

Mendelova univerzita v Brně
Agronomická fakulta
Ústav technologie potravin



**Složky funkčních potravin v chemoprevenci
nádorových onemocnění**

Bakalářská práce

Vedoucí práce:

prof. MVDr. Ing. Tomáš Komprda, Csc.

Brno 2015

Vypracoval:

Nikola Baráková

Brno 2015

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci „Složky funkčních potravin v chemoprevenci nádorových onemocnění“ vypracoval/a samostatně a veškeré použité prameny a informace uvádím v seznamu použité literatury. Souhlasím, aby moje práce byla zveřejněna v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách ve znění pozdějších předpisů a v souladu s platnou *Směrnicí o zveřejňování vysokoškolských závěrečných prací*.

Jsem si vědom/a, že se na moji práci vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., autorský zákon, a že Mendelova univerzita v Brně má právo na uzavření licenční smlouvy a užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona.

Dále se zavazuji, že před sepsáním licenční smlouvy o využití díla jinou osobou (subjektem) si vyžádám písemné stanovisko univerzity, že předmětná licenční smlouva není v rozporu s oprávněnými zájmy univerzity, a zavazuji se uhradit případný příspěvek na úhradu nákladů spojených se vznikem díla, a to až do jejich skutečné výše.

V Brně dne:

Podpis

PODĚKOVÁNÍ

Velmi děkuji vedoucímu své bakalářské práce prof. MVDr. Tomáši Komprdovi CSc. za vstřícný, ochotný a laskavý přístup, rovněž jako za odborné připomínky a rady. Oceňuji i péči svých nejbližších, bez jejichž podpory by práce nemohla vzniknout.

ABSTRAKT

Práce se zabývá některými složkami funkčních potravin, které mohou hrát preventivní roli proti rakovině. První kapitola pojednává o funkčních potravinách obecně a o tom, jakou roli hraje výživa v dopadu na lidské zdraví. Velká část práce je věnována procesu vzniku rakoviny, který je nezbytné uvést pro pochopení mechanismu účinku složek funkčních potravin.

Nejvíce prostoru je věnováno samostatným účinkům složek funkčních potravin, jakým způsobem ovlivňují organismus v neprospěch rakovinného bujení. Dále jsou zmíněna některá další nutriceutika (složky funkčních potravin) a jejich účinky. Závěr práce se zabývá rakovinou prostaty, prsu a kolorekta a možnostem jejich prevence.

Práce si klade za cíl podat ucelený pohled na problematiku a upozornit na některá vhodná opatření, která každý může začlenit do své diety.

Klíčová slova: funkční potraviny, rakovina, prevence, nutriceutika, karcinogeneze

ABSTRACT

This bachelor's thesis occupies with the compounds of functional foods – nutraceuticals – which may play protective role against cancer. The first chapter deals with functional foods in general and the role of nutrition in one's health. A great part of the thesis is dedicated to the process of carcinogenesis, which is essential to understanding the mechanism of action of nutraceuticals.

The greatest part of the thesis deals with specific effects of the compounds of functional foods and with the way of affecting the processes in organism against carcinogenesis. Some other nutraceuticals are mentioned in the next part. The end of the thesis is dedicated to methods, which may help to prevent prostate cancer, breast cancer and colorectal cancer.

The thesis aims to introduce an integrated view on the topic and to point out some suitable foods, that everyone can include in their diet.

Key words: functional foods, cancer, prevention, nutraceuticals, carcinogenesis

OBSAH

Obsah

| | | |
|-------|--|--|
| 1 | ÚVOD | 8 |
| 2 | CÍL PRÁCE..... | 10 |
| 3 | FUNKČNÍ POTRAVINY | 11 |
| 3.1 | Role stravy v prevenci rakoviny | 12 |
| 3.2 | Současný stav na trhu | 13 |
| 4 | NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ..... | 13 |
| 4.1 | Jak se vyvíjel výzkum a prevence..... | 14 |
| 4.2 | Nádory a nádorové buňky | 14 |
| 4.2.1 | Benigní nádory | 14 |
| 4.2.2 | Maligní nádory | 14 |
| 4.2.3 | Nádorová buňka | 15 |
| 4.3 | Vznik nádoru..... | 15 |
| 4.3.1 | Přeměna zdravé buňky v buňku rakovinnou..... | 16 |
| 5 | KARCINOGENNÍ FAKTORY | 18 |
| 6 | MOŽNOSTI CHEMOPREVENCE | 20 |
| 6.1 | Zabránění vzniku oxidačního stresu | 21 |
| 6.1.1 | Volné radikály..... | 21 |
| 6.1.2 | Oxidační stres..... | 21 |
| 6.1.3 | Glutathionperoxidáza | Chyba! Záložka není definována. 2 |
| 6.2 | Potlačení chronického zánětu | 25 |
| 6.2.1 | Zánět..... | 25 |
| 6.2.2 | Cyklooxygenáza-2 | 25 |
| 6.2.3 | Probiotika | 26 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6.3 | Indukce apoptózy a ovlivnění buněčného cyklu..... | 27 |
| 6.3.1 | Kaspázy | 27 |
| 6.4 | Potlačení proliferace | 28 |
| 6.4.1 | Bobulovité ovoce | 28 |
| 6.5 | Potlačení aktivity enzymů fáze I a stimulace aktivity enzymů fáze II | 29 |
| 6.6 | Prevence vzniku metastáz | 30 |
| 6.6.1 | Flavonoidy | 30 |
| 7 | DALŠÍ NUTRICEUTIKA | 32 |
| 7.1 | Prebiotika | 32 |
| 7.1.1 | Vláknina | 33 |
| 7.2 | Resveratrol | 34 |
| 7.3 | Zázvor | 35 |
| 7.4 | Čaj..... | 36 |
| 8 | RAKOVINA TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU..... | 38 |
| 9 | RAKOVINA PROSTATY | 39 |
| 10 | RAKOVINA PRSU..... | 41 |
| 11 | ZÁVĚR..... | 43 |
| 12 | POUŽITÁ LITERATURA | 45 |

1 ÚVOD

Rakovina je bezesporu strašákem moderní doby. Dle statistik jí onemocní během svého života každý třetí občan České republiky a každý čtvrtý na ni zemře. S prodlužující se délkou života narůstá pravděpodobnost, že se s rakovinou setkáme, tedy že se jí „dožijeme“. Svůj vliv mimo stáří hrají i podmínky prostředí, nečisté ovzduší, vystavování se chemikáliím, rentgenovému, ionizačnímu či UV záření; skutečnost, zda kouříme či ne; genetika, ale zejména výživa. Kouření a strava „západního stylu“ dohromady tvoří dvě třetiny příčin vzniku nádorů.

Jedním ze způsobů, jak vliv výživy přesunout ve prospěch našeho zdraví, je konzumace tzv. funkčních potravin. Jsou to potraviny, které kromě nutriční funkce přinášejí určitou přidanou hodnotu. Při pravidelné a dlouhodobé konzumaci příznivě ovlivňují zdravotní i psychický stav konzumenta a působí preventivně proti mnoha, zejména civilizačním nemocem, rakovinu nevyjímaje. Tyto schopnosti funkčních potravin mají na svědomí nutriceutika, jejich účinné složky. Procesu vzniku rakovinného bujení a mechanismům účinku nutriceutik, která před tímto bujením pomáhají chránit, je věnována velká část této práce.

Ve druhé části práce jsou zahrnuty některé další složky funkčních potravin a jsou zmíněny tři druhy rakovin, které jsou široce rozšířené. Česká republika drží primát v incidenci rakoviny tlustého střeva a konečníku, v čemž hraje svou roli klasická česká kuchyně, oblíbenost masa a alkoholu. Být na prvním místě tohoto žebříčku je zbytečné, stačí změnit stravovací návyky a jistě by se naše pořadí posunulo a pár příček níže.

Rakovina prsu a rakovina prostaty je celosvětově velmi rozšířená, obzvláště v západních zemích. Tyto nemoci nejsou tolik úzce spjaty se stravováním jako rakovina tlustého střeva, ale přesto jsou vidět rozdíly v jejich incidenci napříč kontinenty. Příklad bychom si měli vzít z asijské stravy, jak je v práci zmíněno.

Nekouřit a pravidelně konzumovat některé funkční potraviny, třeba i jen „obyčejný“ jogurt, není vysokou daní za vědomí, že jsme tak velkou měrou přispěli ke své prevenci rakoviny.

2 CÍL PRÁCE

Cílem práce je prostudování a zpracování dostupné literatury týkající se funkčních potravin a jejich účinných složek, nutričních, která mají preventivní účinek proti rakovině. Nezbytné bylo seznámení se s vlastnostmi rakovinné buňky a procesy probíhajícími při karcinogenezi. Práce se zaměřuje zejména na možnosti ovlivnění procesu karcinogeneze nutričními a mechanismy, kterými se tyto procesy dějí. Práce je ve formě literární rešerše, nemá praktickou část.

Hlavním zdrojem informací pro tuto bakalářskou práci jsou vědecké výzkumy, které se zaměřují na skutečné a měřitelné účinky nutričních.

V závěru práce jsou formulována některá výživová doporučení, která by měla přispět k prevenci rakoviny. Pokud se mi práci podaří přesvědčit jediného člověka k alespoň mírné změně stravovacích návyků a tím možné ochraně před rakovinou, bude můj cíl splněn.

3 FUNKČNÍ POTRAVINY

Funkční potraviny jsou takové potraviny, které organismu poskytují více než jen živiny. Z dlouhodobého hlediska a při pravidelném užívání působí preventivně proti mnoha nemocem, podporují správné fyziologické funkce organismu a zlepšují jeho imunitu (Kalač, 2003).

Funkční potravina tedy obsahuje takovou složku (nutriceutikum) či více složek, která pozitivně ovlivňuje jednu či více funkcí organismu. Složky, které potravinu činí funkční, můžeme rozdělit do více skupin:

- nepostradatelná makro-živina se specifickým fyziologickým účinkem, například rezistentní škrob, polynenasycené mastné kyseliny
- nepostradatelná mikro-živina konzumovaná v množství přesahujícím denní doporučené množství, např. selen, vitaminy
- složka, která ohledně své nutriční hodnoty není oficiálně klasifikována jako nepostradatelná, např. některé oligosacharidy
- složka bez nutriční hodnoty, např. živé mikroorganismy v probiotikách, fytochemikálie (Komprda, 2008)

Populární definicí je definice Goldbergova (1994), kterou zmiňuje Kalač v knize Funkční potraviny. Funkční potravina je potravinou vyrobenou z přirozeně se vyskytujících složek, která :

- posiluje přirozené obranné mechanismy proti škodlivým vlivům prostředí
- působí preventivně proti nemocem
- příznivě ovlivňuje fyzický a psychický stav konzumenta
- zpomaluje proces stárnutí

Funkční potravina není ve formě tablet a extraktů, má být konzumována jako běžná součást jídelníčku. Její účinky se neprojeví v rádech dnů či týdnů, ale spíše měsíců, let až desítek let (Kalač, 2003).

Funkční potraviny můžeme rozdělit podle funkce do několika skupin.

- Obsahující vysoké koncentrace prospěšných složek, např. fytosteroly, vláknina
- Obsahující jednu přidanou ingredienci, která je obzvláště prospěšná, např. vitamín, antioxidant, vlákninu, probiotickou kulturu etc.
- Pomáhající izolovat negativní složky potravy, např. alergen
- Potraviny, u kterých byla negativně působící složka odstraněna či nahrazena pozitivně působící látkou (Datsis et al., 2010)

3.1 Role stravy v prevenci rakoviny

Složky potravy podporující zdraví jsou řazeny do mnoha kategorií: složky vlákniny, oligosacharidy, aminokyseliny, peptidy a proteiny, glykosidy, vitamíny, bakterie mléčného kysání, minerály, polynenasycené kyseliny, fytochemikálie, antioxidanty etc. Ukázalo se, že pokud jsou potraviny tyto látky obsahující konzumovány denně dlouhodobě, některé jejich složky ovlivňují náš metabolismus a přispívají k prevenci rakoviny.

Můžeme se tedy před rakovinou alespoň z části chránit naším životním stylem? Odpověď je ano. Spolu s kouřením je strava nejdůležitějším epidemiologickým faktorem vzniku rakoviny. Spojitost mezi stravou a rakovinou je nejlépe vidět na rozdílném výskytu nádorů napříč státy, kde je způsob stravování odlišný.

Například Asiaté mají 25x nižší incidenci rakoviny prostaty a 10x nižší výskyt rakoviny prsu než lidé v západních zemích. Pokud se ale obyvatelé těchto zemí odstěhují do USA či Evropy a přijmou stravovací návyky své nové země, riziko výskytu rakoviny se u nich zvýší (Datsis et al., 2010, Kalač, 2003).

Původ rakoviny je v buňkách, které mají poškozené DNA. Buď vrozeně, častěji ale získané zmutováním DNA za přispění karcinogenů. Lidské tělo má vyvinuty ochranné systémy, které mají za úkol zabránit karcinogenezi. Více pozornosti jim je věnováno v kapitole *Možnosti chemoprevence*. Úkolem chemopreventivních složek funkčních potravin je tyto systémy podporovat a tím pomoci předcházet rakovině (Komprda 2008).

Ochranné systémy jsou následující:

- Inhibice enzymů aktivujících karcinogen
- Posílení aktivity enzymů inaktivujících karcinogen
- Kontrola procesu opravy DNA
- Odstraňování volných radikálů
- Minimalizace zánětlivých reakcí
- Posílení imunitního systému
- Potlačování angiogeneze

(Komprda, 2008; Weinberg, 2003)

3.2 Současný stav na trhu

V České republice je možno nakoupit dnes již relativně široké spektrum funkčních potravin. Patří sem například fermentované mléčné výrobky příznivě ovlivňující střevní mikroflóru, pečivo obohacené o vlákninu, pečivo z celozrnné mouky, margaríny s přidanými rostlinnými steroly snižujícími hladinu cholesterolu, výrobky s lecitinem či vejce obohacená o selen. Krom těchto výrobků lze za funkční potraviny považovat i látky s přirozenými funkčními vlastnostmi, jako např. brukvovitá zelenina, oleje obsahující polynenasycené mastné kyseliny, červené víno, zelený čaj, bobulovité ovoce a další zeleninu a ovoce vůbec.

4 NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Zhoubné nádorové onemocnění je chorobný stav charakterizovaný nekoordinovaným růstem abnormálních buněk s postupným šířením do okolních tkání, průnikem do lymfatického a krevního systému a postižením vzdálených orgánů. Růst masy nádorových buněk probíhá samovolně bez projevu regulačních zásahů organismu, na úkor jeho energetických a nutričních potřeb.

Termín rakovina je nesprávně používán pro všechny zhoubné nádory, přičemž správně označuje pouze kategorii nádorů vycházejících z povrchového nebo žlázo-

epitelu. Nádory se zpravidla dělí na benigní (nezhoubné) a maligní (zhoubné) (Petruželka, Konopásek, 2003).

4.1 Jak se vyvíjel výzkum a prevence

Úmrtí na rakovinu bývalo před dávnými časy přisuzované náhodě a boží vůli. Až roku 1775 londýnský lékař Percival Pott objevil spojitost mezi kominickým zaměstnáním a výskytem rakoviny šourku. Kominíci prolézali kouřovody a kvůli tehdejší nedostatečné hygieně se od sazí nemyli tak často, jak by bylo potřeba. Tak vznikl důležitý objev, že rakovina vzniká z nějaké příčiny. Ten byl potvrzen, když byla stále častěji diagnostikována rakovina nosu u anglických gentlemanů šňupajících tabák.

V 50. letech 20. století se zjistilo, že rakovina vzniká mutací genů. Pokud tato mutace vznikne v somatických buňkách, může v těle vytvořit nádor, který je nepřenositelný na další generace potomků. Pokud ale mutace vznikne v buňkách zárodečné dráhy, tedy spermích či vajíčkách, mutace mohou být předány potomkům.

Po roce 1953, kdy Watson a Crick objevili dvoušroubovici, nastal ve zkoumání rakovinotvorného procesu zlom. Zjistilo se, že mutace je změna struktury DNA, tedy modifikace sekvence jejích bází tvořících gen. Karcinogeny, např. látky v již zmíněných sazích, jsou tedy mutageny, tj. mají schopnost měnit strukturu DNA (Weinberg, 2003).

4.2 Nádory a nádorové buňky

4.2.1 Benigní nádory

Růst benigních nádorů je pouze expanzivní, rozpínavý a většinou neporušuje tkáňové struktury, které ho obklopují. Tyto nádory rostou většinou pomalu, zůstávají ohraničené a na své okolí působí pouze tlakem. Jsou snadno chirurgicky odstranitelné, čemuž přispívá jejich vazivové opouzdrnění, které vzniká jak z vlastního nádorového stromatu, tak z roztlačené okolní tkáně (Rejthar, Vojtěšek, 2002).

4.2.2 Maligní nádory

Nádory maligní na rozdíl od benigních rostou vůči okolní tkáni agresivně. Jsou nepřesně ohraničené. Přítomností proteáz a enzymů štěpících kolagen rozrušují okolní

tkáň, vrůstají do ní a tím způsobují závažné poruchy funkce tkáně a krvácení z narušených cév (Rejthar, Vojtěšek, 2002).

4.2.3 Nádorová buňka

Nádorové buňky se vyznačují autonomním chováním, které spočívá v neregulovaném množení nádorových buněk. Dále ztrátou diferenciací, zvýšenou invazivitou, ztrátou kontroly při kontaktu s ostatními buňkami a schopností metastázovat – zakládat vzdálená ložiska. Mezi další znaky nádorových buněk patří:

- Změna velikosti buněk: ve většině případů jsou nádorové buňky větší než buňky normální, mohou však být i mnohem menší
- Změna tvaru buněk: změna typické formy buněk a jejího pravidelného uspořádání
- Zvětšení jádra transformovaných buněk
- Zvýšená proliferační aktivita

(Rejthar, Vojtěšek, 2002; Petruželka, Konopásek, 2003)

4.3 Vznik nádoru

Aby nádor vznikl, je potřeba řada vzácných mutací postupně pozměňujících genetickou výbavu buňky. Mutace buňku krok za krokem posouvají blíže k zahájení neomezeného množení. Tyto mutace vznikají působením karcinogenů, iniciátorů karcinogeneze, které jsou popsány níže. Při každé replikaci buňky existuje riziko, že během procesu dojde k chybě a replikovaná buňka bude pozměněná. Lze tedy usuzovat, že čím více jsou buňky nuceny se obnovovat, tím je pravděpodobnost vzniku rakovinné buňky vyšší.

Pro příklad je uvedena žloutenka typu B, která napadá jaterní buňky, které ve velkém odumírají. Ihned se ale tvoří nové. Z důvodu neustálé nucené replikace jaterních buněk mají pacienti nakažení žloutenkou typu B až stonásobně vyšší riziko onemocnění rakovinou jater než zdravé osoby (Weinberg, 2003).

4.3.1 Přeměna zdravé buňky v buňku rakovinnou

Transformace buňky z normální na zhoubnou probíhají stupňovitě a jsou dlouhodobé. Celý proces přeměny normální tkáně na nádor je dán postupnými změnami genotypu. Dlouhodobý vývoj vzniku nádoru můžeme rozdělit do tří fází: iniciace, promoce a progrese (Rejthar, Vojtěšek, 2002).

4.3.1.1 Fáze iniciace

V této fázi dochází ke „vzbuzení buňky“. Iniciace je indukovaná řadou transformujících onkogenních faktorů, prokarcinogenů a dochází k mutaci v jádře buňky, tedy poškození nukleové kyseliny. Ve většině případů po iniciační mutaci dojde k samovolnému opravení chyby nebo usmrcení buňky. Nedojde-li k tomu, vzniká z normální buňky buňka rakovinná, která nekontrolovatelně bují a roste (Rejthar, Vojtěšek 2002; Komprda, 2009).

4.3.1.2 Proliferační a antiproliferační geny

V buňce se vyskytují proliferační a antiproliferační geny (proliferace = růst a bujení buněk). Geny proliferační vystupují jako protoonkogeny, geny antiproliferační jako geny tumor supresorové. Protoonkogeny působí dominantně; stačí, aby zmutovala jen jedna alela daného genu, aby došlo ke ztrátě kontroly růstu; zatímco tumor supresorové geny jsou recesivní (Komprda, 2008).

4.3.1.3 Protoonkogeny a tumor supresorové geny

Pokud dojde k mutaci protoonkogenu, vznikne onkogen. Onkogeny se podílí na vzniku růstových faktorů nebo jejich receptorů. Růstové faktory jsou proteiny uvolněné jednou buňkou, které ovlivňují růst buňky cílové. Ta zachycuje vysílaný signál receptory. Normální (nerakovinné) buňky samy nerozhodují o svém růstu, musí dostat signál z vnějšku. Ale buňky nádorové se chovají na svém okolí nezávisle a rostou bez zjevného příkazu zvenčí. Může za to poškození vyvolané onkogeny, které změní funkci receptorů a buňka si myslí, že je stále obklopena růstovými faktory pobízejícími ji

v růstu. Může nastat i situace, kdy buňka uvolňuje růstový faktor do svého nejbližšího okolí a ovlivní tak samu sebe; roste „ze svého vlastního příkazu“ (Weinberg, 2003).

Tumor supresorové geny mají účinek opačný. Kódují proteiny, které blokují jiné proteiny nesoucí signál k množení buněk. Pro příklad uveďme protein pRb, kódovaný RB-genem. Jeho úkolem je kontrola transkripce genů řídících průběh buněčného cyklu. Pokud dojde k poškození (mutaci) RB-genu, buňky nebudou omezovány v nekontrolovaném bujení.

Obdobnou funkci má protein p53 kódovaný P53-genem. Jeho funkce spočívá v tom, že při detekci poškození DNA buňky zastaví její růst a buňka má čas na reparaci či uskutečnění programované smrti. Při poškození tohoto genu dochází k množení poškozených, mutovaných buněk (Komprda, 2008).

4.3.1.4 Fáze promoce

Fáze promoce trvá až desítky let. Vyžaduje dlouhodobé působení promočního faktoru, kterým může být karcinogen z vnějšího prostředí, složky potravy jako přílišný příjem soli, tuků; hormonální působení, působení růstových faktorů či onkogenní virus. Funkce promotoru spočívá hlavně ve stimulačním účinku na dělení iniciované buňky. Během proliferace iniciované buňky dochází k fixaci genetické chyby vzniklé iniciační mutací (Rejthar, Vojtěšek 2002; Komprda 2008; Petruželka, Konopásek 2003).

Angiogeneze

Již vzniklý nádor potřebuje ke svému dalšímu růstu výživu z okolí. Čím je tento nádor větší, tím obtížnější je sehnat výživu pro buňky v jeho centru, které nejsou v blízkém kontaktu s okolními tkáněmi. Za tímto účelem si pokročilé nádory vytváří vlastní systém oběhu krve. Slouží jim k tomu angiogeneze, proces novotvorby krevních kapilár. Angiogenní růstový faktor přiměje buňky z okolí prorůstát nádorem, tvořit kapiláry a tím nádor zásobovat. Z prorostlosti nádoru kapilárami lze usuzovat jeho budoucí agresivitu a prognózu pacienta (Weinberg, 2003).

4.3.1.5 Fáze progresse

Ve fázi progresse již existující nádor zvětšuje svoji velikost a prorůstá do svého bezprostředního okolí. Pokročilou fází progresse je vznik metastáz. Metastáze je druhotné ložisko nádorových buněk, které se na cílové místo dostalo z primárního nádoru krevními nebo lymfatickými cestami. Ve většině případů jsou právě početné metastázy příčinou úmrtí při onkologických onemocněních (Komprda, 2009).

5 KARCINOGENNÍ FAKTORY

Karcinogenem může být chemická látka, látka přirozeně se v potravinách vyskytující, látky vznikající při úpravě potravin, ionizující záření, UV záření a biologičtí činitelé. Níže je tabulka dle Kalače (2003) s procentickým zastoupením karcinogenních faktorů působících na lidský organismus. Jedna třetina příčin vzniku rakoviny je nám daná geneticky, dvě třetiny karcinogenních faktorů můžeme ovlivnit životním stylem. Nejvýznamnější vliv na karcinogenezi má způsob stravování a kouření.

Tabulka 1: Faktory podílející se na vzniku rakoviny

| | |
|--------------------------------|-----|
| Výživa | 35% |
| Kouření | 30% |
| Infekce | 10% |
| Reprodukční a pohlavní chování | 7% |
| Povolání | 4% |
| Alkohol | 3% |
| Kontaminované prostředí | 2% |
| Léky a léčebné zákroky | 1% |

Tabulka dle Scheupleina (1992) popírá rozšířený názor, že rakovinotvorné složky potravy jsou zejména cizorodého původu. Vznik nádorů je způsobován hlavně základními složkami potravin, zejména když projdou nešetrnou tepelnou úpravou (Kalač, 2003).

Tabulka 2: Podíly složek výživy na karcinogenezi

| | Denní příjem | Podíl (%) |
|----------------------------------|--------------|-----------|
| Základní potraviny | 1000 g | 88,30% |
| Produkty úprav potravin | 1 mg | 8,80% |
| Složky obalů | 20 mg | 1,70% |
| Koření, pochutiny | 1 g | 0,90% |
| Rezidua pesticidů a kontaminanty | 200 mg | 0,10% |
| Rezidua veterinárních preparátů | 1 mg | 0,10% |
| Mykotoxiny | 10 mg | 0,10% |

Nezáleží pouze na tom, co jíme, ale také kolik toho sníme. Na zvířatech byl mnohokrát dokázán prostý fakt, že jedinci, kterým bylo množství potravy omezeno, žili déle a celkově byli zdravější než ti, kteří byli krmeni *ad libitum* (Kalač, 2003).

Tabulka 3: Nejzávažnější chemické karcinogenní látky u lidí a odhadnutý počet jimi indukovaných nádorů na milion obyvatel

| | |
|------------------------------------|-----------|
| Ethanol | pod 4000 |
| N-nitrososloučeniny | 135 |
| Ethyl-karbamát | 100 |
| Aromatické aminy | 15 až 150 |
| Polycyklické aromatické uhlovodíky | 6 až 14 |
| Mykotoxiny - zejména aflatoxin B1 | 15 až 50 |

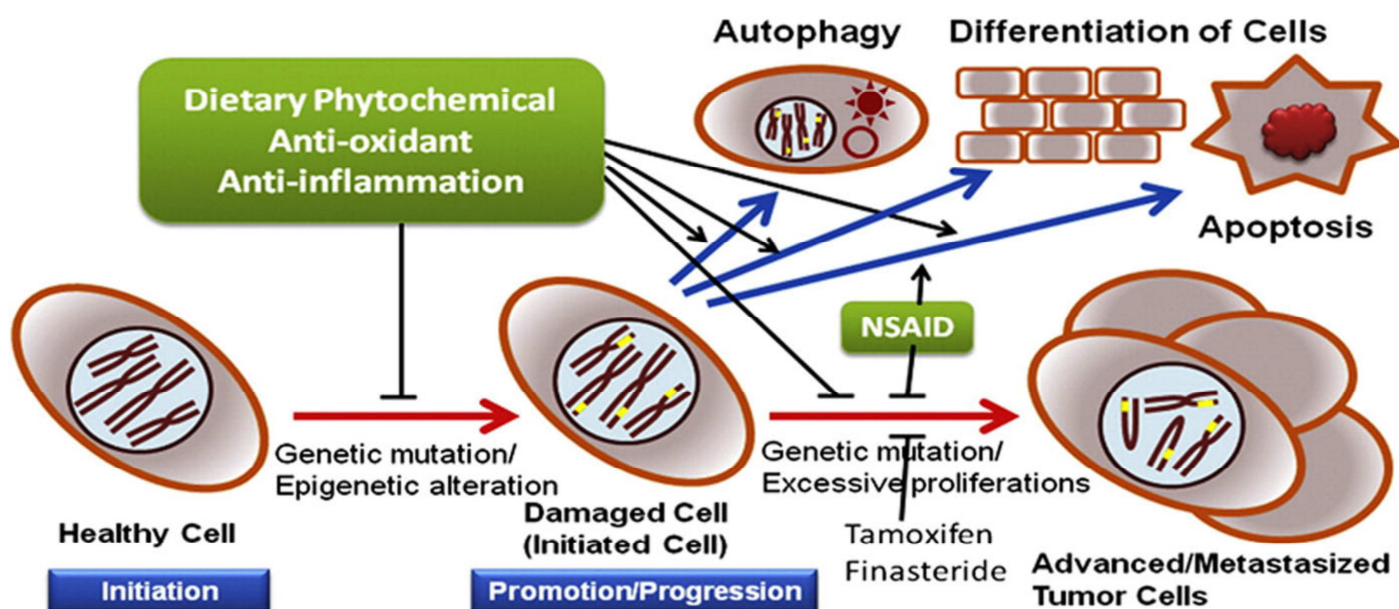
(Stratil, Kubáň, 2004)

6 MOŽNOSTI CHEMOPREVENENCE

Existuje více způsobů, kterými chemopreventivní látky působí na organismus a posilují jeho přirozené obranné reakce proti karcinogenezi. Mezi ně patří:

- Zabránění vzniku oxidačního stresu
- Potlačení chronického zánětu
- Indukce apoptózy a ovlivnění buněčného cyklu
- Potlačení proliferace
- Potlačení aktivity enzymů fáze I a stimulace aktivity enzymů fáze II
- Prevence vzniku metastáz

Obrázek 1: Chemopreventivní strategie užívající fytochemikálie: Konzumace fytochemikálií v raném stádiu karcinogeneze může zablokovat její další postup. Léčba již vzniklé rakoviny za použití fytochemikálií a/nebo netoxických terapeutických léků přispívá k zastavení buněčného cyklu rakovinných buněk, k jejich apoptóze a diferenciaci.



6.1 Zabránění vzniku oxidačního stresu

6.1.1 Volné radikály

Volné radikály jsou vysoce reaktivní látky, které mají ve vnější vrstvě elektronového obalu alespoň jeden nepárový elektron. Jsou to reaktivní formy kyslíku (ROS – reactive oxygen species) a reaktivní formy dusíku (RNS – reactive nitrogen species), i když ne úplně všechny ROS a RNS jsou volnými radikály. Mezi kyslíkové radikály patří např.: hydroxylový radikál HO^\bullet , alkoxy, hydroxyperoxy etc. Typickým příkladem reaktivní formy dusíku je oxid dusnatý.

Vznikají při mnoha procesech, např. v průběhu respiračního řetězce, jako součást fungování imunitního systému nebo přicházejí z vnějšku působením fyzikálních faktorů – záření (ionizační, rentgenové, ultrafialové etc.), dále jsou obsaženy v cigaretovém kouři, smogu, ozonu, dusitanech.

Volné radikály v těle působí více způsoby. V buňkách mohou způsobit peroxidaci mastných kyselin v buněčných membránách a tím buňku poškodit. Při výkyvu rovnováhy volných radikálů a antioxidantů dochází k aterosogenezi, kdy volné radikály poškozují endotel tepen a v cévní stěně poté vzniká mírný chronický zánět. Volné radikály také působí na DNA buněk a způsobují mutace, které mohou vést až ke vzniku nádoru (Komprda, 2008; Jayaprakash et al., 2011).

6.1.2 Oxidační stres

Pro každý biologický systém je nezbytné udržet rovnováhu tvorby a odstraňování volných radikálů. Odhaduje se, že přibližně 10 000 volných radikálů denně „napadne“ každou naši buňku. Zvýšená oxidace vyvolaná reaktivními formami kyslíku se nazývá *oxidační stres* a je příčinou vzniku nemocí (Alzheimerova choroba, rakovina, diabetes mellitus, ateroskleróza). Proti reaktivním formám kyslíku a vzniku oxidačního stresu působí antioxidanty. Ty brání vzniku ROS a zastavují jejich šíření. Některé antioxidanty mají ještě funkci podpůrnou: např. vitamin C přispívá k udržení antioxidantní aktivity dalších antioxidantů, např. tokoferolu. Hlavními antioxidanty

v jídle jsou rostlinné složky, jako tokoferol, beta-karoten, lykopen, vitamin C, lutein, polyfenoly etc.

Těmito antioxidanty se dají obohacovat ovocné šťávy, mléčné produkty, margaríny a dalším potraviny, kde zesilují jejich přirozenou antioxidační kapacitu. Hojně se vyskytují v ovoci, zelenině, potravinách rostlinného původu (Datsis et al., 2010).

6.1.3 Glutathionperoxidáza

Organismus byl donucen vyvinout si důkladný mechanismus k udržení oxidační stresu pod kontrolou. Jedním z těchto mechanismů je udržování jeho nízké hladiny působením enzymů, jakým je například glutathionperoxidáza.

Tyto enzymy neutralizují reaktivní volné radikály, např. kataláza a glutathionperoxidáza umí převést škodlivý peroxid vodíku na vodu a kyslík. Dalším ochranným mechanismem je působení přirozeně se vyskytujících antioxidantů, které volné radikály rovněž neutralizují.

Samotný enzym glutathionperoxidáza nemůže být podáván v potravě, protože se v trávicí soustavě rozkládá. Jeho koncentrace v těle se proto zvyšuje podáváním jeho koenzymu, tripeptidu glutathionu. Glutathion se skládá z aminokyselin kyseliny glutamové, cysteinu a glycinu. Ve vyšším množství se nachází v kvěťáku, brokolici, zelí, ale také v mase a ovoci. Je syntetizován v lidských buňkách, takže jeho přívod stravou není nezbytný (Komprda, 2008, www.celostnimediceina.cz).

6.1.3.1 Selen

Selen je esenciální stopový prvek. V organismu se neukládá do zásoby, a proto rychle vzniká jeho nedostatek. Deficit nastává při podvýživě a nepestré stravě. Přirozeně se vyskytuje ve vnitřnostech, ořechách, česneku, cibuli, mořských plodech a obilninách. Denní doporučená dávka selenu se u dospělých pohybuje kolem 100 µg/den. Nebezpečná je intoxikace selenem, která nastává při dávce kolem 1 mg/den. Projevuje se česnekovým zápachem z úst, nevolností, průjmem, dlouhodobá intoxikace má rakovinotvorné účinky (www.ciselniky.dasta.mzcr.cz).

Epidemiologické studie ukázaly, že vyšší úmrtnost na rakovinu je v lokalitách, kde se nachází málo selenu. Dle výsledků jsou pacienti s nízkou úrovní selenu v plazmě 4x náchylnější k rakovině tlustého střeva a konečníku. Selen je nezbytný k syntéze glutathionperoxidázy, může ovlivňovat imunitní systém, brzdí buněčnou proliferaci a narušovat metabolismus tumoru. Ve studii sledované osoby dostávaly 200 µg selenu nebo placebo po dobu 6,4 let. Incidence rakoviny tlustého střeva a konečníku byla u skupiny dostávající selen o 60% nižší.

Selen se zdá být nadějí v oblasti chemoprevence nádorových onemocnění. Prozatím se 200 µg denně ukazuje jako bezpečná dávka (Mason, 1999).

Další pokus (Clark et al., 1996) potvrzující schopnosti selenu byl uskutečněný NPC – The Nutritional Prevention of Cancer a zkoumal vliv příjmu 200 µg selenu denně na výskyt rakoviny kůže a sekundárně na výskyt rakoviny střeva a konečníku. Selen byl podáván ve formě selenových kvasnic, kontrola dostávala placebo. U selenové skupiny byla incidence rakoviny tlustého střeva a konečníku o 50% menší (Jayaprakash et al., 2011).

6.1.3.2 Vitamin E

Vitamin E je rodina přirozeně se vyskytujících, esenciálních, v tuku rozpustných složek. Vitamin E se nejvíce nachází v oleji z pšeničných klíčků, máse, sóji či podzemnici olejné. Je antioxidantem v buněčných membránách a „vychytává“ volné radikály. Jeho nejaktivnější formou je alfa-tokoferol.

Studie naznačují, že vitamin E může inhibovat růst rakovinných buněčných linií, zejména v prostatě, plicích, ústní dutině a prsou. U zvířat vitamin E vykazoval preventivní účinky proti chemicky indukovaným nádorům, včetně hormonálních. U krys vitamin E zbrzdil růst nádoru prostaty *in vitro* i *in vivo* (Klein et al., 2003).

Hlavním přínosem tohoto v tuku rozpustného vitamínu je snižování peroxidace tuků a ochrana před oxidačním poškozením DNA. Ve Finsku byla uskutečněna velká studie účinku alfa-tokoferolu a beta-karotenu, z které vyplynulo, že alfa-tokoferol snižuje o 30% riziko onemocnění rakovinou prostaty (Virtamo et al., 2003).

Jiné studie ale zatím jednoznačně nepotvrdily chemopreventivní účinky tohoto vitamínu (Jayaprakash et al., 2011).

6.1.3.3 Vitamin C

Ačkoli podávání vitamínu C snižuje úroveň oxidačního stresu *in vitro*, *in vivo* je jeho účinek méně jasný a jeho vliv na karcinogenezi není znám. Přesto The Institute of Medicine doporučuje kuřákům, jelikož jsou vystaveni oxidačnímu stresu mnohem více než nekuřáci, užívat vitamin C preventivně a za účelem snížit svoji hladinu oxidačního stresu (Jayaprakash, 2011).

6.1.3.4 Karotenoidy

Karotenoidy jsou pigmenty nacházející se v ovoci a zelenině. Povědomí o jejich antioxidační aktivitě je široce rozšířené. Nejběžněji se vyskytují ve formě beta-karotenu, lycopenu, luteinu, zeaxanthinu a kryptoxanthinu. Ačkoli byly beta-karotenu přisuzovány ochranné vlastnosti před takřka všemi druhy rakoviny, studie zatím potvrdily jeho významný vliv „pouze“ na rakovinu prostaty a tumory hlavy a krku (Jayaprakash, 2011).

6.1.3.5 Lycopen

Lycopen je karotenoid hojně se nacházející v rajčatech a výrobcích z nich, růžovém grapefruitu a vodním melounu. Dává rajčatům jejich typicky červenou barvu. Studie čínských vědců z roku 2012 zjišťovala, zda příjem lycopenu či rajčat a rajčatových výrobků může snižovat riziko rakoviny prostaty (Chen et al., 2013, Zu et al. 2014).

V pokusu (Zu et al., 2014) bylo sledováno 50 000 mužů během let 1984 až 2010. Bylo zjištěno, že vysoká konzumace potravin obsahující lycopen (rajčata, rajčatová šťáva, pizza, meloun) negativně koreluje s incidencí rakoviny prostaty. Muži, kteří i přes vysokou konzumaci lycopenu rakovinou onemocněli, měli nádor méně agresivní a vykazující menší angiogenezní potenciál (Zu et al., 2013).

V dalším pokusu (Elgass et al., 2014) bylo *in vitro* zjištěno, že lycopen v koncentraci 0.58 μ mol/l neprokázal schopnost bránit adhezi a migraci buněk již existujícího nádoru. Inhibiční efekt byl dokázán až při koncentraci 1.15 μ mol/l,

nejvyššího efektu bylo ale dosaženo při finální koncentraci 2.3 μ mol/l. Této koncentrace je obtížné dosáhnout *in vivo*. Byl zaznamenán případ, kdy se koncentrace lykopenu v krevní plazmě zvýšila až na 2.08 μ mol/l, když účastníci konzumovali půl hrnku rajčatové šťávy denně po dobu dvou týdnů (Elgass et al., 2014).

6.2 Potlačení chronického zánětu

6.2.1 Zánět

Zánět je jednou z obranných mechanismů těla, který brání před infekcí a pomáhá léčit zranění. Zánět chronický ale může vést až k onemocněním a dokonce rakovině. Při napadení organismu cizorodými strukturami, např. bakteriemi, jsou aktivovány makrofágy. Ty produkují prozánětlivé molekuly, mezi nimi i volné radikály (Lin et al., 2009).

Volné radikály způsobují poškození DNA, dochází k mutacím a iniciaci rakovinného procesu. K promoci tumoru přispívá zánět také posílením buněčné proliferace (Chong, 2013).

6.2.2 Cyklooxygenáza-2

Cyklooxygenáza-2 je určujícím enzymem produkce prostaglandinů, což jsou látky podobné hormonům, odvozené od kyseliny arachidonové, které se účastní imunitních, zánětlivých a dalších procesů (www.lekarske.slovníky.cz).

Problémem je, pokud se produkce cyklooxygenázy vymkne fyziologické kontrole a vzniká prostaglandinů příliš. Poté působí patogenně a souvisí s řadou autoimunitních chorob. Z tohoto důvodu je inhibice cyklooxygenázy klíčem k inhibici zánětu. Ovšem ne všechny inhibitory zůstávají bez vedlejších účinků, a tak se cílem vědeckého snažení stávají alternativní protizánětlivé prostředky. Účinnými se ukázaly být flavonoidy, zejména luteolin (Ribeiro et al., 2015).

Luteolin patří do skupiny přirozeně se vyskytujících látek zvaných flavonoidy. Flavonoidy jsou polyfenoly hrající důležitou roli v obraně rostlin před mikroorganismy, hmyzem a UV zářením. (Lin et al., 2009) Luteolin je obsažen v tymiánu, celeru,

artyčoku, jablkách a několika dalších rostlinách. Rovněž se nachází v pálivých papričkách (Šalovská, 2010).

6.2.3 Probiotika

Za indukci a udržování zánětu jsou zodpovědné též některé mikroorganismy, např. *Bacterium fragilis*, *Citrobacter rodentium*, *Escherichia coli* a *Clostridium difficile*. Účinnou strategií, jak těmto mikroorganismům zabránit v podporování zánětlivého procesu, je užívání probiotik (Chong, 2013).

Dle Fullerovy definice z roku 1989 jsou probiotika živé mikroorganismy přidávané do potravin, příznivě ovlivňující zdraví konzumenta zlepšením rovnováhy jeho střevní mikroflóry (Kalač, 2003).

Probiotika mohou snížit riziko usídlení nežádoucích mikroorganismů kompeticí s patogenními mikroorganismy zapojenými do karcinogeneze. Fermentované mléko, obsahující *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* a *Lactobacillus bulgaricus* má schopnost zmírňovat zánětlivé reakce (Chong, 2013).

6.2.3.1 Mechanismus účinku probiotik

Je více možných způsobů, jakými probiotika působí chemopreventivně : kompetitivní exkluzí patogenní mikroflóry, úpravou aktivity enzymů střevní mikroflóry, redukcí karcinogenních žlučových kyselin a vázáním karcinogenů.

Kompetitivní exkluze patogenní mikroflóry probiotiky zahrnuje dva druhy kompetice – soutěž o živiny a soutěž o adhezi ke střevní sliznici. V distální části slepého střeva je jen omezené množství živin. Probiotika je spotřebovávají na úkor ostatní mikroflóry, čímž omezují jejich životaschopnost. Adheze je klíčem ke kolonizaci střevní dutiny. *In vitro* studie ukázaly, že *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* a *Lactobacillus plantarum* byly vysoce přilnavé ke střevní sliznici, tudíž znemožňovaly adhezi enteropatogenů jako *Salmonella typhimurium* a *E.coli*.

Benzo(a)pyren je vysoce karcinogenní látka vznikající při nedokonalém spalování organických materiálů. Nachází se v jídle připravovaném při vysokých teplotách a ve vzduchu (z tabákového kouře, výfukových plynů). Bylo prokázáno, že

Bifidobacterium lactis a *Bifidobacterium longum* projevují antimutagenní vlastnosti vůči benzo(a)pyrenu (Chong, 2013).

6.3 Indukce apoptózy a ovlivnění buněčného cyklu

Apoptóza je proces programované buněčné smrti. Je zodpovědná za odstraňování poškozených či abnormálních buněk z organismu (Nair et al., 2015).

Poškození mechanismu apoptózy přispívá k patogenezi řady onemocnění a v buňkách maligních nádorů jsou častým jevem. Nefunguje-li správně systém apoptózy, nádorovým buňkám nic nebrání v proliferaci, mutované buňky neodumírají a neomezeně se množí. Základní biochemickou charakteristikou, která je podstatou morfologických změn při apoptóze, je série regulovaných proteolytických štěpení. Apoptotický aparát buňky se skládá z množství specializovaných proteinů, proto inhibice transkripce a translace vyvolává rovněž zástavu apoptózy (Rejthar, Vojtěšek, 2002).

6.3.1 Kaspázy

Základními výkonnými molekulami ve zprostředkování apoptózy jsou molekuly proteolytických enzymů – kaspázy, aktivované z neaktivních prokaspáz. Postupná aktivace prokaspáz již aktivovanými kaspázami vede jak k zesílení apoptotického signálu, tak k jeho propagaci napříč buněčnými kompartmenty až k aktivaci výkonných kaspáz, jejichž substrátem je řada buněčných bílkovin v konečné části apoptózy. V regulaci apoptózy hraje důležitou roli protein p53, zmíněný v kapitole *Vznik nádorů* (Petruželka, 2003).

6.3.1.1 Kurkumin a kvercetin

Žlutý polyfenol kurkumin, v potravinách označován jako E100, látka získávaná z rostliny *Curcuma longa*, prokázal schopnost indukovat apoptózu skrze systém kaspáz (Mingxiang, 2015).

Tato vlastnost kurkuminu byla potvrzena v pokusu autorů Nair et al. (2015), kdy byl kurkumin podáván spolu s flavonoidem kvercetinem, který se přirozeně ve vyšším

množství vyskytuje hlavně v cibuli; myším s rakovinou plic vyvolanou podáváním benzo(a)pyrenu. Podávání kurkuminu a kvercetinů zvláště přineslo výrazné zlepšení v enzymové aktivitě kaspáz, při kombinovaném podávání byl efekt ještě silnější (Nair et al., 2015).

6.4 Potlačení proliferace

Jak bylo naznačeno v kapitole *Fáze iniciace*, nekontrolovaná proliferace je primárním znakem nádorových buněk. Zamezení neomezeného množení buněk je klíčovým krokem k úspěchu prevence rakoviny.

6.4.1 Bobulovité ovoce

Bobulovité ovoce je důležitým dietetickým zdrojem vlákniny a pro zdraví nezbytných mikronutrientů. Obsahuje jak fytochemikálie s antioxidačními účinky, tak i s účinky protizánětlivými, antimikrobiálními a antimutagenními. Tyto látky jsou zde obsaženy ve vysokých koncentracích a mnohdy stačí jedna hrst bobulí denně na pokrytí denní potřeby vitamínu C.

V pokusu autorů Saponjac et al. (2015) byly ze sušených borůvek extrahovány tři frakce. Frakci 1 (Fr1) představoval vitamin C, Fr2 flavonoidy a Fr3 fenolické kyseliny. Ve Fr2 a Fr3 byl hojně zastoupen quercetin a kyselina kumarová. V pokusu *in vitro* na lidských rakovinných buňkách děložního čípku, tlustého střeva a prsu byla prokázána antiproliferační aktivita frakcí 2 a 3, a to v závislosti na dávce: čím vyšší koncentrace, tím větší inhibice proliferace (Saponjac et al., 2015).

Tabulka 4: Obsahové složky sušených borůvek a jejich rozdělení do jednotlivých frakcí. Frakce 1 obsahuje vitamin C, frakce 2 flavonoidy a frakce 3 fenolické kyseliny.

Table 1
Phytochemical profile of DBE fractions.

| Compound | Content ($\mu\text{g}/100 \text{ g dried bilberry}$) |
|-------------------------|--|
| <i>Fraction 1 (Fr1)</i> | |
| Vitamin C | 1016 \pm 21.68 |
| <i>Fraction 2 (Fr2)</i> | |
| Catechin | 15.04 \pm 0.52 |
| Umbelliferone | 17.52 \pm 0.69 |
| Rutin | 51.80 \pm 1.36 |
| Quercetin | 243.30 \pm 8.67 |
| Kaempferol | 15.64 \pm 0.62 |
| Myricetin | 40.66 \pm 1.03 |
| <i>Fraction 3 (Fr3)</i> | |
| Gallic acid | 7.24 \pm 0.16 |
| Protocatechuic acid | 19.41 \pm 0.76 |
| Chlorogenic acid | 21.0 \pm 0.84 |
| Caffeic acid | 15.33 \pm 0.56 |
| Syringic acid | 27.43 \pm 1.13 |
| p-Coumaric acid | 57.87 \pm 2.68 |
| Ferulic acid | 22.76 \pm 0.81 |
| Ellagic acid | 9.99 \pm 0.37 |

(Saponjac et al., 2015)

6.5 Potlačení aktivity enzymů fáze I a stimulace aktivity enzymů fáze II

K odstraňování potenciálních karcinogenů dochází především v játrech. Aby tyto látky mohly být vyloučeny z těla, musí být nejdříve aktivovány, aby se staly reaktivními. K tomu slouží enzymy fáze I. Enzymy fáze II poté zprostředkují navázání cizorodé látky na nosič, který ho vyloučí přes střevo z organismu. Ovšem než enzymy fáze II aktivovanou cizorodou látku z těla vyloučí, může se stát, že tato se mezitím naváže na nukleovou kyselinu v jádře buňky. To může způsobit mutaci a rakovinné bujení. Preventivně vůči rakovině působí takové látky, které podporují aktivitu enzymů fáze II a potlačují aktivitu enzymy fáze I (Komprda, 2009).

V sérii laboratorních studií provedených Shapirem et al. (2001) bylo zjištěno, že brokolice je bohatá na fytochemikálie, které mají antioxidační aktivitu a jsou schopné indukovat enzymy fáze II. Účinný v tomto smyslu je například sulforafan, isothiokyanát. Sulforafan se rovněž hojně vyskytuje v kvěťáku, zelí a kapustě. Působí antioxidačně a indukuje enzymy fáze II (www.bezpecnostpotravin.cz).

V nepoškozených rostlinách je sulforafan a další isothiokyanáty uložen jako nečinný prekurzor ve formě glukosinolátů. Isothiokyanáty jsou z nich uvolněny hydrolyzou enzymem myrosináza.

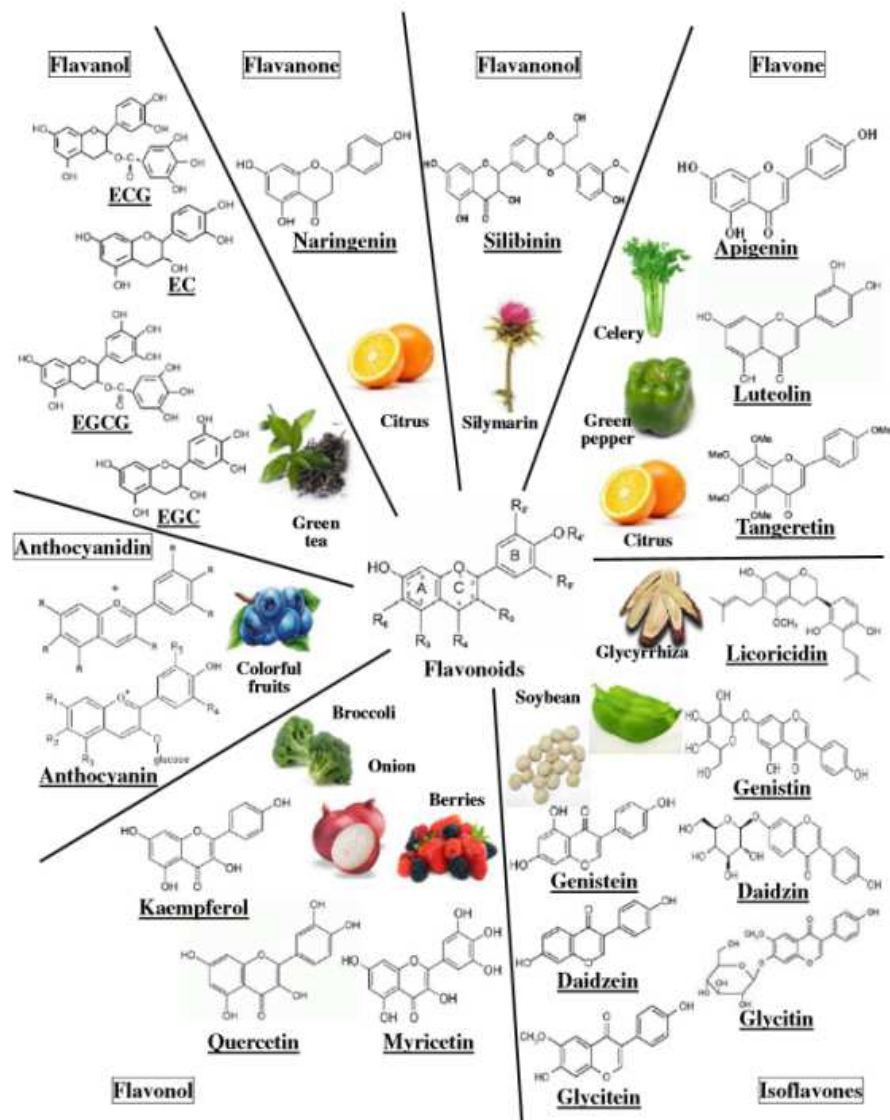
Mladé brokolicové rostliny jsou výjimečně kvalitním zdrojem chemopreventivních glukosinolátů, kterých obsahují 20krát až 50krát více než zralá brokolice. Isothiokyanáty uvolněné z glukosinolátů obsažených v brokolicových výhoncích indukují enzymy fáze II a u hlodavců byla prokázána preventivní funkce vůči chemicky vyvolaným nádorům (Shapiro et al., 2001).

6.6 Prevence vzniku metastáz

Některé typy rakovin jsou vyléčitelné rychle, ale přítomnost metastáz mnohdy způsobí neúspěch léčby. V současnosti jsou metastáze největší výzvou v léčbě rakoviny a zároveň největší příčinou úmrtí. Aby se zvýšil počet přeživších pacientů, je potřeba blokovat metastatickou kaskádu s cílem zamezit šíření rakovinných buněk do jiných orgánů.

6.6.1 Flavonoidy

Fenolické sloučeniny jsou přírodní fytochemikálie široce zastoupené v rostlinné stravě a nutričních doplňcích. Mohou být jednoduše definovány na základě jejich chemické struktury jako látky obsahující nejméně jeden aromatický kruh nesoucí jednu a více hydroxylových skupin. Polyfenolické látky flavonoidy slouží jako efektivní přírodní inhibitory invazivity rakoviny a tvorby metastáz (Weng, 2012).



Obrázek 2: Flavonoidy s antiinvazivními a/nebo antimetastatickými účinky a ukázka jejich zdrojů v potravě. Zkratky: ECG – epikatechingalát, EC – epikatechin, EGCG – epigalokatechingalát, EGC - epigalokatechin. (Weng, 2012).

6.6.1.1 Silibinin

Silibinin je známý antioxidant. Je hlavním flavonoidem vyskytujícím se v silymarinu získávaném z ostropestřce mariánského. Ten je používán v tradiční medicíně a výtažky z něj se prodávají jako doplněk stravy, působí blahodárně na regeneraci jater. Silibinin je považován za chemopreventivní činitel proti více typům rakovin, protože vykazuje antiinvazivní a antimetastatické účinky (Weng, 2012).

6.6.1.2 Genistein

Genistein patří mezi flavonoidy a zároveň fytoestrogeny. Je to v přírodě hojně se vyskytující isoflavon nacházející se hlavně v sóje a výrobcích z ní. Jeho příznivým účinkem je možnost snížení úmrtnosti na rakovinu prsu, žaludku, střev a prostaty. Tato vlastnost spočívá ve schopnosti genisteinu inhibovat metastázy (Weng, 2012).

Nejspíše díky stravě bohaté na fytoestrogeny, tedy i genistein a níže zmíněný daidzen, je v asijských zemích nižší výskyt rakoviny prsu než u západních civilizací, kde se sójové výrobky konzumují podstatně méně. Může za to kompetice fytoestrogenů ze sóje s estrogeny tělu vlastními na estrogenových receptorech a lokální inhibice produkce estrogenů z jejich prekurzorů potlačením aktivity klíčových enzymů pro jejich syntézu (Oborná et al., 2007).

6.6.1.3 Daidzein

Daidzein patří do skupiny izoflavonů, které jsou přítomné v mnoha rostlinách, bylinách a sójových bobech. Prodává se jako doplněk stravy. Podobně jako ostatní isoflavony má antioxidační a jak estrogení, tak antiestrogení vlastnosti. Byl prokázán jeho inhibiční účinek na migraci buněk nádoru prsu, čímž zabraňuje vzniku metastáz (Weng, 2012).

7 DALŠÍ NUTRICEUTIKA

7.1 Prebiotika

Prebiotika jsou nestravitelné složky potravy, které oproti probiotikům nejsou živé. Selektivně stimulují pro nás příznivé probiotické mikroorganismy. Jelikož nedojde k jejich štěpení v tenkém střevě, v tlustém střevě pak mohou sloužit jako zdroj živin pro probiotické mikroorganismy. Vzniká kyselina máselná, která má ve vyšších koncentracích schopnost brzdit růst nezhoubných i zhoubných nádorů. (Kalač, 2003) Mezi prebiotika patří nestravitelné složky vlákniny, oligosacharidy a inulin. Inulin se přirozeně vyskytuje v čekance, cibuli či česneku (www.viscojis.cz).

7.1.1 Vlákna

Vlákna je širokým pojmem. Obecně lze říci, že sestává ze zbytků rostlinných buněk, které jsou v lidském těle nestravitelné. Tenkým střevem vlákna projde nezměněná a v tlustém střevě může podléhat fermentaci (Vaisman, 2010).

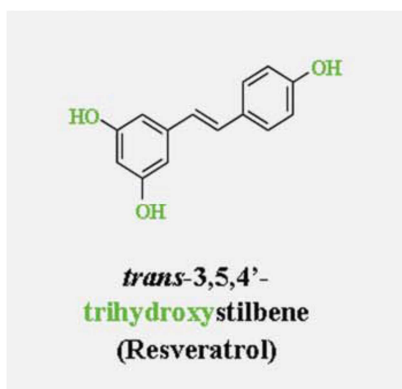
Vlákna se nachází v celozrnné mouce a výrobcích z ní, v ovesných vločkách, luštěninách, bramborech, ovoci a zelenině. Doporučená denní dávka vlákniny je kolem 25 g/denně. Při nadbytečném příjmu hrozí zácpa (viscojis.cz).

Je známo mnoho mechanismů, kterými vlákna působí preventivně proti rakovině tlustého střeva. Vysoký příjem vlákniny zvyšuje objem stolice a zkracuje čas, po který trávenina střevem prochází. Tím je snížena doba přímého kontaktu sliznice s tráveninou, čímž se snížila doba působení karcinogenů v trávenině obsažených na buňky sliznice. Vlákna má také schopnost vázat potenciální karcinogeny, zejména sekundární žlučové kyseliny. Může být fermentována na mastné kyseliny, z nichž některé, zejména kyselina máselná, mají antikarcinogenní účinek.

Celozrnné pečivo je doporučováno jako součást zdravé stravy v mnoha zemích, významné jsou jeho preventivní účinky proti rakovině tlustého střeva a konečníku. Obsahuje vitamíny, minerály, antioxidanty, fytoestrogeny a další látky s teoretickou účinností v prevenci rakoviny. V Dánské studii se (pouze u mužů) po konzumaci 50g vlákniny denně projevilo snížení incidence rakoviny tlustého střeva o 15% a konečníku o 10% (Vaisman, 2010).

7.2 Resveratrol

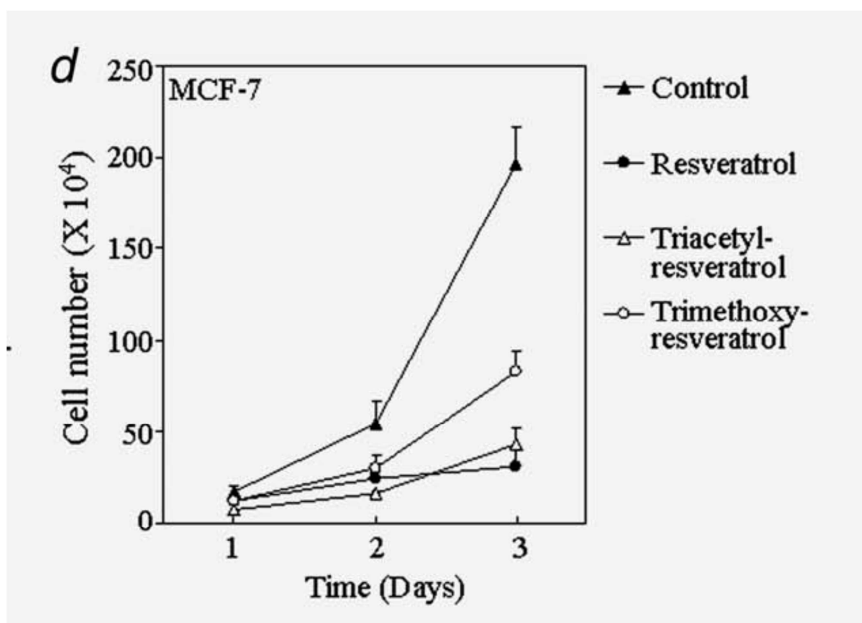
Obrázek 3: Chemická struktura resveratrolu



(Hsieh, 2011)

Resveratrol je polyfenol nacházející se v hroznovém víně, bobulovitém ovoci a podzemnici olejné. Jeho chemopreventivní účinek spočívá v inhibici proliferace. Dalším aspektem jeho antikarcinogenních účinků je schopnost indukovat apoptózu, a to aktivací proteinu p53. Jeho potenciál jako široce použitelný chemopreventivní činitel naráží na jeho omezenou dostupnost z přírodních zdrojů (Hsieh, 2011).

Obrázek 4: Změna počtu buněk vystavovaných 50 μ M resveratrolu nebo jeho derivátům v čase oproti kontrole (dimethylsulfoxid)



(Hsieh et al., 2011)

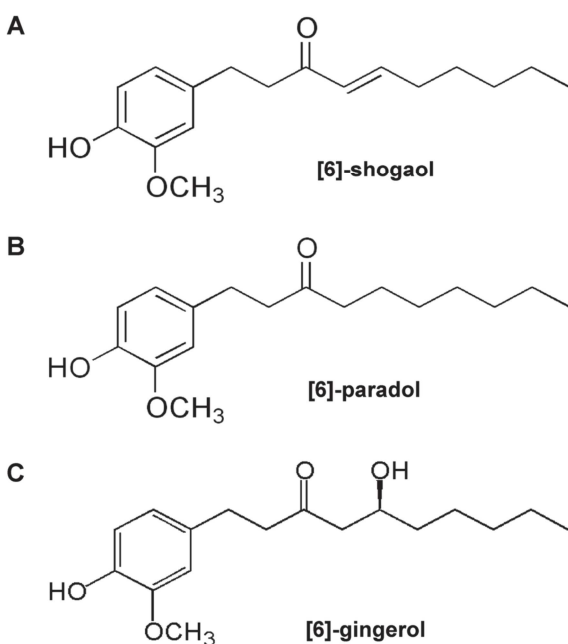
Dalším z účinků resveratrolu je potlačování aktivity enzymu ornitindekarboxylázy. Ta je klíčovým enzymem syntézy polyaminů, jako je spermin, spermidin a putrescin. Jsou to látky nezbytné pro výživu buněk, které potřebují rychle růst; jako spermie či kolonocyty (epitelové buňky sliznice tlustého střeva). Potřebu rychlého růstu mají i buňky rakovinné, proto je syntéza těchto polyaminů v prevenci rakoviny nežádoucí (Komprda, 2009).

Resveratrol ovlivňuje všechny tři fáze karcinogeneze (iniciaci, promoci, progresi). Ve studii vedené autory Khan et al. (2014) byla prokázána schopnost resveratrolu indukovat apoptózu buněk nádoru prsu, a to při koncentracích od 20 do 60 μM . Působením 60 μM resveratrolu 35% buněk dospělo po 24 hodinách do konečného apoptotického stádia, zatímco kontrolní buňky, na které působil pouze dimetylsulfoxid, měly takovýchto buněk jen 0,1 % (Khan et al., 2014).

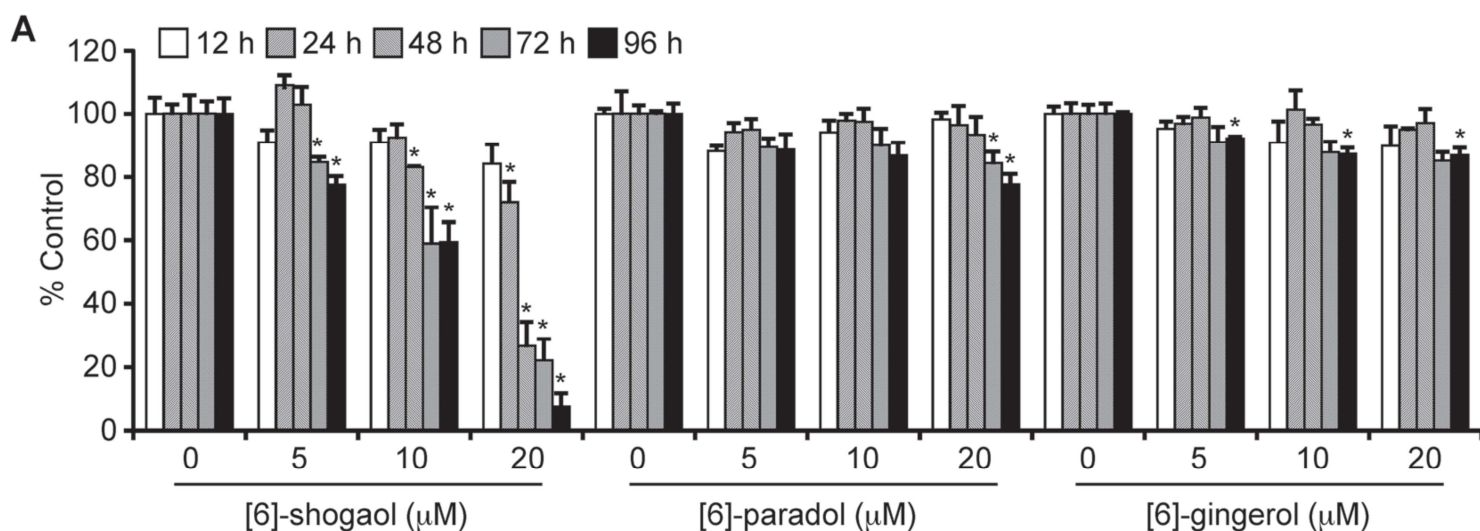
7.3 Zázvor

Zázvor (*Zingiber officinale Roscoe*) obsahuje tři složky zkoumané pro svoji schopnost chránit před rakovinou, shogaol, gingerol a paradol. Tyto štiplavé látky mají antioxidační, protizánětlivé, protiproliferativní a antiangiogenní účinky (Kim et al.).

Obrázek 5: Chemická struktura tří nejaktivnějších látek obsažených v zázvoru



(Kim et al.)



(Kim et al.)

Obrázek 6: Účinky shogaolu, paradolu a gingerolu na proliferaci buněk nádoru plic byly hodnoceny po 12, 24, 48, 72 a 96 hodinách. Hvězdička nad sloupcem označuje statisticky průkazné snížení proliferace buněk ve srovnání s kontrolou. Nejvýraznější antikarcinogenní účinky má shogaol.

7.4 Čaj

Čaj z čajovníku čínského (*Camelia sinensis*) je nejvíce konzumovaným nápojem na světě a některé jeho druhy prokazují ochranné účinky před určitými nemocemi. Mezi těmito čaji čaj zelený představuje slibný zdroj chemopreventivních fotochemikálií a má nejvýraznější účinek na lidské zdraví (Weng, 2012).

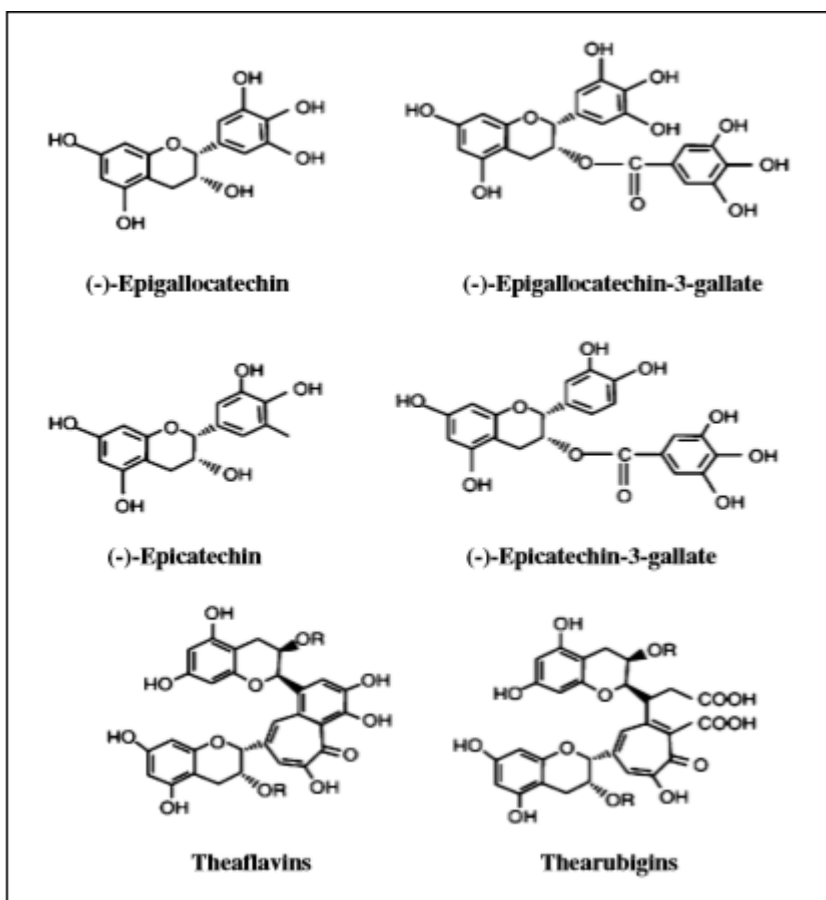
Čaj je bohatý na polyfenolické sloučeniny, které mají silné protizánětlivé, antioxidační, anti kancerogenní a anti mutagenní vlastnosti. Zelený čaj obsahuje monomerní polyfenoly – katechiny, mezi nimi epikatechin, epigalokatechin, epikatechin-3-galát a epigalokatechin-3-galát. Černý čaj obsahuje dimerické flavanoly a polymerické polyfenoly, známé jako theaflaviny a thearubiny.

Chemopreventivní aktivita čajových polyfenolů je soubor mechanismů, mezi něž patří antioxidační aktivita, detoxikace organismu, regrese růstu tumorů, indukce apoptózy a indukce enzymů fáze II.

Ovšem aby člověk dosáhl těchto účinků, musel by konzumovat zeleného čaje velké, takřka nedosažitelné množství. George (2008) v devítileté studii zahrnující kohortu 8 552 dospělých Japonců zjistil, že konzumace 10 a více šálků zeleného čaje denně „posunula“ nástup rakoviny o 8.7 let u žen a o 3 roky u mužů, v porovnání s osobami konzumujícími méně než 3 šálky čaje denně (George, 2008).

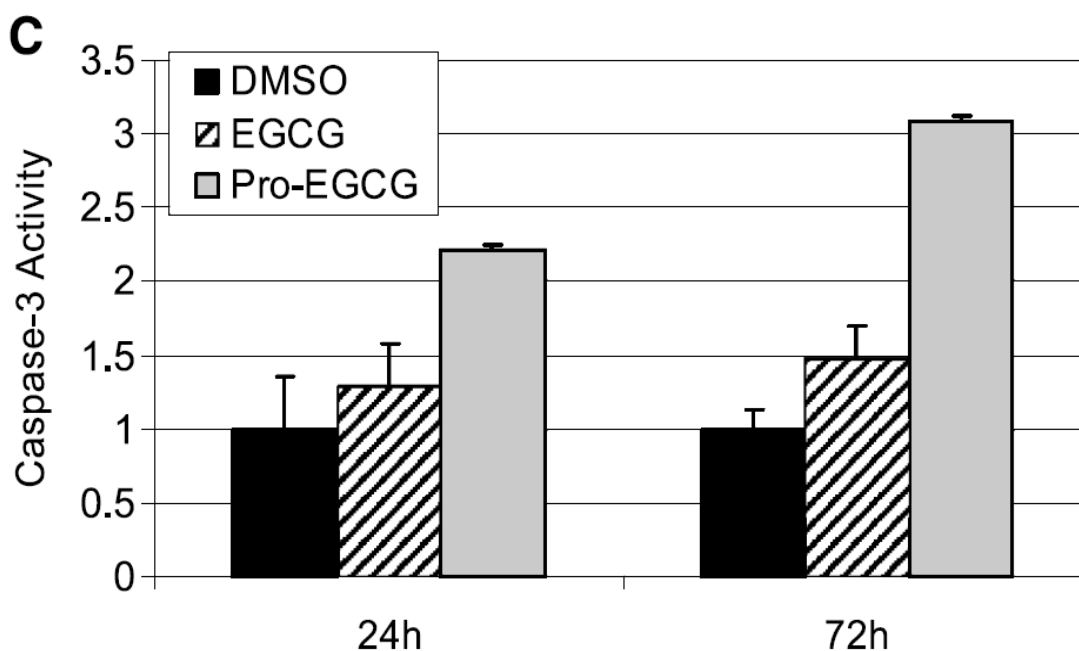
Ze všech katechinových derivátů vykazuje EGCG (epigallokatechingallát) nejsilnější antioxidační, biologické a preventivní účinky. Antikancerogenní efekt EGCG spočívá v modulaci několika signálních cest, což vede ke snížení exprese proteinů spojených s rakovinnou invazivitou (Weng, 2012).

Obrázek 7: Chemické vzorce prospěšných látek obsažených v čaji (George, 2008)



Jak již bylo zmíněno, největší antikarcinogenní potenciál z katechinů zeleného čaje má epigalokatechin-3-galát (EGCG). Při pokusu na myších s nádorem prsu došlo při aplikaci Pro-EGCG k inhibici růstu nádoru a indukci apoptózy. (Landis-Piwovar, 2013).

Obrázek 8: Vliv pro-epigalokatechingalátu a epigalokatechingalátu na apoptózu a zvýšení aktivity kaspáz oproti kontrole - DMSO (dimethylsulfoxid). Pro-EGCG je forma EGCG, která má hydroxylové skupiny chráněné peracetátem pro vyšší stabilitu (Landis-Piwovar, 2013)



8 RAKOVINA TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Důležitou roli v prevenci rakoviny kolorekta hraje dostatečný příjem vlákniny. Ta selektivně podporuje růst prospěšných probiotických bakterie ve střevě a její fermentací vzniká kyselina máselná se silným antikarcinogenním účinkem. Zjistilo se, že nízký příjem vlákniny nebo její nízké hodnoty v krevním séru zvyšovaly incidenci rakoviny tlustého střeva a konečníku.

Podobně je na tom kyselina listová, která se přirozeně vyskytuje v listové zelenině, kvasnicích, játrech etc. Ukázalo se, že osoby, které po dobu deseti let konzumovaly nejvíce kyseliny listové z posuzované skupiny, měly o 40% nižší incidenci rakoviny tlustého střeva a/nebo konečnicku než osoby, které požívaly kyseliny listové nejméně (Mason et al., 1999).

V prevenci rakoviny kolorekta je potřeba vyhýbat se časté konzumaci červeného masa, zejména upravovaného grilováním. Při něm za vysokých teplot vznikají polycyklické aromatické uhlovodíky a heterocyklické aminy s karcinogenním účinkem. Konzumace alkoholu, navíc spojená s kouřením je rovněž rizikovým faktorem vzniku této nemoci.

World Cancer Research Fund, americký institut pro výzkum rakoviny ustanovil 10 doporučení, kterými můžeme předcházet kolorektální rakovině:

- Buďte co nejtíhlejší, aniž byste byli podvyživení
- Buďte fyzicky aktivní nejméně 30 minut denně
- Vyhněte se slazeným nápojům a vysokoenergetickým jídlům
- Jezte více druhů zeleniny, ovoce a luštěnin
- Omezte spotřebu červeného masa
- Pokud vůbec pijete alkohol, omezte ho na 2 dávky denně u mužů a 1 u žen
- Omezte příjem solených jídel
- Neužívejte doplňky stravy, abyste se vyhnuli rakovině
- Matky by měly 6 měsíců výhradně kojit, a až poté přidávat dětem další jídla
- I po rakovině již prodělané by pacienti měli dodržovat tato doporučení (Perera et al., 2012)

9 RAKOVINA PROSTATY

V České republice představuje rakovina prostaty 10% všech onemocnění rakovinou u mužské populace. Existuje přímá úměra mezi věkem a incidencí rakoviny

prostaty. Pokud se muž dožije 90 let, je téměř jisté, že rakovinu prostaty bude mít, i když se o ní třeba nikdy nedozví (www.nemoci.vitalion.cz).

Rakovina prostaty se vyskytuje výrazněji méně u mužů z asijských zemí než u mužů ze západu. Může za to skladba jejich jídelníčku obsahující více zeleniny, ovoce a sójových produktů. Složky těchto potravin mají schopnost blokovat, zpozdít nebo zvrátit proces karcinogeneze (Li et al., 2014).

Tabulka 5: Nejvýznamnější sloučeniny zkoumané v souvislosti s prevencí výskytu PCa (Prostate Cancer), jejich přirozené zdroje a mechanismy, jimiž působí. Zkratka EGCG označuje epigalokatechingalát

| Compound | Origin | Proposed mechanism |
|--|---|---|
| Vitamin D (calcitriol) | Sunlight, meats, fish | Vitamin D receptor activation: cancer homeostasis, cell proliferation and differentiation |
| Vitamin E (tocopherols and tocotrienols) | Nuts, vegetable oils, palm oil, oats, rye, wheat, rice bran | Antioxidant, proapoptotic |
| Lycopene | Tomatoes | Carotenoid antioxidant |
| Soy isoflavonoids and | Soybeans | Phytoestrogens and tyrosine kinase inhibition causing apoptosis, limited cell growth, reduced inflammation |
| Green tea | <i>Camellia sinensis</i> plant | egcg is the likely active ingredient: antioxidant polyphenol and 5ari activity |

(Trottier et al., 2010)

Z látek uvedených výše prokazuje nejvyšší účinnost sója. Ale i ostatní sloučeniny by neměly být opomíjeny, už jen pro svou nízkou cenu a velmi vzácný výskyt vedlejších účinků (Trottier et al., 2010).

10 RAKOVINA PRSU

Rakovina prsu je třetí nejrozšířenější příčinou úmrtí na rakovinu. Touto nemocí ročně v České republice onemocní 100 žen z 100 000 (www.vitalion.nemoci.cz). Je potřeba snížit její neustále rostoucí incidenci efektivní prevencí. Pomoci by mohly čajové polyfenoly, které jsou silnými antioxidanty. Oxidační stres hraje klíčovou roli v karcinogenezi. Zvýšená peroxidace lipidů je spojována s počátečními stádii karcinogeneze.

Právě antioxidační aktivita polyfenolů v zeleném čaji je spojována s nízkým výskytem rakoviny prsu u žen v Číně a Japonsku (George et al., 2008).

Další slibnou preventivní potravinou je sója. Ve studii Yanga a kolektivu byla pozorována negativní korelace mezi příjmem sójových produktů a rizikem onemocnění rakovinou prsu. Tato korelace se projevovala více u premenopauzálních žen, nejspíše kvůli tomu, že isoflavony, součást sójových potravin, mají výraznější efekt právě u těchto žen.

Existuje mnoho důkazů, že rakovina prsu souvisí s hladinami estrogenu. Sója je bohatá na isoflavony, které se váží na estrogenové receptory. Denní příjem sójových produktů (obsahujících 50 mg isoflavonů) prodlužuje menstruační cyklus, což může být spojeno s menším rizikem rakoviny prsu (Yang, 2008).

Pokles počtu úmrtí na rakovinu prsu je ve vyspělých zemích zaznamenáván od devadesátých let dvacátého století, z části díky pokročilému screeningu i lepším možnostem léčby. Metastázy ale zůstaly závažným problémem a jsou hlavní příčinou úmrtí na tuto nemoc.

Černá rýže je cereálie pěstovaná ve starověké Číně a východní Asii. Anthokyany obsažené v černé rýži a extrahované z její svrchní aleuronové vrstvy, prokázaly

schopnost indukovat apoptózu a v množství 100mg/kg tělesné váhy denně u myši potlačily růst nádoru a angiogenezi (Luo et al., 2015).

Cílem studie (Luo et al., 2015) bylo potvrdit hypotézu, že anthokyany obsažené v černé rýži dokáží zabránit vzniku metastáz v plicích z nádoru prsu. Hypotéza byla potvrzena, dlouhodobé podávání anthokyanů metastáze inhibovalo, snížilo migraci nádorových buněk, jejich adhezi, pohyblivost a invazivitu (Luo et al., 2015).

11 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce přibližuje čtenáři význam funkčních potravin v každodenní stravě a jejich roli v prevenci nádorových onemocnění. Jak bylo zmíněno výše, způsob našeho stravování je jeden z nejvýznamnějších faktorů vzniku rakoviny.

Zdravému člověku lze doporučit konzumaci mléčných kysaných výrobků: acidofilních a kefírových mlék, kefírů či jogurtů, a to nejlépe každý den. Důležitý je příjem antioxidantů, čemuž přispívá konzumace potravin bohatých na selen, vitamin E či C. Doporučit lze zvýšenou konzumaci brukvovité zeleniny; brokolice, květáku, růžičkové kapusty. Prospěšná je rovněž konzumace bobulovitého ovoce, zejména borůvek. V prevenci rakoviny kolorekta je důležitá konzumace výrobků obsahujících vlákninu, např. celozrnného pečiva. Nesmíme zapomenout na důležitou roli sójových výrobků, které přispívají k prevenci rakoviny prsu a prostaty. V prevenci rakoviny prostaty je také doporučováno konzumovat tepelně upravená rajčata. Zapomenout nesmíme na nápoje, z kterýchž má blahodárné účinky zejména zelený čaj.

Čemu bychom se měli vyhýbat, je samozřejmě kouření. Škodlivou je častá konzumace červeného masa a alkoholu, což přispívá k rakovině tlustého střeva a konečníku. Je důležité vyvarovat se nadměrné konzumaci soli, která hraje svou roli při vzniku rakoviny žaludku.

Pokud by člověk konzumoval samé funkční potraviny, ale jeho celkový energetický příjem by vysoce přesahoval doporučený denní příjem energie, nijak zvlášť by tím svému zdraví neprospíval. Není důležité pouze to, jaké potraviny konzumujeme, ale zejména jaké množství jich konzumujeme; obezita je silným karcinogenním faktorem. Opět se potvrzuje tolik známé přísloví: Jez do polosyta, pij do polopita. Konzumace funkčních potravin není samospasitelná, jejich konzumenti si musí uvědomit důležitost dalších faktorů, kterým se vystavují; jako je kouření, již zmíněná obezita, pohlavní chování, infekce, rizikové povolání, užívání některých léků či bohužel nijak neovlivnitelná genetická predispozice.

V České republice funkční potraviny nezažily takový boom, jako v Japonsku; jejich kolébce; či Spojených státech. V Česku je ale k funkčním potravinám upínáno

stále více pozornosti, internet je plný odborných i laických článků na toto téma. Se zlepšením technologií můžeme do budoucna očekávat širší využití nutriceutik, jako například obohacování nápojů prebiotiky, resveratrolem, EGCG či dalšími. Trend funkčních potravin lze jen vítat. Další výzkumy jistě povedou ke zpřesnění účinků nutriceutik, minimální účinné dávce nebo zřídka kdy se vyskytujících, ale možných nežádoucích účincích. A pokud bude dodržováno úsloví *všeho s mírou*, nemohou nám uškodit.

12 POUŽITÁ LITERATURA

ADJAKLY, M., NGOLLO, M., DAGDEMIR, A., JUDES, G., PAJON, A., KARSLI-CEPPIOGGI, S., PENAULT-LLORCA, F., BOITEUX, J.-P., BIGNON, Y.-J., GUY, L., BERNARD-GALLON, D.: Prostate cancer: The main risk and protective factors –Epigenetic modifications. *ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE*, 76(1): 25-41, 2015

ANDRT, Tomáš. Glutathion. *Celostní medicína* [online]. 2011 Dostupné z: <http://www.celostnimedicina.cz/glutathion.htm>

ANONYM. A-Z slovník pro spotřebitele: Sulforafan. MINISTERSTVO ZEMĚDĚLSTVÍ. *Bezpečnost potravin* [online]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92293.aspx>

ANONYM. Cyklooxygenáza (zkr. COX). MAXDORF. *Velký lékařský slovník* [online]. 2008 Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/cyklooxygenaza-zkr-cox>

ANONYM. Probiotika a prebiotika. *Víš co jíš?* [online]. 2014 Dostupné z: <http://www.viscojis.cz/onemocneni-vyziva/onemocneni-zajimavosti/146-probiotika-a-prebiotika>

ANONYM. Rakovina prostaty. Vitalion: Lepší informace, lepší zdraví [online]. Dostupné z: <http://nemoci.vitalion.cz/rakovina-prostaty/>

ANTUS, C., RADNAI, B., DOMBOVARI, P., FONAI, F., AVAR, P., MATYUS, P., RACZ, B., SUMEGI, B., VERES, B.: Anti-inflammatory effects of a triple-bond resveratrol analog: Structure and function relationship. *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY*, 748: 61-67, 2015

CHEN, J., SONG, Y., ZHANG, L.: Lycopene/Tomato Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *JOURNAL OF NUTRITIONAL SCIENCE AND VITAMINOLOGY*, 59: 213-223, 2013

CHONG, E.S.L.: A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *WORLD JOURNAL OF MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY*, 30(2): 351-374, 2013

CLARC, L.C., COMBS JR, G.F., TURNBULL, B.W., CHALKER, D.K., CHOW, J: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *NUTRITIONAL PREVENTION OF CANCER STUDY*, 276: 1957-1963, 1996

DATSIKIS, A., TSOGA, A., LANGOURETOS, V.: The role of functional foods in the prevention of colorectal cancer. *HELLENIC JOURNAL OF SURGERY*, 82(4): 224-232, 2010

DIETSCHER, Z. Rakovina, co o ní víme a jak s ní žít. Praha: Victoria publishing, 1994. 63 s. ISBN 80-856-0591-0

ELGASS, S., COOPER, A., CHOPRA, M.: Lycopene Treatment of Prostate Cancer Cell Lines Inhibits Adhesion and Migration Properties of the Cells. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE SCIENCES*, 11: 948-954, 2014

GEORGE, J., NIGAM, N., SHUKLA, Y.: Tea: age-old beverage as an effective cancer chemopreventive agent. *ONCOLOGICAL REVIEW*, 1: 243-252, 2008

GOLDBERG, I: Functional foods. Gaitersburg: Aspen publishers. 1994. 554 s. ISBN 978-1-4615-2073-3

HSIEH, T.C., WONG, C., BENNET, D.J., WU, J.M.: Regulation of p53 and cell proliferation by resveratrol and its derivatives in breast cancer cells: an in silico and biochemical approach targeting integrin $\alpha v \beta 3$. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER*, 129: 2732-2743, 2011

JAROŠOVÁ, M. Biologicky aktivní látky ve funkčních potravinách. Bakalářská práce. Brno: MENDELU Brno, 2010. 65 s.

JAYAPRAKASH, V., MARSHALL, J.R.: Selenium and other antioxidants for chemoprevention of gastrointestinal cancers. *BEST PRACTICE&RESEARCH CLINICAL GASTROENTEROLOGY*, 25(4-5): 507–518, 2011

KALAČ, P. *Funkční potraviny*. České Budějovice: Dona, 2003. 130 s. ISBN 80-7322-029-6

KHAN, A., ALJARBOU, A.N., ALDEBASI, Y.H., FAISAL, S.M., KHAN, A.: Resveratrol suppresses the proliferation of breast cancer cells by inhibiting fatty acid synthase signaling pathway. *THE INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER EPIDEMIOLOGY*, 38: 765-772, 2014

KLEIN, E.A., LIPPMAN, S.M., THOMPSON, I.M., GOODMAN, P.J., ALBANES, D., TAYLOR, P.R., COLTMAN, C.: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *WORLD JOURNAL OF UROLOGY*, 21: 21-27, 2003

KHOTIMCHENKO, Y.S.: The Antitumor Properties of Nonstarch Polysaccharides: Carrageenans, Alginates, and Pectins. *RUSSIAN JOURNAL OF MARINE BIOLOGY*, 36: 401-412, 2010

KOMPRDA, T. *Funkční potraviny: cyklus přednášek*. Brno. 2008. ISBN 978-80-7375-219-4

KOMPRDA, T. *Výživou ke zdraví*. Velké Bílovice: TeMi, 2009. 112 s. ISBN 978-80-87156-41-4

LANDIS-PIWOWAR, K.R., HUO, C., MILACIC, D.C.V, SHI, G., CHAN, T.H., DOU, P.: A Novel Prodrug of the Green Tea Polyphenol –Epigallocatechin-3-Gallate as a Potential Anticancer Agent. *CANCER RESEARCH*, 23(2): 189-202, 2013

LI, Y., AHMAD, A., KONG, D., BAO, B., SARKAR, F.H.: Recent progress on nutraceutical research in prostate cancer. *CANCER AND METASTASIS REVIEW*, 33(2-3): 629-640, 2014

LIN, Y., SHI, R., WANG, X., SHEN, H.-M.: Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy *CURRENT CANCER DRUG TARGETS*, 8: 634-646, 2009

LUO, L.-P., HAN, B., YU, X.-P., CHEN, X.-Y., ZHOU, J., CHEN, W., ZHU, Y.-F., PENG, X.-L., ZOU, Q., LI, S.-Y.: Anti-metastasis Activity of Black Rice Anthocyanins Against Breast Cancer: Analyses Using an ErbB2 Positive Breast Cancer Cell Line and Tumoral Xenograft Model. *ASIAN PACIFIC ORGANIZATION FOR CANCER PREVENTION*, 15: 6219-6225, 2015

MASON, J.B., KIM, Y.I.: Nutritional strategies in the prevention of colorectal cancer. *CURRENT GASTROENTEROLOGY REPORTS* 1(4): 341-353, 1999

MINGXIANG, Y., ZHANG, J., ZHANG, J., MIAO, Q., YAO, L., ZHANG, J.: Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer. *CANCER LETTERS*, 357(1): 196-205, 2015

MORRIS, V.L., TOSEEF, T., NAZUMUDEEN, F.B., RIVOIRA, C., SPATAFORA, C., TRINGALI, C., ROTENBERG, S.A.: Anti-tumor properties of cis-resveratrol methylated analogs in metastatic mouse melanoma cells. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOCHEMISTRY*, 402(1-2): 83-91, 2015

NAIR, P., MALHOTRA, A., DHAWAN, D.K.: Curcumin and quercetin trigger apoptosis during benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOCHEMISTRY*, 400(1-2): 51-56, 2015

NĚMCOVÁ, B. Monitoring izoflavonů ve funkčních potravinách. Bakalářská práce. Brno: MENDELU Brno, 2011. 47 s.

OBORNÁ, I., FINGEROVÁ, H., BŘEZINOVÁ, J: Fytoestrogeny v gynekologické praxi. *INTERNÍ MEDICÍNA*, 10: 459-461, 2007

PECHOVÁ, Alena, Jaroslava VÁVROVÁ a Antonín KAZDA. Selen. *Datový standard MZ ČR* [online]. Dostupné z:<http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD/hypertext/JVAAl.htm>

PERERA, P.S., THOMPSON, R.L., WISEMAN, M.J.: Recent Evidence for Colorectal Cancer Prevention Through Healthy Food, Nutrition, and Physical Activity: Implications for Recommendations. CURRENT NUTRITION REPORTS,1, (1): 44-54, 2012

PETRUŽELKA, L., KONOPÁSEK, B. Klinická onkologie. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2003. 274 s. ISBN 80-246-0395-0

REJTHAR, A., VOJTĚŠEK B. Obecná patologie nádorového růstu. Praha: Grada publishing, 2002. 206 s. ISBN 80-247-0238-X

RIBEIRO, D., FREITAS, M., TOMÉ, S.M., SILVA, A.M.S., LAUFER, S., LIMA, J.L.F.C., FERNANDES, E.: Flavonoids Inhibit COX-1 and COX-2 Enzymes and Cytokine/Chemokine Production in Human Whole Blood. INFLAMMATION, 38(2): 858-870, 2015

SAPONJAC, V.T., CANADANOVIC-BRUNET, J., CETKOVIC, G., DJILAS, S., CETOJEVI-SIMIN, D.: Dried bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract fractions as antioxidants and cancer cell growth inhibitors. LWT – FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY, 61: 615-621, 2015

SHAPIRO, T.A., FAHEY, J.W., WADE, K.L., STEPHENSON, K.K., TALALAY, P.: Chemoprotective Glucosinolates and Isothiocyanates of Broccoli Sprouts: Metabolism and Excretion in Humans. CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS&PREVENTION, 10: 501-508, 2001

SHMUELY, H., DOMNIZ, N., COHEN, D.: Probiotics in the Prevention of Colorectal Cancer. CURRENT COLORECTAL CANCER REPORTS, 9: 31-36, 2013

STRATIL, P., KUBÁŇ, V.: Princip karcinogeneze a přírodní karcinogenní sloučeniny v potravinách. CHEMICKÉ LISTY, 98: 379-387, 2004

ŠALOVSKÁ, B.: Modulační účinky apigeninu a luteolinu na aktivitu a expresi cytochromu p4501A ve střevních buňkách. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biochemických věd. Diplomová práce, 2010

TROTTIER, G., LAWRENTSCHUK, N., FLESHNER, N. E.: Prevention strategies in prostate cancer. *CURRENT ONCOLOGY*, 17, Supplement: 2,; S4-S10, 2010

ULLAH, M.F., BHAT, S.H., HUSAIN, E., ABU-DUHIER, F., HADI, S.M., SARKAR, F.H., AHMAD, A.: Cancer chemopreventive pharmacology of phytochemicals derived from plants of dietary and non-dietary origin: implication for alternative and complementary approaches. *PHYTOCHEMISTRY REVIEWS*, 13(4): 811-833, 2014

VAISMAN, N.: A New Era of Fibers in the Prevention of Colorectal Cancer. *CURRENT COLORECTAL CANCER REPORTS*, 7(1): 58-61, 2010

VIRTAMO, J., PIETINEN, P., HUTTUNEN, J.K., KORHONEN, P., MALIJA, N., VIRTANEN, M.J., ALBANES, D., TAYLOR, P.R., ALBERT, P.: Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention. *JAMA*, 290: 476-485, 2003

WENG, C., YEN, G. Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive in vitro anti-invasive and in vivo anti-metastatic activities. *CANCER AND METASTASIS REVIEWS*, 31(1-2): 323-351, 2012

WEINBERG, R.A. Jediná odrodilá buňka. Praha: Academia, 2003. 156 s. ISBN 80-200-1071-8

YANG, R., ZHANG, B., YANG, S., ZHANG, D., DU, Y.: Soy food consumption in relation to breast cancer modified by menopause status. *FRONTIERS OF MEDICINE IN CHINA* , 2: 348-351, 2008

ZU, K., MUCCI, L., ROSNER, B.A., CLINTON S.K., LODA, M., STAMPFER, M.J., GIOVANNUCI, E.: Dietary Lycopene, Angiogenesis, and Prostate Cancer: A Prospective Study in the Prostate-Specific Antigen Era. *OXFORD UNIVERSITY PRESS*, 2014