

GULERØDDER

FOREBYGGER

OG HÆMMER

UDVIKLINGEN AF

TARMKRÆFT

Forfatterne



Morten Kobaek-Larsen er cand. scient, ph.d., postdoc ved Kirurgisk Forskningsenhed, Afdeling for Kirurgi, Odense Universitetshospital. Morten.Kobaek.larsen@rsyd.dk



Lars Porskjær Christensen er professor og prodekan, ph.d., Institut for Kemi og Biovidenskab, Det Ingeniør- og Naturvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet. lpc@adm.aau.dk



Gunnar Baatrup er professor, overlæge Dr. Med, Kirurgisk Forskningsenhed, Afdeling for Kirurgi, Odense Universitetshospital Gunnar.Baatrup@rsyd.dk

Det er velkendt, at mennesker som spiser mange grøntsager, eksempelvis gulerødder, har en nedsat risiko for at få kræft.

Det er nu endeligt bevist, at gulerodens indhold af stofferne falcarinol og falcariindiol kan forebygge og hæmme udviklingen af forstadier til kræft i tyk- og endetarm i en dyremodel.

Gulerødder er en af de mest udbredte grøntsager og indgår i den daglige kost i det meste af verden. Farvede gulerødder, især de orange og gule, har et højt indhold af karotenoider, som er en stor gruppe af organiske nærings- og farvestoffer. Karotenoider er kendt for deres effekt som antioxidant og som såkaldt provitamin A, det vil sige forstadie til vitamin A. β -karoten er den største kilde til vitamin A (retinol) i kroppen, og guleroden er en af de vigtigste kilder til provitamin A.

Befolkningsundersøgelser har vist, at jo mere α - og β -karoten, man har i blodet, jo mindre er risikoen for udvikling af kræft. Netop indholdet af α - og β -karoten er korre-

leret til et forholdsvis højt indtag af gulerødder, og i en årrække mente man derfor, at det er gulerodens høje indhold af karotenoider og dens antioxidante effekt, der er årsagen til gulerodens sundhedsfremmende virkning. En række undersøgelser i midten af 1990'erne viste imidlertid, at β -karoten øger risikoen for kræft, hvis det indtages i store mængder i form af tabletter. Siden har årsagen til den kræfthæmmende virkning af guleroden været ukendt.

Polyacetyleners som kræfthæmmere

Den oprindelige gulerod er hvid og har været anvendt til medicinske formål. Den er botanisk nært beslægtet med ginseng, som er en af de mest kendte medicinplanter.

Fælles for guleroden og ginseng er, at de begge indeholder polyacetyleners, herunder falcarinol, der er den mest bioaktive af denne type polyacetyleners.

Adskillige videnskabelige undersøgelser har vist, at polyacetyleners i ginsengroden kan hæmme væksten af forskellige typer kræftceller i forsøg i petriskåle, og derfor anser man denne gruppe af naturstoffer for at være en væsentlig del af forklaringen på ginsengrodens kræfthæmmende egenskaber, selvom det endelige bevis stadig mangler.

I de senere år har man derfor arbejdet ud fra den hypotese, at polyacetyleners også er en af de væsentligste forklaringer på de

Synergisme og kræft

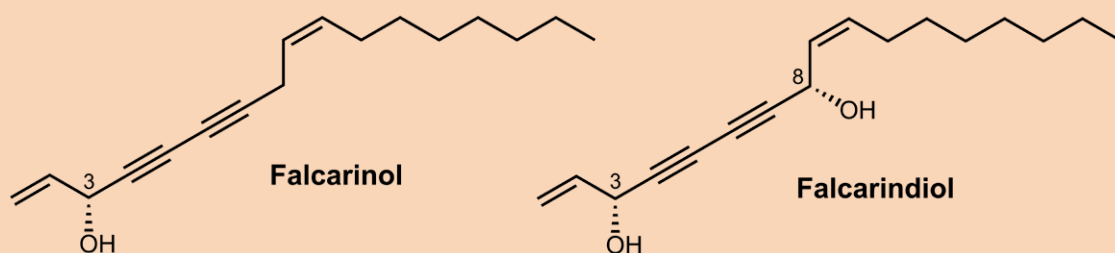
En del naturstoffers sundhedsfremmende effekter skyldes synergisme – det vil sige, at de forstærker hinanden, således at den kombinerede effekt af stofferne bliver større end summen af de enkelte stoffers bidrag. Dette er sandsynligvis også tilfældet for den kræfthæmmende effekt af falcarinol og falcarindiol, hvilket har haft afgørende betydning for planlægningen af rotteforsøgene beskrevet i denne artikel og dermed påvisningen af disse polyacetyleners kræfthæmmende effekt.

I tabellen er resultaterne af den relative effekt af falcarinol og

Falcarinol (µg/ml)→	0	1	5	10
Falcarindiol (µg/ml)				
0	1,0	1,01 ± 0,25	0,36 ± 0,25	0,18 ± 0,01
1	1,35 ± 0,36	0,71 ± 0,08	0,58 ± 0,04	0,22 ± 0,08
5	1,03 ± 0,32	0,53 ± 0,06	–	–
10	0,52 ± 0,17	0,17 ± 0,03	–	–

falcarindiol på celledelingen af tarmkræftceller (såkaldte Caco-2 celler) i forholdet 1:1, 1:5, 1:10, 5:1 og 10:1 angivet. Som det fremgår af tabellen, påvirkes celledelingen ikke ved kun at tilsætte 1 µg/ml falcarinol til cellerne og ej heller, hvis man kun tilsætter 5 µg/ml falcarindiol til cellerne. Hvis man

derimod tilsætter 1 µg/ml falcarinol og 5 µg/ml falcarindiol samtidig til kræftcellerne, bliver celledelingen reduceret signifikant med cirka 50 %. Som det ses i tabellen udviser falcarinol og falcarindiol en signifikant synergistisk effekt ($P < 0,01$) i forholdet 1:1, 1:5 og 1:10, og er markeret med rødt i tabellen.



Kemisk struktur af falcarinol og falcarindiol. Det fremgår, at forskellen er en ekstra OH-gruppe på falcarindiol ved kulstof nr. 8. De to molekyler er de mest bioaktive af den gruppe stoffer, der kaldes alifatiske C₁₇-polyacetylene, der forekommer i vegetabilier og krydderurter tilhørende skærmpantefamilien, herunder gulerødder.

kræfthæmmende egenskaber af gulerødder. Udover falcarinol er den mest fremtrædende polyacetylen i gulerødder falcarindiol.

Falcarinol og falcarindiol er forsvarsstoffer, der beskytter guleroden mod angreb fra svampe. Falcarindiol, der primært findes i skrællen af guleroden, beskytter guleroden mod angreb fra flere typer af svampe, herunder især lakridsråd, der angriber guleroden under lagring. Falcarinol findes primært inde i guleroden og beskytter den mod angreb fra andre typer svampe, herunder især gråskimmel, der ligeledes angriber guleroden under lagring. De to stoffer adskiller sig kemisk set kun ved en enkelt hydroxylgruppe (OH-gruppe). På trods af

den kemiske lighed er der forskel på deres biologiske aktivitet overfor svampe, men også i relation til deres farmakologiske effekter og til dels også på deres virkningsmekanisme.

Slår kræftceller ihjel

Den potentielt kræfthæmmende effekt af falcarinol og falcarindiol bunder i, at de er cytotoxiske – det vil sige, at de er giftige overfor celler og i stand til at slå dem ihjel. Forsøg med forskellige kræftcellelinjer i laboratoriet har vist, at falcarinol er mere giftigt overfor kræftceller end falcarindiol. Til sammenligning har forsøg med karotenoider vist, at disse ikke har nogen effekt på kræftceller i petriskåle, selv i meget høje koncentrationer. Det bekræfter,

at karotenoider ikke kan forklare gulerodens kræftforebyggende egenskaber.

Ny forskning viser, at falcarinol og falcarindiol forstærker hinandens cytotoxiske aktivitet. Denne forstærkende effekt er blevet påvist både i gulerodsekstrakter indeholdende forskellige mængder falcarinol og falcarindiol og ved anvendelse af de rene stoffer overfor forskellige kræftcellelinjer.

Rotteforsøg bekræfter kræfthæmmende virkning

At et stof kan slå kræftceller ihjel i en petriskål betyder ikke nødvendigvis, at det også virker sådan i en levende organisme. Derfor har vi for nylig undersøgt den kræfthæmmende effekt af

Rotteforsøgene

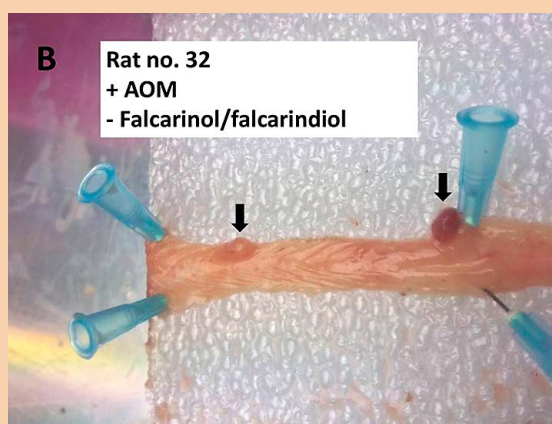
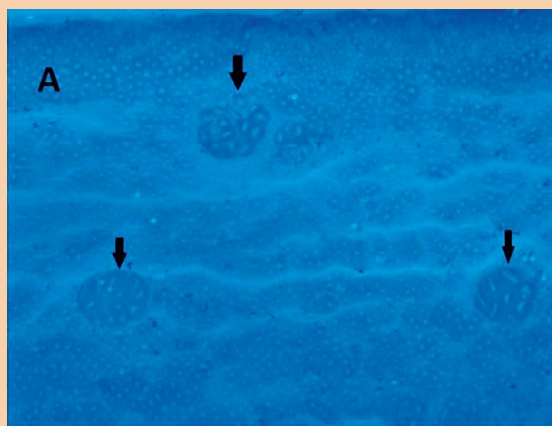
I vores undersøgelse af den kræfthæmmende effekt af falcarinol og falcarindiol på rotter, blev rotterne opdelt i 2 grupper med 20 rotter i hver. Den ene gruppe (kontrolgruppen) blev fodret med standardrottefoder Altromin, mens den anden gruppe blev fodret med Altromin, der var tilsat 7 µg falcarinol og 7 µg falcarindiol per gram foder. Efter 14 dages fodring med speciel diæt, injiceres rotterne med det kræftfremkaldende stof AOM i en mængde på 15 mg/kg rotte, en gang hver uge i 4 uger. Rotterne fortsatte på speciel diæt til 18 uger efter første AOM-injektion. Herefter blev de aflivet og deres tarme blev undersøgt for mikroskopiske forstadier til kræft samt større makroskopiske synlige og mindre tumorer.

Forstadier til kræft kan ses som en mikroskopisk fortykkelse af krypterne i tarmen (se billede A). Disse kaldes på fagsproget ACF (Aberrant Crypt Foci). En klynge på flere end syv sammenhængende krypter, der er fortykkede, kaldes en stor ACF – mens en lille ACF har færre end syv fortykkede krypter.

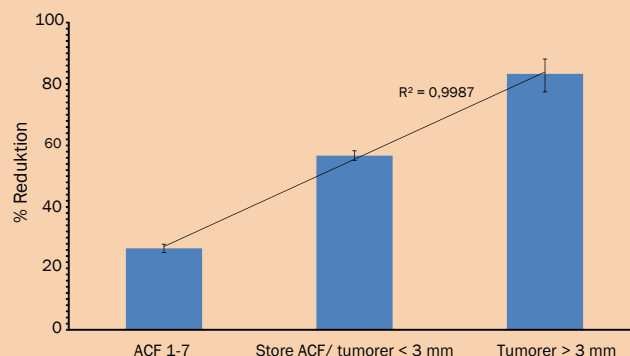
Billede B viser makroskopiske polypper på tarmen fra en rotte i kontrolgruppen, mens billede C viser makroskopiske polypper fundet i en rotte fra den gruppe, der var på en diæt med falcarinol og falcariindiol i foderet.

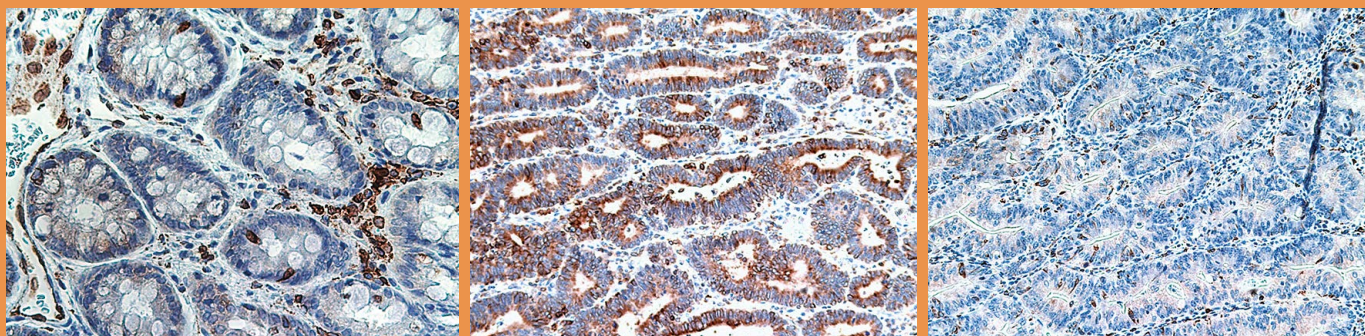
Vi optalte alle små og store ACF samt mindre og større tumorer i rotterne fra begge grupper. Resultaterne viser en signifikant reduktion af store tumorer med over 83 % og en signifikant reduktion af store ACF-klynger og mindre tumorer med cirka 57 % hos rotter, der havde fået en diæt med falcarinol og falcariindiol sammenlignet med kontrolgruppen (se tabel).

Denne reduktion i størrelsen af ACF og tumorer er endvidere lineær korreleret, som det fremgår af figuren nederst. Den lineære korrelation viser, at reduktionen i de forskellige tumor-grupper ikke er tilfældig og underbygger, at falcarinol og falcariindiol forebygger dannelsen af og hæmmer udviklingen af forstadier til tarmkræft, og at de er i stand til at hæmme væksten af dannede tumorer.



	Små ACF	Store ACF	Mindre tumorer 1-3 mm	Større tumorer > 3 mm
Rotter, der modtog kontroldiæt (n = 20)	4094 Median = 218	126	15	6
Rotter, der modtog diæt indeholdende falcarinol og falcariindiol (7 µg/g) (n = 20)	3007 Median = 145	50	11	1
Procent reduktion	26,6 (P < 0,001)	56,7 (P = 0,027)	83,3 (P = 0,032)	





Normalt tarmvæv fra rotte. Celler med COX-2-enzymet ses med rødbrun farve, mens cellerne uden COX-2-enzymet er gennemsigtige eller hvide. Cellekernerne er farvet blå.

I tumurvævet fra rotter, som har fået almindeligt rottefoder (kontrolgruppen) er COX-2-enzymet opreguleret.

Her er COX-2-enzymet tydeligvis hæmmet. Der er tale om tumurvæv fra rotter, som har fået blandet falcarinol og falcarindiol i foderet.

Kræft og COX-enzymet

Som beskrevet i artiklen er en sandsynlig mekanisme for den kræfthæmmende effekt af gulerødder, at falcarinol og falcarindiol hæmmer de såkaldte cyclooxygenaser eller COX-enzymet. Der findes to typer af disse COX-enzymet. Den ene type, kaldet COX-1, er et enzym, som fremmer beklædningen af mavesæk og tarm med beskyttende slim samt hæmmer produktionen af syre og fordøjelsesenzymet pepsin i mavesækken. Den anden type, COX-2, er et enzym, som fremmer inflammation og cellernes deling, dannelsen af nye blodkar samt hæmmer cellernes programmerede død. Inflammation og kræft deler mange fællesmekanismer. For eksempel vil nogle af de hormoner, som produceres ved inflammation, også fremmer kræftcellers deling. En af de centrale biomarkører for inflammation og kræft er netop COX-2. Dette er også baggrunden for, at COX-hæmmere som aspirin kan forebygge udviklingen af kræft i tarmen. Aspirin hæmmer dog ikke kun COX-2, men også COX-1, og

derfor kan en række bivirkninger som mavesår og blødninger fra tarmen optræde ved denne behandling. Ydermere har man konstateret, at syntetisk fremstillede COX-2 hæmmere kan give bivirkninger i hjerte-kar-systemet. Falcarinol og falcarindiol ser ud til primært at hæmme COX-2. Man har dog endnu ikke set tilfælde af bivirkninger hos mennesker, der spiser mange grøntsager som gulerødder, som skyldes hæmning af COX-enzymet. Det giver håb om, at de kan blive interessante som kræftforebyggende stoffer med meget få eller ingen bivirkninger.

I vores rotteforsøg har vi analyseret tumurvæv fra både testgruppen og kontrolgruppen for tilstedeværelsen af COX-2 i vævet, og her ses en tydelig hæmning af COX-2 i tumurvæv fra rotter, som har fået falcarinol og falcarindiol (testgruppen) sammenlignet med tumurvæv fra kontrolgruppen, som kun fik normalt rottefoder (se billederne).

falcarinol og falcarindiol isoleret fra gulerødder i en velkendt dyremodel. I forsøget indgik 40 rotter, opdelt i 2 lige store grupper med 20 rotter i hver, som fik induceret tarmkræft med det kræftfremkaldende stof azoxymethan (AOM). Den ene gruppe blev fodret med en standardrottediæt (kontrolgruppe) og den anden en standardrottediæt tilsat falcarinol og falcarindiol. Koncentrationen af falcarinol og falcarindiol i diæten svarede til et menneskes daglig indtag af cirka 300–400 g gulerødder, når man tager højde for rotternes lavere vægt og hurtigere stofskifte.

Resultaterne er meget lovende og viser en signifikant reduktion af

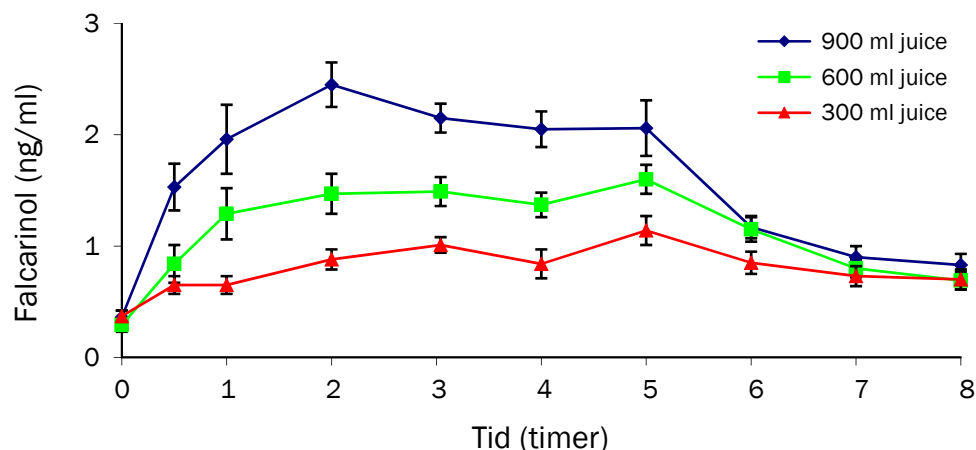
både store og små tumorer. Resultaterne viser ikke kun en forebyggende effekt mod tarmkræft, men også en klar tendens til, at væksthastigheden af tumorer blev hæmmet. Sideløbende kunne vi vise, at rotter på de forskellige diæter, som ikke blev udsat for det kræftfremkaldende stof AOM, ikke udviklede kræft eller tegn på kræft.

Ovenstående resultater bekræfter resultater fra pilotforsøg udført i 2005, og de viser kort sagt, at gulerødder har en forebyggende effekt på forstadier til tarmkræft, og at effekten af gulerøddernes virkning på kræft primært skyldes falcarinol og falcarindiol.

Virkemåden af falcarinol og falcarindiol

Men hvordan virker falcarinol og falcarindiol så helt konkret i kroppen? Det er et spørgsmål, der endnu ikke er klarlagt. Der er dog visse videnskabelige undersøgelser, der peger i retning af, at deres virkningsmekanisme ikke er identisk på trods af, at disse bioaktive polyacetyler er forholdsvis ens i deres kemiske struktur.

Falcarinol og beslægtede polyacetyler er i stand til at reagere med proteiner og andre biomolekyler. Falcarinol kan reagere med hudens proteiner og forårsage kontaktallergi og antages derfor at have en immunstimulerende effekt. Falcarindiol derimod er ikke



Figuren viser mængden af falcarinol i blodet efter et morgenmåltid med 300, 600 eller 900 ml gulerodssauce indeholdende henholdsvis 4, 8 og 12 mg falcarinol. Falcarindiol viser et tilsvarende billede. Antallet af forsøgspersoner i dette studie var 14, og det var alle unge mænd. Studiet viser, at falcarinol og falcarindiol optages i kroppen, når man indtager fødevarer, der indeholder disse stoffer.

Videre læsning:
Videnskabelig artikel
Kobæk-Larsen, M. et
al. 2017: *Food Funct.*,
2017, 8, 964-974.

Christensen, L.P.,
Kobæk-Larsen, M. og
Ritskes-Hoitinga, M.
2005: På sporet af
gulerodens kræfthæm-
mende virkning. *Dansk
Kemi*, 86, nr. 6/7,
20-25.

umiddelbart et kontaktallergen, hvilket indikerer at dets virkningsmekanisme er forskellig fra falcarinols.

Falcarindiol binder sig for eksempel kraftigere end falcarinol til et protein kaldet PPAR- γ , der er en såkaldt nuklear receptor (en klasse af proteiner, der er i stand til direkte at vekselvirke med og kontrollere udtrykket af DNA i genomet). Denne receptor er blandt andet involveret i cellernes programmerede død (apoptose), og det kunne derfor være en af de virkningsmekanismer, hvor falcarindiol adskiller sig fra falcarinol. Endvidere er der noget, som tyder på, at falcarindiol er bedre til at hæmme aktiviteten af såkaldte COX-enzym (cyclooxygenaser) end falcarinol. Det er en virkningsmekanisme, der er nærliggende at overveje i forhold til inflammation og kræft i tarmen. Således fremmer enzymet COX-2 inflammation, cellernes deling og dannelsen af nye blodkar ud over at hæmme cellernes programmerede død.

Dette er også i overensstemmelse med vores forsøg, der viste en tydelig hæmning af COX-2 i tumor-

væv fra rotter, som fik falcarinol og falcarindiol sammenlignet med tumorvæv fra kontrolgruppen, som kun fik normalt rottefoder.

Tidligere studier har vist, at andre COX-hæmmere som for eksempel aspirin kan forebygge udviklingen af kræft i tarmen, hvilket underbygger, at det kan være en central virkningsmekanisme for den kræfthæmmende effekt af falcarinol og falcarindiol i gulerødder.

Falcarinol og falcarindiol optages i kroppen

En forudsætning for, at et bioaktivt stof har en effekt på celler og dermed en potentiel sundhedsfremmende effekt, er, at det optages i cellerne og dermed er i stand til at trænge igennem celledmembranen og ind i cellerne. Celledmembranen består af lipider (fedt) og tillader derfor ikke alle stoffer at trænge igennem celledmembranen. Når det drejer sig om indtagelse af fødevarer, bestemmer man typisk evnen af et givet bioaktivt stof til at trænge igennem celledmembraner ved at måle koncentrationen af stoffet i blodet.

Man har i et tidligere forsøg med 14 mandlige testpersoner, der indtog gulerodssauce indeholdende

falcarinol og falcarindiol, vist, at disse bioaktive stoffer efterfølgende kan måles i blodet. Det betyder, at falcarinol og falcarindiol er i stand til at trænge over celledmembraner og igennem slimhinden i fordøjelsessystemet for at ende i blodbanen. Og det underbygger resultaterne fra rotteforsøgene og den sundhedsfremmende effekt af fødevarer indeholdende disse bioaktive stoffer.

At falcarinol og falcarindiol optages i kroppen er dog ikke overraskende, idet deres fedtelskende (lipofile) struktur gør, at de kan trænge igennem celledmembraner ved passiv diffusion.

Polyacetylen i andre grøntsager og krydderurter

Falcarinol og beslægtede polyacetylen findes udover i gulerødder også i andre velkendte grøntsager og krydderurter fra skærmplante-familien (Apiaceae) som persillerod, pastinak, selleri, dild og persille. Så hvis vores dyreforsøg kan bekræftes i humane, kliniske studier, vil falcarinol og falcarindiol ikke kun kunne forklare gulerødders sundhedsfremmende egenskaber, men også den sundhedsfremmende effekt af beslægtede grøntsager og krydderurter. ■