

# Rakotvornost rastlin, ki se uporabljajo v kulinariki in zdravilstvu

*Luka Kristanc*

Množica rastlinskih vrst, ki jih ljudje po svetu uporabljajo v kulinarične namene ali za samozdravljenje, se je v zadnjih desetletjih bistveno povečala. V nerazvitih delih sveta zdravstvena oskrba v veliki meri še vedno sloni na tradicionalni medicini, ki je osnovana na pripravkih iz zdravilnih rastlin, saj je ta razmeroma dostopna in poceni (Bodeker s sod., 2005; Ekor, 2014). Kot posledica razcveta komplementarnih metod

zdravljenja pa se je uporaba rastlinskih pripravkov razširila tudi v razvitejših predelih sveta, med drugim tudi v Evropi (Ekor, 2014). Prav tako je vse bolj priljubljena tako imenovana divja kulinarika.

Ljudje na splošno verjamejo, da so pripravki iz rastlin varnejši in manj agresivni kot konvencionalna zdravila in da si z njimi lahko izboljšajo zdravstveno stanje. Toda treba se

je zavedati, da je bila le peščica rastlin z zdravilno in užitno vrednostjo temeljito preverjenih v toksikoloških študijah. Medtem ko ljudje iz rabe hitro izločijo akutno strupene rastline, je kronično strupenost mnogo težje razpoznati, saj se posledice včasih pokažejo šele po več mesecih ali letih uporabe. To seveda bistveno oteži iskanje »krivcev«.

Pri zaužitju rastlinskih strupov z akutnim delovanjem velja pravilo, da je teža zastrupitve v dobri korelaciji s količino vnešenega strupa.



*Slika 1: Vsi rastlinski deli volčin so poleg potencialne rakotvornosti tudi zelo akutno strupeni. Akutne zastrupitve so redke in največkrat posledica zaužitja vabljivih plodov pri otrocih. Kažejo se z bruhanjem, drisko ter krvavitvami iz prebavil, v hujših primerih pa pride do večorganske odpovedi. Na sliki je navadni volčin (Daphne mezereum). Foto: Luka Kristanc.*

Če zaužijete dovolj majhno količino strupa, boste torej odnesli celo kožo. Pri kroničnih zastrupitvah pa stvari niso tako preproste. Pokazalo se je, da nekatere rastlinske snovi lahko povzročijo hudo in nepopravljivo škodo, na primer rakavo obolenje, motnje v razvoju ploda (teratogenost) ali porušenje hormonskih povratnih zank v telesu, četudi jih uživamo v izredno majhnih koncentracijah (Vandenberg s sod., 2012).

### Kako rastlinska snov povzroči raka?

Ne bomo se spuščali v podrobnosti karcinogeneze, povejmo le, da jo v načelu sestavljajo trije zaporedni koraki: indukcija (sprožitve), promocija (pospešitev) ter progresija (napredovanje). V prvem koraku pride do mutacije, torej do spremembe genetskega zapisa v jedru, ki uide celičnemu nadzoru in popravljalnim sistemom. Če imamo smolo, mutirana celica iz okolja dobi kemični signal, ki jo usmeri v pospešeno proliferacijo (mitotične delitve). V zadnjem koraku lahko pride do dodatnih mutacij in s tem do razvoja malignih celic, ki so zmožne nereguliranega razmnoževanja, agresivne rasti v

sosednja tkiva in tvorbe zasevkov (metastaz). Nekatere rakotvorne rastlinske snovi imajo genotoksično oziroma mutageno delovanje in se tako lahko vključujejo zlasti v prvi in tretji stopnji karcinogeneze, redkeje pa tudi v drugi. Delimo jih na tiste, ki se lahko kovalentno vežejo na DNA (tako imenovane alkilirajoče snovi), in na tiste, ki so sposobne vrivanja med zavoje DNA (tako imenovane interkalirajoče snovi). Na ta dva načina rastlinske snovi zmotijo proces pomnožitve dednine. V prvo skupino uvrščamo denimo nekatere pirolizidinske alkaloidne, alkenilbenzene, ptakilozid in aristolohične kisline, v drugo pa nekatere alkaloidne, na primer sangvinarin (prisoten v navadnem krvavem mlečniku, *Chelidonium majus*), in antrakinske glikozide (najdemo jih v krhlikah, *Frangula* spp., kozjih češnjah, *Rhamnus* spp., in senah, *Senna* spp.). Glede alkilirajočih snovi je zgodba povsem jasna – povzročajo raka. Po drugi strani pa raziskave niso pokazale jasne povezave med interkalirajočimi snovmi in rakom, nekatere naj bi delovale celo protitumorno (Lu s sod., 2012; Wink, 2007).



*Slika 2: Mlečkov je pri nas več kot trideset vrst. Na sliki je jagodasti mleček (Euphorbia fragifera), eden najlepših med njimi. Prav vsi vsebujejo strupeni mleček z diterpeni, ki delujejo dražeče na sluznice in spodbujajo delitev celic. Foto: Luka Kristanc.*

Vlogo spodbujevalcev delitev v stopnji promocije imajo bodisi telesu lastne snovi (hormoni in rastni dejavniki) bodisi snovi, ki v telo pridejo iz okolice. Med slednjimi velja posebej omeniti nekatere pesticide, plastifikatorje (na primer znani bisfenol A) in težke kovine ter tudi nekatere rastlinske učinkovine. Mednje sodijo nekateri diterpenski estri, kot so mezerein in dafnin iz volčinov (*Daphne* spp.) (slika 1) ter evforbini iz mlečkov (*Euphorbia* spp.) (slika 2), in celo sicer v rastlinskem svetu vsesplošno razširjeni fitoestrogeni. Da ne bo pomote, te obravnavamo v večini primerov kot zdravju koristne!

### Rakotvornost pirolizidinskih alkaloidov

Pirolizidinski alkaloidi so nedvomno ena izmed najpomembnejših in najbolj preučenih skupin rastlinskih snovi s kronično strupenostjo. Po nekaterih ocenah jih najdemo kar v treh odstotkih vseh rastlinskih vrst, najpogosteje pa v vrstah iz družin nebinovk (na primer v lapuhu, repuhih, grintih, konjskih grivah in celo ivanjščicah), metuljnic (na primer v krotalariji, ki pa ne raste v Evropi), srholistnic (na primer v gabezih, spominčicah, volovskih jeziki in železnikih) in kukavičevk (na primer v naši Loeseljevi grezovki, *Liparis loeselii*) (slike 3, 4 in 5). Obstaja več kot 650 različnih pirolizidinskih alkaloidov, izmed katerih jih je približno polovica vple-

*Slika 3: Na sliki lahko vidimo tri zdravilne in užitelne rastline, ki pa žal vsebujejo rakotvorne in hepatotoksične pirolizidinske alkaloidne. V ospredju je nekaj mladih rastlin belega repuha (*Petasites albus*), katerega izvleček deluje protimigrensko, zgoraj levo je primerek lapuha (*Tussilago farfara*), ki je znano zelišče za lajšanje kašlja, desno pa so mladi listi gomoljastega gabeza (*Symphytum tuberosum*). Mlade liste vseh treh rastlin lahko blansiramo ali uporabimo za pripravo juh, vendar kvečjemu enkrat na leto. Foto: Andreja Papež Kristanc.*





tenih v eno izmed oblik kronične strupenosti, zlasti v rakotvornost in jetrno toksičnost (Smith in Culvenor, 1981). Do zastrupitev pri ljudeh lahko pride na različne načine, na primer z uporabo kontaminiranih žitnih in čebeljih izdelkov ter nepreverjenih zdravilnih pripravkov, zlasti različnih čajnih mešanic. Pirolizidinski alkaloidi so tipične alkilirajoče snovi, vendar se morajo pred kovalentno vezavo na DNA metabolno aktivirati v jetrih (so tako imenovani prekarcinogeni). Nekatere izmed njih, na primer senecionin, senkirkin in simfitin (slika 5), so preizkusili tudi v študijah *in vivo* predvsem na različnih glodalcih, pri katerih so sprožili tvorbo jetrnih, pljučnih, črevesnih in kožnih tumorjev ter levkemije (Chen s sod., 2010).

*Slika 4: Iz korenin navadnega gabeza (Symphytum officinale) tudi pri nas izdelujejo priljubljeno mazilo za lajšanje bolečin v sklepih in mišicah. Uporabljati ga smemo le na nepoškodovani koži in ne več kot nekaj tednov letno. Foto: Luka Kristanc.*

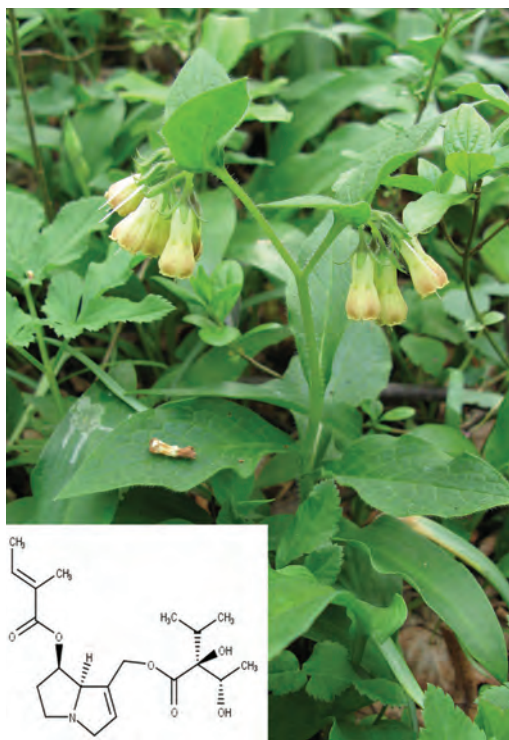


Teoretično gledano je najbolj tvegano dolgotrajno vnašanje pirolizidinskih alkaloidov v telo s krajšimi prekinitvami (kar je ravno najpogostejši način uporabe čajnih mešanic!), saj so za mnoge pirolizidinske alkaloidne dokazali poleg rakotvornega tudi antimitotično delovanje. Ob zgoraj opisanem načinu bi se torej predhodno mutirane celice v obdobju prekinitve lahko namnožile, če bi bile izpostavljene tumorskemu promotorju.

### Začimbnice in alkenilbenzeni

Druga velika skupina potencialno rakotvornih rastlinskih snovi, ki pa smo jim za razliko od pirolizidinskih alkaloidov izposta-

*Slika 5: Medtem ko navadni gabez največkrat raste ob robovih njiv, ob poteh in na vlažnih travnikih, je gomoljasti gabez najpogostejši v podrasti in na obrobju svetlih mešanih in listnatih gozdov. Ima nižjo rast in svetlo rumene cvetove, v zdravilne namene pa ga uporabljajo redkeje. Levo spodaj je prikazana struktura rakotvornega pirolizidinskega alkaloida simfitina, značilnega za gabeze. Foto: Luka Kristanc.*

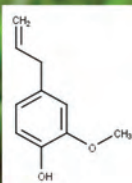




*Slika 6: Mnoge začimbne rastline, ki jih v naši kuhinjariki pogosto uporabljamo, vsebujejo manjše količine potencialno rakotvornih alkenilbenzenov. V prikazanem šopku lahko naštejemo kar štiri takšne rastlinske vrste: peteršilj, luštrek, koper in dve sorti bazilike. Njihova uporaba je, kot kaže, kljub vsemu varna. Foto: Andreja Papež Kristanc.*

vljeni skorajda vsak dan, so alkenilbenzeni (najbolj znani med njimi so evgenol, estragol, safrol, apiol in miristicin). Vsebujejo jih mnoge začimbne, kot so cimet, bazilika, zelena, peteršilj, luštrek, nageljnovcove žbice,

janež, komarček, koper, muškadni orešček, pehtran, lovor, ingver in poprovci (slika 6). Tako jih najdemo v najrazličnejših prehranbenih, fitoterapevtskih, pa tudi kozmetičnih izdelkih, kot so mila, parfumi in detergenti. Pokazalo se je, da zmerno uživanje omejenih začimb in svežih zelišč ni sporno z vidika zdravja, medtem ko lahko uporaba določenih prehranskih dopolnil z visoko vsebnostjo alkenilbenzenov celo ob upoštevanju priporočil za odmerjanje pripelje do koncentracij v krvi, ki so pri laboratorijskih živalih že vodile v razvoj malignih obolenj (Van den Berg s sod., 2011). Povsem razumljivo je torej, da je vsebnost alkenilbenzenov v prehranskih in zdravilnih izdelkih podvržena nadzoru oziroma omejitvam. Alkenilbenzeni pa niso le v najbolj množično uporabljenih začimbah, temveč tudi v mnogih divje rastočih užitnih vrstah. Precej evgenola denimo vsebujejo korenine



*Slika 7: V koreninah potočne sretene (Geum rivale) je precej alkenilbenzena evgenola (desno spodaj), snovi, ki je sicer značilna za klinčke. Foto: Andreja Papež Kristanc*





*Slika 8: V eteričnem olju dišečega kromača (*Myrrhis odorata*) prevladuje potencialno rakotvorni transanetol. Celotna rastlina ima močan vonj po janežu, zato se lahko zlasti iz listov in plodov pripravijo okusen sirup ali slaščice. Pri nas je pogost zlasti v visokogorju, na primer na Komni in Črni prsti, kjer je nastala tudi prikazana fotografija. Foto: Luka Kristanc.*

sreten, zlasti potočne sretene (*Geum rivale*), ki ob prerezu oddajajo prav prijeten vonj po klinčkih in jih lahko uporabljamo za pripravo slaščic (slika 7). Transanetol najdemo v dišečem kromaču (*Myrrhis odorata*), iz njegovih listov ali plodov ponekod izdelujejo sirupe in bonbone (slika 8). Nizke



koncentracije miristicina so odkrili tudi v sicer užitnih listih in koreninah navadnega dežena (slika 9) ter navadnega rebrinca ali pastinaka.

Alkenilbenzeni so podobno kot pirolizidinski alkaloidi prekarinogeni in se morajo, da postanejo karcinogeni, aktivirati s pomočjo citokromov P-450 ali sulfotransferaz. Na ta način pride do tvorbe zelo reaktivnih epoksidnih presnovkov, ki so pri glodalcih ob zadostnih koncentracijah povzročali jetrne karcinome. Toda raziskave v zadnjih petnajstih letih so nedvoumno pokazale, da je uživanje rastlinskih pripravkov mnogo varnejše, kot bi bilo uživanje izoliranih alkenilbenzenov. Rastline namreč poleg alkenilbenzenov vsebujejo še množico drugih snovi, ki očitno spodbudijo hitro razgradnjo (detoksifikacijo) rakotvornih presnovkov (Jeurissen s sod., 2008). V primeru bazilike se je kot takšna zaščitna snov izkazala flavonoidna molekula, poimenovana nevadenzin.

*Slika 9: Navadni dežen (*Heracleum sphondylium*) vsebuje manjše količine evgenola in miristicina. Mlade liste (spodaj desno) lahko občasno uporabimo za popestritev namazov ali spomladanskih solat. Foto: Luka Kristanc.*

## Ostale rastline, ki vsebujejo rakotvorne snovi

Poleg pirolizidinskih alkaloidov in alkenilbenzenov obstaja še kar nekaj dobro preučeni rastlinskih rakotvornih snovi. Osredotočili se bomo na tiste, ki jih vsebujejo rastline z uporabno vrednostjo, in na tiste, na katere v prehranskih in zdravilnih pripravkih lahko naletimo ob kontaminaciji zaradi nepravilne priprave ali zamenjave rastlinskih vrst.

Omeniti velja orlove praproti (globalno gledano se največ uporabljata vrsti *Pteridium aquilinum* in *Pteridium esculentum*) (slika 10), katerih korenike in mlade poganjke je človek najverjetneje užival že v prazgodovinski dobi. Še danes so vključene v prehrano v nekaterih delih sveta – na Japonskem in v Južni Ameriki najpogosteje pripravijo mlade poganjke, v Avstraliji in na Novi Zelandiji pa škrobnate korenike. V Rusiji ter na Ki-

tajskem in Japonskem orlove praproti celo gojijo za prehrano človeka. Pa vendarle je njihova uporaba v prehrani precej sporna, saj je znano, da v vseh rastlinskih delih vsebujejo močno karcinogeni ptakilozid (najmanj ga je v korenikah mladih rastlin). Res je sicer, da njegova koncentracija lahko med različnimi populacijami praproti zelo variira in da se ga da s prekuhavanjem ter alkalinizacijo z dodajanjem pepela ali sode bikarbone deloma izločiti oziroma inaktivirati, toda povsem se mu ne da izogniti. Dokazana je bila povezava med uživanjem orlove praproti in pitjem mleka krav, ki so se pasle v okolici posek, poraščenih z orlovimi praprotni, in višjo pojavnostjo rakov požiralnika ter želodca pri lokalnih prebivalcih na Japonskem in v Venezueli (Alonso-Amelot in Avendano, 2002).

Prav tako je zanimiva zgodba o aristolohičnih kislinah, značilnih za podraščce (*Aristolochia* spp.) (slika 11) in kopitnike (*Asarum* spp.) (slika 12), ki imajo predstavnike tudi v Sloveniji. Dokazano je bilo, da aristolohične kisline ob dolgotrajnem vnosu povzročajo kronične ledvične okvare in raka mehurja. Kljub temu tudi na evropskem trgu še vedno najdemo različne zeliščne pripravke iz kitajskih vrst podraščcev in kopitnikov, namenjene hujšanju, zdravljenju različnih ginekoloških težav, srčno-žilnih in revmatoloških obolenj



Slika 10: Mlade poganjke orlove praproti (*Pteridium aquilinum*) marsikje uporabljajo v prehrani. Kljub dobremu okusu – avtor jih je pred mnogimi leti tudi sam poskusil – se jim je zaradi vsebnosti rakotvornega ptakilozida (desno spodaj) najbolj odreči.

Foto: Luka Kristanc.





Slika 11: Podraščci so rastline z značilno vrčasto oblikovanimi cvetovi, delujočimi kot past za oprasevalce, ki zaidejo vanje zaradi omamnega vonja. Na fotografiji je prikazan brvaški podraščec (*Aristolochia croatica*) z otoka Krka, ki je zelo podoben slovenskemu rumenemu podraščcu (*Aristolochia lutea*), medtem ko ima navadni podraščec (*Aristolochia clematitidis*) v zalistjih po več manjših rumenkastih cvetov. Levo spodaj je prikazana struktura nefrotoksične in rakotvorne aristolohične kisline I. Foto: Andreja Papež Kristanc.

Slika 12: V fotografijo ujeti prizor je pogost v podrasti naših nižinskih gozdov. Navadni kopitnik (*Asarum europaeum*) ima značilne ledvičaste zimzelene liste, ki ob mežkanju širijo vonj po popru. Zvonasto oblikovani rjavkasto vijolični cvetovi (desno spodaj pod povečavo) so skriti pod listi in se pogosto sami oprasijo, plodove z oljnimi priveski pa raznašajo mravlje. Uporaba listov v kulinariki (kot nadomestek popra) in zdravilstvu (za obolenja dihal in prebarvil) je odsvetovana. Foto: Andreja Papež Kristanc.





in drugih boleznih. Aristolohične kisline so najverjetneje povezane tudi z zvišano pojavnostjo raka mehurja v nekaterih odročnih predelih Srbije, Bosne, Hrvaške, Bolgarije in Romunije, kjer se nepazljivim kmetom med žitno zrnje neredko pomešajo rastlinski deli navadnega podraščca (*Aristolochia clematitis*) (Pavlović, 2013).

## Sklepi

O pomenu kronične strupenosti, vključujoč rakotvornost, rastlin in pripravkov iz njih, se nekaj več govori šele v zadnjih nekaj desetletjih. Po eni strani to lahko pripišemo temu, da so se strokovnjaki te problematike v zadnjem času lotili bolj zavzeto tudi v primeru zdravil, prehranskih dopolnil in pesticidov, po drugi strani pa je to zagotovo tudi posledica dejstva, da se je ob malodane eksponentni rasti uporabe najrazličnejših rastlinskih pripravkov v razvitem svetu izrazilo povečala pojavnost kroničnih zastrupitev. Da bo slednjih čim manj, lahko nedvomno največ prispeva dobra poučenost tako nabitralcev divje rastočih rastlin kot tudi potrošnikov in ponudnikov različnih rastlinskih izdelkov. K temu bo, vsaj upam, malo pripomogel tudi pričujoči prispevek.

### Literatura:

- Alonso-Amelot, M. E., Avendano, M., 2002: *Human carcinogenesis and bracken fern: a review of the evidence. Current Medicinal Chemistry*, 9: 675–686.
- Bodeker, C., Bodeker, G., Ong, C. K., Grundy, C. K., Burford, G., s sod., 2005: *WHO Global Atlas of Traditional, Complementary and Alternative Medicine. Ženeva: WHO.*
- Chen, T., Mei, N., Fu, P. P., 2010: *Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. Journal of Applied Toxicology*, 30: 183–196.
- Ekor, M., 2014: *The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Frontiers in Pharmacology*, 177: 1–10.
- Jeurissen, S. M., Punt, A., Delatour, T., Rietjens, I. M. C. M., 2008: *Basil extract inhibits the sulfotransferase mediated formation of DNA adducts of the procarcinogen 10-hydroxyestragole by rat and human liver S9 homogenates and in HepG2 human hepatoma cells. Food and Chemical Toxicology*, 46: 2296–2302.
- Lu, J.-J., Bao, J.-L., Chen, X.-P., Huang, M., Wang, Y.-T., 2012: *Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. Evidence-based Complement. Alternative Medicine Review*, 485042: 1–12.
- Pavlović, N. M., 2013: *Balkan endemic nephropathy e current status and future perspectives. Clinical Kidney Journal*, 6: 257–265.
- Smith, L. W., Culvenor, C. C. J., 1981: *Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. Journal of Natural Products*, 44: 129–152.
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., s sod., 2012: *Hormones and endocrine disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. Endocrine reviews*, 33: 378–455.
- Van den Berg, S. J. P. L., Restani, P., Boersma, M. G., Delmulle, L., Rietjens, I. M. C. M., 2011: *Levels of genotoxic and carcinogenic compounds in plant food supplements and associated risk assessment. Food and Nutrition Sciences*, 2: 989–1010.
- Wink, M., 2007: *Molecular modes of action of cytotoxic alkaloids - from DNA intercalation, spindle poisoning, topoisomerase inhibition to apoptosis and multiple drug resistance. V: Cordell, G., ur.: The Alkaloids*, 64. Elsevier, strani 1–48.