

# Intressanta studier ökade risker för cancer



# på mekanism bakom med **antioxidanter**



Ny kunskap visar på ett orsakssamband mellan antioxidanter och ökad risk för cancer. Sambandet ses dock än så länge endast i lungcancer. Materialet behöver även reproduceras av andra grupper, men erbjuder redan nu en förklaringsmodell till tidigare studiers fynd att antioxidanter snarare bidrar till cancer än minskar risken för tumörsjukdom. Det skriver ST-läkaren i onkologi, **André Lindqvist**, i ett referat från en intressant föreläsning under Onkologidagarna i våras.

**F**örsäljning av vitamintillskott är idag en miljardindustri. Bakom detta ligger bland annat antioxidanthypotesen – att antioxidanter neutraliserar fria radikaler, minskar oxidativ stress och därmed minskar mängden DNA-skada som i sin tur leder till färre cancerfall. 10–30 procent i olika befolkningsgrupper har setts använda kosttillskott. Tanken går i användandet ofta till ”ju mer desto bättre”. I exempelvis USA har läkare som rutin skrivit ut antioxidanter som del i onkologisk behandling.

Martin Bergö, professor i molekylär medicin, föreläste under Onkologida-

garna på temat antioxidanter och cancerprogression. Flera prospektiva randomiserade studier har genomförts i ämnet, bland annat den amerikanska SELECT-studien (2011) där 70 000 deltagare fick tillskott av selen och vitamin E. Resultatet visade oväntat på en ökad risk för prostatacancer. Riskerna med kosttillskott och antioxidanter har inte fått genomslag i media.

Professor Bergös forskningsgrupp har försökt besvara frågan om antioxidanter skyddar mot cancer. Är det någon skillnad om de används kurativt eller preventivt? Forskningsgruppen har tittat på ämnet genom företrädesvis stu-

dier på KRAS-muterade möss. N-acetylcystein (NAC) är en syntetisk antioxidant som finns i enkel per oral beredning. Valet föll även på att studera E-vitamin då den är dietär och fettlös.

### TYDLIG SKILLNAD I DJURMODELL

I en första studie virusinducerades KRAS-mutationer i lunga hos sex veckor gamla möss. En vecka senare lades antioxidant till kosten (NAC och E-vitamin). Mössen följdes till 12 veckors ålder. En tydlig skillnad sågs med ökad tumörbörda för antioxidantkosten i jämförelse med kontroller. Tumörbördan ökar mer med högre doser E-vitamin. En Kepler Mayer-kurva visar liknande förkortad överlevnad för mössen med respektive antioxidant i jämförelse med kontroller, som lever flerdubbelt gånger så länge.

Därefter studerades en annan tumörtyp i möss, maligna melanom. Idag finns det ett flertal hudprodukter på marknaden med E-vitamin i. Maligna melanom kan därför exponeras för antioxidant både dermalt och via kosten. Musmodellen i denna studie var BRAF+/PTEN- och antioxidant administrerades topikalt. Både NAC och E-vitamin visade ökad metastasering hos maligna melanom. Resultatet visade både större tumörstorlek samt antalet lokala metastaser. Det sågs även fler lymfkörtelmetastaser.

Med två typer av tumörer hos möss, starkt misstänkt orsakade av antioxidant, riktades så fokus mot in vitro studier. Hos humana maligna melanomceller kunde man inte se någon minskning av tumörbördan med tillägg av NAC eller E-vitamin. Man kunde dock påvisa ökad invasion och uppreglering av flertalet gener viktiga för detta. Resultaten gav misstanke om att tillförda antioxidant sänker fria radikaler och skyddar cancerceller från ytterligare detrimental skada.

### ÖKAD METASTASERING

Bergö et al hade alltså sett ökad metastasering vid maligna melanom. Gällde då även detta lungcancer? Hos i lunga

KRAS-muterade möss ökade lymfmetastaserna flerdubbelt. I KRAS/P53-muterade möss med antioxidant sågs thoraxmetastaser som inte alls observerades hos kontrollerna. Detsamma gällde för fjärrmetastaser. In vitro sågs ökad invasivitet hos de tumörceller som kommer från antioxidantbehandlade möss jämfört med kontroller.

Reverserat sågs samma trend med ökad invasivitet hos antioxidantbehandlade celler in vitro som sedan injicerats i möss.

Vad är då mekanismen bakom den ökade invasiva och metastaserande förmågan? 20 procent av antioxidantreglerade gener innehåller BACH1 i promotorn. I en studie av Bergö på mänskliga cellinjer behandlade med antioxidant har det setts större benägenhet att metastasera som följer högre nivåer av BACH1-mRNA. I försök när BACH1 slås ut hos möss minskar cellmigration och metastasering. Metastaseringsgraden blir även den lägre än för kontroller.

på KRAS-inducerad lungcancer, men det är oklart om BACH1 även aktiveras i melanomceller. Detta planeras att studeras vidare av Bergös grupp.

Bergös slutsatser är tydliga. Antioxidanter misstänks mot bakgrund av detta skydda både friska celler och cancerceller från fria radikaler. De prospektiva randomiserade studier som gjorts (bland annat CARET 1994 och ATBC 1994) har i flera fall gjorts på riskgrupper som rökare, vilket omedvetet kan ha selekterat försökspersoner med små okända tumörer. Dessa har stimulerats till ökad tillväxt och metastasering. Med dagens kunskap är några nya randomiserade prospektiva studier inte etiskt försvarbara. Bergös rekommendation är att friska individer inte ska ta tillskott av vitaminer med antioxidantiv effekt annat än vid bristtillstånd med tanke på riskerna. Cancerpatienter bör ej använda sig av preparat innehållande antioxidant.

Studierna är främst gjorda på möss in vivo och muslinjer in vitro men har

**” Idag finns det ett flertal hudprodukter på marknaden med E-vitamin i. Maligna melanom kan därför exponeras för antioxidant både dermalt och via kosten.**

### FLER STUDIER PLANERAS

Hexokinase 2-genen har identifierats som reglerad av BACH1. Antioxidanter ökar aktiviteten för Hexokinase 2 genom stabilisering av BACH1 då fria radikaler normalt utsätter BACH1 för nedbrytning. Hexokinaser som fosforylerar glukos leder metabolismen mot glykolys och ökad energitillgänglighet. Hos dessa cancerceller i muslinjer ses ökat glukosupptag och laktatsekretion. Slås BACH1 ut kan man inte längre observera detta. Om BACH1 istället stimuleras ökar glukosupptaget och metastaseringsförmågan. Test har gjorts

även kontrollerats på mänskliga tumörer in vitro. Endast de två första studierna på lungcancer samt malignt melanom i mus är än så länge publicerade. Det har beskrivits ett orsakssamband för antioxidant och ökad risk för cancer men ses så länge endast i lungcancer. Materialet behöver även reproduceras av andra grupper men erbjuder redan nu en förklaringsmodell till tidigare studiers fynd att antioxidant snarare bidrar till cancer än minskar risken för tumörsjukdom.

ANDRÉ LINDQVIST, ST-LÄKARE I ONKOLOGI,  
CAPIO S:T GÖRANS SJUKHUS, STOCKHOLM,  
ANDRE.LINDQVIST@CAPIOSTGORAN.SE

