Rola diety w powstawaniu
i
prewencji nowotworów

Prof. dr hab. Andrzej Zieliński
Zakład Epidemiologii
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego

Karcinogeneza

Jest to proces przekształcania komórek prawidłowych w komórki nowotworowe.

Zachodzi on na poziomie:

genetycznym - polegającym na zmianach w DNA

epigenetycznym - bez zmian w sekwencji nukleotydów w łańcuchu DNA

Etapy karcinogenezy

czynniki dietetyczne mogą wpływać na karcinogenezę na wszystkich jej etapach

- **Inicjacja** stanowi przypadkową lub wywołaną przez karcinogen zmianę w strukturze DNA. Zmiana ta, jeżeli nie zostanie naprawiona może prowadzić do niepochamowanego rozmnażania się komórek.
- **Promocja** dotyczy dalszego zaburzenia mechanizmów regulujących rozmnażanie się komórek co prowadzi do przyspieszenia ich podziałów co sprzyja dalszym mutacjom.
- **Konwersja złośliwa** polega na przekształceniu się komórek w komórki nowotworowe wskutek kolejnych mutacji
- **Progresja** nowotworu to szerzenie się struktury guza w otaczających go tkankach.

Przykłady mechanizmu wpływu karcinogenów

- Zablokowanie ekspresji **genów supresorowych**

*np. przez **addukty**, cząsteczki substancji karcinogennych powiązane kowalentnie z materiałem genetycznym DNA, które blokują lub modyfikują funkcjonowanie genów. W normalnych warunkach geny supresorowe kontrolują produkcję białek regulujących wzrost i rozmnażanie się komórek. Białka te sprzyjają eliminacji komórek zmutowanych przez wyhamowanie ich rozmnażania lub wspomaganie apoptozy.*

- Przekształcenie **protoonkogenów** (genów regulujących wzrost i rozmnażanie się komórek) w **onkogeny**, *które chronią niekontrolowane rozmnażanie się komórek np. przez zahamowanie apoptozy.*

Potencjalne źródła wpływu czynników rakotwórczych na organizm

- Związane ze stylem życia (np. **odżywianie**, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna)
- Narażenia występujące naturalnie (np. promieniowanie ultrafioletowe, gaz radon, czynniki zakaźne)
- Działania terapeutyczne (np. promieniowanie, chemoterapia, preparaty hormonalne, leczenie immunosupresyjne)
- Narażenia związane z wykonywanymi zajęciami
- Narażenia w środowisku domowym
- Zanieczyszczenia powietrza i innych elementów środowiska

Substancje karcinogenne zawarte w pokarmach stanowią bardzo istotny element ryzyka powstawania nowotworów

Po pierwsze otyłość (BMI ≥ 30)

- Otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na raka:
  - Przełyku
  - Trzustki
  - Jelita grubego
  - Piersi (po menopauzie)
  - Endometrium
  - Nerki
  - Tarczycy
  - Pęcherzyka żółciowego

Na podstawie m. in. danych NCI (National Cancer Institute) oszacowano, że w 2007 r. w USA 34 000 zachorowań na nowotwory u mężczyzn (4%) i 50 500 u kobiet (7%) było związane z otyłością.

Jest kilka potencjalnych mechanizmów wpływu otyłości na karcinogenezę

- Tkanka tłuszczowa wytwarza dodatkowe ilości estrogenów, których podwyższone stężenia są związane z ryzykiem raka sutka, endometrium, i innych nowotworów.
- Osoby otyłe mają często insulinooporność, podwyższone poziomy we krwi insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) co wiąże się z ryzykiem powstawania nowotworów.
- Komórki tłuszczowe wytwarzają substancje o właściwościach hormonów - adipokiny, które mogą stymulować lub hamować wzrost komórek. Hormonem zwiększającym proliferację komórek jest **leptyna**, której w otyłości jest wytwarzana w dużych ilościach podczas gdy hamująca proliferację komórek adiponectyna osób otyłych występuje w mniejszych ilościach.
- Komórki tłuszczowe mogą mieć również wpływ bezpośredni na inne mechanizmy wzrostu nowotworów m. in. przez **kinazę mTOR** (mammalian target of rapamycin - mTOR) ważny w biosyntezie białek i „AMP-activated protein kinase".
- Ludzie otyli mają przewlekły podostry stan zapalny związany ze zwiększonym ryzykiem powstawania nowotworów.
- Inne możliwe mechanizmy to zmiany w układzie immunologicznym, wpływ na **„nuclear factor kappa beta syst**em" -czynnik jądrowy lekkiego łańcucha kappa wspierający rozmnażanie limfocytów B.
- Stres oksydatywny.

Karcinogeny w pokarmach

Klasyfikacja substancji ze względu na ich potencjał karcinogenny (WHO)

Tak sklasyfikowanych jest około 1000 substancji:

- Grupa 1: Rakotwórczy dla ludzi
- Grupa 2A: Prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi
- Grupa 2B: Możliwe, że rakotwórczy dla ludzi
- Grupa 3: Nie sklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi
- Grupa 4: Prawdopodobnie nie rakotwórczy dla ludzi

Testowanie ryzyka nowotworów związanego z karcinogenami zawartymi w potrawach

Trudności metodologiczne:

1. Odniesienie do ludzi wyników uzyskanych na gryzoniach, bakteriach i kulturach komórkowych
2. Zależność efektu od dawki nie musi być liniowa

Bruce Ames *ostro krytykował analizę ryzyka karcinoigenów w potrawach opartą na badaniach gryzoni z zastosowanie dużych dawek*

Human Exposure/Rodent Potency index (HERP)

stanowi odsetek jaki stanowi średnie dzienne narażenie w ciągu życia (mg/kg/day) w stosunku do średniej toksycznej dawki dla gryzoni (TD50 mg/kg/24h) (Gold and Zeiger, 1997)

3. Badania populacyjne dają przybliżenie ryzyka nowotworów u ludzi, ale rzadko ich wyniki mają moc rozstrzygającą.

Zasadniczym problemem jest ocena związanego z dietą ryzyka nowotworów ze względu na niskie ryzyko indywidualne oraz trudność jednolitej oceny narażenia w badaniach populacyjnych, a także długi odstęp czasu od narażenia do efektu

Karcinogeny w pokarmach

- Naturalne składniki pokarmów
- Składniki produktów żywnościowych wprowadzane do nich w procesie hodowli zwierząt i uprawy roślin
- Składniki pokarmów używane do konserwacji produktów żywnościowych
- Substancje karcinogenne powstające w procesie przygotowywania potraw
- Nieświadome zanieczyszczenia produktów żywnościowych lub pokarmów substancjami karcinogennymi pochodzącymi ze środowiska
- Używki nie będące pokarmami wprowadzane do organizmu drogą doustną

Karcinogeny przyjmowane drogą pokarmową

- Karcinogeny naturalnie występujące w produktach roślinnych - *zwykle dotyczy to roślin dla nas egzotycznych*
- Karcinogeny nie występujące pierwotnie w produktach, które stanowią wtórne zanieczyszczenie produktu *np. aflatoksyny powstałe w wyniku pleśnienia produktów, zanieczyszczenia chemiczne pochodzące ze środowiska*
- Pochodne chemiczne składników naturalnych - *np. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne powstające w czasie grilowania potraw*
- Karcinogeny dodane sztucznie *np. w postaci przypraw, szczególnie ostrych azjatyckich*
- Karcinogeny w produktach przyjmowanych doustnie nie będących pokarmami *np. orzeszki areca do żucia z tytoniem lub z liśćmi betelu, dopalacze - tam może być wszystko*

Bruce Ames twierdził, że 99% pestycydów przyjmowanych w diecie przez człowieka stanowią naturalnie wytwarzane składniki

Parsley, Parsnip, Celery, Mushrooms, Cabbage, Collard greens, Brussels sprouts, Mustard (gorczyca), Horse radish, Orange juice, Mango, Black pepper, Basil, Fennel, Nutmeg, Mace, Pineapple, Sesame seeds (heated oil), Cocoa, Basil, Jasmine tea, Honey, Coffee (roasted beans), Apple, Carrot, Celery, Cherry, Eggplant, Endive (cykoria), Grapes, Lettuce, Pear, Plum, Potato.

Według Amesa rośliny wytwarzają pestycydy jako naturalne substacje ochronne

Karcinogeny pokarmowe stanowiące zanieczyszczenia środowiskowe

Zanieczyszczenia środowiskowe mają bardzo nierównomierny rozkład geograficzny, a prawdopodobieństwo trafienia substancji rakotwórczej do pokarmu zależy od:

1. Poziomu zanieczyszczenia środowiska (np. arsen w wodach gruntowych)
2. Sposobu hodowli roślin i zwierząt (np. pestycydy)
3. Kumulacji substancji w kolejnych etapach łańcucha pokarmowego, np. metale ciężkie w mięsie ryb.
4. Sposobu składowania i przechowywania żywności
5. Higiena przyrządzania potraw

W większości obszarów w krajach rozwiniętych przypadkowe zanieczyszczenia żywności przez karcinogeny środowiskowe stanowią nikły procent potencjalnego zagrożenia, ale istnieją obszary, gdzie tego rodzaju zagrożenie jest wysokie

Karcinogeny w przyprawach i używkach

- Składniki **tradycyjnych przypraw korzennych** (pieprz, goździki, gałka muszkatułowa, imbir, cynamon) nie zawierają potwierdzonych lub prawdopodobnych substancji rakotwórczych.
- W ostrych wieloskładnikowych **przyprawach egzotycznych** z Azji Południowo-Wschodniej stwierdzano obecność karcynogenów.
- **Używki i dopalacze** zawierają taką rozmaitość ciągle zmieniających się składników, że nie sposób nadążyć z ich oceną pod względem ryzyka karcinogenezy. Nie powinny one być stosowane również z wielu innych względów.

W warunkach polskich naprawdę groźne są składniki pokarmowe powstające w procesie produkcji często jedzonych potraw

Grillowanie

Aminy heterocykliczne (HCA)
i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAH)
są substancjami o potwierdzonym działaniu mutagennym.

- HCA powstają w produktach mięsnych poddawanych obróbce w wysokich temperaturach, powyżej 200 ^{0}C. co ma miejsce w smażeniu nad otwartym ogniem lub żarem. Substratami do ich powstania są aminokwasy, kreatynina i cukry zawarte w tkankach.
- Soki z mięsa kapiące na węgle wywołują płomienie prowadząc do powstania PAH, które unoszą się do góry i przywierają do grillowanego mięsa. PAH powstają również w procesie wędzenia mięsa.
- HCA nie występują w istotnych ilościach w innych produktach niż mięso pieczone w wysokich temperaturach.
- PAH występują w innych grillowanych produktach, a także w dymie tytoniowym i spalinach samochodowych

Peklowanie i wędzenie

- Peklowanie polega na soleniu mięsa lub zanurzaniu go w roztworze soli kuchennej oraz azotynu sodowego. Azotyn sodowy nie jest czynnikiem rakotórczym ale, szczególnie w dłuższym kontakcie z mięsem (wędliny „dojrzewające”) może ulec przekształceniu w rakotwórcze nitrozaminy i nitrozamidy.
- Wędzenie w wysokich temperaturach może działać jak pieczenie mięsa z tym, że PAH dodatkowo przenikają do mięsa z dymem ze spalanego drewna.

Regulacja EC No. 1881/2006 dotyczy ograniczeń zawartości w produktach mięsnych wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (PAH)

Zilustrujmy to danymi dotyczącymi raka jelita grubego w Polsce

Przypadki raka jelita grubego w Polsce KRN:

ROK	Kobiety	Mężczyźni	Razem
1980	2432	2288	4720
1010	7115	8685	15800

Ostatnie miejsce w 5-letnim przeżyciu raka jelita grubego wśród krajów OECD:

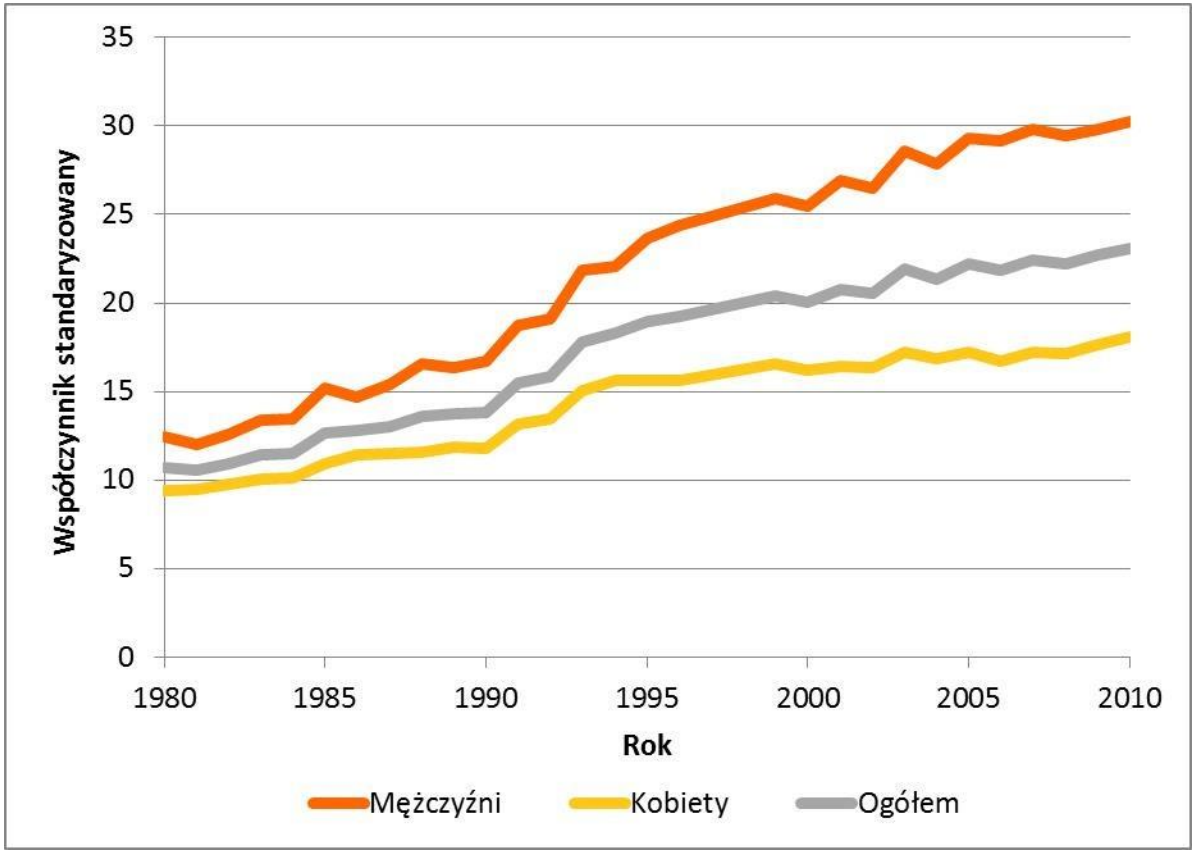
2001-2006 42,0 %

2006-2011 49,1 %

W Korei ten odsetek wynosi 74 %

Rozpowszechnienie grilowania mięsa jest uważane za miernik poprawy zamożności społeczeństwa

Dynamika zapadalności na raka jelita grubego w latach 1980-2010



Jak unikać ryzyka nowotworów związanego z przyjmowaniem pokarmów

- Podstawowe zalecenia dotyczą zwalczania otyłości i siedzącego trybu życia bez wysiłku fizycznego
- Należy unikać lub maksymalnie ograniczyć spożywanie grillowanego mięsa. Wstępne przygotowanie mięsa w mikrofalówce zmniejsza czas grillowania i stężenie amin heterocyklicznych i wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych w grillowanym mięsie.
- Ograniczyć spożywanie wędlin, szczególnie silnie wędzonych
- Zachować umiar w stosowaniu ostrych przypraw dalekowschodnich o nieznanym składzie
- Stanowczo nie używać dopalaczy
- Mieć urozmaicony jadłospis i pilnować zawartości w nim błonnika.