

Hvorfor er antioxidanter sunde?



Antioxidanter fra frugt og grønt er godt for vores helbred. At disse stoffer er gavnlige, skyldes dog måske slet ikke, at de virker som antioxidanter. De har nemlig andre egenskaber, som kan forklare deres gavnlige effekt.

Vi ved alle, at det er sundt at spise mange frugter og grøntsager – det er blevet fortalt igen og igen i kampagner og i helse- og fitness-blade. Fx kan udviklingen af livstilssygdomme som hjerte-kar sygdomme, cancer, fedme og type 2 diabetes hæmmes ved, at vi spiser frugt og grønt.

Den gavnlige effekt af frugt og grønt tilskrives ofte deres høje indhold af antioxidanter – stoffer, som kan uskadeliggøre frie radikaler i blodet. Frie radikaler er meget reaktive og er derfor traditionelt blevet opfattet som farlige, da de potentielt kan skade kroppens celler og væv.

Ved sygdom og infektion er der ofte frie radikaler til stede, da disse er en naturlig del af det arsenal af stoffer, som vores eget immunforsvar bruger til at bekæmpe bakterier, virus og parasitter. Den proces, der sættes i gang, når immunforsvaret aktiveres, kaldes inflammation. Desværre er vores immunforsvar ikke kun godt til at forsvare sig imod virus og bakterier, det er også skadelig for kroppen selv. Noget man netop ser ved de nævnte

livstilssygdomme, hvor en kronisk inflammation har sat ind.

Et paradigme uden grundlag

I mange år har man ment, at årsagen til frugt og grønts forebyggende virkning på livstilssygdomme skal findes i, at antioxidanterne i frugt og grønt uskadeliggør de frie radikaler og derved nedsætter risikoen for at udvikle disse sygdomme. Denne hypotese bliver kaldt for "antioxidant-hypotesen".

De seneste 10 års forskning har dog budt på flere og flere undersøgelser, som stiller spørgsmålstegn ved eller direkte modsiger antioxidant-hypotesen. Det har bl.a. ført til, at United States Department of Agriculture (USDA) i sommeren 2012 lukkede deres database med information om forskellige fødevarers antioxidant-kapacitet – et redskab, som var blevet brugt til at vurdere den sundhedsmæssige fordel af en fødevarer. Argumentet for lukningen var mangel på data fra undersøgelser i mennesker, som kunne understøtte antioxidant-hypotesen.

Forfatteren



Casper Kielland er cand. scient. i lægemiddelvidenskab og bachelor i nanoscience fra Københavns Universitet.
Tlf: 2097 2008
casper@kielland.dk

Inflammation

Immunforsvaret består af en lang række mere eller mindre specialiserede celler. Der er celler, som fungerer som vagtposter rundt omkring i alle kroppens forskellige væv, hvor de overvåger alt, hvad der kommer ind af potentielt farlige bakterier etc. Når en skadelig bakterie trænger sig på, kan immuncellerne reagere ved at igangsætte en inflammatorisk respons. Inflammationen sætter gang i et væld af mekanismer, som dræber og fjerner de indtrængende mikrober.

Når et inflammatorisk respons sættes i gang, er der hundrede, måske tusindvis, af mekanismer og signaler som sættes i gang af centrale celler. For at kunne starte en inflammation skal immuncellerne først genkende bakterien, virusset, svampen eller parasitten. Genkendelsen sker typisk på overfladen af immuncellerne via receptorer. Immunceller kan have mange forskellige receptorer på overfladen, og disse genkender specifikke molekylære mønstre på fx bakterier.

Når en skadelig bakterie genkendes, aktiveres signalmolekyler inde i cellen, som aktiverer andre molekyler som igen aktiverer andre molekyler i en kompleks signalkaskade. Det betyder, at aktiveringen af en enkelt receptor på cellens overflade munder ud i et forstærket signal med flere tusinde molekyler involveret. Signalkaskaden munder ud i dannelsen af nye sæt signalmolekyler i cellekernen, som skal transporteres ud af cellen til omgivelserne for at igangsætte inflammationen.

Tidligt i inflammationen er de signalmolekyler, der transporteres ud af cellen, pro-inflammatoriske. Det vil sige, at de driver inflammationen, som består af tilkaldelse af endnu flere immunceller og skabelsen af et bakteriefjendtligt miljø.

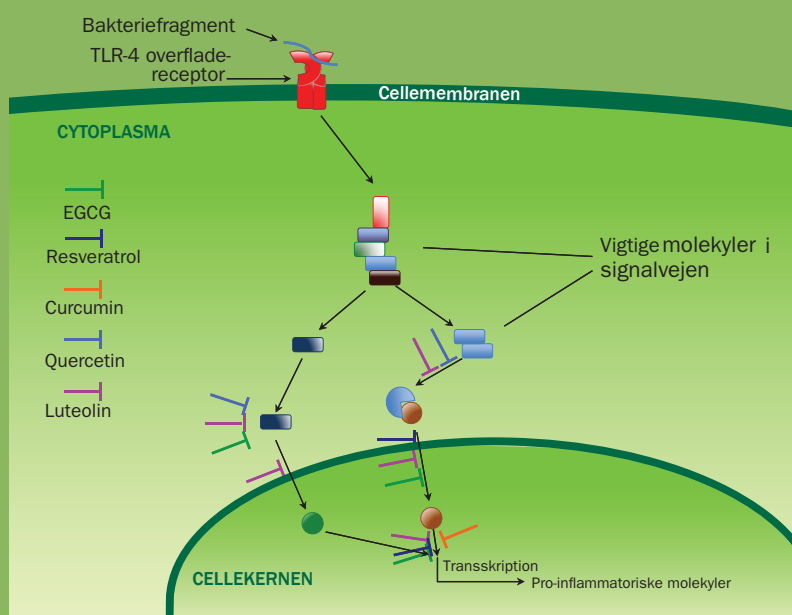


Illustration efter Takeuchi & Akira (2010).

Figuren viser signalvejen for en af de bedst kendte receptorer på overfladen af immunceller – TLR-4. Signalvejen bliver aktiveret, når et bakteriefragment bliver genkendt af TLR-4-receptoren. Denne aktivering forplanter sig i en kaskade gennem cellen via mange forskellige molekyler (de farvede rektangler) og munder ud i transskription af DNA'et og dannelsen af pro-inflammatoriske molekyler. På figuren er angivet, hvor polyfenoler har vist sig at hæmme en molekylær vekselvirkning eller direkte et molekyle, som er nødvendig for signalets videreførelse. Koden til de forskellige polyfenoler findes ude til venstre.

Mange antioxidanter er polyfenoler

Der tegner sig efterhånden et mere komplekst billede af, hvilke roller frie radikaler og antioxidanter spiller for vort helbred. Det er ikke sikkert, at alle antioxidanter fungerer som antioxidanter, når de først er blevet indtaget fra kosten gennem tarmen. Logisk set er visse stærke antioxidanter fra frugt og grønt nemlig så reaktive, at de er blevet omdannet, før de når ind i vore blodbaner og kan fjerne radikaler. Til gengæld viser undersøgelser, at antioxidanter kan påvirke meget centrale mekanismer i vore celler, som har betydning for regulering af immunsystemet.

Det var indgangsvinklen til at skrive mit kandidatprojekt. Målet var at kunne beskrive de helbredsmæssigt gavnlige egenskaber af antioxidanter ud fra hypotesen, at de *ikke* fungerer som antioxidanter, men regulerer helbredet på anden vis.

De fleste antioxidanter fundet i frugt og grønt hører ind under en enorm gruppe af stoffer, kaldet polyfenoler. Planter danner polyfenoler som en del af deres eget immunforsvar. Begrebet "polyfenol"

dækker over en gruppe af mange tusinde forskellige molekyler. De har alle det fælles træk, at molekylets grundform består af mindst to aromatiske ringe, som hver har koblet en alkoholgruppe (en –OH-gruppe) på (se figur på næste side).

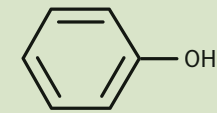
Vi har kun detaljeret viden om nogle få polyfenoler. I mit projekt tog jeg udgangspunkt i fem af de bedst beskrevne polyfenoler: quercetin, resveratrol, curcumin, luteolin og catechinerne, hvoraf den mest interessante har det halsbrækkende navn epigallocatechingallat eller blot –EGCG.

Jeg forsøgte ud fra litteraturstudier at kortlægge, hvordan disse polyfenoler påvirker nogle af de mest centrale cellulære mekanismer i menneskets tidlige immunrespons.

Polyfenoler og immunforsvaret

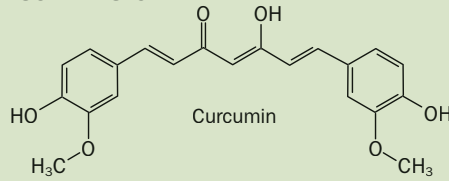
Adskillige *in vitro* studier – dvs. undersøgelser direkte i celler i en petriskål – peger på, at polyfenoler kan påvirke de signalveje, hvis aktivering er vigtig for at danne pro-inflammatoriske molekyler. Pro-

Kendte polyfenoler



En fenolgruppe

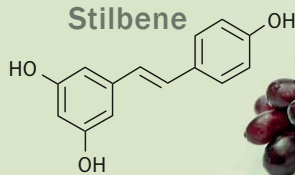
Curcuminoid



Curcumin



Karry

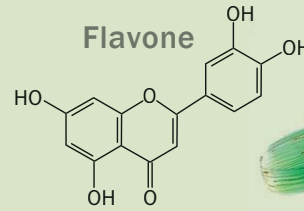


Stilbene

trans-resveratrol



Røde vindruer

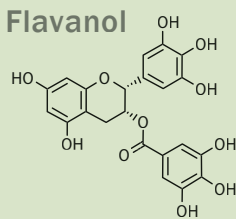


Flavone

Luteolin



Selleri

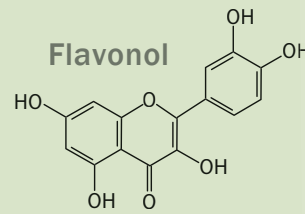


Flavanol

(-)Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)



Grøn te



Flavonol

Quercetin



Løg

Eksempler på strukturen for nogle af de mest velbeskrevne polyfenoler samt de fødevarer, de findes i. Øverst til venstre ses den kemiske struktur for en fenolgruppe, som er karakteristisk for polyfenoler.

Kilder: Gradisar et al (2006), Crozier et al (2009) og Quideau et al (2011).

Polyfenoler i planter

Polyfenoler findes i alle planter som en naturlig del af plantens eget immunforsvar. De bliver dannet, når planten eller frugten bliver udsat for sygdomsangreb og som beskyttelse mod UV stråling og hårdt vejr. Altså afhænger polyfenol-indholdet i en plante, frugt eller bær af mange forskellige faktorer som varierer fra plante til plante og endda fra frugt til frugt på samme træ.

Der er derfor ikke nogen konkret regel for, hvilke planter der indeholder mest og derfor kan opfattes som mest sund. Der er dog en tendens til, at mørke bær og citrusfrugter samt krydderurter og mange grøntsager indeholder store mængder

af en eller flere typer polyfenol. Her er en kort liste over planter, som vi får i kosten til daglig:

- Grøn te og kakao er specielt rige på catechiner som ECGC
 - Krydderier som karry, ingefær, nelliker og kanel
 - Krydderurter som persille, oregano, rosmarin og pebermynte
 - Stort set alle typer bær indeholder store mængder polyfenol specielt solbær, blåbær og tranebær
 - Alle typer citrusfrugter er også gode kilder, hvor frugtkødet kan bestå af op til 60% polyfenol
 - Til sidst kan nævnes selleri, porrer og broccoli
- Mange spiseplanter er endnu ikke ordenligt undersøgt for deres indhold af polyfenol.

inflammatoriske molekyler er signalmolekyler, der transporteres ud af cellen tidligt i inflammationen, og som er med til at tilkalde endnu flere immunceller for at afværge fx en invasion af bakterier.

Immuncellernes signalveje aktiveres via receptorer på cellens overflade. En klasse af receptorer kaldet "Toll-like" receptorer, eller TLR, er meget vigtig i aktiveringen af de mest centrale og velkendte signalveje i en immuncelle. Disse receptorer genkender et væld af forskellige molekyler på mange bakterier og vira. Toll-like receptorer sætter gang i

et antal signaler og dannelsen af pro-inflammatoriske molekyler. Signalvejen fungerer ved en lineær aktivering af mange forskellige molekyler.

Undersøgelser har vist, at polyfenoler kan virke hæmmende på disse signalveje ved at blokere/hæmme nogle af de molekyleres vekselvirkninger, som skal til for at lede signalet fra receptoren på overfladen ind til cellekernen. Tilstedeværelsen af polyfenoler kan derfor have en hæmmende effekt på dannelsen af pro-inflammatoriske molekyler ved at hæmme signalet, som skal starte dannelsen.

Polyfenoler virker også i "virkeligheden"

En ting er, hvad forskerne har set ved påvirkning af enkelte immunforsvars celler in vitro i højt kontrollerede forsøg med polyfenoler. Noget andet er, hvad der sker, når man giver polyfenoler til større dyr og ultimativt mennesker. Forsøg med bl.a. mus har vist, at polyfenoler har en overvejende gavnlige effekt på forskellige skadelige tilstande som cancer og fedme. Mængden af polyfenoler, som gives til musene i sådanne forsøg, ligger dog ofte over, hvad en normal kost indeholder. Derfor skal man være forsigtig med konklusionerne, idet de mindre mængder polyfenol i en naturlig kost måske ikke har samme synlige effekt.

Dog har et studie publiceret i *Nature* i 2006 beskrevet, hvordan resveratrol i mængder svarende til det daglige indtag hos mennesker, kan have en stærkt gavnlige effekt på en skadelig tilstand hos mus. I dette studie fik musene samtidigt med resveratrol en meget kalorierig kost, som kan medføre leverskader og fedme. Både helbred og overlevelse blev forbedret hos de mus, der fik resveratrol. Resveratrol er en af de bedst karakteriserede polyfenoler og findes i mange typer grøntsager, bl.a. røde vindruer.

Meget mere end antioxidanter

Selvom man ikke kan drage nogen entydig konklusion om polyfenolernes egenskaber, er tendensen, at de har en klar gavnlige effekt på nogle af vores vigtigste immunceller og den inflammationsstilstand disse kan igangsætte. Det er derfor muligt, at det sna-

rere er denne gavnlige effekt af polyfenoler – fremfor deres antioxidative egenskaber – som gør det sundt at spise frugt og grønt. Polyfenoler i kosten kan simpelthen være med til at dæmpe en kroniske inflammation eller forhindre den i at opstå.

Selvom en enkelt lille dosis af et enkelt polyfenol ikke skulle have nogen mærkbar effekt, får man i sin daglige kost mange små doser af forskellige polyfenoler. Via synergieffekter kan disse mange doser tilsammen måske have en gavnlige virkning på en kronisk sygdomstilstand.

Er det så en gavnlige effekt, når det er bakterier, som er årsag til inflammationen? Man vil jo helst ikke have, at noget dæmper immunforsvarets reaktion mod bakterier, virus og parasitter. På det punkt bevæger vi os ud i det meget uvisse angående polyfenoler og de ekstremt komplekse mekanismer, der sættes i gang under en immunreaktion. For det er på ingen måde givet, at et polyfenol altid vil ned- eller op-regulere på samme måde, samme sted. Her er der nemlig alt for mange komplekse negative og positive feedback-mekanismer inde i cellerne selv, som påvirker og ændrer udfaldet af et, eller i virkeligheden, flere hundrede forskellige signaler.

En ting står dog klart: polyfenoler – eller antioxidanter, som vi normalt kalder dem – byder på meget mere, end det at være antioxidanter. Og højst sandsynlig giver deres dagligdags navn et forkert billede af, hvorfor de er gode for os. ■

Videre læsning:

Om immunforsvaret: Murphy, K., 2011. *Jane-way's Immunobiology (Immunobiology: The Immune System (Jane-way))* 8th ed. Garland Science.

Om USDAs database: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=15866>

Om polyfenol kemi: Quideau, S. et al., 2011. *Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis*. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(3), pp.586–621.

Om polyfenoler og helbred: Crozier, A., Jaganath, I.B. & Clifford, M.N., 2009. *Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health*. *Natural Product Reports*, 26(8), pp.1001–1043.



RUC
Roskilde Universitet

Få en
naturvidenskabelig uddannelse,
der er lige så unik, som du er!

Se hvordan på ruc.dk/studievaelger

Åbent Hus
8. maj 2014

ruc.dk/besog