

Uważa się, że wolne rodniki tlenowe są powiązane z patogenezą różnych chorób u człowieka. Występuje różnorodność systemów ochronnych przeciwutleniaczy, włączając mechanizmy enzymatyczne i nieenzymatyczne. Ważnym źródłem przeciwutleniaczy jest dieta. Najważniejszymi z nich są witamina C, witamina E i karotenoidy. Coraz więcej jest dowodów, że zwiększone dawki przeciwutleniaczy mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia pewnych nowotworów.

Słowa kluczowe: wolne rodniki tlenowe, mechanizmy ochronne, witaminy antyoksydacyjne.

*Free radicals are thought to be implicated in the pathogenesis of various human diseases. A variety of antioxidant defense systems are operative, including enzymatic and nonenzymatic mechanisms. An important source for antioxidants is diet. The most prominent dietary antioxidants are vitamin C, vitamin E and the carotenoids. There is increasing evidence from epidemiological studies, that an increased intake of antioxidants is associated with a diminished risk for several cancers.*

Key words: free radicals, defence mechanisms, antioxidant vitamins.

# Wolne rodniki tlenowe. Ochronne działanie witamin antyoksydacyjnych w prewencji i leczeniu nowotworów

*Free radicals. Defence activity of antioxidant vitamins  
in prevention and treatment of cancers*

Krzysztof Roszkowski<sup>1</sup>, Krzysztof Piekutowski<sup>2</sup>

Większość organizmów żywych jest całkowicie zależna od obecności tlenu. Niektóre produkty uboczne metabolizmu tlenowego są toksyczne dla organizmów żywych. Są to przede wszystkim wolne rodniki tlenowe: anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, tlen singletowy, a także nadtlenek wodoru i kwas podchloryny, które mogą być przekształcone w formy wolnorodnikowe.

Reaktywne formy tlenu powstają w reakcjach endogennych (redukcja tlenu cząsteczkowego, peroksydacja lipidów, tworzenie rodników semichlorynowych), jak i pochodzą ze środowiska zewnętrznego (substancje smoliste będące wynikiem spalania paliw stałych, gazy wydechowe silników spalinowych oraz dym papierosowy, ozon, metale ciężkie, włókna azbestu oraz promieniowanie jonizujące i wiele związków chemicznych np.: adriamycyna, bleomycyna, parakwat) mogą stymulować wytwarzanie wolnych rodników w żywych organizmach. Substancje smoliste znajdujące się w jednym „wdechu” dymu tytoniowego zawierają aż  $10^{14}$  rodników, z których większość jest bardzo stabilna.

W dymie papierosowym obecne są w wysokim stężeniu tlenek i dwutlenek azotu. Mogą one reagować z  $H_2O_2$ , w efekcie dając niezwykle silny utleniacz – rodnik hydroksylowy, który w sposób nie wybiórczy reaguje niejako „na ślepo” z każdą napotkaną cząsteczką. Zarówno dym tytoniowy, jak i ekstrakt wodny substancji smolistej powodują uszkodzenia DNA w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Utleniacze w dymie tytoniowym obniżają znacznie poziom przeciwutleniaczy w surowicy osób palących. Liczne badania wykazały, że palacze tytoniu muszą przyjmować 2-3 razy większą ilość witaminy C niż osoby niepalące, do uzyskania tego samego poziomu kwasu askorbinowego we krwi.

Powstawanie wolnych rodników jest powszechne, a ich obecność implikuje wiele

patologii na poziomie komórkowym (peroksydacja lipidów błonowych, oksydacja protein, spadek zawartości nukleotydów w komórce, zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli jonów  $Ca^{+2}$  oraz uszkodzeń DNA i RNA). Wiele obserwacji wskazuje, że wolne rodniki tlenowe odgrywają poważną rolę w procesie karcynogenezy.

Najbardziej aktywna forma tlenu w układach biologicznych – rodnik hydroksylowy może reagować zarówno z cząsteczką deoksyrybozy, jak i zasadami azotowymi, wchodzącymi w skład DNA. Reakcja rodnika hydroksylowego z cząsteczką deoksyrybozy prowadzi do powstania pojedynczych i podwójnych pęknięć DNA oraz miejsc wrażliwych na alkalia. Pojedyncze i podwójne pęknięcia są odpowiedzialne za blok replikacyjny i mogą być przyczyną śmierci komórki, rzadziej zmian mutacyjnych.

Zmiany mutacyjne są raczej rezultatem obecności zmodyfikowanych zasad azotowych, powstających w wyniku reakcji DNA z wolnymi rodnikami tlenowymi.

Oksydacyjnym uszkodzeniom ulega zarówno DNA jądrowy, jak i DNA mitochondrialny, przy czym ten ostatni w znacznie wyższym stopniu.

Badania wykazały, że w wyniku działania wolnych rodników tlenowych, w pojedynczej ludzkiej komórce może powstać  $10^6$ , a w szurzej  $10^5$  pochodnych zasad azotowych w przeciągu doby. Zdecydowana większość tych uszkodzeń jest usuwana przez enzymy naprawcze i wydalana z moczem, część z nich jednak jest akumulowana. Prawdopodobnie gromadzenie uszkodzeń DNA może być głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie nowotworów u ludzi w podeszłym wieku.

Przeprowadzone badania na tkankach nowotworowych płuc, mózgu, żołądka, wątroby, okrężnicy, jajników i piersi wskazują na obecność w nich podwyższonego poziomu zmodyfikowanych zasad azotowych

<sup>1</sup> Oddział Radioterapii,  
Regionalne Centrum Onkologii  
w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Oddział Ginekologii Onkologicznej,  
Regionalne Centrum Onkologii  
w Bydgoszczy

w porównaniu z tkankami zdrowymi tych narządów.

W organizmie istnieją skuteczne systemy ochrony przed działaniem wolnych rodników. Głównie są to:

- ▶ układy enzymatyczne, do których należą: dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa, reduktaza glutationowa, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa;
- ▶ układy nieenzymatyczne:
  - kompleksy jonów metali grup przejściowych (miedzi, żelaza i manganu);
  - antyoksydanty zwane „zmiataczami wolnych rodników”, takie jak: tokoferol, glutation, kwas askorbinowy, karoten, bilirubina, kwas moczowy, melatonina, glukoza i mannitol.

Ważnym źródłem przeciwutleniaczy jest dieta, która zawiera liczne związki wykazujące właściwości przeciwutleniaczy. Głównie są to witaminy antyoksydacyjne: wit. C, wit. E i karotenoidy.

Kwas askorbinowy (witamina C) jest jednym z najważniejszych naturalnych przeciwutleniaczy. Znajduje się zarówno w płynach pozakomórkowych, jak i wewnątrz komórek. Zapewnia utrzymanie odpowiedniego potencjału red-oks. Bierze udział w unieczynnianiu takich cząsteczek jak: anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenuk wodoru, rodnik hydroksylowy, rodników nadtlenukowych. Zabezpiecza lipidy lipoprotein i błon komórkowych przed atakiem wolnych rodników. Kwas askorbinowy w niskich stężeniach działa jak prooksydant, w wysokich natomiast jak antyutleniacz. Surowica ludzkiej krwi zawiera około 60  $\mu\text{mol/l}$  askorbinianu, podczas gdy 15 razy większe poziomy są wykrywane w takich tkankach jak wątroba, nerki, trzustka, czy gruczoł. Jeszcze wyższe poziomy znajdują się w soczewce oka i w tkance nadnerczowej.

Badania prospektywne, oceniające wpływ spożywanej z pokarmem witaminy C na zachorowalność na chorobę nowotworową wykazały, że diety ubogie w kwas askorbinowy mogą wiązać się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy i raka nabłonka górnych dróg oddechowych.

Pożywienie jest preferowanym źródłem kwasu askorbinowego.

Witamina E jest uogólnioną nazwą dla wszystkich związków, które wykazują biologiczną aktywność  $\alpha$ -tokoferolu. Jest umiejscowiona głównie w błonach komórkowych lub w cząsteczkach lipoprotein, gdzie chroni przed uszkodzeniami przy utlenianiu poprzez neutralizowanie wolnych rodników.  $\alpha$ -tokoferol jest prawdopodobnie jednym z najbardziej skutecznych przeciwutleniaczy fazy lipidowej. Zawiera grupy metylowe zbliżone do fenolowych grup hydroksylowych i jest optymalnie umiejscowiony w błonach przez swój boczny łańcuch. Opisano również dalsze interakcje  $\alpha$ -tokoferolu z substancjami reagującymi z tlenem, włączając w to wiązanie pojedynczego atomu tlenu i reakcje z nadtlenukiem

azotu. Witamina E mogłaby teoretycznie być pomocna tam gdzie utlenianie i tworzenie wolnych rodników są procesami inicjującymi procesy chorobowe, takie jak zarcma, degeneracja siatkówki i powstawanie nowotworów.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z użyciem placebo *Polyp Prevention Study*, nie udało się wykazać, że uzupełnienie diety zarówno w kwas askorbinowy, jak i witaminę E redukowało wystąpienie gruczolakoraków okrężnicy u osób, u których wcześniej występowały polipy okrężnicy. Uzupełnienie witaminy E nie wpłynęło na zmniejszenie występowania raka płuca u palących mężczyzn i też nie ma wpływu na zachorowalność na raka piersi.

Chociaż większość dowodów nie popiera roli witaminy E w zapobieganiu chorobie nowotworowej, może ona odgrywać znaczącą rolę w zapobieganiu i leczeniu chorób wieńcowych i rozwoju dusznicy bolesnej.

Witamina A jest rozpuszczalna w tłuszczach i odgrywa ważną rolę w różnicowaniu komórkowym i strukturalnej integralności komórek nabłonkowych. Karotenoidy jako prekursorzy witaminy A z pożywienia, posiadają własne właściwości przeciwutleniające. Wykazano, że zwiększone przyjmowanie  $\beta$ -karotenu przez kobiety po menopauzie było związane ze znacznym spadkiem zachorowania na raka żołądka.

Inni badacze wykazali, że przyjmowanie wit. A > 10 000 IU/dzień zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi związane z wiekiem.

Pomimo tych danych uzupełnienie diety w witaminę A i  $\beta$ -karoten, badania kontrolowane z użyciem placebo, z dużą ilością pacjentów, nie wykazały korzystnego wpływu na występowanie raka płuc u palaczy i u osób narażonych na działanie azbestu ( *$\beta$ -Carotene and Retinol Efficacy Trial – CARET oraz  $\alpha$ -Tokoferol,  $\beta$ -Carotene Cancer Prevention Study*). Badanie CARET wykazało wśród pacjentów, którzy przyjmowali suplementację syntetycznych  $\beta$ -karotenów po około 4 latach, wzrost o 28 proc. zachorowalności na raka płuca i o 17 proc. wyższą całkowitą śmiertelność u palaczy, którzy przyjmowali  $\beta$ -karoten w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali placebo. Wyniki tych badań wyraźnie pokazują, że przyjmowanie syntetycznych postaci  $\beta$ -karotenu nie daje antykarcynogenego efektu i może mieć zdecydowanie niekorzystny wpływ na pacjentów przyjmujących te preparaty.

Podawanie  $\beta$ -karotenu nie zmniejszało ryzyka nowotworów złośliwych, chorób sercowo-naczyniowych lub śmiertelności całkowitej (badanie *Physicians' Health Study*). Również nie wykazano zapobiegającego wpływu  $\beta$ -karotenu na zachorowalność na raka jelita grubego.

Brak równowagi pomiędzy substancjami reagującymi z tlenem a systemami obronnymi przeciwutleniaczy może prowadzić do uszkodzeń komórkowych.

Uważa się, że wolne rodniki tlenowe odgrywają poważną rolę w procesach patologicznych wielu chorób, włączając w to choroby nowotworowe. Wystarczające dawki przeciwutleniaczy zarówno w pożywieniu, jak i ze środków uzupełniających dietę, mogą pomagać powstrzymać lub opóźnić występowanie niektórych nowotworów. Jednakże, dalsze badania kliniczne i biochemiczne są konieczne, aby wykazać korzyści z uzupełniania poziomu przeciwutleniaczy w organizmie.

## PIŚMIENNICTWO W REDAKCJI

### ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Krzysztof Roszkowski**

Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy  
ul. Romanowskiej 2  
85-796 Bydgoszcz