

Antioxidanty v léčbě lidských nemocí: Pravda, či klam?

Reklamy nás varují před oxidačním stresem a volnými radikály a nabádají ke konzumaci nejrůznějších antioxidantů. Dodnes neexistuje uspokojivá odpověď, jak to s těmito masivně propagovanými doplňky stravy doopravdy je.

text **JAN TAUCHEN**

KDYŽ JSEM V ROCE 2015 dokončoval svou dizertační práci, která se zabývala anti-oxidační a protirakovinnou aktivitou tropických rostlin, ve vědeckém světě a v médiích probíhal „antioxidační boom“. Studie i články tvrdily, že antioxidanty mohou prodloužit život a zmírnit či oddálit mnohé nemoci. Již tehdy jsem cítil pochybnosti, zdali podávání externích antioxidantů opravdu může zmírnit oxidační stres, jenž je domnělým spouštěčem řady lidských chorob. Nemalé množství reklam na zdraví prospěšné preparáty dokazuje, že tento boom stále trvá. Antioxidantům se přisuzují vlastnosti, které se pohybují až na pokraji samotného zázraku. Jak to ale s nimi doopravdy je?

OXIDAČNÍ STRES, VOLNÉ RADIKÁLY A ANTIOXIDANTY Oxidační procesy probíhají v živé hmotě téměř nepřetržitě a pro organismy jsou životně důležité. Například při fotosyntéze nebo oxidační fosforylaci dochází k transportu elektronů a přitom vzniká adenosintrifosfát (ATP), nezbytný zdroj energie. Při oxidačních procesech se zpravidla vytvoří také volné radikály, což jsou jakékoliv chemické entity, charakteristické vysokou reaktivitou a přítomností alespoň jednoho nepárového elektronu (mezi nejznámější vznikající za fyziologických podmínek patří například superoxid, hydroxylový radikál, oxid dusnatý a peroxid vodíku¹⁾). Pakliže se tyto substance vyskytují v tkáních a buněčných strukturách ve zvýšené míře, hovoříme o tzv. oxidačním stresu. Ten mohou způsobit i některé formy přechodných kovů (železo, měď ap.).

Pojem antioxidant má mnoho významů, nicméně v naší souvislosti se dá definovat jako látka zabráňující vzniku volných radikálů či snižující jejich množství anebo jako látka schopná volné radikály přeměnit na méně reaktivní nebo nereaktivní formy. Nutno

podotknout, že organismy mají svůj vlastní efektivní antioxidační systém (zejména některé formy enzymů – superoxiddismutázy, katalázy, peroxyredoxiny či nízkomolekulární glutation).²⁾ Mnoho výzkumných prací tvrdí (a vlastně komerční reklamy též), že tam kde tento obranný systém proti volným radikálům nestačí, je nutno nasadit antioxidant z vnějšku (např. vitamin E, různé karotenoidy, flavonoidy ap.).

NEJEDNOZNAČNÁ LABORATORNÍ ZJIŠTĚNÍ Antioxidační potenciál se u daných látek a extraktů zjišťuje především metodami in vitro (metoda ORAC, metody inhibující radikál DPPH a další).³⁾ V poslední době však přicházejí ke slovu i metody založené na buněčných kulturách, které popisují vztah volný radikál-antioxidant. Oba zmíněné přístupy limituje značný výskyt falešně pozitivních či negativních výsledků (materiál, který vykazuje silnou antioxidační aktivitu in vitro, nemusí tak vždy činit in vivo a naopak).

Nejrelevantnějších výsledků samozřejmě dosahujeme v modelech in vivo, například u měření míry oxidačního stresu pomocí biologických markerů, jako je zjišťování hladin isoprostanů (biomarker peroxidace lipidů) nebo 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinu (produktu oxidace DNA), nicméně správná interpretace získaných dat je i tak často svízelná. Zároveň je třeba vzít na vědomí, že jedinci netrpící žádnou chorobou mohou produkovat odlišné hladiny biomarkerů, což je zřejmě dáno i geneticky. Výrazný pokrok představuje vývoj lepších sond k měření volných radikálů v buňkách a malých organismech (hlísticích ap.), které jsou založené například na detekci peroxidu pomocí kyseliny boronové.

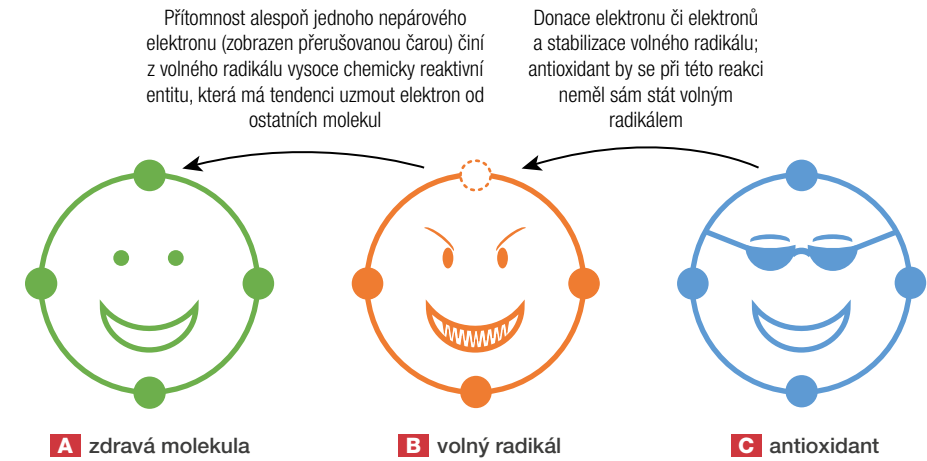
I zde však mohou být výsledky zavádějící a do značné míry zpochybnitelné (například

kyselina boronová nereaguje výhradně s peroxidem, ale i s jinými činidly). Další hojně využívanou technikou hodnotící míru oxidačního stresu je metoda DCFH,⁴⁾ nicméně i ta má své limity a její výsledky lze interpretovat přinejmenším nejednoznačně. I přesto se o výzkumu hodnotícím antioxidační potenciál různých materiálů pomocí této metody psalo v předních vědeckých časopisech jako je Blood, Cell nebo Nature. Autoři některých studií došli například k závěru, že N-acetylcystein je silný antioxidant, který je schopen výrazně snížit hladinu volných radikálů, neřekli však již, že tato látka vykazuje kromě aktivity antioxidační i mnoho dalších biologických aktivit, které by rovněž mohly vysvětlit příznivý účinek N-acetylcysteinu (např. na intracelulární koncentrace glutationu, interakce s receptory pro NMDA a AMPA, inhibice NF-κB).⁵⁾

OXIDAČNÍ STRES – PŘÍČINA VÍCE NEŽ 150 NEMOCÍ? Zásadní otázkou je, zda může oxidační stres skutečně významně ovlivnit vývoj nebo

Ing. JAN TAUCHEN, Ph.D., (*1987) vystudoval zemědělství tropů a subtropů na Fakultě tropického zemědělství na České zemědělské univerzitě v Praze. Na katedře kvality a bezpečnosti potravin na Fakultě agrobiologie, potravin a přírodních zdrojů ČZU se nyní věnuje stanovením zdraví prospěšných a potencionálně nebezpečných látek pomocí metod analytické chemie u různých materiálů včetně tzv. nových potravin a léčivých rostlin z tropických oblastí. Za tímto účelem se účastnil expedic do Peru a Zambie.





HODNÝ (A), ZLÝ (B) a POLICISTA (C). Velice častá intepretace mechanismu antioxidační aktivity, v tomto konkrétním případě vychytávání volných radikálů. Skutečnost bohužel tak jednoznačná není.

průběh lidských nemocí. Autoři mnoha různých studií tvrdí, že je zodpovědný za zhruba 150 nemocí. Realita je však jiná – vliv oxidačního stresu byl zatím částečně prokázán pouze u některých typů rakoviny (žaludku, jater, prostaty, vaječníku a prsu), neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby), chronických střevních zánětů (Crohnovy choroby či ulcerózní kolitidy) a u aterosklerózy (ale zde jsou jisté pochybnosti). U dalších lidských chorob jsou důkazy stále nedostatečné.

Volné radikály jsou ale pro normální fungování organismu zásadní. Existuje dostatek dokladů o tom, že mohou úspěšně modulovat zánětlivé procesy, aby nepřešly do chronických zánětů (které mohou dále vést k vývoji některých typů rakovin ap.). Negativní vliv nedostatku volných radikálů je dokumentován u vrozené chronické granulomatózní choroby, pro niž je charakteristická neschopnost fagocytů produkovat dostatek volných radikálů nutných k zastavení nežádoucích mikroorganismů. Lidé trpící touto nemocí jsou proto velmi náchylní k různým infekcím. Podávání antioxidantů by tedy pro tyto pacienty mohlo být fatální.

Nedostatek i příliš vysoká hladina volných radikálů tedy mohou škodit. O dvou- sečném vlivu volných radikálů se diskutuje i u různých typů sepsí, pankreatitidy, nekrotizující enterokolitidy a zejména revmatoidní artritidy, kde volné radikály zřejmě výrazně přispívají k poškození chrupavek.

Podobný problém můžeme vidět v souvislosti oxidačního stresu a diabetu. Autoři některých studií našli vysoké hladiny isoprostanů (indikátorů oxidačního stresu; viz výše) u pacientů trpících metabolickým syndromem nebo diabetem druhého typu. Tyto výsledky však další laboratoře nebyly schopny zopakovat. Jiní autoři zase došli k závěru, že volné radikály mohou vyvolat cukrovku (zřejmě poškozením β-buněk přítomných ve slinivce břišní). Na druhou

stranu snížení hladiny volných radikálů může rovněž vést k metabolickým dysfunkcím a predispozicím k diabetu. Tedy opět rozporuplné výsledky.

ANTIOXIDANTY V MEDICÍNSKÉ PRAXI Mnohem důležitější otázkou je však to, zdali může podávání antioxidantů jako preparátů s preventivním či terapeutickým účinkem ovlivnit vznik a vývoj nemocí.

Existuje vícero důkazů, že absence dietárních antioxidantů v lidském jídelníčku vede k rozvoji různých onemocnění a že například vitamin C a E, flavonoidy a karotenoidy mohou mít podstatný terapeutický účinek. Nicméně opět se musíme ptát, zda je způsoben antioxidačním potenciálem, nebo spíše nějakou jinou biologickou aktivitou těchto látek.

Dnes se v rámci „antioxidačního boomu“ hojně apeluje na konzumaci antioxidantů jako doplňků stravy. Mnohé se však v podmínkách in vivo mohou chovat jinak, než bychom čekali, tedy pro-oxidačně (např. polyfenoly jsou velice náchylné k oxidaci, je proto velmi pravděpodobné, že v podmínkách in vivo budou výrazně přispívat k tvorbě volných radikálů, byť in vitro působí jako silné antioxidanty; o resveratolu viz Vesmír 97, 732, 2018/12). Nicméně u některých látek, jako je ergothionein, může terapeutický účinek vysvětlit antioxidační mechanismus. Přikláněl bych se ale k tomu, že půjde spíše o výjimky.

Existuje mnoho intervenčních studií, které sledovaly podávání výše zmíněných dietárních antioxidantů. Žádná z testovaných látek však neprokázala dostatečnou účinnost při snížení hladin oxidačního stresu (i při vysokých dávkách). Z tohoto důvodu se v léčbě nemocí způsobených oxidačním stresem cílí zejména na vývoj syntetických antioxidantů s lepšími vlastnostmi.⁶⁾ U některých se však projevují významné vedlejší účinky.

Řada vědců se dnes přiklání k zcela opačnému přístupu léčby nemocí, kde může hrát roli oxidační stres – k administraci pro-oxidačních látek vedoucí ke stimulaci produkce endogenních antioxidačních složek. Nejistot tedy zatím zůstává mnoho a jednoznačný závěr je v nedohlednu.

S antioxidanty se však poji ještě jedno riziko: obecně je lidé vnímají jako látky zdraví prospěšné a neškodné. Až příliš často se můžeme setkat s úvahou: antioxidanty jsou zdravé, tudíž čím více jich zkonzumujeme, tím budeme zdravější. Jejich excesivní spotřeba však může vést ke zdravotním komplikacím (existuje například souvislost mezi „megadávkami“ vitaminu E a rozvojem rakoviny prostaty). Výmluvnou poznámku na toto téma měl nedávno anglický biochemik Barry Halliwell: „Lidské exkrementy vykazují vysokou míru antioxidační aktivity, leč požívání tohoto materiálu není zcela chytrým a zdraví prospěšným činem.“ ●

- 1) Hydroxid vodíku sám o sobě není radikál (nepárový elektron se zde nevyskytuje). Nicméně za přítomnosti některých chemických entit, jako je Fe²⁺, mohou z hydroxidu vodíku vznikat hydroxylové či hydroperoxylové radikály.
- 2) Aerobní organismy se nějak musely adaptovat na zvyšující se koncentraci atmosférického kyslíku, jenž je sám o sobě toxický.
- 3) ORAC: oxygen radical absorbance capacity; DPPH: 2,2'-difenyl-1-pikrylhydrazyl.
- 4) Metoda DCFH je založená na diacetátu 2',7'-dichlorodihydrofluoresceinu. Za přítomnosti volných radikálů tato látka degraduje na fluorescentní dichlorofluorescein (DCF).
- 5) NMDA: kyselina N-metyl-D-asparagová; AMPA: kyselina α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionová; NF-κB: jaderný faktor kappa B.
- 6) Např. struktury napodobující antioxidační enzymy jako látky řady AEOL, EUK-134, M-40403, nitroxidy OXANO a TEMPO, troglitazon a další deriváty vitaminu E a C, fullereny, probukol, propofol, merkaptotylguanidin, varianty koenzymu 10 jako idebenon a MitoQ, některá chelatační činidla jako hydroxypyridony, Exjade® a další, deriváty lipooové kyseliny ap. Některé z těchto látek byly zavedeny do medicínské praxe za jiným účelem než jako antioxidanty. Následné testy ukázaly, že vykazují silný antioxidační efekt.

K dalšímu čtení...

- Halliwell B.: Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. Nutrition Reviews 70, 257–265, 2012, DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x.
- Halliwell B. et al.: Ergothioneine – a diet-derived antioxidant with therapeutic potential. FEBS Letters 592, 3357–3366, 2018, DOI: 10.1002/1873-3468.13123.
- Helfinger V. a Schröder K.: Redox control in cancer development and progression. Molecular Aspects of Medicine 63, 88–98, 2018, DOI: 10.1016/j.mam.2018.02.003.
- Taverne Y.J. et al.: Reactive oxygen species: Radical factors in the evolution of animal life: A molecular timescale from Earth's earliest history to the rise of complex life. BioEssays 40, 1700158, 2018, DOI: 10.1002/bies.201700158.