

VÍNO A RAKOVINA PROSTATY

VINE AND PROSTATE CANCER

ŽALOUĐÍK J.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM V BRNĚ

V posledním desetiletí se objevilo značné množství poznatků o příznivých účincích polyfenolických látek obsažených ve vinné révě a víně u zhoubných nádorů a z nich pak zejména u rakoviny prostaty.

Víno je alkoholický nápoj a před těmi lékaři obvykle varují. Někdy i paušálně, aniž odlišují koncentraci alkoholu v nápoji a celkově konzumované dávky. Jako i jinde v medicíně je však třeba účinky jakékoli látky posuzovat právě podle užívané dávky. Vždyť všechny léčebné substance účinkují příznivě pouze v určitých optimálních dávkách. Nízké dávky jsou zpravidla neúčinné, vysoké dávky pak toxické a nebezpečné. To platí také o alkoholu. Kardiologové již běžně doporučují 3-4 dcl vína pro muže a 2 dcl pro ženy denně v prevenci onemocnění srdce a cév.

V souvislosti s rakovinou prostaty je ovšem třeba znovu komentovat možné nebezpečí i těchto dávek alkoholu z vína, které by teoreticky mohly narušovat jaterní metabolismus. Steroidní hormony, které mají prokazatelný vliv na vývoj rakoviny prostaty by tak mohly být poškozenými játry hůře a opožděně odbourávány a podporovat nádorový růst. Tato hypotéza se však v několika velkých studiích nepotvrdila a neexistuje žádný doklad, že by víno svým obsahem alkoholu přispívalo k nádorovému onemocnění prostaty (1-4).

Práce W.M.Schoonena z Hutchinsonova ústavu pro výzkum rakoviny v Seattlu (5), srovnávající pití alkoholických nápojů ve skupinách 753 pacientů s rakovinou prostaty a 703 zdravých mužů přinesla dokonce závěr, že při hodnocení týdenních dávek pravidelně vypitého červeného vína vedla každá další sklenka k redukcí rizika rakoviny prostaty o 6%.

Přínos bioaktivních polyfenolických látek obsažených ve víně tedy pravděpodobně značně převyšuje potenciální riziko dávek alkoholu umírněně pitého vína. Nejznámějším z těchto polyfenolů je resveratrol. Jeho obsah je vyšší ve vínech červených než bílých, což souvisí s technologií výroby červeného vína, v němž jsou vyluhovány slupky hroznů, kde se resveratrol a další polyfenoly vyskytují především. Stewart (6) upozorňuje, že resveratrol je pouze jednou z mnoha bioaktivních polyfenolických látek, které představují 5-10% biomasy hroznů. Patří k nim quercetin, katechin, genistein, apigenin, luteolin a jiné. Mnohé další fytoalexiny zůstávají dosud detailně nepopsány. Nejvíce experimentálních poznatků je zatím o účincích resveratrolu, případně o quercetinu a genisteinu.

Tyto látky byly testovány na stabilizovaných liniích nádorových buněk rakoviny prostaty LNCaP, PC3 a DU145 z několika hledisek, která sledují ovlivnění nejdůležitějších projevů nádorového bujení. K nim patří nadměrné dělení nádorových buněk (proliferace), jejich snížené odumírání přirozeným zánikem programovanou buněčnou smrtí (apoptóza), regulace pohlavními steroidními hormony a růstovými faktory. Resveratrol tlumí dělení nádorových buněk (7-11) a podporuje jejich

zánik apoptózou (12-15). Působení resveratrolu vyvolalo změnu u 555 genů z panelu 2400 genů buněk rakoviny prostaty hodnocených metodou DNA microarray (16). Funkce většiny těchto genů je ovšem dosud neznámá a nález svědčí pouze o vysoké biologické aktivitě resveratrolu, který ovlivňuje také genovou expresi. Resveratrol se také váže na hormonální receptory nádorových buněk a omezuje tak jejich stimulaci pohlavními hormony (17-20). Kromě hormonálních receptorů mají některé nádorové buňky na svých membránách i jiné stimulační receptory, na něž se váže například epidermální růstový faktor. Také tato stimulace je resveratolem blokována (21). Resveratrol navíc podporuje i signální dráhu TRIAL spouštějící zánik nádorových buněk apoptózou (22). Resveratrol také snižuje produkci specifického prostatického antigenu PSA nádorovými buňkami (23). PSA je běžně v klinické praxi používán jako marker aktivity nádorového onemocnění prostaty. Tyto experimentální poznatky dávají dobrý základ pro klinické studie, nejen v prevenci, nýbrž i v přídatné léčbě rakoviny prostaty.

Mezi stárnoucími muži, tedy již po padesátce, narůstá nejen riziko srdečních a cévních onemocnění, nýbrž také riziko rakoviny prostaty. Každoročně u nás přibývá více než 3100 nových případů rakoviny prostaty a přes 1300 mužů na rakovinu prostaty umírá. Od konce sedmdesátých let se výskyt rakoviny prostaty i úmrtnost na toto onemocnění zhruba ztrojnásobily. Přitom neznáme účinná preventivní opatření nebo preparáty, které by riziko karcinomu prostaty snížily. Nepochybně tedy nelze ignorovat uvedené poznatky o účincích látek obsažených ve víně již proto, že taková pomocná a současná chemoprevence kardiovaskulárních onemocnění i rakoviny prostaty bude pro muže přijatelná a přirozenější než jakékoli umělé preparáty v tabletách. Víno poměrně ideálně naplňuje požadavky kladené na chemoprevenci (24). Je v doporučených dávkách netoxické, dostupné a relativně levné, konzumovatelné perorálně jako nápoj, obecně pro širokou veřejnost přijatelné, má příznivý efekt u více častých onemocnění a jsou známy mechanismy jeho působení i uvedených příznivých účinků.

V této fázi poznání je možno dát tři následující doporučení. Doporučení lékařům, aby vzali experimentální poznatky o příznivých účincích bioaktivních látek ve víně vážně a začali organizovat klinické studie ověřující tento protinádorový efekt u rakoviny prostaty v praxi. Doporučení vinařům, aby se pokoušeli při výrobě vína hledat technologie zvyšující obsah polyfenolických bioaktivních látek jako je resveratrol a další. Možná se dočkáme doby, kdy bude na popisu láhve vína uváděno nejen procento alkoholu, ale i obsah těchto zdravých prospěšných látek. A doporučení konzumentům, aby víno pili se zájmem o jeho kvalitu i účinky na zdraví, umírněně a kulturně a přistupovali k němu s respektem jako k přírodnímu léku.

Literatura

1. Albertsen K, Gronbaek M.: Does amount or type of alcohol influence the risk of prostate cancer? *Prostate*. 2002 Sep 1;52(4):297-304.
2. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM.: Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):749-55
3. Schuurman AG, Goldbohm RA, van den Brandt PA.: A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control*. 1999 Dec; 10(6): 597-605.
4. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C.: Alcohol consumption and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer*. 1994;21(1):24-31.
5. Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LA, Stanford JL.: Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer*. 2004 Aug 25 [Epub ahead of print]
6. Stewart JR, Artme MC, O'Brian CA.: Resveratrol: a candidate nutritional substance for prostate cancer prevention. *J Nutr*. 2003 Jul;133(7 Suppl):2440S-2443S.
7. Kobayashi T, Nakata T, Kuzumaki T.: Effect of flavonoids on cell cycle progression in prostate cancer cells. *Cancer Lett*. 2002 Feb 8;176(1):17-23.
8. Kampa M, Hatzoglou A, Notas G, Damianaki A, Bakogeorgou E, Gemetzi C, Kouroumalis E, Martin PM, Castanas E.: Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. *Nutr Cancer*. 2000;37(2):223-33.
9. Sala G, Minutolo F, Macchia M, Sacchi N, Ghidoni R.: Resveratrol structure and ceramide-associated growth inhibition in prostate cancer cells. *Drugs Exp Clin Res*. 2003;29(5-6):263-9
10. Sgambato A, Ardito R, Faraglia B, Boninsegna A, Wolf FI, Cittadini A.: Resveratrol, a natural phenolic compound, inhibits cell proliferation and prevents oxidative DNA damage. *Mutat Res*. 2001 Sep 20;496(1-2):171-80.
11. Kim YA, Rhee SH, Park KY, Choi YH.: Antiproliferative effect of resveratrol in human prostate carcinoma cells. *J Med Food*. 2003 Winter;6(4):273-80.
12. Cardile V, Scifo C, Russo A, Falsaperla M, Morgia G, Motta M, Renis M, Imbriani E, Silvestre G.: Involvement of HSP70 in resveratrol-induced apoptosis of human prostate cancer. *Anticancer Res*. 2003 Nov-Dec;23(6C):4921-6.
13. Morris GZ, Williams RL, Elliott MS, Beebe SJ.: Resveratrol induces apoptosis in LNCaP cells and requires hydroxyl groups to decrease viability in LNCaP and DU 145 cells. *Prostate*. 2002 Sep 1;52(4): 319-29.
14. Lin HY, Shih A, Davis FB, Tang HY, Martino LJ, Bennett JA, Davis PJ.: Resveratrol induced serine phosphorylation of p53 causes apoptosis in a mutant p53 prostate cancer cell line. *J Urol*. 2002 Aug;168(2): 748-55.
15. Hsieh TC, Wu JM.: Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines. *Exp Cell Res*. 1999 May 25;249(1):109-15.
16. Narayanan BA, Narayanan NK, Stoner GD, Bullock BP.: Interactive gene expression pattern in prostate cancer cells exposed to phenolic antioxidants. *Life Sci*. 2002 Mar 1; 70 (15):1821-39.
17. Culig Z, Klocker H, Bartsch G, Hobisch A.: Androgen receptors in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2002 Sep;9(3):155-70.
18. Gao S, Liu GZ, Wang Z.: Modulation of androgen receptor-dependent transcription by resveratrol and genistein in prostate cancer cells. *Prostate*. 2004 May 1;59(2):214-25.
19. Ho SM.: Estrogens and anti-estrogens: key mediators of prostate carcinogenesis and new therapeutic candidates. *J Cell Biochem*. 2004 Feb 15;91(3):491-503.
20. Mitchell SH, Zhu W, Young CY.: Resveratrol inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res*. 1999 Dec 1;59(23):5892-5.
21. Stewart JR, O'Brian CA.: Resveratrol antagonizes EGFR-dependent Erk1/2 activation in human androgen-independent prostate cancer cells with associated isozyme-selective PKC alpha inhibition. *Invest New Drugs*. 2004 Apr;22(2):107-17.
22. Fulda S, Debatin KM.: Sensitization for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. *Cancer Res*. 2004 Jan 1;64(1):337-46.
23. Hsieh TC, Wu JM.: Grape-derived chemopreventive agent resveratrol decreases prostate-specific antigen (PSA) expression in LNCaP cells by an androgen receptor (AR)-independent mechanism. *Anticancer Res*. 2000 Jan-Feb;20(1A):225-8.
24. Aziz MH, Kumar R, Ahmad N.: Cancer chemoprevention by resveratrol: in vitro and in vivo studies and the underlying mechanisms (review). *Int J Oncol*. 2003 Jul;23(1):17-28.