

Oxidační stres u nádorových onemocnění

Holeček V.

Mulačova nemocnice, Plzeň

SOUHRN

Oxidační stres vzniká nadměrnou tvorbou reaktivních forem kyslíku a dusíku a/nebo poklesem antioxidační obrany organismu. Oxidační stres významně přispívá ke vzniku nádorů, působí mutace DNA, poškozují makromolekuly a tkáně. Lze jej laboratorně včas prokázat různými metodami. Stanovení oxidačního stresu nemá sice pro diagnózu nádorového bujení význam, protože pozitivní nález je u mnoha nemocí, ale je důležité vědět o něm vzhledem k možnosti iniciace zhoubného nádoru. Proti vzniku nádorového bujení působí preventivně antioxidanty, ale antioxidační terapie musí být komplexní, tj. vhodnou směsí antioxidantů, protože ne každý antioxidant zneškodňuje jakýkoliv volný radikál. Navíc antioxidanty ve stadiu progresu nádorového bujení mohou nepříznivě ovlivnit protinádorovou terapii pomocí volných radikálů. Růst nádorové tkáně je závislý na metastatickém potenciálu maligních buněk i na angiogenezi, kterou podporují aktivátory angiogeneze a hypoxie. Některé antioxidanty naopak angiogenezi brzdí.

Klíčová slova: oxidační stres, volné radikály, antioxidanty, nádory, angiogeneze.

SUMMARY

Holeček V.: Oxidative stress in tumor diseases

Oxidative stress is initiated by abundant formation of reactive forms of oxygen and nitrogen and/or due to decrease of total antioxidant defense of the organism. Oxidative stress significantly contributes to the origin of tumors, evokes DNA mutation, destroys macromolecules and tissues. It is possible to estimate it in the laboratory by different methods. The estimation of the oxidative stress for diagnosis of tumor spread is not significant, because positive results are present in many diseases, but it is important to know it due to the possibility of the tumor initiation. Against tumor growth act preventively antioxidants, but the antioxidant therapy must be complex, i.e. a suitable mixture of antioxidants, because not any of the antioxidants has the ability to neutralize all free radicals. In addition to it antioxidants in the stage of progression can adversely influence the anticancer therapy with free radicals. The growth of tumors is dependent on metastatic potential of malignant cells and on angiogenesis, which is supported by activators of angiogenesis and by hypoxia. Some antioxidants slow down angiogenesis.

Key words: oxidative stress, free radicals, antioxidants, tumors, angiogenesis.

Úvod

Oxidační stres je spolupříčinou více než 100 nemocí a stavů, mj. i nádorů. Oxidační stres je relativní převaha reaktivních forem kyslíku a dusíku nad antioxidační kapacitou. Volné radikály mohou modifikovat promotorovou část DNA, která reguluje aktivitu genu – navozuje nebo potlačuje transkripci. Reakcí superoxidu s oxidem dusnatým vznikající peroxinitril nitruje bílkoviny, volné radikály působí lipoperoxidaci, při které vznikají kancerogenní aldehydy, vysoká koncentrace radikálu oxidu dusnatého zrychluje tumorigenezi. Oxidační stres u obezity, u stárnutí, chronických infekcí, u kouření aj. zvyšuje incidenci nádorů. Naopak přítomnost antioxidantů jako antioxidačních enzymů, vitamínů, selenu, melatoninu, resveratrolu, glutathionu, bioflavonoidů aj. v mnoha případech incidenci nádorového bujení snižují. O příznivém vlivu antioxidantů pro prevenci nádorů není pochyb. Naopak u rozvinutého zhoubného nádoru se často používají volné radikály v terapii k ničení nádorových buněk (RTG ozařování, některá cytostatika, T lymfocyty aj.). V těchto případech by podávání antioxidantů mohlo chránit nádorové buňky a interferovat s terapií. Přesto je i hodně prací, které podávání antioxidantů u nádorové progresu doporučují. Antioxidanty mohou sice chránit nádorové

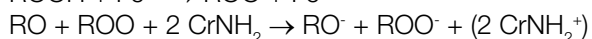
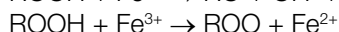
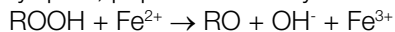
buňky, ale následkem terapie vzniká množství volných radikálů při metabolickém zpracování mrtvých buněk, které působí poškození tkání a možná i limitují velikost chemoterapie.

Metody

Přímé stanovení volných radikálů se provádí pomocí EPR (elektronovou paramagnetickou rezonancí). Tato metoda vzhledem k ceně přístroje a obtížím v preanalytické fázi a nemožnosti ji používat pro rutinní vyšetření, slouží jen jako referenční metoda. Nejčastěji jsou proto používány metody nepřímé, tj. následky účinku volných radikálů. Sledují se tzv. TBARS (thiobarbituric acid reactive species), malondialdehyd a další produkty lipoperoxidace, stanovují se karbonyly jako produkty oxidace proteinů aj.

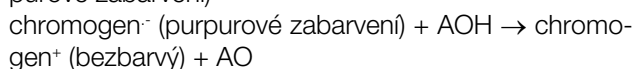
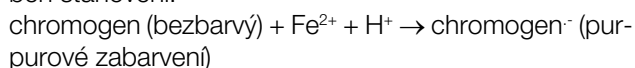
Oxidační stres v poslední době lze stanovit rychle u lůžka pacienta, např. metodami FORT (stanovuje volné radikály) a FORD (stanovuje antioxidační kapacitu). Osvědčil se nám kvocient FORT/FORD, který jsme stanovili jako fyziologický v rozmezí 1,5–2,2. U karcinomu plic např. hladina FORT, která se vyjadřuje v mmol/l ekvivalentu H_2O_2 (u zdravých je do 2,35 mmol/l), se pohybuje okolo 3,5–4,2 mmol/l.

Metoda FORT je založena na schopnosti tranzientních kovů, jako je železo, katalyzovat v přítomnosti hydroperoxidů (ROOH) tvorbu kyslíkových radikálů, které dávají s chromogenem (CrNH₂) purpurové zbarvení, které lze měřit při 505 nm. Hydroperoxydy jsou poměrně stabilní molekuly a jejich koncentrace v biologickém materiálu představuje poměrně dobrý ukazatel volně radikálového ataku, protože zahrnuje oxidační produkty lipidů, peptidů i aminokyselin. Princip stanovení:



(R – alkylový nebo arylový radikál, ROOH – hydroperoxid, ROO – hydroperoxidový radikál)

Ke stanovení celkové antioxidační kapacity se nejčastěji používá set TAC (total antioxidant capacity) firmy Randox. U lůžka pacienta lze použít metodu FORD (free oxygen radicals defence). Tato metoda využívá vytvořené barevné kyslíkové radikály, účinkem antioxidantů ve vzorku (AOH) klesá absorbance úměrně jejich koncentraci. V přítomnosti kyselého pufru pH = 5,2 a vhodného oxidantu (FeCl₃) se tvoří chromogen, který obsahuje 4-amino-N,N-dietylanilin sulfát – stabilní a barevný kationtový radikál, který lze měřit fotometricky při 505 nm. Jako kalibrátor se užívá TROLOX [1, 2]. průběh stanovení:



Význam stanovení oxidačního stresu

Stanovení oxidačního stresu nemá význam pro diagnózu nádorového onemocnění, protože oxidační stres je přítomen u příliš mnoha onemocnění a stavů. Ovšem oxidační stres bývá jedním z důvodů vzniku nádorového bujení a má jeden z klíčových významů vedle familiárního výskytu, jiných stresových zátěží, zánětů, záření, kouření, některých infekcí, karcinogenů, deregulace syntézy proteinů atd. [3]. Tyto faktory navozují často také oxidační stres. Je třeba se vyvarovat těchto faktorů, aby pokud možno nedošlo ať už ke vzniku karcinomu nebo k jeho recidivě. Znalost toho, že u pacienta jde o oxidační stres a jeho snížení či odstranění, může sloužit jako významná prevence nádorového onemocnění. Oxidační stres produkuje množství škodlivých metabolitů. Zvláště jsou to kancerogenní aldehydy, které se však i vážou na bílkoviny, a tak vytváří vysoce imunogenní látky. Proti nim se vytváří patologické protilátky, což může způsobit vznik různých onemocnění, jako je systémový lupus erythematoses (SLE), diabetes mellitus, revmatická artritida aj. ROS (reactive oxygen species, tj. volné radikály a podobně účinkující látky) podporují buněčnou proliferaci, přežívání, buněčnou migraci, poškození DNA vedoucí k vzniku nádoru, ale na druhé straně ROS může působit i stárnutí buněk a jejich smrt, což má naopak protinádorový účinek. Ovšem mnoho nádorů je na oxidační stres rezistentní [4]. Vysoké hladiny ROS představují riziko rakoviny a ji-

ných degenerativních onemocnění, ale na druhé straně velmi nízká hladina ROS představuje nebezpečí nedostatečné ochrany před karcinomem, ale i před bakteriemi [5].

Vliv volných radikálů na vznik nádoru

Nádorový genotyp začíná změnami v chromozomech a přechází postupně do nádorového onemocnění. Nádorový genotyp je výsledek nahromadění mutací (alterací) genů pro řízení proliferace, diferenciaci a zániku (apoptózy) buněk. Příkladem mutací je např. oxidace adeninu volným hydroxylovým radikálem, kdy -NH₂ skupina je nahrazena skupinou -OH. Pak se adenin místo na thymin váže na cytosin, čímž dochází k mutaci. Podobně oxidací guaninu vzniká vazba na adenin místo na cytosin. Některé z mutací mohou vést k nádorovému zvrhnutí.

Nádorový fenotyp pak znamená maligní transformaci buňky. Projeví se ztrátou kontroly proliferace, přítomností telomerázy, která umí prodlužovat teloméry („nesmrtelnost buňky“), poruchou buněčné signalizace účinkem ROS, antiapoptózou, ztrátou kontaktu buňka-buňka, invazivitou, alterací metabolismu a podporou angiogeneze. Nádorové buňky vznikají poruchou diferenciaci i poruchou apoptózy. Nádorové buňky mohou vzniknout z normálních buněk, ale i z kmenových buněk, které mají potenciál sebeobnovy a jsou mnohem závažnější pro vznik rezistence na terapii a vznik recidivy. Antioxidanty – dárci elektronů – a prooxidanty – akceptory elektronů – reagují podle redox stavu. Tumor-supresorový gen p53 kóduje p53 protein, který reguluje transkripci genu. Jeho nádorová alterace může navodit nekontrolovatelnou signalizaci pro buněčnou proliferaci [6].

Maligní zvrstvení buňky obvykle postihuje okulární kmenové buňky nebo jejich progenitory, uvažuje se i o možné dediferenciaci. Pro rozvoj nádorového onemocnění je důležitá nejen nádorová neoangiogeneze, ale i metastatický potenciál maligně transformovaných buněk. Zhoubný nádor se mj. léčí i ozařováním (volné radikály), chemoterapií (např. cis-platina nebo adriamycin působí jako volné radikály), T lymfocyty zabíjejí nádorové buňky pomocí volných radikálů, ROS látky působí signalizaci k apoptóze buněk, a tak volné radikály ve stadiu progresu nádoru mohou působit proti nádorovému bujení. Naopak antioxidanty mohou za této situace nádorový růst podpořit. Je známo, že nádorové buňky výrazně více absorbují antioxidanty z intersticiálního prostředí oproti buňkám zdravým. Tak se chrání před terapií volnými radikály.

Buněčné membrány nádorových buněk obsahují méně vícenasycených mastných kyselin (PUFA) než buňky zdravé, a tedy méně podléhají pro ně zhoubné lipoperoxidaci.

Nádorové buňky rezistentní na terapii exprimují vysoké hladiny mitochondriálního odpráhuječního proteinu 2 (uncoupling protein 2 – UCP2), zvláště u nádorů tlustého střeva. UCP2 rozpojuje oxidativní fosforylaci, takže zvyšuje oxidaci substrátů, snižuje produkci ATP a ROS látek. Nedostatek ROS látek pak působí pokles apoptózy nádorových buněk po expozici chemoterapií [7–9].

Hydroperoxydy podporují proliferaci, invazi, migraci a angiogenezi, ale vyšší hladiny mohou podporovat i apoptózu. Jsou tedy karcinogenní, ale za určitých okolností i antikarcinogenní. Oxid dusnatý má anti-onkologický potenciál zaměřený na předcházení rezistence vůči terapeutikům. Má však bifazickou roli jak anti-neoplastickou, tak pro-neoplastickou. To zatím není vysvětlené. Donátoři NO mají terapeutickou roli jako cytotoxická agens, nebo chemo-, radio- nebo imunosenzitivizující sloučeniny pro terapii na léky rezistentních nádorů [10]. Na druhé straně ze zánětlivých buněk je uvolňován oxid dusnatý, který zvyšuje aktivitu COX-2 (cyklooxygenázy), podílející se na proliferaci buněk a karcinogenezi.

Antioxidanty potenciálně chránící před rakovinou

Látky potenciálně chránící před karcinomy jsou často antioxidanty, organické látky obsahující síru, terpeny, indoly, izoflavonoidy, katechiny, jednoduché fenoly (resveratrol), farmaceutické produkty, vitaminy a látky od nich odvozené. O některých z nich je vhodné se zmínit.

Redukovaný glutathion (GSH) a thioredoxin reduktáza

Hlavními nitrobuněčnými antioxidanty jsou redukovaný glutathion (GSH) a selenoenzym thioredoxin reduktáza (TrxR). Mnohá chemoterapeutika účinkují i jako inhibitory thioredoxinu a vyvolávají apoptózu karcinomových buněk. Vznikne-li již nádor, může thioredoxin paradoxně chránit i nádorové buňky před terapií založené na volných radikálech. Antioxidanty inhibují signální enzymy jako proteinkinázu C, která hraje významnou roli při vzniku tumorů. TrxR však naopak ruší inaktivaci proteinkinázy C, čímž lze vysvětlit rezistenci některých pokročilých maligních buněk na selen.

Thioredoxin reguluje aktivitu různých enzymů a působí proti oxidačnímu stresu. Cytoplasma a mitochondrie obsahují thioredoxinový systém a je-li tento inhibován, dochází k aktivaci apoptózy. Mnohá chemoterapeutika obsahují inhibitory thioredoxinu a vyvolávají apoptózu karcinomových buněk [11]. Některé složky blokují aktivní část thioredoxin reduktázy v místě selenocysteinové složky. Sem patří sloučeniny zlata, platiny, nitrosové sloučeniny a různé flavonoidy. Inhibice redukovaného thioredoxinu vede k nahromadění oxidovaného thioredoxinu, což podporuje apoptózu. Selenoenzym thioredoxin reduktáza se uplatňuje při ochraně kůže před UV paprsky. Někteří autoři se domnívají, že podávání antioxidantů jako prevence před karcinomem má smysl jen u jedinců s nedostatečnou antioxidantní kapacitou [12].

• Vitamin C

Často se podává vitamin C na zvýšení antioxidantní obrany. Vitamin C podporuje tvorbu kolagenu („vytváření zdi okolo nádoru“), inhibuje hyaluronidázu, která podporuje šíření nádorů a vznik metastáz. Vitamin C bývá u většiny nádorů v organismu snížen.

• Melatonin

Jako ochránce před nádory se jeví melatonin. Ten je produkován epifýzou, je-li člověk ve tmě. Má malou molekulu a tedy se „vejde“ mezi volný radikál a molekulu DNA, a tak ji chrání. Vystavení těla mnoho hodin světlu jeho hladinu výrazně snižuje.

• Selen

Nádorová buňka sloučeniny selenu jako antioxidantů přednostně vstřebává z extracelulární tekutiny, selen reaguje s glutathionem v buňce, dochází k poškození glutathionu, což může vyústit v smrt nádorové buňky. Podle názoru některých autorů podávání 300 µg selenu denně působí jako prevence před vznikem karcinomu. Ovšem jako bezpečná dávka selenu se uvádí 250 µg/den. Toxická dávka je 1 mg anorganicky vázaného selenu nebo 5 mg vázaného organicky. Selen podporuje apoptózu u kultivovaných nádorových buněk.

Již v r. 1960 byl seleničitan experimentálně používán k lokalizaci nádorů. Zvláště v neoplasmatech mozku a hrudníku se hromadil radioaktivní selen (⁷⁵Se). Seleničitan je zvláště toxický pro karcinomové buňky, které jsou rezistentní na konvenční chemoterapii. Je nepřímá závislost mezi rezistencí na chemoterapii a citlivostí na seleničitanovou cytotoxicitu [13].

Byl popsán nižší výskyt karcinomu prostaty u pacientů s vysokou hladinou selenu v séru. Vysoká suplementace selenem se osvědčuje u karcinomu prostaty. V současné době (2001–2013) probíhá velká epidemiologická studie v USA – SELECT – na více než 32 000 mužů o vlivu selenu a vitamínu E na incidenci karcinomu prostaty. Selen vázaný na bílkoviny není ihned k dispozici pro periferní buňky, např. prostaty. Navíc metylselenidy jsou rychle vylučovány z těla. Ke snížení rizika karcinomu jsou proto vyžadovány dávky selenu vyšší než jsou v normální potravě. Hladina selenu by měla být 1,58 µmol/l v krvi nebo 1,23 µmol/l v plasmě [14]. Ovšem i karcinomy gastrointestinálního traktu, colon, rekta a žlučníku jsou selenem příznivě ovlivňovány, na rozdíl od karcinomu plic, který nebyl podáváním selenu ovlivněn.

• Zinek

Zinek udržuje genomickou stabilitu, v koncentracích v rozmezí 10–1000 µM snižuje životnost karcinomových buněk, ale nepoškozuje DNA normálních buněk. Zinek inhibuje opravu DNA v nádorových buňkách, způsobenou peroxidem vodíku, ale chrání DNA buněk normálních [15].

• Glutathionperoxidáza a transferáza

Glutathionperoxidáza **GPx1** je antioxidantní enzym působící preventivně na nádorový růst. Jeho aktivita je v mnohých rakovinných buňkách snižena. **GPx2** je zvýšená v rakovinných buňkách, její snížení zlepšuje růst rakovinných buněk. Má určitý potenciál inhibovat migraci a invazi kultivovaných nádorových buněk. Nabytek **GPx3** inhibuje nádorový růst a metastazování. **GPx4** je snižena v té nádorové tkáni, která je menší a nemetastazuje. Metastázy i apoptóza jsou inhibovány všemi GPx [16].

Enzym glutathion-S-transferáza inaktivuje elektrofilní karcinogeny tím, že je konjuguje s glutathionem. Zvýšení glutathionylace inhibuje proliferaci a snižuje počet nádorových buněk [17].

• Bioflavonoidy

Maliny, jahody, ostružiny atd. (angl. „berries“) obsahují mnoho fenolických látek a flavonoidů, které účinkují jako antioxidanty, zmenšují poškození DNA volnými radikály, stimulují antioxidantní enzymy, snižují angiogenezi a proliferaci buněk a tím i iniciaci nádorového růstu [18]. Zkouší se kvercetin, který má i protinádorové a protizánětlivé vlastnosti. Jablka bývají nejčastějšími dodavateli antioxidantů z ovoce, dále dobré jsou pomeranče, brokolice a květák, nízkou hladinu antioxidantů mají banány a melouny [19].

Angiogeneze

Nádor může dosáhnout bez nádorové neoangiogeneze jen velikosti cca mm³. Normálně existuje rovnováha mezi aktivátory a inhibitory angiogeneze. Převaha aktivátorů a hypoxie iniciuje angiogenzi a nádorový růst. Hypoxie dokonce působí pozitivní selekci více maligních buněčných mutantů. Hypoxie působí lokální acidózu, odpadové produkty z nádorových buněk jsou transportovány do lymfy a do okolního intersticia, kde zvyšují osmotický tlak, a vzniká tak prostředí, kam pronikání léků je obtížné. Nádorové mikroprostředí přispívá ke vzniku rezistence na chemoterapeutika, která bývají alkaličtější.

V regulaci krevních i lymfatických cév hraje klíčovou roli oxid dusnatý. Expres syntázy oxidu dusnatého (NOS) koreluje s metastázami v lymfě. VEGF-C (vascular endothelial growth factor-C) působená lymfangiogeneze hraje kritickou roli v lymfatických metastázách [20].

Ozařování je úspěšnější, je-li nádorová tkáň více oxygenována, takže vzniká více volných radikálů a ROS látek. Ty poškodí buněčné DNA v tumoru a způsobí jeho apoptózu. Chelátory mědi inhibují angiogenezi a metastázy. Antioxidanty N-acetylcystein a epigallokatechin-3-gallát (EGCG) snižují migraci a invazi endoteliálních buněk a snižují expresi proangiogenních faktorů. Již dlouho známé antioxidanty silybin a silymarin se v poslední době sledují pro svůj antiangiogenní účinek.

Nádorové buňky mohou vznikat jako reakce na hypoxii. Hypoxie zvyšuje hladinu angiogenních růstových faktorů a zvyšuje genovou expresi těch, které podporují nádorový růst jako VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), HGF (hepatocyte growth factor) aj. Vzájemné vztahy faktorů a různých proteinů jsou složité. Hypoxické podmínky podporují přežívání těch nádorových buněk, které jsou více agresivní. Změna normoxie na hypoxii je často považována za klíčový faktor vzniku karcinomu. Nedostatek kyslíku se rakovinné buňky brání zvýšenou produkcí HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α), což je protein, který umožňuje buňkám přežít v nedostatku kyslíku a má významnou roli při vzniku karcinomu. Ovšem u mnoha nádorů hypoxie nebyla nalezena, naopak aktivace HIF-1 α byla pozorována i mimo karcinomy. Rychle proliferující nádorové buňky pro nedostatečné prokrvení nemají adekvátní přísun živin a kyslíku, což brzdí buněčnou proliferaci a nádorový růst. Proto

se lze domnívat, že spíše než hypoxie je pro vznik karcinomu významný nadbytek ROS, tedy oxidační stres [21]. ROS působí intercelulární signalizaci do nádorových buněk pro apoptózu. Nádorové buňky jsou však rezistentní na tuto signalizaci. Inhibicí katalázy stoupá hladina H₂O₂ a nádorové buňky se stávají opět senzibilní, čemuž může bránit HOCl [22, 23]. Terapie kyslíkem je nevyzkoušená terapie rakoviny. Mnoho nemocí včetně nádorů, AIDS aj. je spolupůsobeno nedostatkem kyslíku a oxygenace může obnovit zdraví tím, že ničí nádorové buňky, ale i eliminuje patogeny, stimuluje metabolismus a vytváří „oxidační detoxifikaci“. Kyslíková terapie v uvedeném smyslu spočívá v terapii peroxidy či ozónem a nelze ji zaměňovat s terapií používanou u respiračních chorob [24].

Podle jedné hypotézy je tumorigeneze krajním, ale neúspěšným pokusem organismu opravit poškozené funkce a struktury orgánů a tkání, které byly poškozeny vlivem různých faktorů a stárnutím. Telomeráza navazováním dalších (chybějících po buněčném dělení) telomerů činí „nesmrtelnými“ buňky, které jsou na konci možného dělení a tedy před apoptózou. Mohlo by se říci, že vznik nádorových buněk je získaná adaptace, která reaguje na permanentní regenerační signalizaci způsobenou poškozením tkáně. Protože normální funkce nejsou obnoveny, je stále stimulována snaha nádorových buněk, což vede k progresi tumoru.

Obecně významné výsledky výzkumu nádorů z hlediska VR

Je paradoxní, že volné radikály (VR), které mohou působit vznik nádorového bujení, se mohou uplatnit v léčbě nádorů a antioxidanty, které brání vzniku nádorů naopak v pokročilém nádorovém bujení mohou nádorové buňky do jisté míry chránit.

Byla prokázána nepřímá závislost mezi hladinou plasmatických antioxidantů a vznikem nádorového bujení. V maligních tkáních jsou zvýšené hladiny volných radikálů a snížená hladina antioxidantů. Zvláště bývá nízká aktivita superoxiddismutázy a katalázy. Je nutno vzít v úvahu při podávání antioxidantů, že nikoliv každý antioxidant dokáže zneškodnit kterýkoliv volný radikál, a při terapii je tedy třeba volit směs antioxidantů, abychom pokud možno zneškodnili většinu ROS látek.

Kouření je velkým zdrojem volných radikálů, působí vazokonstrikci nejen v koronárních, ale i v periferních cévách, hypertenzi, má proaterogenní efekt, působí proliferaci endoteliálních buněk, aktivuje destičky a působí dyslipidémii. Oxidanty působí expresi onkogenů, které stejně jako aromatické uhlohydráty a nitrosaminy podporují karcinogenezi. Nejdříve změny nastávají ve slinách – stoupá laktátdehydrogenáza, amyláza a kyselina močová [25].

Některé nálezy u nádorů z hlediska oxidačního stresu

Mozkové nádory: děti matek trpících v těhotenství nedostatkem vitamínu C častěji onemocní mozgovým nádorem. Velmi rezistentní buňky glioblastomu na ionizující radiaci a na chemoterapii se stávají ještě odolnější, jsou-li ve tkáni nedostatečně zásobené kyslíkem

[26]. Snížený GSH a aktivita glutathionreduktázy v nádorové tkáni jsou provázeny zvýšenou citlivostí buněk glioblastomu na oxidační stres [27].

Karcinom žaludku: jsou zvýšené enzymy superoxid-dismutáza, kataláza, ale snížená glutathionperoxidáza a glutathionreduktáza. S růstem nádoru stoupá hladina malondialdehydu a oxidu dusnatého. Resveratrol podporuje vznik oxidu dusnatého, který, pokud je v malém množství, reaguje s volnými radikály a zneškodňuje je. Velké množství NO ovlivňuje vznik a růst nádoru a vznik metastáz.

Kolorektální karcinom: U zácpy volné radikály ve stolici působí déle na střevní stěnu a poškozují ji. Při krvácení do střeva vlivem uvolněného železa se tvoří volné hydroxylové radikály (Fentonova reakce), podávání železa *per os* pro následnou anémii může stav ještě zhoršit. U polypů je v séru antioxidační kapacita stejná jako u zdravých lidí, ale v polypu jsou antioxidanty významně snížené.

Karcinom prsu: Oxidační stres je účasten i v patofyziologii karcinomu prsu. Je zvýšená lipoperoxidace, pokles antioxidační kapacity, což je více patrné u starších osob. Je snížená aktivita CuZnSOD a katalázy zřejmě následkem jejich snížené novotvorby [28, 29]. Herceptin (trastuzumab) používaný v terapii je protilátka proti receptoru tyrosinkinázy, snižuje pro-angiogenní faktory. **Karcinom děložního hrdla:** Preventivní působení ukazují koenzym Q10 a alfa- a gamatokoferol.

Karcinom plic: U více než 95 % pacientek se závažnější formou karcinomu plic byl prokázán oxidační stres. Velké množství dietního anorganického fosfátu může stimulovat růst karcinomu plic. Indol-3 karbinol, který je obsažen např. v brokolici, zelí a kapustě inhibuje enzym elastázu. Ta normálně štěpí elastinová vlákna, která společně s kolagenem určují mechanické vlastnosti pojivové tkáně. Inhibicí elastázy se zhorší možnost migrace nádorových buněk, jejich adhezivní možnosti.

Karcinom prostaty: Stárnutí, poškození rovnováhy oxidačně-redukční, infekce a zánět jsou rizikové faktory benigní hyperplazie prostaty. Jsou zvýšené hladiny ROS. U karcinomu prostaty mají pacienti signifikantně zvýšené lipoperoxidy a nižší antioxidační kapacitu v periferní krvi. Samotné oxidační poškození však ke vzniku karcinomu nestačí, u 90 % pacientů je prokázáno ztišení (silencing) genové aktivity GSTP1. Tento gen participuje na glutathiontransferáze, která se účastní detoxifikačního procesu. Antioxidanty mohou podporovat karcinogenezi [30]. U karcinomu prostaty se jeví jako protirakovinová látka kyselina gallová, která produkuje ROS a působí apoptózu nádorových buněk. Karcinom prostaty bývá provázen nízkou hladinou selenoproteinu P a je častější u genetické formy SOD2-Ala16+ [31]. Melatonin rovněž snižuje růst nádorových buněk u karcinomu prostaty a podporuje diferenciaci buněk.

Transplantace kostní dřeně a jiných orgánů: Vyžaduje před operací snížit množství vznikajících volných radikálů v transplantátu promýváním roztokem antioxidantů. Chemoterapie a ozařování nádorů jsou provázeny velkým vzestupem volných radikálů, což působí pokles antioxidantů, zvláště glutathionu a vitamínu E. U pacientů s aktivovanou imunitní odpovědí jako je rejekce

allograftu, virová infekce nebo autoimunní poruchy je zvýšená koncentrace neopterinu. K ní dochází i u různých maligních nádorů. Čím vyšší je v těchto případech hladina neopterinu, tím kratší je doba přežívání pacientů [32].

Koží nádory: Melanomy i další kožní nádory jsou vyvolávány nadměrným ozářením kůže, přičemž vznikají ROS. UV paprsky snižují kožní antioxidační obranu. Ochranou se jeví suplementace antioxidanty a samozřejmě používání kosmetiky s vysokým ochranným UV faktorem.

Závěr

Oxidační stres je určitě novým významným vyšetřením pro prevenci zhoubných nádorů. Je možné ho stanovit laboratorně, ale interpretace musí brát v úvahu i různé okolnosti v preanalytické fázi. Antioxidační terapie by měla být cílená, ale zatím musíme vystačit se směsí základních antioxidantů. Vzhledem k délce života člověka a délce podávání antioxidantů nelze říci, že antioxidanty mohou prodlužovat život, ale určitě mohou snížit počet předčasných nemocí a úmrtí.

Literatura

1. **Palmieri B., Sblendorio, V.** Oxidative stress tests: overview on reliability and use. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2007, 11, p. 309–342.
2. **Palmieri, B., Sblendorio, V.** Oxidative stress: what for? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2007, 11, p. 27–54.
3. **Pervin, S., Tran, A. H., Zakavi, S., Fukuto, J. M., Singh, R., Chaudhuri, G.** Increased susceptibility of breast cancer cells to stress mediated inhibition of protein synthesis. *Cancer Res.*, 2008, 66 (12), p. 4862–4874.
4. **Storz, P.** Reactive oxygen species in tumor progression. *Front. Biosci.*, 2005, 10, p. 1881–1896.
5. **Salganik, R. I.** The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001, 20 (5 suppl.), p. 464S–472S.
6. **Oyagbemi, A. A., Azeez, O., Saba, A. B.** Interactions between reactive oxygen species and cancer: the roles of natural dietary antioxidants and their molecular mechanisms of action. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2009, 10 (4), p. 535–544.
7. **Derdak, Z., Mark, N. M., Beidi, G., Robson, S. C., Wands, J. R., Baffy, G.** The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. *Cancer Res.*, 2008, 66 (8), p. 2813–2819.
8. **Bolehovská, R., Červinková, Z., Pospíšilová, M., Lotková, H., Plíšková, L., Palička, V.** Uncoupling protein 2. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, 17 (38), p. 227–232.
9. **Samudio, I., Harmancey, R., Fiegl, M. et al.** Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction. *J. Clin. Invest.*, 2010, 120 (1), p. 142–156.
10. **Huerta, S., Chilka, S., Bonavida, B.** Nitric oxide donors: novel cancer therapeutics (review). *Int. J. Oncol.*, 2008, 33 (5), p. 909–927.
11. **Tonissen, K. F., Di Trapani, G.** Thioredoxin system inhibitors as mediators of apoptosis for cancer therapy. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009, 53 (1), p. 87–103.

12. **Pauweis, E. K., Erba, P. A., Kostkiewicz, M.** Antioxidants: a tale of two stories. *Drug News Perspect.*, 2007, 20 (9), p. 579–585.
13. **Olm, E., Fernandes, A. P., Hebert, C., Rundlöf, A. K., Larsen, E. H., Danielson, O., Björnstedt, M.** Extracellular thiol-assisted selenium uptake dependent on the x0-cystine transporter explains the cancer-specific cytotoxicity of selenite. *Proc. Natl. Acad.*, USA 2009, 106 (27), p. 11400–11405.
14. **Combs, G. F. Jr.** Status of selenium in prostate cancer patients prevention. *Br. J. Cancer*, 2004, 91 (2), p. 195–199.
15. **Sliwinsky, T., Czechowska, A., Kolodziejczak, M., Jajte, J., Wisniewska-Jarosinska, M., Blasiak, J.** Zinc salts differentially modulate DNA damage in normal and cancer cells. *Cell. Biol. Int.*, 2009, 33 (4), p. 542–547.
16. **Brigelius-Flohé, R., Kipp, A.** Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, 1790 (11), p. 1555–1568.
17. **Andres-Lacueva, C.** Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15 (12), p. 1236–1248.
18. **Stoner, G. D., Wang, L. S., Casto, B. C.** Laboratory and clinical studies of cancer chemoprevention by antioxidants in berries. *Carcinogenesis*, 2008, 29 (9), p. 1665–1674.
19. **Wolfe, K. L., Kang, X., He, X., Dong, M., Zhang, Q. Lu, R. H.** Cellular antioxidant activity of common fruits. *J. Agric. Food Chem.*, 2008, 56 (18), p. 8418–8426.
20. **Lahdenranta, J., Hagendoorn, J., Padera, T. P. et al.** Endothelial nitric oxide synthase mediates lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Res.*, 2009, 69 (7), p. 2801–2808.
21. **López-Lázaro, M.** Role of oxygen in cancer: looking beyond hypoxia. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2009, 9 (5), p. 517–525.
22. **Bechtel, W., Bauer, G.** Catalase protects tumor cells from apoptosis induction by intercellular ROS signaling. *Anticancer Res.*, 2009, 29 (11), p. 1541–1557.
23. **Bechtel, W., Bauer, G.** Modulation of intercellular ROS signaling of human tumor cells. *Anticancer Res.*, 29 (11), p. 4559–4570.
24. **Cassileth, B.** Oxygen therapies. *Oncology (Williston Park)*, 2009, 23 (13), p. 1182.
25. **Didilescu, A. C., Hanganu, S. C., Galie, N. et al.** The role of smoking in changing essential parameters in body homeostasis. *Pneumologia*, 2009, 58 (2), p. 89–94.
26. **Amberger-Murphy, V.** Hypoxia helps glioma to fight therapy. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2009, 9(3) p.381–90.
27. **Smith-Pearson, P. S., Kooshki, M., Spitz, D. R., Poole, L. B., Zhao, W., Robbins, M. E.** Decreasing peroxiredoxin II expression decreases glutathione, alters cell cycle distribution, and sensitizes glioma cells to ionizing radiation and H2O2. *Free Radic. Biol. Med.*, 2008, 45 (8), p. 1178–1189.
28. **Kasapovič, J., Pejič, S., Todorovič, A., Stojiljkovič, V., Pajovič, S. B.** Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages. *Cell. Biochem. Funct.*, 2008, 26 (6), p. 723–730.
29. **Sinha, R. J., Singh, R., Mehrotra, S., Singh, R. K.** Implications of free radicals and antioxidant levels in carcinoma of the breast: A never-ending battle for survival. *Indian J. Cancer*, 2009, 46 (2), p. 146–150.
30. **Przybyszewski, W. M., Rzeszowska-Wolny, J.** Oxidative stress in prostate hypertrophy and carcinogenesis. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2009, 63, p. 340–350.
31. **Cooper, M. L., Adami, H. O., Gröberg, H., Green, F. R., Rayman, M. P.** Interaction between single nucleotide polymorphisms in selenoprotein P and mitochondrial superoxide dismutase determines prostate cancer risk. *Cancer Res.*, 2008, 68 (24), p. 10171–10177.
32. **Sucher, R., Schroecksnadel K., Weiss G., Margreiter R., Fuchs D., Brandacher G.** Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.*, 2010, 287 (1), p. 13–22.

Do redakce došlo 25. 3. 2010.

Adresa pro korespondenci:
 MUDr. Václav Holeček, CSc.
 Oddělení klinické biochemie
 Mulačova nemocnice, a. s.
 Dvořákova 17, 320 02 Plzeň
 e-mail: vholecek@volny.cz