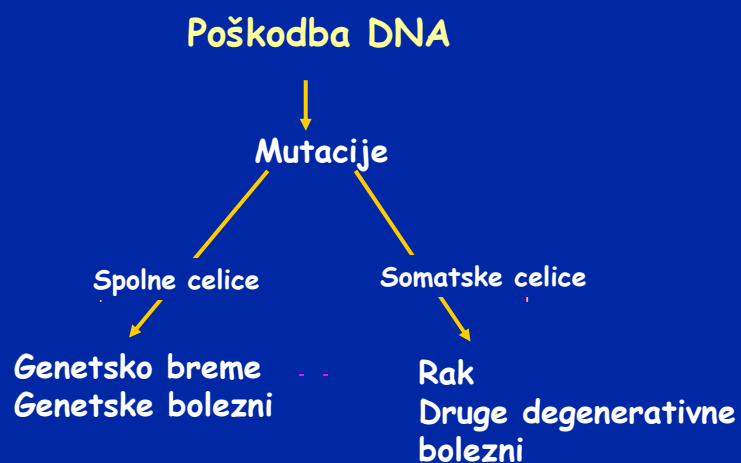


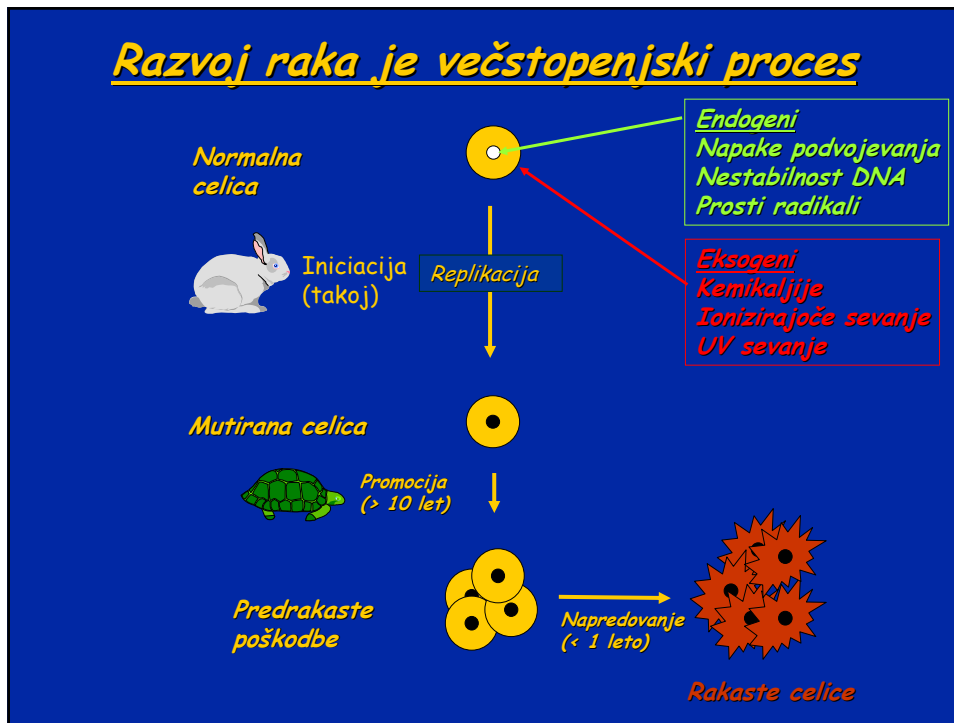
Mutagene in antimutagene snovi v hrani

*Doc. dr. Metka Filipič
Nacionalni inštitut za biologijo*

Zakaj zaskrbljenost?



Razvoj raka je večstopenjski proces



Glavni vzroki umrljivosti zaradi raka

- **Prehrana** 35%
(veliko maščob, pečena hrana, soljena, kisana in dimljena hrana; malo sadja in zelenjave, malo vlaknin)
- **Kajenje** 30%
- **Infekcije in vnetja** 10%
- **Poklicna izpostavljenost,** <2%
- **Onesnaženje okolja** <2%
(pesticidi, industrijska onesnaženja itd.)

Viri mutagenih snovi v hrani

- Naravne mutagene snovi
 - mikotoksini- aflatoxini, fumonizini, ohratoksin, trihoteceni; toksini alg - microcistini)
- Namenoma dodani
 - aditivi hrani,
- Prisotni zaradi namenske uporabe
 - ostanki pesticidov, veterinarskih zdravil
- Nenamenoma prisotni
 - onesnaževalci okolja v prehranski verigi (naravni- npr. težke kovine zaradi geoloških lastnosti in antropogeni npr. PAH)
- Nastali med kuhanjem ali pri drugih načinih predelave in priprave živil

Mutageni nastali med kuhanjem in pripravljanjem hrane

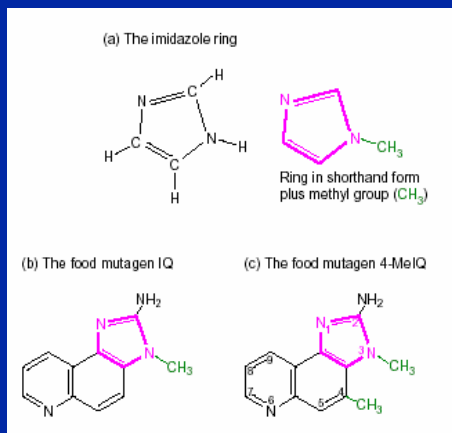
- N-nitrozamini :nastanejo pri reakciji med sekundarnimi amini in nitritom (npr. DMNA)



- PAH -dimljena živila, pečenje na žaru, tudi posledica onesnaženega okolja
- Piroloza in produkti Mailardove reakcije
 - Heterociklični aromatski amini (nastanejo med segrevanjem beljakovinske hrane: IQ, MeIQ, PhIP...)
 - Akrilamid (nastane med segrevanjem škrobnih živil pri visoki temperaturi - čips)
 - Furan (nastane v različnih živilih pri kuhanju in konzerviranju -mleko v prahu)

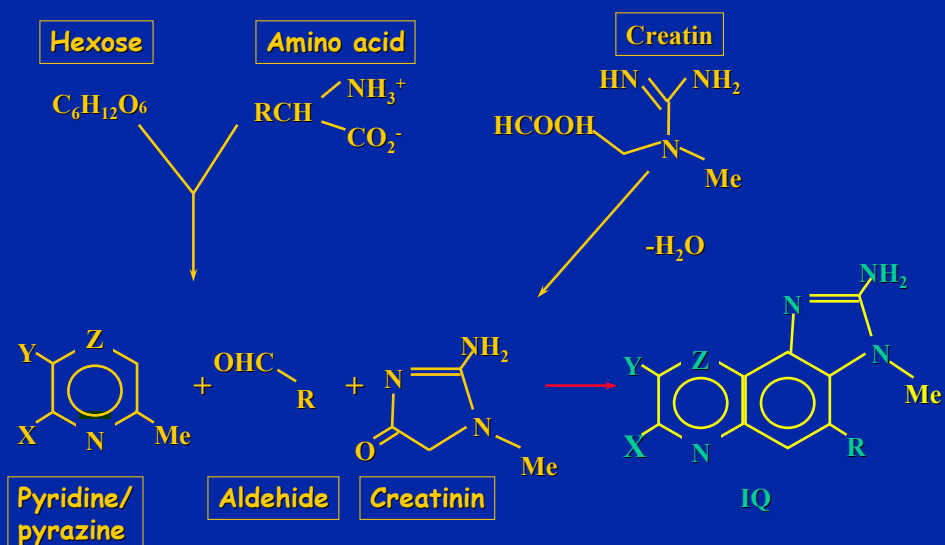
Mutagena aktivnost heterocikličnih aminov (HCA) pri *S. typhimurium* TA 98 (Ames test)

	Revertanter per μg
IQ	433.000
MeIQ	661.000
MeIQx	145.000
PhIP	1.800
Trp-P-1	39.000
Trp-P-2	104.200
Glu-P-1	49.000
Glu-P-2	1.900
AalfaC	300
MeAalfaC	200
Aflatoxin B1	6.000
Benzo[a]pyren	320

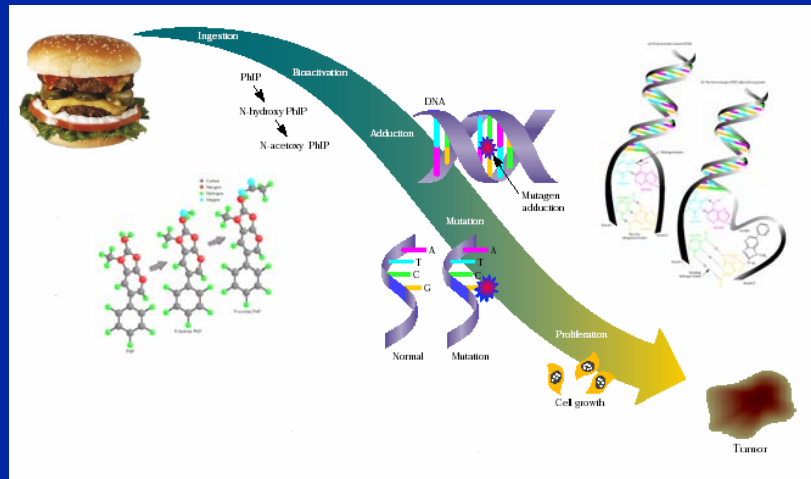


Mehanizem nastanka IQ

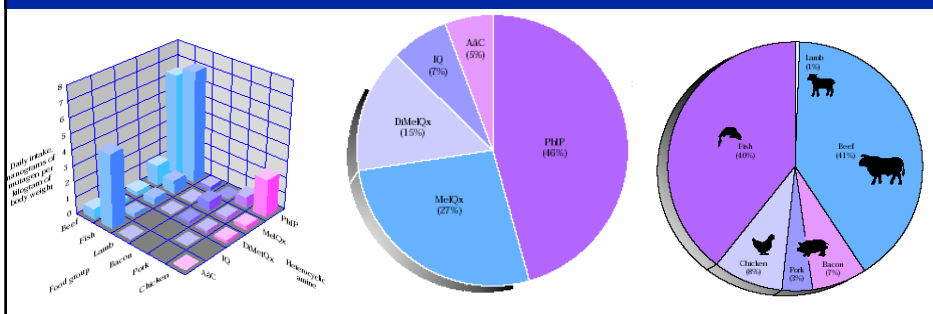
(Jagerstadt et al., 1983)



Kako izpostavljenost HCA prek hrane lahko privede do nastanka raka



Kolikšno je tveganje?



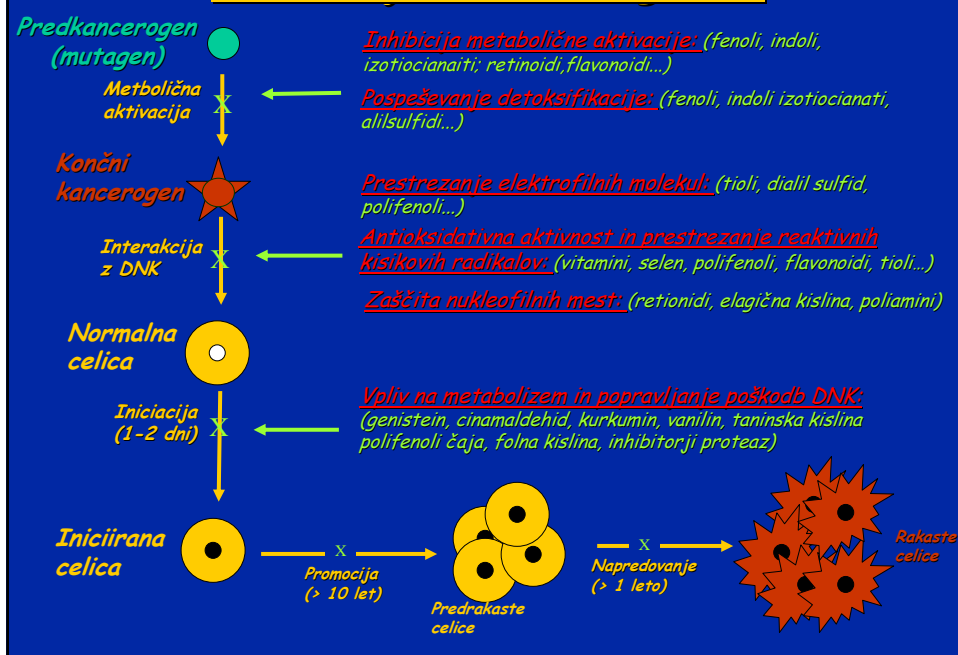
Povprečen dnevni vnos HCA glede na vrsto mesa.

Karcinogena aktivnost:
IQ>DiMeIQ>MeIQ>PhIP>AαC

Skupno izračunano tveganje ljudi zaradi uživanja 5 glavnih HCA. Skupno tveganje je 28000 rakov v ZDA ali 1 na 10000 tekem 70 let življenja.

Glavne vrste živil, ki prispevajo k izračunanemu tveganju zaradi 5 glavnih HCA.

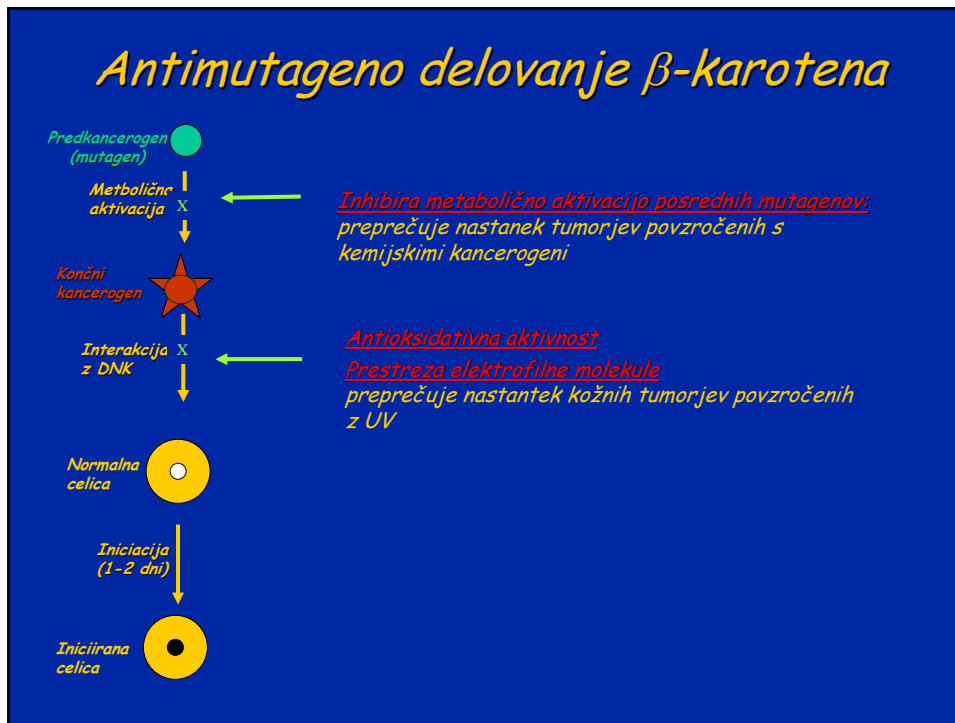
Delovanje antimutagenov



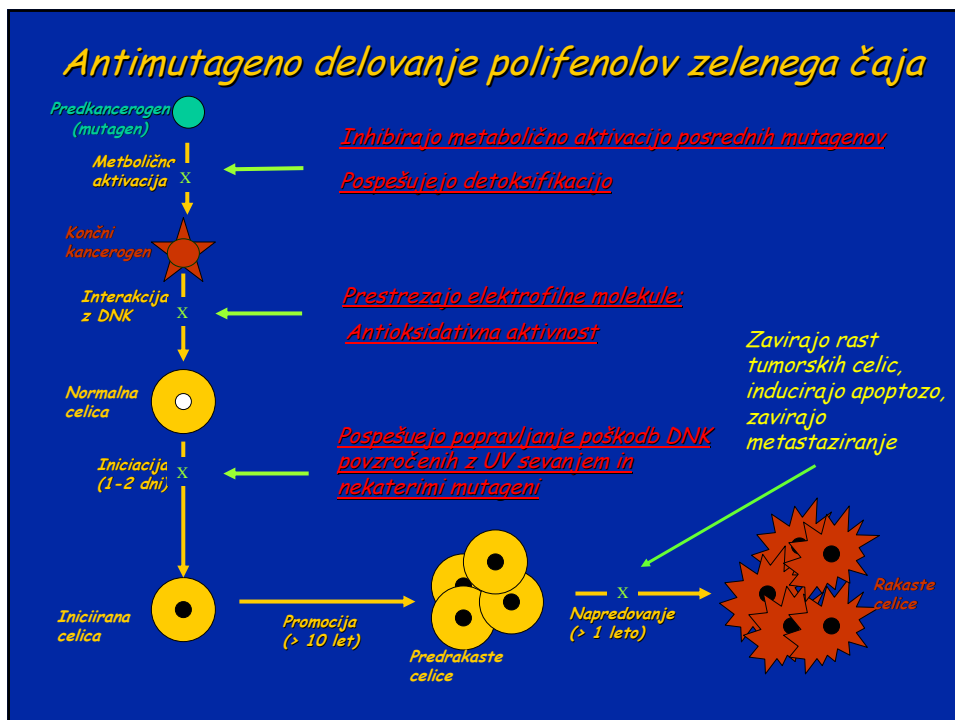
Nekatera živila, ki ščitijo pred rakom

- **Križnice (brokoli, zelje, brstični ohrovt..):** glukozinolati; sulfofaran, fenteni izotiocianat, indol-3-karbinol; več vrst raka, predvsem pljučni
- **Česen in čebula:** organožveplove spojine, dialil sulfid; rak želodca
- **Paradižnik:** likopen; rak prostate, pljuč, želodca
- **Soja:** genistein, inhibitorji proteinaz; več vrst raka

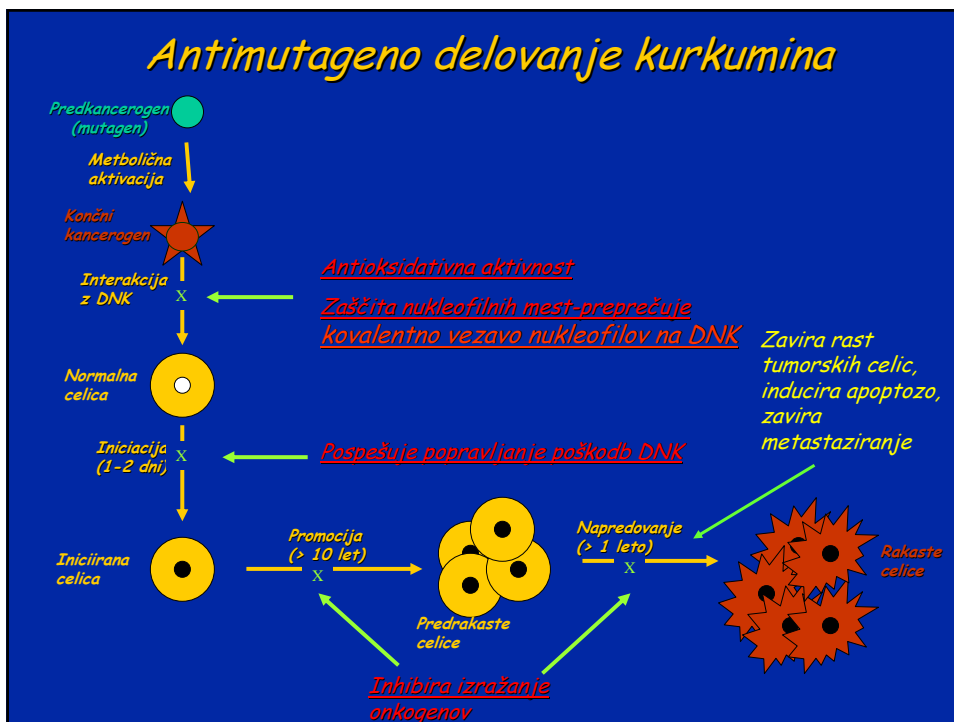
Antimutageno delovanje β -karotena



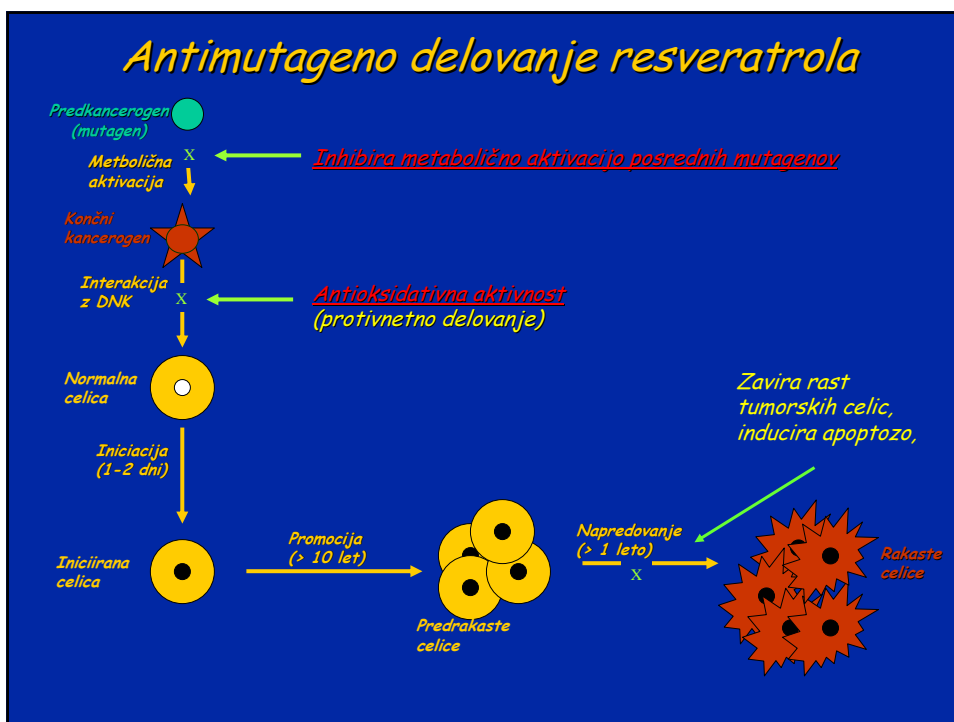
Antimutageno delovanje polifenolov zelenega čaja



Antimutageno delovanje kurkumina

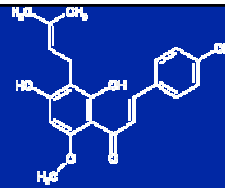


Antimutageno delovanje resveratrola





Ksantohumulol



= (3'[3,3-dimethyl allyl]-2',4',4'-trihydroxy-6'-methoxychalcone)

= flavonoid, ki se nahaja le v hmelju (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae).



uporablja se za aromo piva

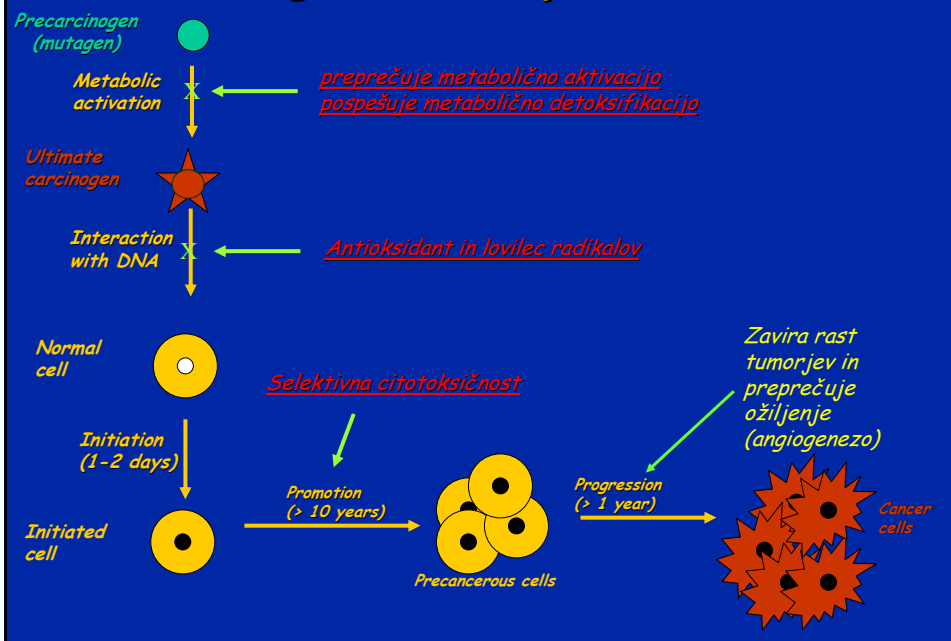


Glavni prehranski vir

XN in sorodnih preniliranih flavonoidov

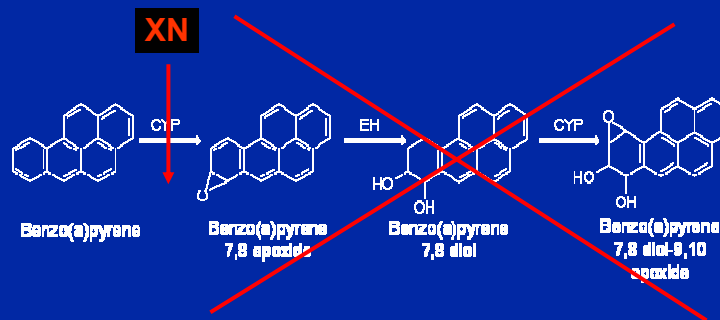
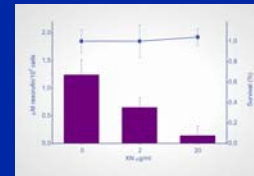
= kemopreventivna učinkovina s "širokim spektrom" delovanja in vitro.

Antimutageno delovanje ksantohumola



Kako ksantohumol ščiti DNA pred genotoksičnostjo promutagenov (npr. IQ, B(a)P)

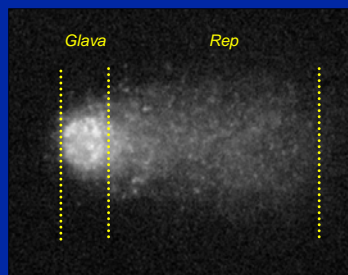
ksantohumol spremeni katalitično aktivnost encimov **CYP P450**
 → zavira metabolično aktivacijo karcinogenov



Antigenotoksična aktivnost XN

Metoda

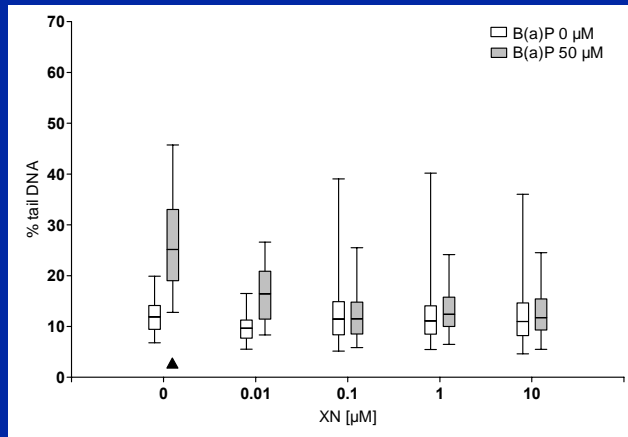
- Komet test s HepG2 celicami
- XN + BaP



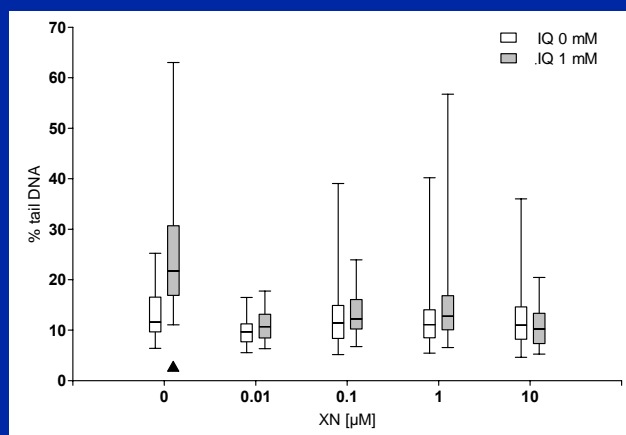
Liza (pH = 10, 1h)
 ↓
 Odvijanje (pH = 13, 20 min)
 ↓
 Elektroforeza (pH = 13, 20 min)
 ↓
 Barvanje DNA (EtBr: 5 µM/ml)
 ↓
 Kvantifikacija poškodb DNA
 (Analiza slik:
 VisComet, TillPhotonics, Germany)

Merilo poškodovanosti:
 % DNA v repu = % DNA ki je potovala iz glave kometa

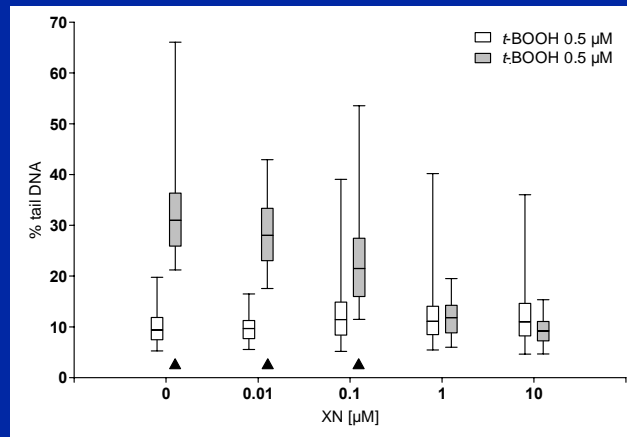
XN ščiti pred genotoksičnim delovanjem BaP



XN ščiti pred genotoksičnim delovanjem IQ



XN ščiti pred genotoksičnim delovanjem t-BOOH



Perspektive prevencije pred rakom

- Nacionalni programi vzgoje k načinu prehranjevanja, ki zmanjšuje tveganja za nastanek raka,
- Dodajanje antimutagenih učinkovin živilskim izdelkom,
- S pomočjo genskega inženirstva povečati vsebnost antimutagenih učinkovin v živilih,
- Kemoprevencija s farmacevtskimi pripravki