

Rolul Salvestrolilor în prevenirea și tratamentul cancerului

Introducere

Recomandările pentru o dieta sanatoasa sau prudenta includ un număr mare de portii zilnice de fructe si legume si este larg raspindita convingerea ca aceste 2 clase de alimente ajuta la prevenirea cancerului.

Un potential mecanism, care este rar menționat în studiile de nutriție presupune ca enzima CYP1B1, enzimă a citocromului P450, care pare a avea proprietati unice si anume de a fi un marker universal de cancer,este supraexprimata in celulele canceroase și are capacitatea de a converti diferite fitochimicale și produse chimice de sinteză în substanțe citotoxice pentru aceste celule.

Deși aceste caracteristici specifice de CYP1B1 nu au trecut neobservate, au fost relativ puține cercetări care vizează exploatarea lor. Mai mult decât atât, strategii terapeutice și preventive în curs de examinare, pe baza vaccinurilor împotriva enzimei sau inhibarea fără generarea de citotoxine poate fi pusă la îndoială, deoarece acestea nu profita de proprietățile unice ale acestei enzime. În plus, au fost publicate câteva studii de caz relevante unde s-au folosit extracte de fructe, special concepute continind un substat de produse metabolice cu efect citotoxic demonstrat, iar aceste rapoarte probeaza confirmarea inițială a potențialului de exploatare a proprietăților neobișnuite ale acestei enzime pentru tratamentul cancerului.

Cum protejeaza fructele și legumele impotriva cancerului

În general, se crede că fructele și legumele conferă o anumită protecție împotriva a numeroase tipuri de cancer. Provocarea a fost de a stabili care constituenți sunt importanti și apoi de a cauta dovezi de eficacitate si mecanismele de actiune si plauzibilitatea biologica (procesul de evaluare intre terapia propusa si beneficiu real adus pacientului).

Antioxidantii au fost candidatii majori, dar studiile experimentale s-au dovedit neconcludente. Clase de componente care ar putea fi candidați ca agenți de protecție contin multe grupuri chimice individuale. În plus, acțiunea poate fi atât multifactorială cat și sinergica, crescând cu mult dificultatea de a obține în cele din urmă înțelegerea semnificativa a mecanismului. Astfel, este o provocare pentru a oferi o justificare bazata pe dovezi pentru protocoalele de prevenire sau terapeutice care pun accentul pe anumite tipuri de fructe sau legume sau utilizează anumiți compusi suplimentari sau a extractelor de fructelor și / sau legume. Dietele sunt alcatuite din amestecuri complexe de micronutrienti și substanțe chimice artificiale despre care se crede ca includ atât agenți potențial cancerigeni cat și anticarcinogeni

precum substanțe care pot inhiba sau spori mecanisme de protecție înăscute. Se pare că implicat în existența noastră s-a dezvoltat un sistem, probabil complex, care supraveghează apariția accidentală a celulelor canceroase și distrugerea lor. Rolul micronutrienților din dietă în acest proces este în mod clar de mare interes.

Enzimă CYP1B1 citocromul P450 este rareori luată în considerare în discuțiile de bioactivitate a agenților pe bază de plante care afectează cancerul, dar este un potențial important dacă nu factor cheie. Proteinele P450 CYP formează o familie mare, omniprezentă de enzime care catalizează o multitudine de reacții și sunt implicate în activarea metabolică oxidativă și în detoxifierea multor compuși endogeni și exogeni. Proteina citocromul P450 1B1 (CYP1B1) este implicată în monooxigenarea NADPH-dependentă pentru o varietate de substraturi. Sunt incluse steroizi, acizi grași, și xenobiotice. Un mecanism pentru activarea transcripției acestui citocrom P450 special, implică hidrocarburile aromatice policiclice care acționează via receptorilor Ah complex.[1] Enzima CYP1B1 este implicată în procesele metabolice, la care participă unii compuși din fructe și prin care se produc substanțe care sunt suspectate de activitate împotriva cancerului.[2]. De asemenea, există dovezi că această activitate antitumorală poate fi observată deoarece enzima este supraexprimată în tumori și este absentă sau prezentă la un nivel scăzut în țesutul normal. Deși în țesuturile tumorale s-a observat supraexpresia și a altor câteva enzime ale citocromului P450 [3], CYP1B1 pare a fi cel mai intens studiat și caracterizat și cea mai interesantă, în contextul acestei revizii.

Acțiunea enzimei CYP1B1 este frecvent considerată ca procarcinogenică, precum și lista de carcinogene cunoscute a fi activate de această enzimă este lungă.[4] Cu toate acestea, substraturile activate de CYP1B1 la agenți cancerigeni sunt substanțe chimice, în principal produse de om. Aceasta este o problemă complexă, deoarece odată ce celulele au fost transformate în celule cancerigene și enzima CYP1B1 este supraexprimată, capacitatea acestei enzime de a genera substanțe capabile să provoace daune genetice în celulele deja canceroase prin metabolizarea substanțelor chimice artificiale exogene poate fi văzută fie ca irelevantă sau potențial benefică. Pentru a cita pe Potter , "nu contează dacă cancerigeni sunt activați în celulele canceroase, deoarece acestea sunt deja canceroase." [5]

Estrogenul 17β -estradiol (E2) este un substrat endogen pentru CYP1B1 și alte enzime ale citocromului P 450 și un ligand pentru receptorul de estrogen. Acest dublu rol ca substrat și ligand implică E2 în dezvoltarea cancerului de sân, fiind simultan implicat în deteriorarea ADN-ului și stimularea proliferării celulare și expresia genelor. Catecol estrogen 2-OH (catalizată de P450 1A1, 1A2, și 3A) și catecol estrogen 4-OH (catalizată de P450 1B1) sunt considerate a fi importante[6],[7]. În special, enzima CYP1B1 ce catalizează formarea 4-OH estrogen catecol este în general considerată ca fiind potențial semnificativ în carcinogeneza cancerului de sân , dar detaliile mecaniciste sunt complexe și sunt multe întrebări fără răspuns .[6]

În cazul în care se dovedește a fi adevărat că aspectele procarcinogenice ale acestei enzime nu sunt la fel de semnificative ca activitatea împotriva cancerului, cu excepția, poate, în cazuri speciale, cum ar fi cazul fumătorilor, atunci concepția curentă care pare să minimalizeze sau să ignore rolul benefic al CYP1B1, descurajează urmărirea unei direcții de investigare „potențial fructuoasă”, în legătură cu proprietățile neobișnuite ale acestei enzime. O enzimă supraexprimată în tumori care poate metaboliza fitochimicale din alimente și, de asemenea anumite substanțe chimice sintetice pentru a produce citotoxicitate localizată merită, probabil, un nivel mult mai ridicat de interes decât pare să primească în prezent. [2] Recunoașterea importanței potențiale a acestui aspect benefic impune o evaluare atentă a propunerii de a inhiba sau inactiva enzima CYP1B1 în scopul de prevenție primară sau secundară. Cu toate acestea, dezvoltarea inhibitorilor de aromatază pentru tratamentul cancerului de sân a fost descrisă ca reprezentând paradigma de succes pentru inhibarea CYP P450 în terapia cancerului. [8]

Supra-exprimarea enzimei CYP1B1 în celulele tumorale și în țesutul tumoral

Murray și colegii pare a fi primul care a demonstrat că proteina CYP1B1 este prezentă și supraexprimată în țesuturile tumorale umane. [9,10]. incluzând țesuturile: conjunctiv, mamar, vezică urinară, creier, colon, esofag, rinichi, ficat, plămân, ganglionilor limfatici, ovar, piele, intestin subțire, stomac, testicule, uter. Nici o astfel de proteină nu a fost detectată în țesutul normal. Murray și echipa a subliniat că, în mod ideal prezența proteinelor CYP1B1 ar trebui să fie confirmată prin detectarea enzimei active funcțional, și găsirea CYP1B1 ARNm nu trebuie confundată cu prezența enzimei. Cele mai multe studii ulterioare de la alte laboratoare au confirmat observația că proteina CYP1B1 este supraexprimată în țesuturi tumorale. [11-17] Cu toate acestea, se pare că enzima este de asemenea prezentă, în cele mai multe cazuri, la niveluri scăzute sau foarte scăzute, în unele țesuturi presupuse normale, [15],[18-22] și s-a sugerat că testele de Murray et AL [10] și McFadyen colaboratori [23] care nu a reușit să detecteze enzima în țesutul normal, erau lipsite de sensibilitatea necesară [21]. Totuși, în unele cazuri, doar colorare nucleară fost observată în țesuturile normale, ceea ce ridică problema că este necesară prezența citoplasmatică pentru a descrie țesutul ca având enzima activă. [19] Supraexpresia acestei enzime a fost de asemenea găsită în țesutul tumoral care a rezultat din metastaza de la o tumoră primară, în acest caz de cancer ovarian. [17] Dar important este faptul că această enzimă este supraexprimată în celulele țesutului tumoral, iar acest lucru oferă o țintă pentru terapia selectivă a tumorilor și pentru prevenție, o observație care nu a trecut neobservată. [2,4,5,8,24,25] De fapt, aceasta oferă posibilitatea de a utiliza un așa-numit glont magic cu risc foarte scăzut de toxicitate sistemică, un obiectiv încă nerealizat de cele mai multe forme de chimioterapie.

Acest exces al enzimei CYP1B1 implică probabil 2 etape de reglare, unul transcripțional și alte posttranscripțional (adică, pentru a se obține în cele din urmă traducerea în proteina). Cea mai importantă observație care necesită explicații este că nu există diferențe consistente al nivelului de CYP1B1 ARNm între tumori și țesut normal, sugerând reglarea posttranscripțională [26]. Pare să fi fost foarte puține cercetări, până în prezent, privind procesele de reglare, pentru acest membru special al familiei P450.

S-a sugerat că excesul de enzima din țesutul tumoral poate fi explicat printr-un nivel ridicat de exprimare a uneia sau mai multor micro-ARN-uri iar în țesutul normal este redusă transcripția și sinteza de proteină.[26]

Fructele, legumele, și enzima CYP1B1 în prevenirea și tratamentul cancerului

Dovezile prin care consumul de fructe și legume reduce riscul de a dezvolta cancer a primit o atenție considerabilă. Un set mare de meta-analize ale studiilor de grup și caz-control publicat în 2006 a indicat dovezi limitate, dar semnificative pentru un efect preventiv în cancer (asociat cu consumul de fructe și legume) ce afectează gura, faringe, esofag, stomac, colon-rectum, laringe, plămân, ovar, vezică urinară, rinichi și, dar cu dovezi inadecvate, pentru alte organe. Au fost găsite rapoarte semnificative statistic la cote la fel de mici ca 0,5.[27] De asemenea, în ultimii ani s-au făcut cercetări considerabile în acest context, cu privire la diversele tipuri de fructe de pădure, observându-se beneficii semnificative pentru reducerea riscurilor de cancer.[28,29] Un referent citează dovezi considerate convingătoare ce indică faptul că fructele de pădure comestibile mici și cu pulpa moale au efecte benefice împotriva mai multor tipuri de cancer uman.[29]

În legătură cu rolul posibil al enzimei CYP1B1 în prevenirea și tratamentul cancerului prin intermediul fructelor, o descoperire a avut loc în urmă cu câțiva ani, care a implicat resveratrol fitochimic, găsit în struguri, afine, arahide și, care este bine cunoscut de a avea potențial chemopreventiv și terapeutic în cancer, care se presupune că funcționează prin mai multe mecanisme.[30] S-a observat că resveratrolul a fost transformat de această enzimă în piceatanolul, un CYP1B1 agent antineoplazic citotoxic.[5] Enzima a fost obținută din 2 surse diferite: din microzomii din limfoblaști umani și o enzimă CYP1B1 transfectată dintr-un preparat enzimatic de *Escherichia coli*. Ambele au dat aceleași rezultate. Piceatanolul este un inhibitor puternic al tirozin kinazei care acționează pe o varietate de kinaze implicate în proliferarea celulelor. De asemenea, este interesant în acest context, că resveratrolul prezintă un efect inhibitor direct asupra CYP1B1, dar nu o inactivează [31]. Această cercetare a oferit o nouă perspectivă mecanicistă pentru tratamentul cancerului. Această observație a oferit, de asemenea, o dovadă a principiului pentru exploatarea, a ceea ce a fost descris ca fiind cea mai interesantă dezvoltare în cercetarea din domeniul cancerului în ultimii 25 de ani, care este, recunoașterea faptului că această enzimă este supraexprimată în celulele tumorale.[10]

Aceasta a furnizat, de asemenea, un mecanism plauzibil pentru cel puțin o parte din puterea protectoare a fructelor, deoarece acestea conțin compuși, în special polifenoli, dintre care unii ar putea suferi reacții metabolice catalizate de CYP1B1 pentru a produce citotoxine.

Potter și colegii [5,32] au emis ipoteza că enzima CYP1B1 pot funcționa ca ceea ce ei o numesc o **enzimă de salvare**, care utilizează micronutrienți dietetici netoxici ca precursori, iar aceste substanțe chimice sunt metabolizate în medicamente active ce sunt direcționate pentru a distruge celulele canceroase.

Potter și colegii sugerează ca acești precursori își au originea în război plantă-animale în care plantele au dezvoltat agenți de combatere atât a amenințărilor microbiologice cât și a celor care vin de la animale. În cele din urmă animalele și oamenii au evoluat în a utiliza unele dintre aceste substanțe chimice, ca parte a sistemului lor de apărare naturală, inclusiv de prevenire a cancerului.[33] Acești investigatori au identificat o serie de astfel de compuși care acționează ca precursori pentru această enzimă specifică tumorală. În conformitate cu ipoteza, cercetătorii au descoperit că acești precursori apar la niveluri scăzute în agricultură modernă în care pesticidele și fungicidele au eliminat stimulentele pentru plante pentru a sintetiza astfel de compuși. Cu toate acestea, acești precursori apar în concentrații mari în fructele și legumele care sunt crescute organic .[2] Această observație este în concordanță cu alte studii care au examinat impactul pesticidelor și a programelor de control al bolilor prin pulverizare asupra nivelului de compuși fenolici din plante, inclusiv resveratrol.[34 , 35] .Din păcate, cu o singură excepție, [36]Potter și colegii nu par să fi publicat identitatea compușilor care le-au dovedit a fi activ sau detaliile metodologiei lor.

Fitochimicalele care funcționează ca precursori pentru CYP1B1 au adesea un gust amar, astringent, o problemă care a fost în atenția atât a cultivatorilor de plante cât și a celor din industria alimentară. Aceasta oferă o explicație suplimentară pentru scăderea nivelurilor acestor fitochimicale în produsele agricole moderne și alimentele procesate. Potter și colegii subliniază că acest declin coincide cu creșterea incidenței cancerului.[2]

Descoperirea enzimei CYP1B1, urmată de elucidarea specificității sale tumorale neobișnuite și potențialului de a produce citotoxine , - descoperire la care a fost un pionier Graeme Murray, Gerald Potter, M. Danny Burke, și colegii lor, - poate fi de ajutor în mod semnificativ la identificarea, printre sute, dacă nu mii de fitochimicale dietetice, cele care sunt cele mai active în prevenirea cât și în tratarea cancerului. Dar numai o foarte mică parte din menajeria de candidați potențial benefici vor fi de fapt metabolizați de către CYP1B1 sau alte enzime specifice tumorale, pentru a genera substanțe care vor stopa proliferarea celulelor canceroase, vor induce apoptoza, sau vor acționa într-un alt mod ce este legat de prezența celulelor tumorale. S-ar părea că acești precursori particulari, fie naturali sau sintetici, pot și sunt identificați prin screening, folosind proceduri stabilite și linii de celulele canceroase.[2,33]. Oricum confirmare prin studiile pe animale va fi importantă.[37]

Activitatea enzimei CYP1B1 în țesuturile precanceroase și în țesutul normal

O întrebare foarte importantă în contextul acestei analize se referă la prezența enzimei CYP1B1 în țesuturile normale și cele precanceroase.[1,33]. Studii pe țesut de prostată prelevate chirurgical au oferit niște perspective interesante. Carnell și echipa sa a examinat 33 de probe de prostatectomie folosind un anticorp monoclonal specific pentru enzima. Nu a fost găsită enzima CYP1B1 în țesutul normal de prostată, dar CYP1B1 a fost prezentă în citoplasma celulelor tumorale, dar nu și în țesutul stromal înconjurător . Enzima a fost detectată în neoplazia intraepitelială prostatică premalignă și în țesutul

benign asociat cu hiperplazia benignă de prostată (BPH), uroteliu metaplazic de prostată , și uroteliu hiperplazic de prostată .

Observația că niveluri similare ale enzimei au fost prezente în BPH și țesutul tumoral este în concordanță cu concluziile lui Tokizane și colaboratorii,[38] care au descoperit că nivelurile enzimei în BPH au fost aproximativ jumătate față de cele găsite în țesutul tumoral. S-a ajuns la concluzia că aceste observații implică o posibilă legătură între CYP1B1 și progresia malignă. Această observație ridică de asemenea întrebări interesante cu privire la relația dintre BPH și cancerul de prostată, deoarece patologic BPH nu este considerat un precursor pentru carcinomul de prostată.[39] Polimorfismele CYP1B1 au fost asociate, de asemenea, cu un risc crescut de cancer de prostată.[40]

Un aspect important se referă la faptul că nivelurile tisulare normale de CYP1B1 ARNm sau proteină poate fi un factor important în inițierea de carcinogeneza declanșată de procancerigenele exogene. Acesta este unul dintre motivele pentru măsurile preventive propuse ce implică inhibarea acestei enzime.[8,41]. CYP1B1 și un număr de alte enzime ale citocromului P450 joacă un rol în dezactivarea sau diminuarea eficacității agenților chimioterapeutici, și acest lucru a stimulat cercetarea asupra inhibiției. [25,41] Majoritatea enzimelor vizate au funcții multiple, ele nu sunt specific tumorale, iar inhibarea lor ar putea produce efecte secundare nedorite. În cazul CYP1B1, se pare, de asemenea, să fie un conflict de strategie între inhibarea fără a produce metaboliți citotoxici și exploatarea capacității acestei enzime de a cataliza producerea citotoxinelor vizate. De asemenea, pare a fi un conflict strategic între acest tip de inhibiție și rolul postulat al acestei enzime, care poate a evoluat în peste un milion de ani, sau cam așa ceva, pentru a oferi supraveghere naturală și pentru distrugerea celulelor canceroase accidentale. Cu toate acestea, substanțele care sunt metabolizate de către enzima pentru a produce citotoxine pot acționa și ca inhibitori, pare a fi cazul resveratrolului.[31] Aceleași preocupări strategice pot fi ridicate pentru utilizare a vaccinurilor împotriva CYP1B1[.42]

Acțiune enzimatică devine tot mai complexă, în prezența mai multor substraturi concurente, iar exploatarea optimă a CYP1B1 va necesita luarea în considerare a unui număr de factori. În plus, substraturile alimentare fără îndoială, în unele cazuri, acționează ca inhibitori împiedicând producerea de metaboliți citotoxici sau ducând la inactivarea enzimei. Cu toate acestea, având în vedere că CYP1B1 este un marker de cancer, ar merita orice fel de abordare prin care să se elimine cât mai multe celule posibil care transporta acest marker, mai ales pentru că cele care nu sunt asociate cu tumori stabilite, par să aibă prevalență redusă și eliminarea lor poate fi însoțită de puține efecte secundare. Aceasta este în mod clar o zonă care merită atenție.

Studii umane

Caracteristica enzimei CYP1B1 de a fi un catalizator pentru hidroxilarea, ce a permis acestei enzime sa produca pornind de la resveratrol o cunoscută și bine caracterizată citotoxină, a determinat investigarea altor substanțe chimice, inclusiv polifenoli cu structura chimica similara, în calitate de candidați pentru inducerea citotoxicității specific tumorale. Grupul Potter a fost activ în identificarea unui număr de candidați, atat in randul substanțelor de origine naturală cât și in randul celor sintetizate chimic.[2,36] În colaborare cu o organizație care face parte din holidngul Nature's Defence, o companie britanică , acești cercetători au fost implicați în dezvoltarea de extracte de fructe care conțin concentrații mari de compuși ce activează CYP1B1, și un număr de compuși hidrofilii și lipofili ce produc metaboliți citotoxici. Nu apar studiile clinice raportate, fie randomizate sau de altă natură, iar identitatea compușilor apare ca proprietate.

Cu toate acestea, aceste extracte au fost folosite de către persoane fizice în credința că extractele constituie o abordare semnificativă în terapia cancerului; unele rezultate interesante au fost colectate, și 5 din cazurile rapoarte au fost publicate.[33] Toate cazurile de cancer abordate erau avansate și / sau in stadii terminale incluzând cancer pulmonar, de prostată, vezică urinară, de sân și melanom. În toate cazurile, răspunsul pozitiv a fost rapid și dramatic și, pentru unii, aparent curativ. Din păcate, aceste rezultate, deși publicat într-o publicație peer-revizuită, au trecut cu siguranță aproape în întregime neobservate deoarece revista nu este monitorizată de Medline (PubMed) și, probabil, nu se găsește in majoritatea bibliotecilor. Pentru cei care acceptă că studiile de caz sunt importante și pot fi informative, aceste rezultate sugerează că strategia terapeutică ce implică proprietățile neobișnuite ale enzimei CYP1B1 poate fi într-adevăr semnificativă, mai ales pentru că agenții utilizați au fost selectați pentru a maximiza puterea citotoxică a metaboliților rezultați . Preparatele utilizate în aceste studii de caz au fost formulate din extracte de astfel de fructe comune precum coacăze negre, afine, căpșuni, mandarina (coaja) și au fost atât hidrofilii cât și lipofili. Nu au fost raportate nici un fel de reacții adverse, dar aceasta a fost doar o colecție de rezultate anecdotice. Aceste preparate sunt comercializate sub numele de Salvestrolii, un termen inventat de Potter pentru a reflecta punctul de vedere prin care aceștia o reprezintă substraturi pentru enzima de salvare.

Aceste rezultate din studiile de caz pot fi văzute ca un indiciu că implicațiile terapeutice ale cercetării de laborator pe culturi de celule, care implică screening-ul pentru substraturi ce pot fi transformate în citotoxine eficiente, sunt într-adevăr corecte. Studiile de caz, desigur, ocolesc etapele convenționale dintre studiile experimentale și utilizare terapeutică, bazată pe dovezi la om dar se poate argumenta că acest lucru este justificat, având în vedere problemele de studii umane folosind fitochimicale și faptul că acești agenți terapeutici au fost pur și simplu extracte de fructe care fac parte din dieta umană normală. Cu toate acestea, aportul potențialului optim pentru scopuri terapeutice pare să fie necunoscut.

Deși nu par să se fi făcut studiile clinice la om care abordează exploatarea specificității tumorale a enzimei CYP1B1, studii bifazice de precursori ce vizează în principal enzima CYP1A1 P450 sunt în curs de desfășurare, unul implică un compus numit phortress și celălalt aminoflavone. Dar CYP1A1 nu este specific tumorală, și substanțele ce vizează în mod specific enzima CYP1B1 ar oferi probabil o mai mare siguranță. Un astfel de medicament, DMU-135, este în prezent în curs de dezvoltare. Acesta este un precursor metabolizat de către CYP1B1 într-un inhibitor puternic al tirozin kinazei. A fost demonstrat că acesta previne formarea de tumori gastro-intestinale la șoareci fără nici un semn de toxicitate.[8,43]

Extrakte și concentrate de fructe

Aceste rezultate indică beneficiile potențiale ale concentratelor de fructe astăzi disponibile pe scară largă ca suplimente. Acestea includ coacăze, afine, merișor, semințe de struguri, rodie, ceai verde, struguri, precum cacao și alte concentrate de polifenoli, extracte vegetale din familia cruciferelor, și resveratrol concentrat. Este rezonabil să presupunem că unele sau toate aceste extracte și concentrate au componente chimice care sunt metabolizate de CYP1B1, rezultând unele citotoxine. Mai mult decât atât, problema atribuită agriculturii moderne pentru concentrațiile scăzute de compuși care ar putea fi eficiente în contextul acestei analize este într-o anumită măsură depășită prin realizarea de niveluri ridicate ale acestor fitochimicale prin procesele de extracție și concentrare. Probabil, aceste extracte nu prezintă nici un risc, de altfel sunt necunoscute astfel de situații și este puțin probabil ca toxicitate la doze mari să fie vreodată studiată deoarece acestea sunt produse naturale și pur și simplu doar crește ingerarea de cantități mari de anumite fitochimicale care sunt deja consumate în dietele umane.

De asemenea, este bine cunoscut faptul că multe persoane nu reușesc să consume cantități adecvate de fructe și legume, nu numai din cauza preferințelor alimentare, dar și din cauza disponibilității sezoniere și a costului. Soiuri de fructe cultivate ecologic sunt, evident, disponibile la doar un număr foarte limitat de persoane. Extractele de fructe oferă în mod evident o soluție potențială la această problemă și oferă posibilitatea de exploatarea a ceea ce a fost sugerat ca un sistem de apărare natural, esențial împotriva cancerului, care a evoluat de-a lungul existenței umanității. Extracte cu metaboliți citotoxici generate de CYP1B1 pare a fi foarte interesant în acest sens, precum și studiile de caz oferă unele îndrumări cu privire la problema legată de doză. Astfel, se pare că există nevoie urgentă de extinderea cercetărilor cu privire la eficacitatea extractelor de fructe, dependență de doză, și de siguranță pentru prevenire și terapie, cu o atenție specială pentru aceste extracte ce conțin niveluri ridicate de fitochimicale, care sunt demonstrate a fi substraturi specifice și teoretic benefice ale enzimei CYP1B1.

Un impediment pentru a progresa în acest domeniu este pur și simplu faptul că studiile clinice randomizate va fi probabil efectuate numai pentru compușii brevetabili, iar în contextul prevenirii primare, astfel de studii de necesitate implică un număr foarte mare de participanți, timp îndelungat pentru follow-up, și mare cheltuială. Se pare că astfel de studii sunt departe de a fi iminente. Pe de altă parte, studiile clinice care implică terapie poate fi mult mai mici și să ofere rezultate pe o perioadă mult mai scurtă. Cu

toate acestea, din motive etice, astfel de studii, probabil, ar implica cel puțin la început numai cazurile considerate netratabile de medicina conventionala, mai ales în cazul în care sunt implicate substanțe fitochimice naturale, dar vor exista întotdeauna unii care resping tratamentul clasic, în special chimioterapie, și ar deveni candidați pentru astfel de studii. Este posibil ca terapia ce implică enzima CYP1B1 nu va interfera cu terapia convențională și că asocierea nu ar ridica probleme etice grave.

Concluzii

Schaefer și colaboratorii [33] au rezumat atributele abordării naturale în prevenirea și terapia cu fitochimicale provenite din plante care sunt transformate prin CYP1B1: (a) toxicitatea este neglijabilă, deoarece toxinele produse sunt limitate la celulele tumorale și sunt epuizate în timpul apoptozei; (b) substanțele alimentare sunt implicate; (c) mecanismul de acțiune oferă o legătură clară între dieta și cancer ceea ce sugerează schimbarea dietei; și (d) CYP1B1 pare a fi un marker universal de cancer, iar mecanismele de apărare asociate poate fi utilizate indiferent de originea oncogenă a cancerului.

Afirmatiile de mai sus par să furnizeze dovezi convingătoare pentru necesitatea de a accelera de cercetare cu privire la aceasta enzimă remarcabilă. Multe probleme fundamentale din această recenzie merită investigate. Acestea includ rolul CYP1B1 în dezvoltarea timpurie a cancerului, semnificația prezenței sale în țesuturile premaligne și țesuturile aparent normale, precum și mecanismele și calendarul asociat cu reglarea și dezvoltarea excesivă în celulele canceroase. Incercările de prevenire și terapie sunt în mod clar în stadiile incipiente, dar dovezile de eficacitate a terapiei directionate în cancerul avansat, deși, evident, foarte limitat, ar trebui să stimuleze un interes puternic în studiile umane mai ample, mai ales pentru că studiile de caz au tendința de a confirma că eficacitatea este independent de tipul de cancer care este tratat. Persoanele care resping terapia convențională a cancerului ar putea servi drept subiecte în studiile care ar putea aduce răspunsuri rapide la multe dintre problemele ridicate în acest comentariu.

Este nevoie de mult de cercetare pentru a clarifica abordarea adecvată în exploatarea CYP1B1 atât pentru prevenirea primară, terapie orientată, și prevenția secundară. Inhibarea de compuși care nu merg neapărat să producă citotoxicitate și, de asemenea, dezvoltarea de vaccinuri împotriva CYP1B1 par să fie principalul obiectiv în prezent. Punerea în aplicare a acestor două abordări, deși poate justificate în anumite situații, s-ar interfera cu ceea ce pare a fi o acțiune naturală importantă a acestei enzime, ceea ce probabil a evoluat înainte de introducerea de agenți cancerigeni artificiale în mediu sau inhalarea de substanțe cancerigene prin fumat. Se poate argumenta că o abordare axată pe prevenirea în concordanță cu stadiul actual al cunoștințelor este de a oferi pur și simplu acestei enzime substraturi provenite de la o dieta bogata in fructe cultivate organic sau, în absența unor astfel de produse, o dieta bogata in fructe, care este suplimentata cu extracte si concentrate de fructe . Persoanele care nu au reusit sa raspunda la tratamentele standard sau a cele care refuză o astfel de terapie pot fi candidați pentru tratamentul cu preparatele comerciale deja verificate ca puternice citotoxice , iar aceste preparate

pot fi, de asemenea, solutii interesante pentru strategii de prevenire a cancerului atunci când este utilizate în doze mici.

Având în vedere cercetarea citată în acest articol, studiile umane pentru substraturile naturale și sintetice selectate pentru CYP1B1 ar trebui să fie așteptate cu nerăbdare.

Bibliografie

1. Murray GI, Melvin WT, Greenlee WF, Burke MD. Regulation, function, and tissue-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:297-316.
2. Tan HL, Butler PC, Burke MD, Potter GA. Salvestrols: a new perspective in nutritional research. *J Orthomol Med.* 2008;22: 40-47.
3. Karlgren M, Gomez A, Stark K, et al. Tumor-specific expression of the novel cytochrome P450 enzyme, CYP2W1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341:451-458.
4. Peter GF, Chun YJ, Kim D, Gillam EM, Shimada T. Cytochrome P450 1B1: a target for inhibition in anticarcinogenesis strategies. *Mutat Res.* 2003;523-524:173-182.
5. Potter GA, Patterson LH, Wanogho E, et al. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer.* 2002;86:774-778. pp. 777
6. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:270-282.
7. Belous AR, Hachey DL, Dawling S, Roodi N, Parl FF. Cytochrome P450 1B1-mediated estrogen metabolism results in estrogen-deoxyribonucleoside adduct formation. *Cancer Res.* 2007;67:812-817.
8. Bruno RD, Njar VC. Targeting cytochrome P450 enzymes: a new approach in anti-cancer drug development. *Bioorg Med Chem.* 2007;15:5047-5060.
9. Cheung YL, Kerr AC, McFadyen MC, Melvin WT, Murray GI. Differential expression of CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 in human kidney tumours. *Cancer Lett.* 1999;139:199-205.
10. Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res.* 1997;57: 3026-3031.
11. Carnell DM, Smith RE, Daley FM, et al. Target validation of cytochrome P450 CYP1B1 in prostate carcinoma with protein expression in associated hyperplastic and premalignant tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:500-509.
12. Gibson P, Gill JH, Khan PA, et al. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) is overexpressed in human colon adenocarcinomas relative to normal colon: implications for drug development. *Mol Cancer Ther.* 2003;2:527-534.
13. Downie D, McFadyen MC, Rooney PH, et al. Profiling cytochrome P450 expression in ovarian cancer: identification of prognostic markers. *Clin Cancer Res.* 2005;11:7369-7375.
14. Barnett JA, Urbauer DL, Murray GI, Fuller GN, Heimberger AB. Cytochrome P450 1B1 expression in glial cell tumors: an immunotherapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3559-3567.

15. Spivack SD, Hurteau GJ, Reilly AA, Aldous KM, Ding X, Kaminsky LS. CYP1B1 expression in human lung. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:916-922.
16. McFadyen MC, Melvin WT, Murray GI. Cytochrome P450 CYP1B1 activity in renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2004;91: 966-971.
17. McFadyen MC, Cruickshank ME, Miller ID, et al. Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2001;85:242-246.
18. Maecker B, Sherr DH, Vonderheide RH, et al. The shared tumor-associated antigen cytochrome P450 1B1 is recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood.* 2003;102:3287-3294.
19. Muskhelishvili L, Thompson PA, Kusewitt DF, Wang C, Kadlubar FF. In situ hybridization and immunohistochemical analysis of cytochrome P450 1B1 expression in human normal tissues. *J Histochem Cytochem.* 2001;49:229-236.
20. Kim JH, Sherman ME, Curriero FC, Guengerich FP, Strickland PT, Sutter TR. Expression of cytochromes P450 1A1 and 1B1 in human lung from smokers, non-smokers, and ex-smokers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;199:210-219.
21. Sissung TM, Price DK, Sparreboom A, Figg WD. Pharmacogenetics and regulation of human cytochrome P450 1B1: implications in hormone-mediated tumor metabolism and a novel target for therapeutic intervention. *Mol Cancer Res.* 2006;4:135-150.
22. Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:149-173.
23. McFadyen MC, Breeman S, Payne S, et al. Immunohistochemical localization of cytochrome P450 CYP1B1 in breast cancer with monoclonal antibodies specific for CYP1B1. *J Histochem Cytochem.* 1999;47:1457-1464.
24. Sissung TM, Price DK, Sparreboom A, Figg WD. Pharmacogenetics and regulation of human cytochrome P450 1B1: implications in hormone-mediated tumor metabolism and a novel target for therapeutic intervention. *Mol Cancer Res.* 2006;4:135-150.
25. McFadyen MC, Melvin WT, Murray GI. Cytochrome P450 enzymes: novel options for cancer therapeutics. *Mol Cancer Ther.* 2003;3:363-371.
26. Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1. *Cancer Res.* 2006;66:9090-9098.
27. Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr Cancer.* 2006;54:111-142.
28. Juranic Z, Zizak Z. Biological activities of berries: from antioxidant capacity to anti-cancer effects. *Biofactors.* 2005;23: 207-211.
29. Seeram NP. Berry fruits for cancer prevention: current status and future prospects. *J Agric Food Chem.* 2007;55:630-635.
30. Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett.* In press.

31. Chang TKH, Chen J, Lee WBK. Differential inhibition and inactivation of human CYP1 enzymes by trans-resveratrol: evidence for mechanism-based inactivation of CYP1A2. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299:874-882.
32. Potter GA. The role of CYP1B1 as a tumour suppressor enzyme. *Br J Cancer.* 2002;86:S12.
33. Schaefer BA, Tan H, Burke MD, Potter GA. Nutrition and cancer: salvestrol case studies. *J Orthomol Med.* 2008;22:177.
34. Magee JB, Smith BJ. Resveratrol content of muscadine berries is affected by disease control spray program. *HortScience.* 2008;37:251.
35. Daniel O, Meier MS, Schlatter J, Frischknecht P. Selected phenolic compounds in cultivated plants: ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides. *Environ Health Perspect.* 1999;107(suppl 1):109-114.
36. Sale S, Verschoyle RD, Boocock D, et al. Pharmacokinetics in mice and growth-inhibitory properties of the putative cancer chemopreventive agent resveratrol and the synthetic analogue trans 3,4,5,4'-tetramethoxystilbene. *Br J Cancer.* 2004;90:736-744.
37. Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, Gonzalez FJ. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J Biol Chem.* 2004;279: 23847-23850.
38. Tokizane T, Shiina H, Igawa M, et al. Cytochrome P450 1B1 is overexpressed and regulated by hypomethylation in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5793-5801.
39. Chokkalingam AP, Nyren O, Johansson JE, et al. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. *Cancer.* 2003;98:1727-1734.
40. Chang BL, Zheng SL, Isaacs SD, et al. Polymorphisms in the CYP1B1 gene are associated with increased risk of prostate cancer. *Br J Cancer.* 2003;89:1524-1529.
41. Chun YJ, Kim S. Discovery of cytochrome P450 1B1 inhibitors as new promising anti-cancer agents. *Med Res Rev.* 2003;23: 657-668.
42. Kvistborg P, Hadrup SR, Svane IM, Andersen MH, Straten PT. Characterization of a single peptide derived from cytochrome P450 1B1 that elicits spontaneous human leukocyte antigen (HLA)-A1 as well as HLA-B35 restricted CD8 T-cell responses in cancer patients. *Hum Immunol.* 2008;69: 266-272.
43. Sale S, Tunstall RG, Ruparelia KC, et al. Effects of the potential chemopreventive agent DMU-135 on adenoma development in the ApcMin+ mouse. *Invest New Drugs.* 2006;24: 459-464.