancer* 85:243-247, 2000
- Tompson HJ, Jiang C, Lu J, et al. Sulfone metabolite of sulindac inhibits mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 57:267-271, 1997
- Wattenberg LW, Wiedmann TS, Estensen RD, et al. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by aerosolized budesonide in female A/J mice. *Cancer Res* 57:5489-5492, 1997
- Weinstein IB, Begemann M, Zhou P, et al. Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: Exploitable targets for cancer prevention and therapy. *Clin Cancer Res* 3:2696-2702, 1997