

## Anticarcinogenen en glutathion-S-transferases

## Voeding kan detoxificatiecapaciteit in

W.A. Nijhoff\*

Epidemiologische gegevens laten consequent zien dat de consumptie van grotere hoeveelheden groenten en fruit gepaard gaat met een verlaagd risico op het krijgen van kanker. Een groot aantal van in potentie anticarcinogene bestanddelen van groenten en fruit zijn geïdentificeerd (tabel 1). Het exacte werkingsmechanisme is nog steeds onduidelijk maar er zijn aanwijzingen dat anticarcinogenen mogelijk werkzaam zijn door middel van modulatie van detoxificerende enzymen, met name van de glutathion-S-transferases (GSTs). GSTs zijn een familie van isozymen die gezamenlijk een breed spectrum van toxische verbindingen metaboliseren, ook een groot aantal (pre)carcinogenen.

GSTs worden op basis van katalytische eigenschappen, immunochemische cross-reactiviteit en N-terminale aminozuursequenties ingedeeld in vier klassen:  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$  en  $\theta$ . Het isozymprofiel verschilt per weefsel (tabel 2) en de isozymen hebben een verschillende substraatspecificiteit. Hierdoor kan een verandering in GST-isozymprofiel resulteren in een ander kankerrisico, zelfs zonder een verandering in totale enzymactiviteit. In theorie verhoogt inductie van GSTs de beschermingscapaciteit tegen de toxische verbindingen waaraan we dagelijks zijn blootgesteld en hierdoor zal de kans op DNA-schade afnemen.

Het doel van dit onderzoek was de relatie te bestuderen tussen anticarcinogenen in de voeding en gastrointestinale GST-enzymactiviteit en isozymcompositie.

## Studies bij de rat

De inductie van GSTs in lever en darm van de rat door butylhydroxyanisol (BHA), een wijdverbreid conserveringsmiddel met anticarcinogene eigenschappen, laat zien dat

dit een mogelijk werkingsmechanisme is. Kwantificering van GSTs is mogelijk door middel van densitometrische analyse van GST-isozymen op western blots na immunodetectie met monoclonale antilichamen. De effecten van een scala van natuurlijk voorkomende anticarcinogenen in de voeding op het GST-detoxificatiesysteem in de lever en de darm van de rat zijn in kaart gebracht. De meeste bestudeerde anticarcinogenen, met name flavon, coumarine en  $\alpha$ -angelicalacton, verhogen de GST-activiteit in lever en darm, voornamelijk door inductie van  $\alpha$ - en  $\mu$ -klasse GSTs. Flavon, coumarine en  $\alpha$ -angelicalacton induceren ook GST-isozymen in de slokdarm en de maag. Om de anticarcinogene potentie van flavon en  $\alpha$ -angelicalacton in de voeding beter te begrijpen, hebben we een dosis-respons/combinatie-studie met deze twee verbindingen bij ratten uitgevoerd. Toediening via het voedsel van flavon of  $\alpha$ -angelicalacton kan zelfs bij relatief lage concentraties anticarcinogene effecten teweegbrengen in de maag, dunne darm, lever en in mindere mate in de slokdarm door stimulering van het GST-detoxificatiesysteem, voornamelijk door inductie van  $\alpha$ - en  $\mu$ -isozymen. Tevens kan gelijktijdige toediening van flavon en  $\alpha$ -angelicalacton resulteren in chemopreventieve effecten in de dikke darm volgens hetzelfde principe.

## Spruitjes

Bij mensen werd een cross-over-studie gedaan naar de effecten van de consumptie



Vrijwilliger eet spruitjes (foto TNO Voeding).

ANTICARCINOGEEN	DIERSOORT	TUMOR-INDUCERENDE STOF(FEN)	ORGAAN	% AFNAME IN TUMORGROEI
Spruitjes	rat	DMBA	borst	40
Knoflookolie	muis	DMBA/TPA	huid	80
Citroenolie	muis	MNPB	voormaag	100
Fenylethylisothiocyanaat	rat	NBMA	slokdarm	99
Diallylsulfide	rat	NMBA	slokdarm	100
Oltipraz	rat	AOM	colon	30
Quercetine	muis	AOM	colon	75

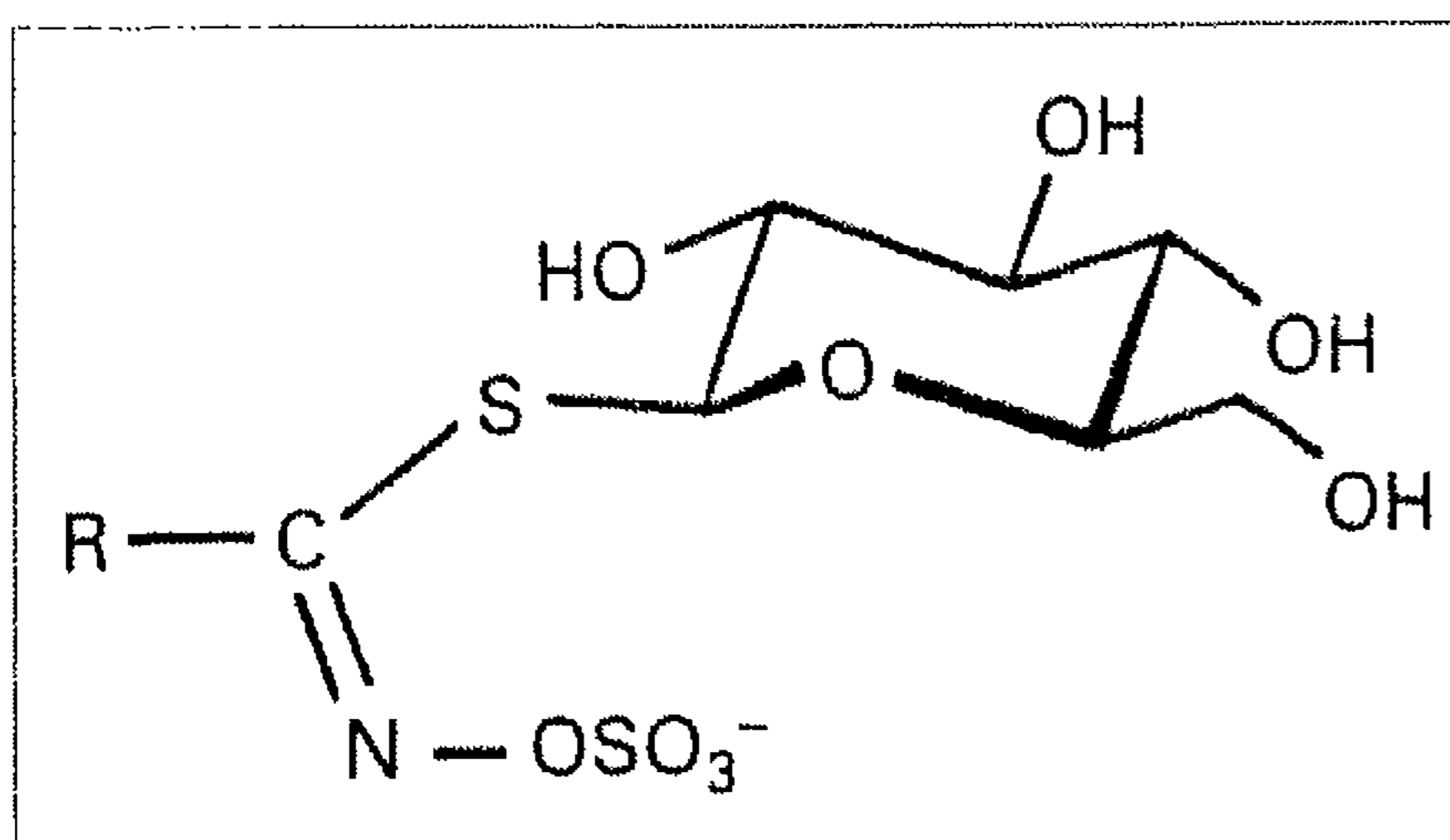
DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthraceen, TPA tetradecanoylforbolacetaat, MNPB 4-(methylnitrosamine)-1-(3-pyridyl)-1-butanon, NBMA N-nitrosobenzylmethylamine, NMBA N-nitrosomethylbenzylamine, AOM azoxymethaan.

Tabel 1: Enkele voorbeelden van de chemopreventieve werking van anticarcinogenen in de voeding.

\* Reductie van bewerkt samenvatting van het proefschrift 'Modulation of glutathione S-transferases by dietary anticarcinogens' van W.A. Nijhoff ter verkrijging van de graad van doctor aan de Katholieke Universiteit Nijmegen op 8 mei 1995.



# het lichaam vergroten



Figuur 1: Algemene structuur van glucosinolaten. Er bestaan meer dan 100 verschillende glucosinolaten door variatie in de zijketen R. Ze komen voor in een aantal groenten, waaronder spruitjes, kool, bloemkool, broccoli en radijs.

Bron: L. Nugon-Baudon, S. Ravot. *Nutr. Res. Rev.* 1994;7:205-231.

van glucosinolaat-bevattende spruitjes (figuur 1) op de  $\alpha$ - en  $\pi$ -klasse GST-concentraties in plasma en urine. De experimentele voeding resulteerde in verhoogde plasma  $\alpha$ -GST-niveaus bij mannen (figuur 2), wat waarschijnlijk een afspiegeling is van GST-inductie in de lever. Isozymconcentratie in urine lijkt minder bruikbaar als biomarker voor GST-inductie in de lever.

Bij mensen werden ook effecten van de consumptie van glucosinolaat-bevattende spruitjes op darm en lymfocytair GST's onderzocht. De data laten zien dat deze consumptie gedurende een week resulteert in een kleine maar statistisch significante toename van rectale  $\alpha$ - en  $\pi$ -GST-isozyminiveaus.

Mogelijk kunnen deze geïnduceerde detoxificatie-enzymniveaus gedeeltelijk de epidemiologische associatie tussen hoge opname van glucosinolaten (crucifere groenten) en verlaagd risico op colorectale kanker verklaren.

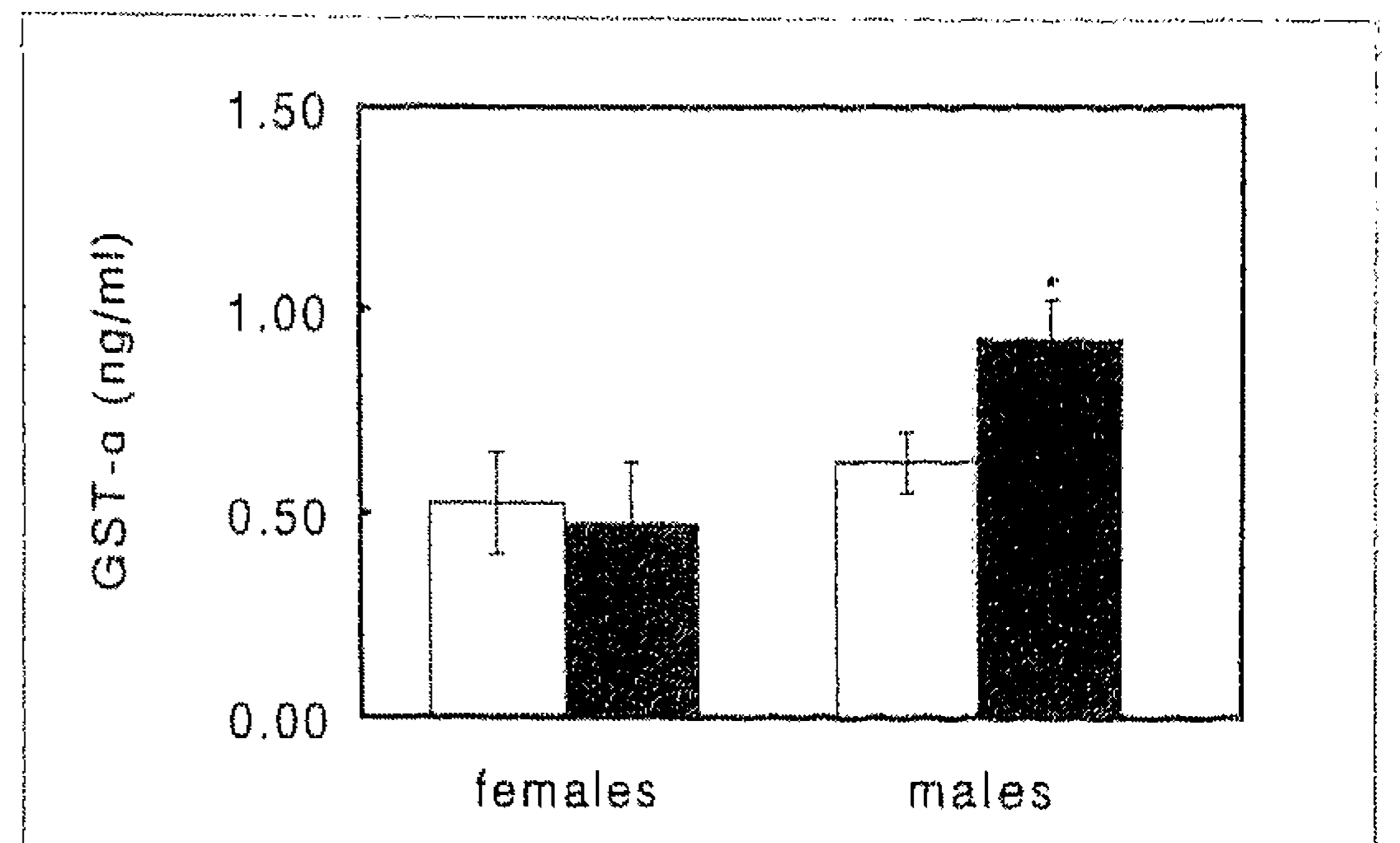
WEEFSEL	KLASSE		
	$\alpha$	$\mu$	$\pi$
Darm	+	+	+
Lever	+	+	-
Nier	+	-	+
Hart	-	+	+
Rode bloedcellen	-	-	+

+ = aanwezig in aanzienlijke hoeveelheden  
 - = niet aantoonbaar of slechts sporen

Tabel 2: Weefsel-specifieke verdeling van glutathion-S-transferases in de rat.

## Detoxificatiecapaciteit

We hebben aangetoond dat anticarcinogenen in de voeding aanzienlijke inducerende effecten op gastrointestinale GST-activiteit en isozyminiveaus hebben ( $\alpha > \mu > \pi$ ). Deze toegenomen detoxificatiecapaciteit kan, minstens gedeeltelijk, de epidemiologische associatie tussen hoge consumptie van groenten en fruit (anticarcinogenen) en een verlaagd risico voor kanker in het al-



Figuur 2: Effect van de consumptie van glucosinolaat-bevattende spruitjes op de  $\alpha$ -klasse glutathion-S-transferase in plasma (5 vrouwen, 5 mannen).

Witte kolommen: gemiddelde waarde ( $\pm$  sd) na periode van 1 week met een glucosinolaatvrije voeding.

Zwarte kolommen: gemiddelde waarde ( $\pm$  sd) na periode van 1 week met een voeding met 300 g glucosinolaat-bevattende spruitjes per dag.

\*  $p = 0.031$

gemeen en voor gastrointestinale tumoren in het bijzonder verklaren.

Deze studies ondersteunen het streven naar veranderingen in het huidige voedingspatroon om de omvang van grote gezondheidsproblemen zoals kanker te verkleinen.