

Artikel uit Supplement december 2007 over salvestrolen

Bitter is beter

Salvestrolen behoren tot de fytoalexinen, verbindingen die een plant maakt om zich te beschermen tegen stressoren als bacteriën, schimmels, virussen en insecten. Salvestrolen hebben bij de mens een kankerremmende werking; tumorcellen sterven af terwijl gezonde cellen ongemoeid blijven. Salvestrolen zijn bitter en komen in relevante hoeveelheden alleen voor in biologisch geteelde groenten, fruit en kruiden. Mensen die biologische producten gebruiken zijn waarschijnlijk beter beschermd tegen allerlei vormen van kanker dan mensen die kiezen voor gangbare producten. *Door: drs. Petra de Jong*

Salvestrolen geven een meerwaarde aan biologische groenten, fruit en kruiden

In Nederland krijgen ongeveer 4 op de 10 mannen en 3,5 op de 10 vrouwen in de loop van hun leven kanker. Roken is verantwoordelijk voor een derde deel van alle gevallen van kanker, voedingsgerelateerde factoren zijn eveneens voor een derde deel verantwoordelijk. Het gaat dan om onvolwaardige en eenzijdige voeding, een te lage inname van groenten en fruit en om kankerverwekkende stoffen in voeding.

Engelse wetenschappers hebben een belangrijk tumorselectief mechanisme ontdekt waarmee bepaalde fytonutriënten in onze voeding kankercellen opruimen. Juist deze fytonutriënten, die de naam salvestrolen hebben meegekregen, zijn de laatste decennia grotendeels uit onze voeding verdwenen, behalve uit biologische producten.

Nieuw CYP1B1-enzym

Begin jaren negentig ontdekte professor Dan Burke, samen met zijn onderzoeksgroep van de Universiteit van Aberdeen, in tumorcellen een nieuw type cytochroom P450-enzym, het CYP1B1. Cytochroom P450-enzymen type CYP1, CYP2, CYP3 zorgen in het lichaam voor de detoxificatie van lichaamseigen metabolieten en lichaamsvreemde, toxische stoffen (xenobiotica zoals carcinogenen, plantaardige toxines en kankermedicijnen). Ze worden voornamelijk aangetroffen in de lever (ten behoeve van de fase-1 ontgiftiging) en komen daarnaast voor in andere organen zoals de dunne darm, nieren en longen. Andere cytochroom P450-enzymen (type CYP11, CYP17, CYP19, en CYP21) zijn betrokken bij de synthese van stoffen die een rol spelen bij celregulatie en celsignalering zoals steroïden, vetzuren en prostaglandines.[1]

Enzym alleen in tumorcellen

Het opmerkelijke aan het ontdekte CYP1B1-eiwit is, dat het uitsluitend kan worden aangetoond in (humane) kankercellen, maar niet in gezonde weefselcellen. Deze bevinding van Burke is bevestigd door verschillende onafhankelijke laboratoria en het Dana-Farber Cancer Institute in Boston.[1-4,16,18] Gezonde cellen bevatten wel het gen (en mRNA) voor CYP1B1, maar dit gen komt onder normale omstandigheden kennelijk niet of nauwelijks tot expressie. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat CYP1B1 (pro)carcinogenen kan activeren. Toch speelt CYP1B1 waarschijnlijk geen belangrijke rol bij het ontstaan van kanker, omdat het enzym in normale cellen niet actief is.[5]

De onderzoeksgroep van Burke trof het CYP1B1-eiwit wel aan in alle mogelijke humane tumorcellijnen. Inmiddels is er veel wetenschappelijk bewijs dat extreme overexpressie van het CYP1B1-enzym een gemeenschappelijk kenmerk is van (vrijwel) alle vormen van kanker die bij de mens voorkomen.[1,5] Het induceerbare CYP1B1-eiwit kan om die reden worden beschouwd als een universele tumormarker. Wellicht kan kanker in de toekomst in een vroeg stadium worden opgespoord door het zichtbaar maken van CYP1B1 in cellen met standaard

immunohistochemische technieken.[2,5] Professor Burke vermoedt dat het CYP1B1-gen in een ontspoorde lichaamscel wordt 'aangezet' om de tumorcel selectief te kunnen opruimen (tumor suppressor gen).

Prodrugs geactiveerd door CYP1B1

De ontdekking van het CYP1B1-eiwit heeft geleid tot onderzoek naar (natuurlijke en synthetische) kankermiddelen (cytostatica) die worden geactiveerd door CYP1B1. De middelen zijn op zichzelf niet of nauwelijks giftig, maar worden door het CYP1B1-enzym omgezet in giftige substanties die zorgen voor apoptose (geprogrammeerde celdood) van de tumorcel.[1,2,6,16] Omgekeerd blijken er ook kankermedicijnen te zijn die juist worden geïnactiveerd door CYP1B1 en daardoor onwerkzaam worden (tumorresistentie). Dit is onder meer het geval met docetaxel, ellipticine, mitoxantrone en tamoxifen.[17] De cytostatica die nu worden gebruikt, hebben ernstige bijwerkingen omdat ze niet alleen giftig zijn voor kankercellen maar ook gezonde cellen en weefsels aantasten. Het vinden van veilige, liefst natuurlijke 'prodrugs' die alleen in de tumorcel worden geactiveerd betekent een grote wetenschappelijke vooruitgang in de kankerbestrijding. [16]

Van synthetisch naar natuurlijk

Na zijn aanstelling aan de Montfort University in Leicester kwam professor Burke in contact met klinisch chemicus professor Gerry Potter. Potter is expert in het ontwikkelen van kankermedicijnen. In aansluiting op de ontdekking van CYP1B1 ontwikkelde hij de eerste synthetische prodrug (DMU-135) dat door CYP1B1 wordt omgezet in een krachtige tyrosinekinaseremmer, die tumorcellen effectief te gronde richt.[8] Het actieve deel in DMU-135 is een stilbeenstructuur. Stilbenen zijn organische, bioactieve stoffen met 1,2-difenylethyleen als functionele groep. Potter en Burke vroegen zich af of voeding wellicht soortgelijke natuurlijke verbindingen bevat die door CYP1B1 worden geactiveerd tot cytotoxische stoffen. Immers, elke dag ontstaan naar schatting 1000 kankercellen in het lichaam. Meestal worden ze snel en efficiënt opgeruimd en leiden ze niet tot tumorvorming. De vraag waarom mensen kanker krijgen, kan beter worden omgedraaid in de vraag, waarom mensen géén kanker krijgen. Wellicht vertegenwoordigt het CYP1B1-enzym een zelfdestructiemechanisme in kankercellen, dat in de loop van de evolutie is ontstaan (CYP-enzymen zijn zo oud als de mensheid) om cellen die zijn ontspoord selectief uit de weg te kunnen ruimen. Als dat zo is, is het een logische gedachte dat het CYP1B1-enzym bestanddelen uit de voeding gebruikt om de tumorcel tot apoptose te dwingen waardoor deze geen gevaar meer vormt. Dit kan één van de manieren zijn waarop voeding beschermt tegen kanker.

Resveratrol substraat voor CYP1B1

Het team van Burke en Potter is op zoek gegaan naar voor tumorcellen giftige voedselbestanddelen die substraat zijn voor CYP1B1. In 2002 werd het onderzoek van professor Potter gepubliceerd dat aantoont dat resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbeen) door CYP1B1 wordt omgezet in de voor tumorcellen fatale tyrosinekinaseremmer piceatannol.[1,9,10] Het natuurlijke fyto-oestrogeen resveratrol komt onder meer voor in druiven en rode wijn, pinda's, bessen, pruimen, sommige pijnbomen en in de schil van tomaten. Resveratrol heeft antioxidatieve, ontstekingsremmende, antivirale, neuroprotectieve en chemopreventieve eigenschappen. Van resveratrol was al bekend dat het tumorcelvorming helpt voorkomen; in dit onderzoek werd aangetoond dat resveratrol ook een rol speelt in het opruimen van tumorcellen.[1,9,10] Het CYP1B1-eiwit is aangetoond in verschillende typen (humane) precancereuze en cancereuze cellen (carcinoom, lymfoom, sarcoom, neuroepitheliale tumoren, kiemceltumoren, metastasen) uit hersenen, borst, prostaat, testikel,

long, lever, nier, blaas, bindweefsel, dikke darm/endeldarm, slokdarm, lymfklier, ovarium, baarmoeder, huid, dunne darm en maag.[1,2,5] Een lichte CYP1B1-activiteit is aangetroffen in bloedvatweefsel rondom tumorweefsel in de dikke darm. Middelen die tumorcellen aanvallen na activering door CYP1B1 hebben mogelijk ook een tumorspecifieke antivasculaire werking.[7] Druiven en bessen zijn een belangrijke bron van stilbenen zoals resveratrol, pterostilbeen, piceid, astringine en viniferine.[11,12] Andere op resveratrol gelijkende plantaardige stoffen, pinostilbeen, desoxyrhapontigenine en pterostilbeen grijpen ook aan op het CYP1B1-enzym; ze worden onder meer in Koreaanse rabarber (*Rheum undulatum*) aangetroffen.[11,13] Pterostilbeen (3,5-dimethoxy-4-hydroxystilbeen) heeft een aangetoonde kankerremmende, antioxidatieve en ontstekingsremmende werking en induceert apoptose in verschillende kankercellijnen.[11,13]

Kankerremmende salvestrolen

De Engelse onderzoekers hebben inmiddels meer dan twintig fytonutriënten (bioflavonoïden, carboxylzuren, stilbenen, stilbenoïden) in groenten, kruiden en fruit geïdentificeerd die als gemeenschappelijke noemer hebben, dat ze apoptose induceren in kankercellen na activering door CYP1B1. De stoffen vormen een zogenaamde farmacofoor: een groep biochemisch niet verwante stoffen waarvan het deel van het molecuul, dat verantwoordelijk is voor de biologische activiteit, wel hetzelfde is.[14] De onderzoekers hebben deze groep fytonutriënten salvestrolen genoemd (salve is afgeleid van salvere dat redden betekent, strol is afgeleid van resveratrol, de eerste salvestrol), maar willen nog niet loslaten over welke fytonutriënten het precies gaat. De veelal bitter of scherp smakende salvestrolen behoren in ieder geval tot de fytoalexinen, stoffen die door planten worden geproduceerd ter bescherming tegen schimmels, bacteriën, virussen, insecten en ultraviolet licht.[13] Deze fytoalexinen, die het afweersysteem van de plant vertegenwoordigen, zijn voornamelijk te vinden in de schil van vruchten, in zaden, bladeren en de buitenzijde van wortels; delen van de plant die met de stressor in aanraking komen. Afhankelijk of de plant in contact komt met de stressor bevat het een kleine (basale) of grotere hoeveelheid fytoalexinen. Salvestrolen verschillen onderling wat betreft biologische activiteit, biologische beschikbaarheid, halfwaardetijd en water- of vetoplosbaarheid. Ze zijn natuurlijk, niet-toxisch voor gezonde cellen en komen voor in voedsel dat kanker helpt voorkomen. Veel traditionele medicinale kruiden hebben een hoog gehalte aan salvestrolen.

Tot dusver is in in vitro onderzoek aangetoond dat salvestrolen apoptose induceren in tumorcellen afkomstig van hersen-, borst-, prostaat-, colon-, ovarium-, testikel- en longkanker. De resultaten van (aanvullende) behandeling van kankerpatiënten met geconcentreerde extracten met salvestrolen zijn bemoedigend.

Weinig salvestrolen in huidige voeding

Professor Potter en zijn collega's kwamen tijdens hun zoektocht naar salvestrolen tot een interessante ontdekking: het gehalte beschermende salvestrolen in verse groenten, fruit en kruiden en bewerkte voedingsmiddelen varieert enorm. Bestrijdingsmiddelen zoals fungiciden hebben het gehalte salvestrolen in gangbare groenten en fruit drastisch doen dalen. Logisch, er is immers geen noodzaak meer voor de plant om fytoalexinen aan te maken. Het bespotten voedsel bevat daarentegen wel kankerverwekkende stoffen dankzij resten bestrijdingsmiddelen. Daarnaast hebben plantenselectie en plantenveredeling in de laatste vijftig tot zestig jaar ertoe geleid, dat plantenvariëteiten die van nature rijk zijn aan bittere salvestrolen (en minder afhankelijk zijn van bestrijdingsmiddelen) veel minder worden geteeld. Mensen houden nu eenmaal niet zo van bitter en eten bijvoorbeeld liever zoetige spruitjes dan spruitjes met een enigszins bittere smaak. Mensen kiezen ook graag nieuwe

variëteiten groenten en fruit die eenvormig zijn in grootte, kleur en vorm en laten oudere variëteiten en de minder mooie exemplaren, die rijker zijn aan salvestrolen, links liggen.

Tot slot verwijderen voedingsmiddelenproducenten salvestrolen omwille van de smaak, kleur en helderheid uit (geraffineerde) voedingsmiddelen zoals vruchtensappen en olijfolie. De smaak wordt zoeter zonder de noodzaak suiker toe te voegen. Geraffineerde voeding bevat in de regel weinig tot geen salvestrolen. De onderzoeksgroep van Burke en Potter is tot de conclusie gekomen dat de hedendaagse voeding 80 tot 90% minder salvestrolen bevat vergeleken met vijftig tot honderd jaar geleden. Alleen in biologische (onbewerkte) voedingsmiddelen komen nog relevante hoeveelheden salvestrolen voor. De afname van beschermende salvestrolen en de toename van kankerverwekkende stoffen in voeding heeft in de laatste decennia mogelijk bijgedragen aan de toename van kanker.

Hogere inname salvestrolen

Voor een betere bescherming tegen kanker is het raadzaam te zorgen voor een hogere inname van salvestrolen door het eten van onbewerkte biologische groenten, kruiden en fruit. In Engeland loopt een project waarin wordt gezocht naar oudere groenten- en fruitvariëteiten die van nature meer salvestrolen bevatten. Groenten worden het beste bereid door stomen of roerbakken; salvestrolen kunnen redelijk tegen hitte maar blijven wel in het kookwater achter. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van concentraten van biologische groenten en fruit, die zijn geselecteerd op hun hoge gehalte aan salvestrolen.[15] Aanvullende suppletie met salvestrolen (samen met een multi en de synergisten biotine, niacine, vitamine C, magnesium en selenium) en lichaamsbeweging (zuurstof) levert mogelijk een belangrijke bijdrage aan het herstel van kanker. Toekomstig (klinisch) onderzoek zal dit moeten uitwijzen. De ontdekking van salvestrolen is in elk geval extra reden om te kiezen voor biologische, verse en onbewerkte voeding.

Belangrijke biologische bronnen van salvestrolen

Groenten: groene groenten, artisjokken, asperges, waterkers, rucola, alle koolsoorten, pepers, avocado, gekiemde sojabonen, wilde wortelen, selderie, komkommer, spinazie, pompoen, courgette, aubergine;

Fruit: rode vruchten, olijven, bessen, druiven, appels, aardbeien, pruimen, vijgen, frambozen, mandarijn, sinaasappel, moerbeï, peer, meloen, ananas, mango;

Kruiden: peterselie, basilicum, rozemarijn, tijm, salie, mint, paardenbloem, rooibos, weegbree, rozebottel, mariadistel, meidoorn(bes), kamille, agrimonie, citroenverbena.

Literatuur

- 1 McFadyen MC, Melvin WT, Murray GI. Cytochrome P450 enzymes: novel options for cancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2004;3:363–71.
- 2 Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res* 1997;57(14):3026-31.
- 3 Tokizane T, Shiina H, Igawa M et al. Cytochrome P450 1B1 is overexpressed and regulated by hypomethylation in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5793-801.
- 4 Gribben JG, Ryan DP, Boyajian R et al. Unexpected association between induction of immunity to the universal tumor antigen CYP1B1 and response to next therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4430-6.
- 5 Murray GI, Melvin WT, Greenlee WF, Burke MD. Regulation, function, and tissue-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:297-316.
- 6 Doostdar H, Burke MD, Mayer RT. Bioflavonoids: selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology*. 2000;144(1-3):31-8.

- 7 Gibson P, Gill JH, Khan PA et al. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) is overexpressed in human colon adenocarcinomas relative to normal colon: implications for drug development. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(6):527-34.
- 8 Sale S, Tunstall RG, Ruparelia KC et al. Effects of the potential chemopreventive agent DMU-135 on adenoma development in the ApcMin+ mouse. *Invest New Drugs* 2006;24(6):459-64.
- 9 Potter GA, Patterson LH, Wanogho E et al. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer* 2002;86(5):774-8.
- 10 Jang M, Cai L, Udeani GO et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275(5297):218-20.
- 11 Remsberg CM, Yanez JA, Ohgami Y et al. Pharmacometrics of pterostilbene: preclinical pharmacokinetics and metabolism, anticancer, antiinflammatory, antioxidant and analgesic activity. *Phytother Res.* 2007 Aug 29; DOI: 10.1002/ptr.2277.
- 12 Vitrac X, Bornet A, Vanderlinde R et al. Determination of stilbenes (delta-viniferin, trans-astringin, trans-piceid, cis and trans-resveratrol, epsilon-viniferin) in Brazilian wines. *J Agric Food Chem.* 2005;53(14):5664-9.
- 13 Mikstacka R, Przybylska D, Rimando AM et al. Inhibition of human recombinant cytochromes P450 CYP1A1 and CYP1B1 by trans-resveratrol methyl ethers. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(5):517-24.
- 14 Potter GA, Burke MD. Salvestrols – natural products with tumour selective activity. *Journal of Orthomol. Medicine* 2006;21(1):34-36.
- 15 www.naturesdefence.com.my
- 16 McFadyen MC, Murray GI. Cytochrome P450 1B1: a novel anticancer therapeutic target. *Future Oncol.* 2005;1(2):259-63.
- 17 McFadyen MC, McLeod HL, Jackson FC et al. Cytochrome P450 CYP1B1 protein expression: a novel mechanism of anticancer drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2001;62(2):207-12.
- 18 Maecker B, Sherr D, Vonderheide R et al. The shared tumor-associated antigen cytochrome P450 1B1 is recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood* 2003;102: 3287-3294.

Bron: <http://www.salvestrolen.nl/ResearchItem.asp?IDResearch=41>

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.