

INTRODUCTIE

Onderstaande nutriënten sturen onze genen (waaronder kanker suppressie genen en oncogenen) naar een optimale expressie.

Deze genen maken eiwitten die ons beschermen tegen kanker. Zij hebben de functie om DNA dat beschadigd is, te repareren, om celdeling te vertragen en om apoptose te stimuleren. Apoptose is het proces van geprogrammeerde celdood. Het wordt gebruikt om het lichaam te ontdoen van onherstelbare beschadigde cellen. Apoptose speelt een belangrijke rol bij het voorkomen van kanker.

Er zijn mutaties in bepaalde typen genen waarvan bekend is dat ze bijdragen tot het ontstaan van kanker. Het gaat om de volgende typen genen:

Proto-oncogenen

Proto-oncogenen spelen een rol bij de groei en deling van gezonde cellen. Een mutatie kan van een proto-oncogen een oncogen maken.

Het oncogen geeft signalen af waardoor cellen kunnen groeien en delen wanneer dat niet de bedoeling is. Zo kan kanker ontstaan. Voorbeelden van oncogenen zijn RAS en HER-2.

Tumorsuppressorgenen

Deze genen zijn ook betrokken bij het regelen van groei en deling van de cel. Door een mutatie in dit soort genen wordt eigenlijk van hun functie de rem afgehaald, waardoor er ongecontroleerde celgroei en -deling optreedt. Een belangrijk tumorsuppressorgen is het P53 eiwit.

Onderstaande nutriënten gaan, samen met een gezonde voeding en beweging, op deze oncogenen inwerken en hun werking dus positief beïnvloeden. Deze flavonoïden hebben een synergistische werking (de ene versterkt de andere) en kunnen ingezet worden als een soort 'epidrug' om talrijke inflammatoire problemen en ook kanker preventief te behandelen. Ook in een curatieve setting hebben ze hun nut. Patiënten die kanker hebben en een behandeling ondergaan mogen dus deze nutriënten nemen. Ze hebben namelijk een complementaire werking met klassieke behandelingen.

GROENE THEE / EGCG

Epigallocatechine-gallaat (EGCG) is een polyfenol en wordt beschouwd als de meest actieve catechine (een subklasse van de flavonoïden) van groene thee.

EGCG heeft een zeer krachtige anti-oxidatieve eigenschap. (1)

EGCG stimuleert de detoxificatiemechanismen van de lever, met name selectieve inductie of stimulatie van fase-I en fase-II metabolische enzymen. Groene thee blijkt in een groot aantal studies de lever te beschermen tegen een grote hoeveelheid toxinen. Deels verantwoordelijk hiervoor zijn de catechinen, die krachtige antioxidanten zijn. Ze remmen de lipide-peroxidatie die door levertoxinen wordt geïnduceerd. Daarnaast zijn catechinen essentieel voor het handhaven van de redox-balans in de cel. De glucuronidatie, de belangrijkste fase-II ontgiftingsreactie in de lever, blijkt veel gemakkelijker te verlopen na toediening van groene thee. (2)

Consumptie van groene thee leidt tot een verlaging van de hartslag en plasmaglucoconcentraties bij personen met overgewicht en vermindert het risico op diabetes type 2. (3)

EGCG heeft ook antibacteriële en antivirale eigenschappen door de activiteit van verschillende bacteriële enzymen te remmen en schade te veroorzaken aan het bacteriële celmembran. (3)

EGCG is nuttig bij de behandeling van neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en hiv-geassocieerde dementie. (3)

EGCG heeft ook zijn plaats in kankerbehandeling, daar het de proliferatie van kankercellen remt en apoptose induceert. (4,5) Door het verhogen van sirtuïnes (enzymen die de celexpressie reguleren) heeft EGCG een ontstekingsremmend effect, reduceert de tumor angiogenese (vorming van nieuwe bloedvaten vanuit bestaande bloedvaten) en heeft het een preventieve en curatieve werking op metastases. (6,7,8,9)

BROCCOLI / GLUCORAPHANINE

Glucoraphanine wordt in de darmen, met behulp van myrosinase, omgezet in het bioactieve sulforafaan.

Een belangrijk kenmerk van sulforafaan is het vermogen om genen "aan te zetten" die cellulaire enzymen aanmaken die nodig zijn voor een optimale celfunctie. De belangrijkste daarvan zijn de genen voor de drie fase-2 detoxificatie enzymen: quinonreductase (QR), glutathion-S-transferase (GST) en uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT). Deze enzymen zetten toxines om in wateroplosbare stoffen die gemakkelijker uitgescheiden kunnen worden. (10)

Sulforafaan is een indirecte antioxidant. Het neutraliseert niet rechtstreeks vrije radicalen, maar stimuleert fase 2-enzymen die intermediaire metaboliëten afkomstig van de fase 1 processen neutraliseren en metaboliseren.

Uit recent wetenschappelijk onderzoek blijkt sulforafaan ook een krachtige bloedsuikerverlager te zijn. (11) Sulforafaan werd gedurende twaalf weken getest bij 97 obese vrijwilligers met diabetes type 2. De groep die sulforafaan innam had aan het eind van het onderzoek een significant lager nuchter bloedglucose dan de controlegroep.

Er zijn veel studies die aantonen dat sulforafaan inflammatoire processen tegengaat (cardiovasculair, gewrichten). Sulforafaan heeft effect op NF-kappa B die ontstekingsprocessen initieert. (12,13) Daarnaast wordt bij iedere ontstekingsreactie een overmaat aan vrije radicalen geproduceerd en deze blijven bestaan tijdens het ontstekingsproces. De inname van fase-2 proteïnen inductoren gaat dit proces mogelijk tegen.

Sulforafaan reduceert de tumor angiogenese, stimuleert apoptose en remt de doorgang van kankercellen in bindweefsels. (14)

Remming van *Helicobacter pylori* door broccoli-inhoudsstoffen is al diverse malen in vitro aangetoond (15), maar nu ook in humane studies. (16,17)

QUERCETINE

Quercetine is één van de meest actieve flavonoïden.

Het is een belangrijke **antioxidant** en heeft als zodanig invloed op het verouderingsproces en op het ontstaan en verloop van uiteenlopende (Chronische) aandoeningen zoals diabetes mellitus (en complicaties), hart- en vaatziekten, kanker, verminderde vruchtbaarheid en neurodegeneratieve ziekten. (18,19)

Quercetine heeft naast een sterke (algemene) **ontstekingsremmende activiteit** ook invloed op ontstekingen gerelateerd aan allergie of auto-immuniteit. (18,19,20,21)

Quercetine is een veelbelovend (en veilig) fytonutriënt voor de aanvullende behandeling van **diabetes mellitus type 2**, dat wordt gekenmerkt door hyperglykemie door insulineresistentie, al dan niet in combinatie met een te lage insulinesynthese (of afgifte) door de alvleesklier. (22,23)

Quercetine stimuleert de productie van sirtuïnes en ondersteunt het herstel van DNA. (24,25)

SOJA ISOFLAVONOÏDEN / GENISTEÏNE

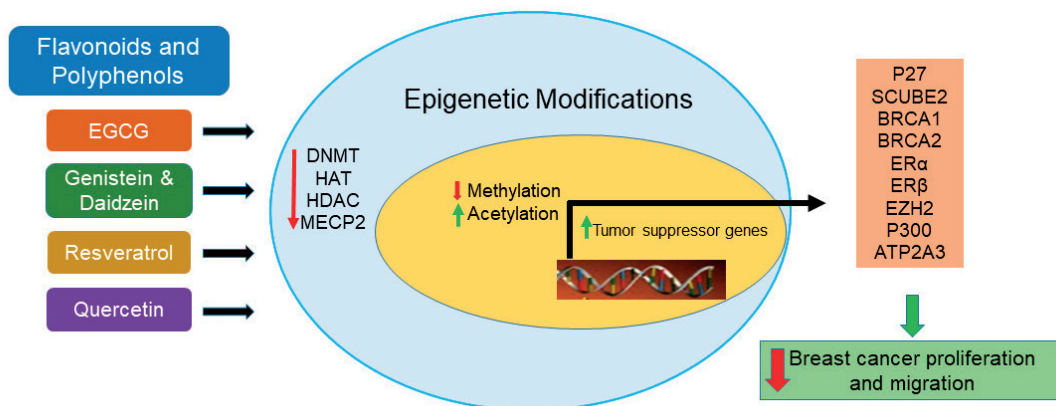
De drie belangrijkste isoflavonen zijn genisteïne, daïdzeïne en glyciteïne.

Genisteïne bindt zich voornamelijk op de Beta-oestrogeen receptor welke een **remmend effect heeft op de groei van borstkanker** (SERM effect) en apoptose induceert. (26) Het werkt synergistisch met selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (bv Tamoxifen) in de preventie van borstkanker recidief. (27,28,29)

Het heeft enerzijds een remmend effect op **prostaatkanker** en anderzijds vermindert het risico op de ontwikkeling van prostaatkanker. (30,31)

Soja isoflavonoïden en genisteïne hebben ook een **ontstekingsremmend effect** door een hoge inhibitie van NF kappaB. (32)

Er is ook een synergisme met andere flavonoïden in de suppressie van kanker (zie figuur). (33)



RESVERATROL

Resveratrol is een polyfenol dat in diverse plantensoorten voorkomt.

Een primaire functie van resveratrol is het **tegengaan van oxidatieve stress**. Oxidatieve stress speelt een centrale rol bij onder meer veroudering, ontstekingen en (leeftijdsgelateerde) chronische ziekten waaronder diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve ziekten en kanker. Naast het feit dat resveratrol zelf antioxidantactiviteit heeft, dat het lipidenperoxidatie remt en de vorming van vrije radicalen remt en neutraliseert, activeert resveratrol ook het endogene antioxidant-systeem. (34,35)

Resveratrol blokkeert NF-kB transcriptie factor en zorgt hierdoor voor de down-regulatie van de pro-inflammatoire cytokinen en meer **ontstekingsremmende factoren**. (36)

Polyfenolen worden gebruikt om immuunresponsen in het darmslijmvlies, allergische aandoeningen en antitumorimmunitet te reguleren. Immunostoornissen worden veroorzaakt door verschillende factoren, waaronder veranderingen in relevante immuunregulatoren en omgevingsstress. Een onbalans in het immuunsysteem leidt tot een verscheidenheid aan ziekten bij de mens. Polyfenolen **bevorderen de immuuniteit tegen vreemde pathogenen via verschillende routes**. Verschillende immunocellen brengen meerdere soorten polyfenolreceptoren tot expressie die de cellulaire opname van polyfenolen herkennen en mogelijk maken, die vervolgens signaalroutes activeren om immuunresponsen te initiëren. (37)

Degeneratieve verouderingsziekten en een kortere levensduur blijken onder andere samen te hangen met de afname van de cellulaire energieproductie. Net als calorierestrictie, induceert resveratrol genen die zorgen voor vorming van meer en/of grotere mitochondriën. Dit stimuleert de cellulaire energieproductie, waarbij naar verhouding minder zuurstof wordt verbruikt en minder vrije radicalen vrijkomen. Dit heeft in vitro en in vivo een **gunstig effect op veroudering en de levensduur**. (38)

Resveratrol heeft tevens een positief effect op de stofwisseling bij obese mensen. De kracht van resveratrol is daarin gelegen dat het de effecten van calorierestrictie nabootst. Resveratrol en calorierestrictie activeren beide onder meer SIRT1, een eiwit dat de stofwisseling in diverse weefsels reguleert en betrokken is bij het **tegengaan van veroudering en het voorkomen van diabetes type 2**. (39)

Daarnaast verbetert resveratrol de overleving op de lange termijn van cellen door verbetering van de stofwisseling, verdedigings- en reparatieprocessen en **stimulering van apoptose**. (40) Resveratrol heeft ook een **anti tumor angiogenese effect** door het remmen van de ribonucleotide reductase. (41)

Resveratrol heeft ook een brede toepassing in het **remmen van virusinfecties**. Het remt essentiële proteïnes die nodig zijn voor de replicatie van virussen. Bij MERS, herpes simplex virus, Dengue en het Zikavirus is het effectief gebleken en zorgt het voor een inhibitie van virusreplikaties. Resveratrol heeft een remmend effect op leptine, het hormoon dat door het coronavirus SARS-CoV-2 wordt gebruikt om zich te repliceren. (42,43,44,45,46)

Resveratrol voorkomt ook **degeneratieve ziekten** door het verhogen van sirtuïne 3 via PGC1 alfa en de vermenigvuldiging van mitochondriën. (47)

1. Mitscher LA, Jung M, Shankel D, Dou JH, Steele L, Pillai SP. Chemoprotection: a review of the potential therapeutic antioxidant properties of green tea (*Camellia sinensis*) and certain of its constituents. *Med Res Rev* 1997; 17: 327-65.
2. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part two. *Altern Med Rev* 1999; 4: 178-188.
3. Therapeutic effects of EGCG: a patent review. Chakrawarti L, Agrawal R, Dang S, Gupta S, Gabrani R. *Expert Opin Ther Pat.* 2016 Aug;26(8):907-16.
4. Brown MD. Green tea (*Camellia sinensis*) extract and its possible role in the prevention of cancer. *Altern Med Rev* 1999; 4: 360-370.
5. Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): An updated review. Gan RY, Li HB, Sui ZQ, Corke H. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Apr 13;58(6):924-941.
6. Zaveri NT & al, Green tea and its polyphenolic catechins: medical use in cancer and non cancer applications, *Life Sci*, 2006, 78 (18): 2073-80
7. N Khan & al, Cancer metastasis: prevention and treatment by green tea, *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29, 435-445
8. Islam Rady H & al, Cancer preventive and therapeutic effects of EGCG, the major polyphenol in green tea, *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2018, 5, 1, 1-23
9. Rathore K & al, Green tea catechin extract in intervention of chronic breast cell carcinogenesis induced by environmental carcinogenes. *Mol Carcinog*, 2012, 51(3): 280-9
10. Brooks JD, Paton VG, Vidanes G. Potent induction of phase 2 enzymes in human prostate cells by sulforaphane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(9):949-54.
11. Axelsson AS, Tubbs E, Mecham B, Chacko S, Nenonen HA1, Tang Y1, Fahey JW, Derry JMJ, Wollheim CB, Wierup N, Haymond MW, Friend SH, Mulder H, Rosengren AH, Sulforaphane reduces hepatic glucose production and improves glucose control in patients with type 2 diabetes, *Sci Transl Med.* 2017 Jun 14;9(394).
12. Heiss E, Herhaus C, Klimo K, et al. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J Biol Chem.* 2001;276(34):32008-15.
13. Moon DO, Kim MO, Kang SH, et al. Sulforaphane suppresses TNF-alpha-mediated activation of NF-kappaB and induces apoptosis through activation of reactive oxygen species-dependent caspase-3. *Cancer Lett.* 2009;274(1):132-42.
14. Aggarwal BB & al, Molecular targets and anticancer potential of indol-3-carbinol and derivatives, *Cell Cycle*, 2005, 4(9): 1201-15
15. Haristoy X, Fahey JW, Scholtus I, et al. Evaluation of the antimicrobial effects of several isothiocyanates on *Helicobacter pylori*. *Planta Med.* 2005;71(4):326-30.
16. Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7-8):1088-90.
17. Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, et al. Dietary Sulforaphane-Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in *Helicobacter pylori*-Infected Mice and Humans . *Cancer Prevention Research.* 2009;2(4):353-60.
18. Batiha GE et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin. *Foods.* 2020;23;9(3):374.
19. Ulusoy HG et al. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019:1-14.
20. Javadi F et al. The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(1):9-15.
21. Comalada M et al. In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kB pathway. *Eur J Immunol.* 2005;35:584-592.
22. Shi GJ et al. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: a systematic review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1085-1099.
23. Bule M et al. Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Food Chem Toxicol.* 2019;125:494-502.
24. Conquer JA & al, Supplementation with Quercetin markedly increases plasma Quercetin concentration, *Fundun Appl. Toxicol*, 1998, 128: 593-7
25. Ramos AA, Lima, CF & al, Antigenotoxic effects of quercetin, rutin and ursolic acid on HepG2 cells: evaluation by the comet assay, *Toxicol Lett*, 2008, 177, 66-73
26. Isoflavones. Křížová L, et al. *Molecules.* 2019 Mar
27. Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. Selvakumar P, et al. *Nutrients.* 2020 Mar
28. Heidi Fritz & al, Soy, Red Clover, and Isoflavones and Breast Cancer: A Systematic Review, *PLoS One*, 20138(11): e81968
29. Xinmei Kang & al, Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy, *CMAJ*, 2010, 182 (17): 1857-1862
30. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. *Cancer Lett.* 2008 Oct
31. Mahmoud AM & al, Soy isoflavones and prostate cancer: a review of molecular mechanisms, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 140: 116-32
32. Li Y & al, Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increase apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells, *Cancer res*, 2005, 65 (15): 6934-42
33. The Effects of Combinatorial Genistein and Sulforaphane in Breast Tumor Inhibition: Role in Epigenetic Regulation. Paul B, Li Y, Tollefsbol TO. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun
34. Meng X et al. Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: a narrative review. *Foods.* 2020;9:340.
35. Liu FC et al. Organ-Protective Effects of Red Wine Extract, Resveratrol, in Oxidative Stress-Mediated Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:568634.28. Koushki M et al. Therapeutic effect of resveratrol supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J.* 2020;96(1134):197-205.
36. Beneficial effects of grape resveratrol on serum adiponectin and inflammation. J. Tomé-Carneiro. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Feb;27(1):1-4.
37. Regulation of Immune Function by Polyphenols. Ding S, Jiang H, Fang J. *J Immunol Res.* 2018 Apr 12; 2018:
38. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. Li YR, Li S, Lin CC. *Biofactors.* 2018 Jan; 44(1):69-82.
39. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. Huang DD, Shi G, Jiang Y, Yao C, Zhu C. *Biomed Pharmacother.* 2020 May;125:109767.
40. Resveratrol and apoptosis. Lin HY, Tang HY, Davis FB, Davis PJ. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan; 1215:79-88.
41. Turki Y & al, Sirtuin-3 (SIRT3) and the Hallmarks of Cancer, *Genes Cancer*, 2013, 4 (3-4): 164-171
42. Lin SC et.al., 2017, Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol; *BMC Infect Dis.* 2017 Feb 13;17(1):144.
43. Annunziata G. et.al., 2018, Resveratrol as a Novel Anti-Herpes Simplex Virus Nutraceutical Agent: An Overview.; *Viruses.* 2018 Sep 3;10(9).
44. Mohd A et.al., 2019, Resveratrol affects Zika virus replication in vitro; *Sci Rep.* 2019 Oct 4;9(1):14336.
45. Paemane A. et.al., 2018, Screening of melatonin, a-tocopherol, folic acid, acetyl-L-carnitine and resveratrol for anti-dengue 2 virus activity; *BMC Res Notes.* 2018 May 16;11(1):307
46. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2. Ramdani LH, Bachari K. *Acta Virol.* 2020
47. Pillai VB & al, Mitochondrial SIRT3 and heart diseases, *Cardiovasc Res*, 2010, 88 (2): 250-6