



address
PO Box 7279
NL-3280 AB Numansdorp
phone
+31(0)388 577 177
online
www.naturafoundation.com
info@naturafoundation.com
masteringhealth

Broccoli (*Brassica italica*) Orthomoleculaire therapie

BESCHRIJVING

Omdat de oudste broccolivarianten al gekweekt werden in de Romeinse tijd, wordt broccoli ook wel de Italiaanse Brassica (*Brassica oleracea italica*) genoemd. Deze koolvariëteit is vanuit Italië aan een zeer succesvolle opmars over de wereld begonnen. Naast het feit dat het een zeer smakelijke groente is, staat broccoli ook in de wetenschappelijke belangstelling omdat het van alle koolsoorten de hoogste concentraties bevat van zwavelhoudende bestanddelen met een krachtige therapeutische werking: de glucosinolaten en met name de daarvan afgeleide verbindingen (o.a. isothiocyanaaten, sulforafaan, indolen).

Broccoli (*Brassica oleracea italica*) is een lid van de familie van koolsoorten (*Brassica oleracea*), die al zeker 6000 jaar worden gekweekt, en waarschijnlijk de oudste gekweekte groenten zijn. Verwijzingen naar kool zien we overal in de literatuur van de oudheid en de Middeleeuwen. De eerste varianten van broccoli stamt waarschijnlijk uit de Romeinse tijd, die op zoek waren naar een kool met een opvallende bloeiwijze. Broccoli zoals we die nu kennen stamt oorspronkelijk uit Italië en is in de 19e en 20e eeuw vanuit Italië over de rest van de wereld verspreid. De naam is afkomstig van het Italiaanse “brocco”, dat “scheut” betekent (afkomstig van het Latijnse “brachium”, wat tak betekent) en duidt op de typische bouw van de bloemhoofdjes, die met kleinere takken aan een compacte stam vastzitten.

Onder de familie “Brassica” vallen alle koolsoorten (meestal *Brassica oleracea* variëteiten), maar ook bijvoorbeeld mosterd, raapzaad, paksoi en knolraap (zie figuur). Broccoli blijkt binnen deze groepen de meeste wetenschappelijke aandacht te trekken.

BIOCHEMIE

De gezondheidseffecten van broccoli worden meestal toegeschreven aan de hoge concentraties glucosinolaten en met name de daarvan afgeleide verbindingen. Glucosinolaten is een familie van organische zwavelverbindingen in broccoli, waarvan de belangrijkste vertegenwoordigers de indolen en de isothiocyanaaten zijn. Andere Brassica-soorten bevatten ook glucosinolaten, maar broccoli heeft de hoogste concentraties (waardoor het een goede bron van sulforafaan is). De belangrijkste groepen verbindingen die door hydrolyse van glucosinolaten ontstaan, zijn:

- **Isothiocyanaaten:** Isothiocyanaaten zijn zwavelhoudende bestanddelen in vooral kruisbloemigen. Met name sulforafaan, een type isothiocyanaat in broccoli, staat de laatste jaren behoorlijk in de wetenschappelijke belangstelling. In de plant komt sulforafaan alleen gebonden voor, als onderdeel van sulforafaanglucosinolaat (glucorafanine). Maar ook brassica-inhoudsstoffen als fenylmethylisothiocyanaat en allylisothiocyanaat staan in de wetenschappelijke spotlights. De zaden en kiemen (sprouts) zijn het rijkst aan deze stoffen. Gemiddeld bevatten kiemen twintig tot vijftig maal [1] hogere concentraties glucorafanine dan in de volwassen broccoliplant aanwezig is, in broccolizaden zijn de concentraties nog hoger. Ook afhankelijk van kweekmethode, oogstmoment, bodemgesteldheid, gebruik van herbiciden of pesticiden kunnen enorme verschillen optreden. In een gestandaardiseerd preparaat zijn deze concentraties binnen een bepaalde marge gegarandeerd.
- **Indolen:** Ook indolen uit brassica-soorten staan erg in de belangstelling. Net als isothiocyanaaten behoren deze tot de groep van de indirecte antioxidanten, stimuleren ze de productie van ontgiftende leverenzymen en zijn zo betrokken bij de eliminatie van schadelijke vrije radicalen. Door hydrolyse van glucobrassicine ontstaan stoffen als indol-3-carbinol (I3C), diindolylmethaan (DIM, een dimeer van I3C) en ascorbigen (I3C gekoppeld aan ascorbinezuur).

Daarnaast is broccoli ook nog rijk aan andere bioactieve stoffen met therapeutische eigenschappen. Van alle groenten bevatten de kruisbloemigen waarschijnlijk de grootste variëteit aan fytochemische stoffen met therapeutische potentie. Hieronder een opsomming van de belangrijkste:

- cabagine (S-methylmethionine, soms ook vitamine U genoemd), een aan SAME verwante stof met een ontstekingsremmende werking en een beschermend effect op de slijmvliezen van maag- en darmen.
- luteïne andere carotenoïden
- D-glucaraat is belangrijk voor de glucuronidering, een belangrijk onderdeel van de fase-2 detoxificatie.
- flavonoïden, met name quercetine en apigenine.
- selenium. Broccoli bevat selenium in de vorm van gemethyleerde seleniumverbindingen (bijvoorbeeld Se-methylselenocysteïne), welke eenvoudig kunnen worden omgezet in methylselenol [4].
- ijzer met een vrij grote biologische beschikbaarheid
- zink
- ontzurende mineralen zoals kalium en magnesium
- vitamine B6 en foliumzuur
- vitamine C, E en K
- protocatechuzuur
- chlorogeenzuur
- carotenoïden
- vezels

Glucorafanine --> sulforafaan

Glucoraphanine kan langs twee wegen in sulforafaan worden omzetz:

1. Via het enzym myrosinase (zie figuur). dat vrijkomt bij kneuzen en kauwen. Myrosinase heeft een vochtige omgeving nodig om te functioneren.
2. Via omzetting in de darmflora. Bij een pH hoger dan 5 wordt meer dan 80% van het glucorafanine omzetz in sulforafaan. Om deze reden werkt de zure vorm van vitamine C (ascorbinezuur) de sulforafaanvorming tegen. Vitamine C in de vorm van mineraalascorbaten kent dit bezwaar niet.

NIET RAUW MAAR (LICHT) STOMEN OF ROERBAKKEN

Het gehalte glucorafanine (sulforafaanglucosinolaten) in klaargemaakte broccoli kan sterk variëren, afhankelijk van cultivar, omgevingsinvloeden en bereidingswijze, een typisch gemiddelde is 30 mg glucorafanine per 300 mg bereide broccoli.

De hoge temperaturen tijdens het kookproces inactiveren het myrosinase-enzym, waardoor er geen sulforafaanvorming plaatsvindt.

Bovendien lost de meeste glucorafanine (net als andere glucosinolaten) op in het kookvocht, dat zodoende een zeer gezonde basis is voor bijvoorbeeld soep. Bij stomen gaat het verhitten veel trager en wordt in de broccoli veel meer sulforafaan gevormd (zie figuur).

Bovendien wordt bij het stomen veel minder water gebruikt, waardoor de meeste glucorafanine in de broccoli aanwezig blijft.

Waarschijnlijk heeft roerbakken een soortgelijk effect.

Diepvriesgroenten worden geblancheerd om de enzymen (die bederf zouden kunnen veroorzaken) te inactiveren, waarvoor ook myrosinase wordt geïnactiveerd.

Echter, de vorming van sulforafaan en andere isothiocyannaten hoeft niet noodzakelijkerwijs in de groente zelf plaats te vinden. Ook de darmflora bevat enzymen met dit vermogen. Na consumptie van glucorafanine uit broccoli, zal de darmflora glucorafanine omzetzten in sulforafaan [6].

WERKING

Sulforafaan is één van de krachtigste bekende detoxificerende stoffen en beschermt cellen tegen diverse ziekten, met name waar DNA irreversibel kan worden beschadigd. Om deze reden zijn staat sulforafaan, en de groep isothiocyannaten waartoe sulforafaan behoort, onder grote farmaceutische belangstelling en zijn al diverse synthetische analogen ontwikkeld (o.a. oxomate en isoselenocynaat [7]) en er zitten nog diverse andere in de pijplijn.

Sulforafaan verhoogt de activiteit van fase-II eiwitten en enzymen, één van de belangrijkste natuurlijke afweermechanismen

- **Inductie van fase-2 detoxificatie:** Een belangrijk kenmerk van de Brassica-familie is het vermogen om genen “aan te zetten” die cellulaire enzymen aanmaken nodig zijn voor een optimale celfunctie. De belangrijkste daarvan zijn de genen voor de drie belangrijkste fase-2 detoxificatie-enzymen: quinonreductase (QR), glutathion-S-transferase (GST) en uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT). Deze enzymen zetten toxines om in wateroplosbare stoffen die gemakkelijk uitgescheiden kunnen worden. Zelfs in concentraties die in de voeding voorkomen, is sulforafaan een krachtige modulator van deze xenobiotica-metaboliserende enzymssystemen. Mogelijk compenseert sulforafaan voor een onvermogen van het lichaam om zelf de juiste fase-2 enzymen te induceren. Het grootste effect van broccoli treedt immers op bij mensen met een mutatie (inactivatie) van tenminste één van de volgende glutathion-S-transferase typen: M1-type (GSTM1) of T1 type (GSTT1). Bij deze personen blijven de isothiocyannaten in de circulatie, waardoor andere glutathion-S-transferases actief worden [10].
- **Indirecte antioxidant:** Inductie van fase-2 proteïnen bevordert ook het wegvangen van oxidanten of belemmert de vorming ervan. Het resultaat is een enorm “multiplier-effect”: één fase-2 proteïne inducer heeft hetzelfde effect als verschillende typische antioxidantmoleculen, zoals vitamine C en vitamine E. Vrije radicalen welke overigens voor het overgrote deel worden geactiveerd in het fase-1 enzymstelsel, waar Brassica-inhoudsstoffen weer een remmend effect op heeft. Broccoli is overigens ook zelf rijk aan antioxidanten, zoals carotenoiden, flavonoiden, vitamine C, isothiocyannaten. Ook bevordert het door de aanwezigheid van cysteïne en methionine de aanmaak van glutathion, een belangrijk endogeen antioxidant [11].
- **Anti-inflammatoir** (cardiovasculair, gewrichten). Er is veel bewijs dat sulforafaan inflammatoire processen tegengaat. Sulforafaan heeft waarschijnlijk effect op NF-kappa B als centrale aansturer van ontstekingsprocessen [12-13]. Daarnaast wordt bij iedere ontstekingsreactie een overmaat aan vrije radicalen geproduceerd en deze blijft bestaan tijdens het ontstekingsproces. De inname van fase-2 proteïnen inducers gaat dit proces mogelijk tegen. In een dierstudie ging sulforafaan leeftijdsgerelateerde degeneratieve en inflammatoire veranderingen in het centrale zenuwstelsel tegen [14].
- **Antibacterieel en antischimmel:** Afbraakproducten van sulforafaan en andere glucosinolaten hebben een krachtig remmend effect op de maagzuurbacterie *Helicobacter pylori* [15]. De Brassica-inhoudsstof S-methylmethionine (cabagine) werd al in 1952 met bescherming tegen maagzweren in verband gebracht door Cheney, die het vitamine U noemde [16]. Tegenwoordig blijkt een heel scala aan zwavelhoudende bestanddelen voor dit effect verantwoordelijk, en blijkt de antibacteriële en antifungale werking veel breder dan alleen *H. pylori* [17].
- **Immuunmodulatie:** Sulforafaan heeft een effect op het immuun-systeem, onder meer via stimulatie van de cellulaire immuunrespons, evenals van interleukine-2 (IL-2) en interferon-gamma. Tegelijkertijd remt het de proinflammatoire cytokines IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa, and GM-CSF [18-19].
- **Invloed op oestrogenmetabolisme:** Aanvulling met Brassica-indolen, zoals I3C en DIM, kan het oestrogenmetabolisme in gunstige zin beïnvloeden [20]. Dit uit zich onder meer in verbeteringen bij hormoongerelateerde aandoeningen, zoals menopausale problemen. [2-3].

INDICATIES

- **Remming van *Helicobacter pylori*:** Remming van de maagzuurbacterie *Helicobacter pylori* door broccoli-inhoudsstoffen is al diverse malen in vitro aangetoond [15], maar nu ook in humane studies [25-26].
- **Immuunversterking:** Bij muizen kan sulforafaan de leeftijdsgerelateerde achteruitgang van het immuunsysteem op verschillende fronten terugdraaien en terugbrengen naar het niveau dat gevonden wordt bij veel jongere muizen [18-19] [27].
- **Bescherming tegen de zon:** Een crème gemaakt van jonge broccoli-scheuten blijkt de huid te beschermen tegen de schadelijke werking van UV-straling. Sulforafaan zet de huidcellen aan om enzymen te produceren die de huid van binnenuit beschermen. De

symptomen van verbranding blijken bijna 40% lager bij de mensen die ingesmeerd zijn met broccolihoudende crème. De bescherming hield bovendien meerdere dagen aan [28].

- **Cardiovasculaire gezondheid:** Mensen die 100 gram broccoli per dag aten gedurende een week, verminderde het totaalcholesterolgehalte en steeg het HDL-cholesterol. Ook de hoeveelheid oxidatieve stress verminderde [29]. In een dierstudie konden broccolispruiten de weefselconcentraties van glutathion verhogen bij dieren met hypertensie. De suppletie verlaagde ook de bloeddruk en inflammatoire biomarkers bij de dieren. Volgens de auteurs van de studie kunnen fase-2 proteïne inducers het risico op cardiovasculaire aandoeningen, zoals hypertensie en atherosclerose verminderen [30].
- **Preventie van cataract.** Mannen die meer dan twee maal per week broccoli eten, verlagen hun kans op cataract met 23% ten opzichte van hen die dat niet doen [31]. Voorbehandeling met sulforafaan is in staat de cellen van de retina te beschermen tegen chemische en foto-oxidatieve schade [32].
- **Degeneratieve aandoeningen van het centrale zenuwstelsel:** Ontsteking is een belangrijke factor bij cognitieve achteruitgang en daaraan gerelateerde ziekten. Inductie van fase-2 enzymen door broccoli-inhoudsstoffen gaat ontstekingsgerelateerde veroudering van het centrale zenuwstelsel tegen [14].

INTERACTIES

Isothiocyanaten hebben ook de naam goitrogene verbindingen te zijn. Goitrogenen zijn verbindingen die de opname van jodium door de schildklier kunnen remmen en/of de aanmaak van schildklierhormoon remmen en zo een vergroting van de schildklier (struma) kunnen veroorzaken [33].

De enzymen die nodig zijn voor productie ervan wordt geïnactiveerd door koken, zelfs al bij licht stomen. Of dit wenselijk is, is maar zeer de vraag, aangezien juist aan sulforafaan en andere isothiocyanaten de meeste gezondheidsvoordelen worden toegeschreven. Er wordt zelfs gesuggereerd dat de goitrogene werking een belangrijk werkingsmechanisme is van de isothiocyanaten. Er is echter geen enkele reden om aan te nemen dat bij mensen die geen schildklier-aandoening hebben consumptie van (isothiocyanaten) uit brassica een negatief effect op de schildklier zou optreden, zeker niet wanneer de jodiuminname voldoende is [34-35]. Niettemin kan het raadzaam zijn om bij schildklierpatiënten terughoudend te zijn met het inzetten van Brassica. Verder ligt het in de lijn der verwachtingen dat, vanwege de invloed van Broccoli-inhoudsstoffen op het cytochroom P-450 systeem (waarlangs diverse medicijnen worden gemetaboliseerd), er interacties kunnen optreden met deze medicijnen.

REFERENTIES

1. Nestle M. Broccoli sprouts as inducers of carcinogen-detoxifying enzyme systems: clinical, dietary, and policy implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(21):11149-51. GRATIS: <http://www.pnas.org/content/94/21/11149.long>
2. Minich DM, Bland JS. A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals. *Nutr Rev*. 2007;65(6 Pt 1):259-67.
3. Weng JR, Tsai CH, Kulp SK, et al. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Lett*. 2008;262(2):153-63.
4. Keck AS, Finley JW. Cruciferous vegetables: cancer protective mechanisms of glucosinolate hydrolysis products and selenium. *Integr Cancer Ther*. 2004;3(1):5-12.
5. Matusheski NV, Jeffery EH. Comparison of the bioactivity of two glucoraphanin hydrolysis products found in broccoli, sulforaphane and sulforaphane nitrile. *J Agric Food Chem*. 2001;49(12):5743-9.
6. Rouzaud G, Young SA, Duncan AJ. Hydrolysis of glucosinolates to isothiocyanates after ingestion of raw or microwaved cabbage by human volunteers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(1):125-31. GRATIS: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/13/1/125>
7. Sharma A, Sharma AK, Madhunapantula SV, et al. Targeting Akt3 signaling in malignant melanoma using isoselenocyanates. *Clin Cancer Res*. 2009;15(5):1674-85.
8. Noyan-Ashraf MH, Sadeghinejad Z, Davies GF, et al. Phase 2 protein inducers in the diet promote healthier aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(11):1168-76.
9. Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(19):10367-72. GRATIS: <http://www.pnas.org/content/94/19/10367.long>
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. GRATIS: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/10/9/949>
11. Dinkova-Kostova AT, Talalay P. Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52 Suppl 1:S128-38.
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. GRATIS: <http://www.jbc.org/cgi/content/full/276/34/32008>
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. Noyan-Ashraf MH, Sadeghinejad Z, Juurlink BH. Dietary approach to decrease aging-related CNS inflammation. *Nutr Neurosci*. 2005;8(2):101-10.
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. Cheney G. Vitamin U therapy of peptic ulcer. *Calif Med*. 1952;77(4):248-52. GRATIS: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=13009468>
17. Johansson NL, Pavia CS, Chiao JW. Growth inhibition of a spectrum of bacterial and fungal pathogens by sulforaphane, an isothiocyanate product found in broccoli and other cruciferous vegetables. *Planta Med*. 2008;74(7):747-50.
18. Thejass P, Kuttan G. Immunomodulatory activity of Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate from broccoli (*Brassica oleracea*). *Phytomedicine*. 2007;14(7-8):538-45.
19. Thejass P, Kuttan G. Modulation of cell-mediated immune response in B16F-10 melanoma-induced metastatic tumor-bearing C57BL/6 mice by sulforaphane. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007;29(2):173-86.
20. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(10):718-23. GRATIS: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/89/10/718>

21. Fimognari C, Hrelia P. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Mutat Res.* 2007;635(2-3):90-104.
22. Nakamura Y, Miyoshi N. Cell death induction by isothiocyanates and their underlying molecular mechanisms. *Biofactors.* 2006;26(2):123-34.
23. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett.* 2008;269(2):291-304.
24. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(9):1105-27.
25. 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.
26. 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.
27. Manesh C, Kuttan G. Effect of naturally occurring isothiocyanates on the immune system. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2003;25(3):451-9.
28. Talalay P, Fahey JW, Healy ZR, et al. Sulforaphane mobilizes cellular defenses that protect skin against damage by UV radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(44):17500-5. GRATIS: <http://www.pnas.org/content/104/44/17500.full>
29. Murashima M, Watanabe S, Zhuo XG, et al. Phase I study of multiple biomarkers for metabolism and oxidative stress after one-week intake of broccoli sprouts. *Biofactors.* 2004;22(1-4):271-5.
30. Wu L, Noyan Ashraf MH, Facci M, et al. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(18):7094-9. GRATIS: <http://www.pnas.org/content/101/18/7094.long>
31. Brown L, Rimm EB, Seddon JM, et al. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(4):517-24. GRATIS: <http://www.ajcn.org/cgi/content/full/70/4/517>
32. Gao X, Talalay P. Induction of phase 2 genes by sulforaphane protects retinal pigment epithelial cells against photooxidative damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10446-51. GRATIS: <http://www.pnas.org/content/101/28/10446.full>
33. Stoewsand GS. Bioactive organosulfur phytochemicals in Brassica oleracea vegetables--a review. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(6):537-43.
34. Gaitan E. Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr.* 1990;10:21-39.
35. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry.* 2001;56(1):5-51.