

Fødevarer er mere end mad

Fødevarer kan indeholde stoffer, der virker forebyggende på f.eks. kræft. Jagten på sådanne bioaktive stoffer er i fuld gang i laboratorierne. Forbruget af forsøgsdyr til disse undersøgelser er aftaget, fordi forskerne nu kan bruge cellekulturer til undersøgelserne.

Af Stig Purup og Bodil Pedersen

■ Det er gammel viden, at modermælk styrker babyens immunforsvar, og at den nyfødte kalv skal have råmælk fra koen. Og kloge koner og medicinmænd har gennem årene samlet viden om helbredende urter.

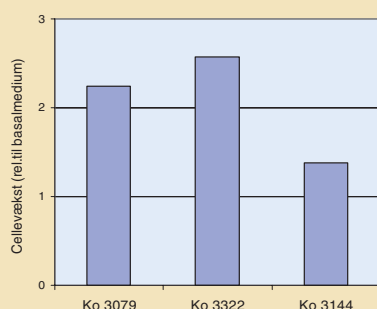
I den gængse ernæringslære fokuserer vi imidlertid først og fremmest på indholdet af proteiner, mineraler og vitaminer, når vi taler sunde fødevarer. Men mange planter og mælkeprodukter har som tilgift en gavnlig virkning på menneskers og dyrs sundhed, som ikke kan forklares ud fra indholdet af næringsstoffet. I dag betegner vi disse stoffer, som har en eller flere specielle virkninger på dyr eller mennesker, for *bioaktive* stoffer.

Jagten på de bioaktive stoffer er i fuld gang i laboratorierne, og forskerne er i stand til systematisk at teste en lang række stoffers virkning.

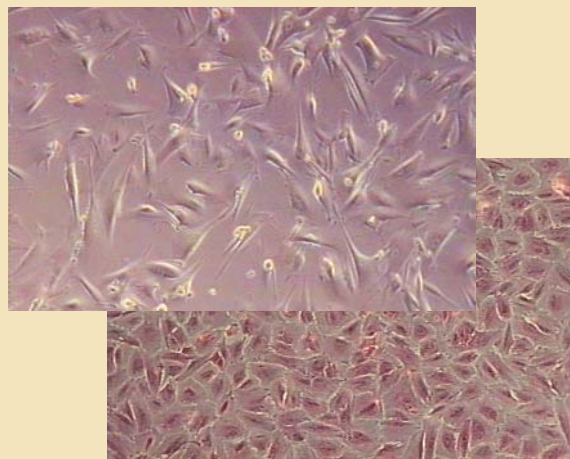
Både positiv og negativ effekt

Bioaktive stoffer kan både have positive og negative virkninger for dyrs og menneskers sundhed. Mange stoffer ser ud til at have en forebyggende effekt på adskillige sygdomme, herunder kræft og hjerte-karsygdomme.

Tarmceller:



Komælk indeholder bioaktive stoffer, der stimulerer tarmcellernes vækst. Af figuren fremgår, at mængden af bioaktive stoffer varierer fra ko til ko - og endvidere af hvor længe det er siden, koen har kælvet.



Fotos af humane tarmceller, hvortil der er tilsat bioaktive stoffer i form af komælk. Fotoet t.v. er taget efter 24 timer, hvor tarmcellerne sat sig fast på bunden af brønden. Fotoet t.h. er taget efter 72 timer og viser, at cellerne er vokset meget. Det betyder, at mælken har stimuleret de humane tarmceller til at vokse.

Et eksempel på et bioaktivt stof, der med stor sandsynlighed har positive virkninger på mennesker og dyr, er konjugeret linolsyre (CLA), som findes i mælkefedt, og planteøstrogener.

Bioaktive stoffer findes naturligt i planter og mælkeprodukter, men de kan også komme udefra. Det gælder f.eks. mælk, som indeholder spor af dioxiner, rester af sprøjtemidler i afgrøder og de giftige mykotoksiner, som dannes af svampe, når korn opbevares fugtigt.

I dag kender vi en del bioaktive stoffer, men der er stor sandsynlighed for, at der findes mange flere, og der er lang vej endnu, inden vi har klarlagt, hvordan forskellige bioaktive stoffer og koncentrationen af dem virker på mennesker og dyr.

De bioaktive stoffer har også stor kommerciel interesse. Den farmaceutiske og bioteknologiske industri har stor interesse i at screene for nye stoffer med biologisk aktivitet i f.eks. mælk, serum, vævsekstrakter, grønt-

sager og i planteekstrakter fra medicinalplanter.

Jagten på bioaktive stoffer

Ved Danmarks JordbrugsForskning er vi i gang med at teste og screene forskellige bioaktive stoffer og klarlægge deres virkning på f.eks. kræft og sårheling i mave-tarmkanalen.

Vi leder bl.a. efter bioaktive stoffer i bl.a. mælk og serum, som påvirker tarmcellernes funktion. Med andre ord stoffer, som fremmer sårhelingen og dermed kan give en sundere

mave-tarmkanal hos mennesker og husdyr. Dette er interessant, da sygdomme i mave-tarmkanalen hører til nogle af de hyppigste årsager til sygdom og død.

Mennesker, som gennem lange periode får medicin, der f.eks. indeholder acetylsalicylsyre eller smertestillende gigtmidler (NSAID), kan få beskadiget mave-tarmkanalen. For op imod halvdelen af disse patienter medfører behandlingen mave-erosioner og udvikling af mavesår. I det NSAID hører til de mest anvendte præparater i den vestlige verden, er dette et voksende problem.

I forhold til medicin, men også mere generelt i relation til fødevarer og tilsætningsstoffer i fødevarer, er det derfor oplagt at teste, hvordan forskellige bioaktive stoffer påvirker forholdene i mave-tarmkanalen.

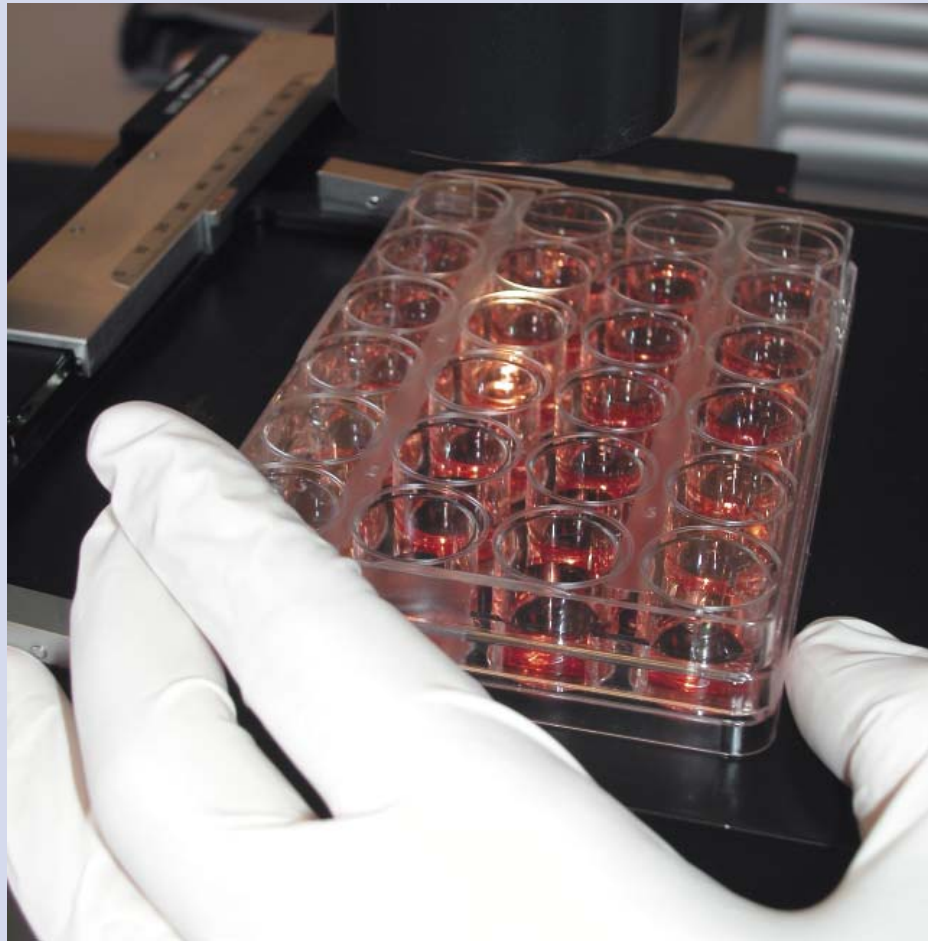
Celler som forsøgsdyr

Af gode grunde kan vi ikke i større udstrækning teste de bioaktive stoffer på mennesker, selv om det menneskelige helbred i mange tilfælde er målet. Men set i lyset af de mange kræfttilfælde, der forekommer i vores del af verden, kan vi ikke vente i ti år for at erfare, om der f.eks. findes bioaktive stoffer i gulerødder med forebyggende effekt.

Dyreforsøg er en mulighed, men ikke altid en realistisk mulighed i forhold til de mange bioaktive stoffer, vi ønsker at undersøge.

Derfor tester vi de bioaktive stoffer på cellekulturer i laboratorier. I praksis foregår det ved, at vi tilsætter bioaktive stoffer til en opløsning af levende celler, f.eks. tarmceller fra et dyr eller kræftceller fra et menneske.

Cellernes reaktion på de bioaktive stoffer giver os et vigtigt fingerpeg om, hvordan cellen vil reagere, hvis den stadig sad i tarmen på en gris eller var en kræftcelle hos et menneske. Vi studerer derfor, om de bioaktive stoffer får cellerne til at vokse eller brede sig, om de ødelægger cellerne eller ikke ser ud til at have nogen indflydelse overhovedet. Det sidste kan også være et værdifuldt resultat.



Test af bioaktive stoffer

Når man tester bioaktive stoffers påvirkning af cellekulturer foregår dette i cellekulturplader, der typisk har 24 eller 96 små brønde med plads til 0,2 ml væske i hver. Først fyldes celleopløsningen i brøndene. Efter for eksempel 24 timer har cellerne sat sig fast på i bunden af brøndene. Herefter tilsættes en opløsning af bioaktive stoffer til cellerne, og efter en periode, der kan variere fra nogle få minutter og op til flere dage, måles cellernes respons på de bioaktive stoffer.

Cellernes reaktion på det bioaktive stof

Mængden af DNA stiger, hvilket betyder at der er dannet flere celler

Cellernes DNA nedbrydes, eller cellemembranen bliver utæt

Cellerne flytter sig (migrerer) og lukker hurtigt et bart område, når vi skraber i brønden

Cellernes dannelse af messenger-RNA ændres, hvilket betyder en ændret syntese af protein

Cellerne løsner sig eller falder af underlaget dvs. vedhæftningen til underlaget er nedsat

Ingen reaktion

Mulig tolkning

Betyder, at stoffet fremmer væksten af vævet. Er der tale om kræftvæv, er det en negativ effekt

Betyder, at stoffet hæmmer væksten eller virker giftigt på vævet

Kan betyde, at stoffet fremmer sårheling

Kan betyde, at stoffet påvirker aktiviteten af generne og dermed dannelsen af proteiner

Kan betyde, at stoffet virker giftigt

Kan være et vigtigt resultat. Kan f.eks. betyde, at det bioaktive stof ikke er kræftfremkaldende

Mange fordele

Brug af cellekulturer har flere fordele. Især er vi i stand til at screene og teste mange kon-

centrationer af blandinger eller specifikke stoffer på samme tid i celler fra forskellige væv. Vi kan f.eks. have kulturer med celler

isoleret fra mave-, tarm- eller brystvæv, og teste, hvilke der er mest følsomme over for et bioaktivt stof.

Bioaktive stoffer i mælk og grønsager

Ved Danmarks JordbrugsForskning bruger vi cellekulturer til at finde ud af, hvilke bioaktive stoffer der har effekt på mennesker og dyrs sundhed.

Vi har gennemført en undersøgelse, som viste tydelige forskelle i somælks indhold af vækststimulerende stoffer. Disse forskelle har muligvis betydning for væksten af pattegrisene, og kan måske være med til at forklare forskelle i dødeligheden hos smågrise.

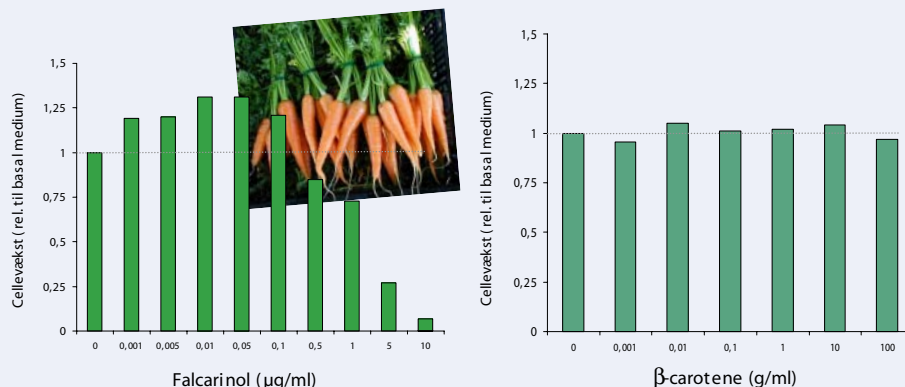
Kalve fodres også med mælk de første dage efter fødslen, men langt størstedelen af komælken anvendes til mælk og mælkeprodukter, som vi mennesker konsumerer. Vi undersøger derfor, hvordan de bioaktive stoffer dannes og udskilles i koens yver.

Det er efterhånden velkendt, at et højt dagligt indtag af frugt og grøntsager beskytter mod kræft og hjerte-kar sygdomme. For at forklare denne gavnlige effekt af frugt og grøntsager er der primært blevet

fokuseret på vitaminer, antioxidanter og planteøstrogener, men den beskyttende effekt er endnu ikke klarlagt.

Et stort indtag af f.eks. gulerødder synes at medføre en mindsket risiko for kræft. Denne sammenhæng er søgt forklaret ved gulerødders indhold af stoffet beta-karoten, men andre stoffer i gulerødder kan være mere interessante i forklaringer af gulerødders positive egenskaber.

Stoffet falcarinol har vist sig at have en vækststimulerende effekt i lave doser og en væksthæmmende effekt i høje doser, hvorimod der ikke kunne påvises nogen effekt af beta-karoten. Resultaterne er meget interessante, da netop falcarinol har vist sig at være giftigt for en række forskellige kræftceller i kulturer. Måske kan falcarinol derfor være med til at forklare den gavnlige effekt af gulerødder på vores helbred.



Effekt af falcarinol og β -karoten på vækst af epithelceller i bioassay. Figuren viser at falcarinol har et bifasisk respons mens β -karoten ikke har nogen effekt i de tilsatte koncentrationer. Cellevæksten er vist relativt til vækst af celler uden tilsætning af stoffer (stiplet linie).



Om forfatterne
Stig Purup er seniorforsker ved Afd. for Husdyrsundhed, Velfærd og Ernæring, Danmarks JordbrugsForskning.
Tlf. 8999 1556
e-mail: Stig.Purup@agrsci.dk



Bodil Pedersen er kommunikationsmedarbejder ved Danmarks JordbrugsForskning.

Endvidere har anvendelsen af cellekulturer den umiddelbare fordel, at den ikke afhænger af forsøgsdyr, og dermed giver metoden mulighed for at begrænse brugen af forsøgsdyr.

Resultaterne fra forsøgene med bioaktive stoffer tilsat celler i kulturer kan dog ikke stå alene, men giver et fingerpeg om, hvilke stoffer der er værd at kigge nærmere på. Efter undersøgelserne i cellekulturer skal komponenterne prøves på dyr, der er en meget mere kompleks størrelse end enkelte celler.

Vi har således stadig brug for forsøgsdyrene, men vi behøver kun bruge dyrene, når vi har et godt indicier på, at vi har et interessant stof.

Friske celler fra dyr

Cellerne, som vi bruger til at teste de bioaktive stoffer på, får vi flere steder fra. Vi køber cellelinier i de såkaldte cellebanker. Cellerne stammer da fra enkelte dyr eller mennesker. Cellerne er som oftest opformeret og dyrket i kulturer i længere tid og kan i nogle tilfælde ændre sig, så de f.eks. bliver mindre følsomme for tilførte stoffer.

Alternativet til cellelinier er primære cellekulturer, dvs. kulturer af celler, som dyrkes umiddelbart efter isolering fra dyr eller mennesker. Sådanne primære celler er tættere på den naturlige situation, og cellerne må derfor anses for at reagere

mere naturligt på forskellig behandling, da de ikke er påvirket af længere tids dyrkning i laboratoriet.

Ved Danmarks JordbrugsForskning har vi isoleret celler fra forskellige væv fra både kalve og køer, men også fra grise, der fysiologisk set er meget lig mennesker. For tiden arbejder vi på at isolere tarmceller fra smågrise, som vi håber at kunne anvende som en model for den menneskelige tarmkanal.

Vi har også mulighed for at isolere tarmceller fra dyr, som er fodret på forskellig vis og undersøge, om tarmcellerne har udviklet sig forskelligt og har forskellig følsomhed over for bioaktive stoffer. ■