

Krebserkrankungen und präventives Potenzial der Ernährung

Teil 2: Sekundäre Pflanzenstoffe und Mammakarzinom

Gabriele I. Stangl, Freising

Bestimmte Inhaltsstoffe vieler Gemüsesorten, Früchte und Getreidearten zeigen beim Tier und *in vitro* eine vorbeugende Wirkung gegen verschiedene Krebsarten. Die Forschung ist derzeit bemüht, die für den Antitumoreffekt verantwortlichen Bestandteile zu identifizieren und zu verifizieren. Solche Daten sollen helfen, geeignete Ernährungsstrategien für den Menschen zu entwerfen. Teil 2 soll deutlich machen, dass Ernährungsfaktoren krebsvorbeugend wirken können, indem sie die Kommunikation zwischen Zellen verbessern, den Immunstatus stärken, kancerogene Stoffe entgiften und antioxidative Eigenschaften entfalten. Auch zwischen Ernährung und Metastasierung scheinen, jüngsten Erkenntnissen zufolge, Zusammenhänge zu existieren.

Einführung

Sekundäre Pflanzenstoffe können strukturell und funktionell unterschieden werden. Tabelle 1 zeigt wichtige Pflanzenstoffgruppen, die in der Tumorprävention und speziell bei der Vorbeugung von Mammakarzinomen Bedeutung besitzen. Jede Stoffgruppe umfasst zahlreiche Vertreter. Das Vorkommen ist vielfältig. Durch Abwechslung in der Auswahl pflanzlicher Lebensmittel kann ein vielfältiges Zusammenspiel von antikanzerogenen Substanzen erreicht werden. Nachfolgend geht es um neuere Ergebnisse zum Einfluss von Nahrungsbestandteilen, besonders aus pflanzlicher Kost, auf wichtige Tumor- bzw. Antitumorprozesse wie die interzelluläre Kommunikation, das Gefäßwachstum und die Zelladhäsion sowie den Immunstatus und die DNA-Integrität.

Einflüsse der Ernährung auf die interzelluläre Kommunikation über *gap junctions*

Die Kommunikation von Zellen innerhalb eines Zellverbandes ist für Synchronisierungsvorgänge ebenso wichtig wie für die gegenseitige Kontrolle.

Diese interzelluläre Kommunikation findet über *gap junctions* statt. Das sind scharf begrenzte Bereiche der Zellkommunikation, in denen der Abstand zwischen gegenüberliegenden Zellmembranen verringert ist. In ihnen stellen Membranproteine durch den Interzellularraum hindurch kanalartige Verbindungen von einer Zelle zur anderen her, die als Connexone bezeichnet werden. Ein Connexon ist eine transmembranöse, zylindrische Pore, die aus 6 Proteinuntereinheiten, so genannten Connexi-

nen, in hexagonaler Anordnung besteht. In den Extrazellularraum ragende Segmente verbinden sich mit dem Connexon einer benachbarten Zelle. Es entsteht ein durchlässiger hydrophiler Kanal, durch den direkte Verbindungen zwischen dem Zytoplasma der beiden gegenüberliegenden Zellen hergestellt werden (Abb. 1).

Gap junctions sind ubiquitär. Sie fehlen nur in einigen Geweben wie der reifen Skelettmuskulatur und in isolierten Zellen wie Blutzellen. *Gap junctions* dienen der metabolischen und ionalen Kopplung benachbarter Zellen. Durch die feinen Kanäle eines Connexons können kleine wasserlösliche Moleküle – bis zu einer molaren Masse von 1 kDalton (wie cAMP, IP₃, ATP, Glucose, Aminosäuren und Ionen) – die Zellen wechseln. *Gap junctions* ermöglichen beispielsweise eine synchrone Kontraktion mehrerer Zellen oder die Koordination von Antworten auf hormonale Reize. Ferner spielen sie bei der Proliferation und beim Zellwachstum im sich entwickelnden wie im reifen Organismus eine große Rolle. Die Permeabilität der *gap junctions* unterliegt einer physiologischen Regulation, z. B. durch Ca²⁺/Calmodulin, cAMP, Inositolphos-

Tab. 1: Funktionelle und strukturelle Klassen antikanzerogener sekundärer Pflanzenstoffe

Stoffgruppe	Vertreter	Vorkommen
Carotinoide		
Carotine	β-Carotin, Lycopin	gelb-rotes und grünblättriges Obst und Gemüse, Milchprodukte, Eidotter, Mais
Xanthophylle	Lutein, Cryptoxanthin, Canthaxanthin	
Phytoöstrogene		
Isoflavonoide	Genistein, Daidzein, Equol	Sojabohnen, Sojaprodukte, Vollgetreide, Leinsamen, Beeren, Obst, Gemüse
Lignane	Enterodiol, Enterolacton, Matairesinol	
Monozyklische Terpene	D-Limonen, Perillaalkohol	Zitrusfrüchte, Zitrusöl, Kräuter, Gewürze
Glucosinolate		
Isothiozyanate	Sulforaphan	Senf, Meerrettich, Kohlrabi, Kresse, Blumenkohl, Broccoli, Weißkohl, Rosenkohl, Rotkohl
Indole	Indol-3-Carbinol	
Polyphenole		
Flavonoide	Quercetin, Catechine	Obst, Gemüse, Vollgetreide, grüner Tee
Phenolsäuren	Kaffeesäure, Ferulasäure	

phate und andere Mediatoren. *Gap junctions* können ebenso schnell gebildet wie abgebaut werden. Die Kopplung von Zellen bringt den Vorteil mit sich, dass der Zellverband „Probleme“ der Einzelzelle mit abfangen und ausgleichen kann. Ist die Belastung durch eine vorgeschädigte Einzelzelle jedoch zu groß, dann wird diese abgekoppelt.

Connexin43 (Cx43) bildet das Hauptprotein der *gap junctions* im

tischer Transformationen von Zellen verbunden. α -Carotin, β -Carotin und Lycopin konnten bei Ratten in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht über 5 Tage die interzelluläre Kommunikation von Leberzellen über *gap junctions* deutlich verstärken. Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht über den gleichen Zeitraum hemmten hingegen die interzelluläre Kommunikation, während 0,5 mg/kg wirkungslos waren [18]. Carotinoidwirkungen auf *gap*

Auftreten von Bronchialkarzinomen verbunden. Eine Nachuntersuchung an Zellkulturen ergab, dass β -Carotin zwar die Kommunikation über *gap junctions* sowie die Cx43-Expression in Fibroblasten beeinflusste, nicht aber die in Lungenepithelzellen. Somit scheint neben der Dosisabhängigkeit noch eine zellspezifische Wirkung zu existieren [1]. Nicht nur β -Carotin, sondern auch Cryptoxanthin, Lycopin und 4-Hydroxy- β -Carotin fördern die Kommunikation zwischen Zellen [31, 32]. Die stimulierte Bildung von Cx43 ist somit weitgehend unabhängig von der Provitamin-A-Aktivität eines Carotinoids [40]. Ungeachtet dessen könnte die Bildung von Retinsäure aus provitaminwirksamen Carotinoiden, wie α -, β - und γ -Carotin, Cryptoxanthin, Lycopin und Zeaxanthin, zusätzliche Effekte auf das Wachstum von Brustkrebszellen ausüben.

Retinsäure entfaltet eine Reihe unabhängiger biochemischer Effekte auf das Wachstum und die Differenzierung von Zellen, wie sich vorzugsweise an Zellkulturen nachweisen lässt. Die lipophile Retinsäure kann die Zellmembran passieren und an spezifische Kernrezeptoren binden, die als Transkriptionsfaktoren fungieren. Retinsäure hemmt beispielsweise die Expression von Zyklin D [44], vermindert die Konzentration an zirkulierendem IGF-I [35], induziert die Differenzierung von Zellen, erhöht die Expression des Cx43-Gens [25, 34] und stimuliert die Apoptose [34]. Retinsäure hemmt darüber hinaus die prolaktinrezeptorabhängige Signaltransduktion, die für einen bedeutenden Wachstumsfaktor in Brustkrebszellen kodiert [36]. Einige Befunde deuten ferner darauf hin, dass Retinsäure die Expression des Gens für die selenabhängige Glutathion-Peroxidase stark reguliert; denn in diesem Gen sind drei vermeintliche Retinsäure-response-Elemente gefunden worden [4]. Die selenabhängige Glutathion-Peroxidase wird nicht nur im Intestinaltrakt, sondern auch im Brustgewebe stark exprimiert. Sie wird als wesentlicher Bestandteil des biologischen Oxidationsschutzes betrachtet. Da jedoch östrogenrezeptornegative Brustkrebszellen praktisch keine Retinsäurerezeptoren transkribieren, kann Retinsäure nur das Wachstum östrogenrezeptorpositiver Brustkrebszellen hemmen [39]. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass mit zunehmender Vitamin-A-Versorgung die Aktivität des für die Spaltung provitaminöser Carotinoide in Vitamin-A-

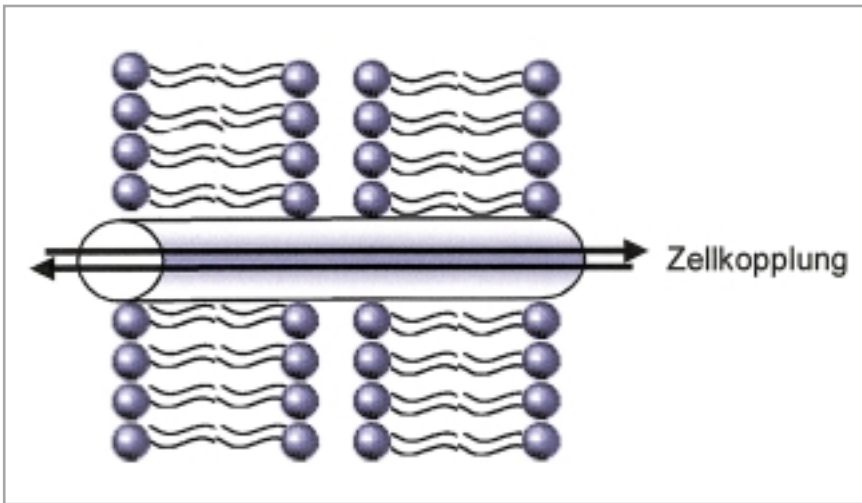


Abb. 1: *Gap junctions*, wässrige Poren, die der interzellulären Kommunikation dienen

Brustgewebe. Humanes Brustkrebsgewebe ist im Vergleich zu gesunden Zellen der Brustdrüse in den meisten Fällen durch einen Mangel an Cx43-*gap junctions* gekennzeichnet; dieser lässt sich wegen reduzierter Mengen an Cx43-mRNA auf eine verminderte Transkription schließen [19]. Connexinmangel verhindert die gegenseitige Wachstumskontrolle von Zellen innerhalb eines Gewebeverbandes. Cx43 herrscht auch in *gap junctions* von Endothelzellen vor. Endothelzellkulturen, die mit humanen Brustkrebszellen in Kontakt gebracht werden, vermindern sofort ihre interzelluläre Kommunikation, und zwar als Folge einer vermehrten Phosphorylierung und damit einer Inaktivierung von Cx43. Tumorzellen hemmen auf diesem Wege die Zellkommunikation und -kontrolle. Dies erleichtert den Tumorzellen die Extravasation aus dem Blutkreislauf, also die Metastasierung [2].

Carotinoide scheinen an der Synthese von *gap junctions* beteiligt zu sein oder regulierend in sie einzugreifen. In vielen Untersuchungen war eine vermehrte Expression von Connexinen mit einem Rückgang neoplas-

junctions sind somit stark dosisabhängig. Würde man die Daten auf den Menschen übertragen, bedeutete dies, dass die Carotinoidmenge bei 70 kg schweren Personen mindestens 35 mg/Tag betragen müsste, um derartige Wirkungen auf *gap junctions* auszuüben. Tatsächlich werden in Deutschland jedoch nur etwa 6 mg/Tag aufgenommen. Eine solche Übertragung der Dosis auf den Menschen ist allerdings nicht ohne weiteres zulässig, zumal nicht vergessen werden darf, dass Carotinoide fettlöslich sind und sich im Laufe der Zeit in den Fettgeweben anreichern können. Die Konzentration vieler Serumcarotinoide korreliert signifikant mit der im Brustgewebe [38]. Die eigentlich relevanten Größen wären aber sicherlich Gewebekonzentrationen.

Die Ergebnisse einer Studie zum Einfluss von β -Carotin-Supplementen (20 mg β -Carotin täglich) auf die Inzidenz von Bronchialkarzinomen bei Rauchern [12] weisen möglicherweise bereits auf einen kommunikations-suppressiven Effekt hoher Carotinaufnahmen bei vorgeschädigten Epithelien hin. In dieser Studie waren β -Carotin-Zulagen mit einem vermehrten

Abkömmlinge verantwortlichen Enzyms abnimmt. Eine retinsäureinduzierte Hemmung des Brustkrebswachstums durch hoch dosierte Retinsäurederivate bleibt jedoch auf jeden Fall der medizinischen Therapie vorbehalten. Synthetische Retinsäurederivate gegen Brustkrebs befinden sich bereits in der Testphase III klinischer Studien [28]. Auch Cholecalciferol verstärkt die Kommunikation über gap junctions [32]. Dementsprechend zeigen Kombinationen von Vitamin D₃ und Retinsäure synergistische Effekte [17].

Einflüsse der Ernährung auf die Angiogenese und die Zelladhäsion

Die Gefäßneubildung (Angiogenese) ist im Rahmen der Wundheilung ein normaler Prozess. Gefördert wird die Gefäßneubildung vom aktivierten Faktor X (Faktor bei der Gerinnungskaskade) sowie von dem aus Thrombozyten und aktivierten Makrophagen freigesetzten „fibroblast growth factor“. Gemeinsam setzen sie mit anderen angiogenen Polypeptiden, wie dem „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), die Proliferation und die röhrenförmige Anordnung von Endothelzellen in Gang [6, 23]. Neue Kapillaren entstehen ebenso in malignen Tumoren. Veranlassen können dies die Krebszellen selbst. Wenn sich maligne Zellen anhäufen, wächst deren Distanz zu einem Versorgungsgefäß. Damit werden für sie Nährstoffe, Wachstumsfaktoren und Sauerstoff schlechter verfügbar. Absterbende und neue Zellen halten sich das Gleichgewicht. Es entsteht ein In-situ-Tumor, der auf das Ursprungsgewebe beschränkt ist. Werden über neu synthetisierte Gefäße auf dem Blutweg vermehrt Nährstoffe und Wachstumsfaktoren herangeschafft, kann sich die Tumormasse vergrößern. Zudem können Krebszellen dann über den Blutweg im Körper streuen und Tochtergeschwülste bilden. Die intratumorale Mikrogefäßdichte (iMVC per mm²) gibt deshalb Auskunft über die Metastasierung eines Tumors. Im Zentrum des Geschehens steht der VEGF. Aktivierte ras-Onkogene bei Brustkrebs überexprimieren diesen Wachstumsfaktor. Vermutlich potenziert mutiertes p53 die Expression von VEGF-mRNA [15]. VEGF bindet an den Tyrosinkinase-Rezeptor, verursacht eine Dimerisation und Phosphorylierung des Rezeptors und löst damit eine Kette der Sig-

naltransduktion bis hin zur Gefäßneubildung aus. Das Fortschreiten der Krankheit wird noch dadurch beschleunigt, dass die sich rasch teilenden Endothelzellen Faktoren abgeben, die ein Wuchern der Tumorzellen erhöhen bzw. deren Adhäsion im Zellverband vermindern. Bei Brustkrebs kann Interleukin-6 (Zytokin) die Bereitschaft von Krebszellen erhöhen, sich von der Geschwulst zu lösen, in die Blutbahn überzutreten und sich anderswo anzusiedeln.

Die Ernährung gewährleistet in dieser Phase nur noch eine begrenzte Schutzfunktion. Schließlich handelt es sich um ein Krebsstadium, bei dem bereits viele Millionen maligner Zellen existieren. Dennoch gibt es einige erwähnenswerte Fakten. Mäuse mit humanen MDA-MB-231-Brustkrebszelllinien entwickelten bei einer Supplementierung mit Docosahexaensäure (DHA, C22:6-n3) weniger Mikroblutgefäße im Tumorgewebe als Mäuse mit linolsäurebetonter Nahrung. Die Konzentration an VEGF blieb jedoch unverändert. Die Autoren vermuten, dass die antiangiogenetische Wirkung von DHA eventuell in Beziehung steht zur gehemmten Synthese von PGE₂ sowie weiteren Metaboliten der Lipoxygenierung, wie 12-Hydroxyeicosatetraensäure (12-HETE) und 15-HETE [26]. PGE₂ kann neben seiner Wirkung auf den Immunstatus auch die Expression von VEGF induzieren und damit sowohl die Angiogenese als auch

die Tumormetastasierung stimulieren [11]. 12-HETE vermag in Anwesenheit größerer Mengen PGE₂, auch Proteine des Zytoskeletts umliegender Zellen zu verändern, die den Tumorzellen das Einwachsen in benachbartes Gewebe erleichtern, und es bewirkt über die Synthese spezieller Oberflächenrezeptoren eine verstärkte Adhäsion an die extrazelluläre Matrix [3, 33]. Alkohol hingegen scheint die Zellmigration und Zellinvasion durch eine Drosselung der Expression von Haftproteinen, der so genannten Cadherine, zu fördern [21]. Cadherine spielen beim Erhalt der gesunden Zellstruktur offenbar eine wichtige Rolle. Eine Transfektion von H-Cadherin in menschliche Brustkrebszellen hemmt deren Wachstum und modifiziert deren Morphologie [20].

Aus *In-vitro-Studien* ist ersichtlich, dass einige sekundäre Pflanzenstoffe die Angiogenese in Tumorgeweben ebenfalls drosseln können. Das Isoflavonoid Genistein entfaltet eine solche Wirkung. Diese führt zu einer verminderten Mikrogefäßdichte [9, 42, 43]. Die halbmaximale Hemmung der Angiogenese wurde mit Genistein-Konzentrationen zwischen 5 und 150 µM erreicht [7]. Einige Daten zeigen, dass auch die Flavonoide 3-Hydroxyflavon, 3',4'-Dihydroxyflavon, 2',3'-Dihydroxyflavon, Fisetin, Apigenin und Luteolin einer Neubildung von Blutgefäßen in Tumorgeweben entgegenwirken [8, 9].

Kreberkrankungen und präventives Potenzial der Ernährung Teil 2: Sekundäre Pflanzenstoffe und Mammakarzinom

G. I. Stangl, Freising

Die Ernährung kann ein antikanzerogenes Potenzial auf verschiedenem Wege entfalten. Beim Mammakarzinom greifen Nahrungsinhaltsstoffe in den Stoffwechsel der Sexualhormone, den Zellzyklus sowie die Apoptose ein. Hinzu kommen Effekte auf die interzelluläre Kommunikation, die Angiogenese als Ausdruck der Metastasierungseignung eines Tumors, die Immunabwehr und den Schutz der DNA. Sekundäre Pflanzenstoffe nehmen auf nahezu alle diese Prozesse Einfluss. Carotinoide scheinen die interzelluläre Kommunikation und damit die gegenseitige Wachstumskontrolle der Zellen zu fördern. Provitamin-A-wirksame Carotinoide entfalten möglicherweise einen tumorsuppressiven Effekt auch über die Retinsäure. Die Schutzfunktion der Ernährung, einer Streuung von Krebszellen über den Blutweg entgegenzuwirken, ist begrenzt. In-vitro-Studien und Tierversuchen zufolge entfalten n-3-Fettsäuren, Flavonoide und Selen eine Antiangiogenese-Wirkung. Der Immunstatus wird von der Relation n-6/-n-3-Fettsäuren beeinflusst. Die wohl bekannteste antikanzerogene Wirkung von Nahrungsbestandteilen ist die antioxidative. Isothioyanate und Monoterpene beschleunigen die Detoxifizierung potenziell kanzerogener Substanzen. Ungeachtet dessen lassen sich Empfehlungen für die Aufnahme einzelner Lebensmittel oder Nahrungsinhaltsstoffe aus krebspräventiver Sicht bisher nicht formulieren.

Ernährungs-Umschau 48 (2001), S. 318–323

Des Weiteren hemmen hohe Selengaben in Form von Natriumselenit oder Seleno-Aminosäuren bei Brustkrebs die intratumorale Mikrogefäßdichte. Die Gefäßdichte des umliegenden gesunden Gewebes wird nicht beeinflusst. Dieser Effekt ist mit einer verminderten Aktivität der Metalloproteinase-2 in Verbindung gebracht worden [13]. Metalloproteinasen spielen bei der Tumorzellinvasion und Metastasierung eine große Rolle; denn sie vermitteln das Auflösen von Basalmembranen und die Invasion in das Stroma. Da Selen bereits bei relativ geringer Überdosierung toxisch wirkt, bleiben über den Bedarf hinausgehende Selengaben jedoch nur der klinischen Intervention vorbehalten. Nahrungsglycin konnte gleichfalls dosisabhängig die Gefäßneubildung in Karzinomzellen der Haut (Melanom) hemmen [27].

Alle aufgeführten Befunde stammen aus *In-vitro*-Experimenten mit Zellkulturen. Über einen diesbezüglichen therapeutischen Erfolg der Substanzen beim Menschen können nur Vermutungen angestellt werden, ebenso über die wirksamen Mengen. Selbst bei einem Nachweis der Wirksamkeit müssten sie *in vivo* einer therapeutischen Intervention vorbehalten bleiben und wahrscheinlich hoch dosiert werden.

Einflüsse der Ernährung auf den Immunstatus

Neben direkten Effekten von Fettsäuren auf die Apoptose und den Zellzyklus gibt es auch immunologische und zwar im Sinne einer Immunaktivierung oder Suppression (biological response modification). Beides entscheidet letztlich über das Leben und Absterben von Tumorzellen mit spezifischen Tumorantigenen. Bestimmte Prostanoid, Leukotriene und Hydroxyfettsäuren, deren Synthese von Fettsäuren ausgeht, beeinflussen die Bildung von Zytokinen. Diese aktivieren oder inaktivieren ihrerseits Immunabwehrzellen. Große Mengen an Prostaglandin E₂ (PGE₂), das aus Arachidonsäure (C20:4n-6) gebildet wird, wirken immunsuppressiv. Sie vermindern die Proliferation und Aktivität

Tab. 2: Körpereigene Mechanismen, in die chemopräventiv wirkende Nahrungsinhaltsstoffe beim Mammakarzinom eingreifen

Mechanismus	Nahrungsinhaltsstoffe (Beispiele)
Apoptose	Flavonoide, Isoflavonoide, Monoterpene, Glucosinolate
Zellwachstum	
Beeinflussung des Hormonstoffwechsels	Phytoöstrogene
Beeinflussung Zellzyklus-regulierender Zykline	Polyphenole, monozyklische Terpene, CLA
Zellkommunikation	Carotinoide
Angiogenese	Isoflavonoide, n-3-Fettsäuren, Selen
Detoxifizierung	Isothiocyanate
Immunmodulation	n-3-Fettsäuren
antioxidative Wirkung	Carotinoide, Polyphenole

von T- und B-Lymphozyten sowie von Makrophagen. Die Cyclooxygenase-2 ist das für die Bildung von PGE₂ verantwortliche Enzym. Steht dem Körper primär Eicosapentaensäure (C20:5n-3) zur Verfügung, so entsteht PGE₃, ein Prostanoid mit einem anderen Wirkungsspektrum. In diesem Fall wird die immunsupprimierende Wirkung von PGE₂ abgeschwächt. Gerade das Enzym Cyclooxygenase-2 wird in Brustkrebszellen häufig überexprimiert. Cyclooxygenase-2-Hemmer (z. B. Acetylsalicylsäure) konnten deshalb im Tiermodell das Wachstum von Mammakarzinomen hemmen [22, 24]. Allerdings wirken auch große Mengen von n-3-Fettsäuren immunsuppressiv. Immunologisch betrachtet, sind deshalb weniger die absoluten Mengen an zugeführten n-3- und n-6-Fettsäuren ausschlaggebend, sondern das Verhältnis beider zueinander. Derzeit wird ein Verhältnis von 5 : 1 empfohlen. „Immunneutral“ wirken nach einer Hypothese von KINSELLA et al. [16] erst n-6- zu n-3-Fettsäuren-Relationen von 3 : 1 bis 2 : 1. Da n-3-Fettsäuren nur in Ölen von Seefischen und ganz wenigen Pflanzenölen, wie Leinöl, überrepräsentiert sind, ist es in Regionen mit geringem Verzehr von Fisch sehr schwierig, einem solchen Verhältnis nutritiv gerecht zu werden.

Ernährung und Tumorinitiation

Die bislang beschriebenen Mechanismen betrafen die Effekte von Nahrungsbestandteilen auf die Promotion und Progression von Krebs auf der

Ebene der zellulären Regulation. Die Ernährung kann jedoch auch in die Initiation von Krebs eingreifen. Ungleichgewichte zwischen oxidativen und antioxidativen Vorgängen im Sinne eines oxidativen Stresses können zur Schädigung von DNA führen. Allerdings enthält die Nahrung auch Stoffe, die davor schützen. Das sind Antioxidantien und Stoffe, die eine Bildung von Phase-II-Detoxifizierungsenzymen zur schnellen Entgiftung potenziell kanzerogener Substanzen induzieren.

Freie Radikale (Moleküle mit ungepaarten Elektronen) sind extrem reaktionsfähig und können die DNA schädigen. Im Körper entstehen sie laufend, sowohl durch exogene Ursachen (z. B. energiereiche Strahlung) als auch im Rahmen physiologischer Prozesse, wie Fremdstoffmetabolisierung und Infektabwehr. Polymorphkernige Leukozyten, Monozyten und Makrophagen nutzen beispielsweise das toxische Potenzial reaktiver Sauerstoffspezies (ROS, radikalische Verbindungen und Formen von molekularem Sauerstoff), um phagozytierende Bakterien und Protozoen im Zusammenspiel mit lytischen Enzymen abzutöten und zu eliminieren. Naturgemäß schädigen ROS nicht nur Keime, sondern auch das Wirtsgewebe selbst. Zum Schutz hiervor besitzt der Körper Enzymsysteme oder endogen gebildete Substanzen (z. B. Glutathion, Harnsäure), die reaktive in weniger reaktive Sauerstoffspezies überführen. Darüber hinaus gibt es essentielle Nährstoffe mit antioxidativer Wirkung wie die Vitamine E und C.

Zahlreiche sekundäre Pflanzenstoffe wirken ebenfalls antioxidativ, als Quencher (Auslöcher) von Singulett-sauerstoff oder Radikalfänger (Scavenger). Dies sind vor allem Carotinoide (z. B. β -Carotin, Lycopin, Canthaxanthin, Zeaxanthin), aber auch Polyphenole (z. B. Quercetin, Catechine). Beide Gruppen von Verbindungen sind in zahlreichen Obst- und Gemüsearten vertreten.

Sekundäre Pflanzenstoffe können ebenso in die Fremdstoffmetabolisierung eingreifen. Fremdstoffe, die in den Körper gelangen, werden auf enzymatischem Wege in eine ausscheidbare Form umgewandelt (Biotransformation). Die Biotransformation findet vor allem in der Leber statt, daneben aber ebenso in anderen Geweben wie der Brustdrüse. Sie läuft in zwei Phasen ab. In der Phase 1 werden mischfunktionelle Oxygenasen tätig, die ein Sauerstoffatom aus molekularem Sauerstoff auf das Substrat übertragen. Für alle Oxidationen muss Sauerstoff aktiviert werden. Im Rahmen dieser Phase-1-Reaktionen entstehen Singulett-sauerstoff sowie kurzlebige Radikalzwischenstufen. Manchmal wird dabei aus einem harmlosen Fremdstoff allerdings ein kanzerogener Wirkstoff (metabolische Giftung). Alkohol scheint auf diesem Wege die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies stark anzuregen [37]. Einige der kritischen Enzyme, wie die Aldehydoxidase und die Xanthin-Oxidoreduktase, werden auch in der Brustdrüse exprimiert [37]. Dies ist möglicherweise der Grund für die in einigen Studien aufgezeigte lineare Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Brustkrebsinzidenz [10, 30].

In der Phase 2 der Biotransformation werden an die in der Phase 1 geschaffenen funktionellen Gruppen aus dem Intermediärstoffwechsel stammende Reste gekoppelt. Dafür gibt es zahlreiche Enzyme, die je nach Art des übertragenen Restes benannt werden. Durch Phase-2-Detoxifizierungsenzyme entstehen meist harmlose Konjugate, die über die Niere oder Galle ausgeschieden werden. Die Phase 1 der Fremdstoffmetabolisierung bildet somit den kritischen Schritt. Eine schnelle Konjugierung hingegen wirkt auch einer Zelltransformation entgegen.

Sulforaphan, ein Isothiozyanat aus der Familie der Kreuzblütler, sowie monozyklische Terpene (Limonen, Perillaalkohol) stimulieren die Biosynthese von Phase-2-Detoxifizierungs-

enzymen und können einer Bildung von DNA-Addukten (analytisches Kriterium für geschädigte DNA-Stränge) entgegenwirken [5, 14, 29]. Im Tierversuch konnte Sulforaphan sogar die Entwicklung von chemisch induziertem Brustkrebs hemmen [41].

Fazit

Tabelle 2 zeigt noch einmal zusammengefasst, in welche körpereigene Mechanismen Nahrungsinhaltsstoffe eingreifen können. Viele der Wirkungsmechanismen sind jedoch noch überhaupt nicht oder nicht vollständig geklärt. Für die meisten sekundären Pflanzenstoffe ist es darum derzeit nicht möglich, Zufuhrempfehlungen zu geben, wie dies für essentielle Nährstoffe der Fall ist. Erst in den letzten Jahren hat man begonnen, umfangreiche Daten aus Laborexperimenten und epidemiologischen Studien systematisch auszuwerten. Es haben deshalb auch erst wenige Verbindungen das nächste Auswahlverfahren erreicht: die klinische Intervention am Menschen. Sie bildet den letzten, entscheidenden Prüfschritt. Vom einseitigen Verzehr einzelner „gesunder“ Lebensmittel ist abzuraten. Es ist anzunehmen, dass nur die Kombination von Pflanzenstoffen für deren gesundheitliche Wirkung verantwortlich ist. Darüber hinaus beeinflussen Fettsäuren bzw. deren Relationen zueinander bis zu einem gewissen Grad den Immunstatus eines Individuums. Ernährung im Sinne einer Prävention von Krebs bedeutet im allgemeinen „mehr von dem, was uns gut tut, und weniger von dem, was uns schadet“. Dazu gehören vor allem:

- Übergewicht vermeiden,
- Nahrungsimbalanzen und potenziell schädigende Substanzen wie Alkohol auf ein Minimum reduzieren,
- Lebensmittel abwechslungsreich auswählen und verzehren,
- den Obst-, Gemüse-, Getreide-, Milchprodukte- und Fischverzehr steigern.

Die Problematik solcher Empfehlungen besteht darin, dass sie meist nur Gehör bei Menschen finden, die ohnehin ein ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein haben. Nicht selten werden solche Empfehlungen allerdings auch übertrieben und bis ins Extreme gesteigert. Unerreicht bleibt zumeist der Personenkreis, der am meisten davon profitieren würde. Eine weitere

Schwierigkeit besteht darin, sich der in unserem Kulturkreis konventionellen Ernährung zumindest teilweise zu entziehen. Zudem haben sich in unseren Breiten viele wünschenswerte Lebensmittel, wie z. B. solche auf Sojabasis, nie etablieren können. Darüber hinaus wirkt besonders bei der älteren Generation noch die in den Kriegszeit erlebte schlechte Versorgungslage nach. Das Geschick von Medien, Personen mit Beratungsfunktionen, Ernährungswissenschaftlern und Ärzten wird schließlich darüber entscheiden, ob und wie sehr sich die Eigenverantwortlichkeit für die Gesundheit in der Bevölkerung anregen lässt.

Mein besonderer Dank für die finanzielle Unterstützung gilt der Bayerischen AT e. V.

Literatur:

1. *Banoub RW, Fernstrom M, Ruch RJ:* Lack of growth inhibition or enhancement of gap junctional intercellular communication and connexin43 expression by beta-carotene in murine lung epithelial cells in vitro. *Cancer Lett 108* (1996) 35-40.
2. *Cai J, Jiang WG, Mansel RE:* Gap junctional communication and the tyrosine phosphorylation of connexin 43 in interaction between breast cancer and endothelial cells. *Int J Mol Med 1* (1998) 273-278.
3. *Chen YQ, Duniec ZM, Liu B et al.:* Endogenous 12(S)-HETE production by tumor cells and its role in metastasis. *Cancer Res 54* (1994) 1574-1579.
4. *Chu FF, Esworthy RS, Lee L et al.:* Retinoic acid induces Gpx2 gene expression in MCF-7 human breast cancer cells. *J Nutr 129* (1999) 1846-1854.
5. *Crowell PL:* Monoterpenes in breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res Treat 46* (1997) 191-197.
6. *Folkman J:* Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine 1* (1995) 27-31.
7. *Fotsis T, Pepper MS, Adlercreutz H et al.:* Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA 90* (1993) 2690-2694.
8. *Fotsis T, Pepper MS, Aktas E et al.:* Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Cancer Res 57* (1997) 2916-2921.
9. *Fotsis T, Pepper MS, Montesano R et al.:* Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab 12* (1998) 649-666.
10. *Gorins A:* Causal interactions of estrogens and alcohol in cancer of the breast. *Presse Med. 29* (2000) 670-672.
11. *Harris RE, Robertson FM, Abou Issa HM et al.:* Genetic induction and upregulation of cyclooxygenase (COX) and aromatase (CYP19): an extension of the dietary fat hypothesis of breast cancer. *Med Hypotheses 52* (1999) 291-292.
12. *Heinonen OP, Albanes D:* The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med 330* (1994) 1029-1035.

13. Jiang C, Jiang W, Ip C et al.: Selenium-induced inhibition of angiogenesis in mammary cancer at chemopreventive levels of intake. *Mol Carcinog* 26 (1999) 213-225.
14. Jirtle R, Haag JD, Ariazi EA et al.: Increased mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor and transforming growth factor beta 1 levels during monoterpene-induced regression of mammary tumors. *Cancer Res* 53 (1993) 3849-3852.
15. Kieser A, Wiech H, Brandner G et al.: Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression. *Oncogene* 9 (1994) 963-969.
16. Kinsella JE, Broughton KS, Whelan JW: Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* 1 (1990) 123-141.
17. Koshizuka K, Kubota T, Said J et al.: Combination therapy of a vitamin D3 analog and all-trans-retinoic acid: effect on human breast cancer in nude mice. *Anticancer Res* 19 (1999) 519-524.
18. Krutovskikh V, Asamoto M, Takasuka N et al.: Differential dose-dependent effects of alpha-, beta-carotenes and lycopene on gap junctional intercellular communication in rat liver in vivo. *Jpn J Cancer Res* 88 (1997) 1121-1124.
19. Laird DW, Fistouris P, Batist G et al.: Deficiency of connexin43 gap junctions is an independent marker for breast tumors. *Cancer Res* 59 (1999) 4104-4110.
20. Lee SW, Reimer CL, Campbell DB et al.: H-cadherin expression inhibits in vitro invasiveness and tumor formation in vivo. *Carcinogenesis* 19 (1998) 1157-1159.
21. Meng Q, Gao B, Goldberg ID et al.: Stimulation of cell invasion and migration by alcohol in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 273 (2000) 448-453.
22. Morecki S, Yacovelv L, Slavin S: Effect of indomethacin on tumorigenicity and immunity induction in a murine model of mammary carcinoma. *Int J Cancer* 75 (1998) 894-899.
23. Risau W: Differentiation of endothelium. *FASEB J* 9 (1995) 926-933.
24. Robertson FM, Parrett ML, Joarder FS et al.: Ibuprofen-induced inhibition of cyclooxygenase isoform gene expression and regression of rat mammary carcinomas. *Cancer Lett* 122 (1998) 165-175.
25. Rock CL: Nutritional factors in cancer prevention. *Hematol Oncol Clin North Am* 12 (1998) 975-991.
26. Rose DP, Connolly JM: Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice. *Int J Oncol* 15 (1999) 1011-1015.
27. Rose ML, Madren J, Bunzendahl H et al.: Dietary glycine inhibits the growth of B16 melanoma tumors in mice. *Carcinogenesis* 20 (1999) 793-798.
28. Sankaranarayanan R, Mathew B: Retinoids as cancer-preventive agents. *IARC Sci Publ* 139 (1996) 47-59.
29. Singletary K, MacDonald C: Inhibition of benzo(a)pyrene- and 1,6-dinitropyrene-DNA adduct formation in human mammary epithelial cells by dibenzoylmethane and sulforaphane. *Cancer Lett* 155 (2000) 47-54.
30. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yun SS et al.: Alcohol and breast cancer in woman: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 279 (1998) 535-540.
31. Stahl W, Von Laar J, Martin HD et al.: Stimulation of gap junctional communication: comparison of acyclo-retinoic acid and lycopene. *Arch Biochem Biophys* 373 (2000) 271-274.
32. Stahl W, Sies H: The role of carotenoids and retinoids in gap junctional communication. *Int J Vitam Nutr Res* 68 (1998) 354-359.
33. Tang DG, Grossi IM, Chen YQ et al.: 12(S)-HETE promotes tumor-cell adhesion by increasing surface expression of $\alpha\upsilon\beta$ integrins on endothelial cells. *Int J Cancer* 54 (1993) 102-111.
34. Toma S, Isnardi L, Raffo P et al.: Effects of all-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid on breast-cancer cell line: growth inhibition and apoptosis induction. *Int J Cancer* 70 (1997) 619-627.
35. Torrisi R, Pensa F, Orengo MA et al.: The synthetic retinoid fenretinide lowers plasma insulin-like growth factor I levels in breast cancer patients. *Cancer Res* 53 (1993) 4769-4771.
36. Widschwendter M, Widschwendter A, Welte T et al.: Retinoic acid modulated prolactin receptor expression and prolactin-induced STAT-5 activation in breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 79 (1999) 204-210.
37. Wright RM, McManaman JL, Repine JE: Alcohol-induced breast cancer: a proposed mechanism. *Free Radic Biol Med* 26 (1999) 348-354.
38. Yeum KJ, Ahn SH, Rupp de Paiva SA et al.: Correlation between carotenoid concentrations in serum and normal breast adipose tissue of woman with benign breast tumor or breast cancer. *J Nutr* 128 (1998) 1920-1926.
39. Yu L, Shao Z, Cai S: Growth inhibitory effect of retinoic acid in human breast cancer cells correlates with retinoic acid receptor alpha (RAR alpha) expression. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 18 (1996) 429-432.
40. Zhang LX, Acevedo P, Guo H et al.: Upregulation of gap junctional communication and connexin32 gene expression by carotenoids in human dermal fibroblasts but not in human keratinocytes. *Mol Carcinog* 12 (1995) 50-58.
41. Zhang Y, Kensler TW, Cho CG et al.: Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (1994) 3147-3150.
42. Zhou JR, Gugger ET, Tanaka T et al.: Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr* 129 (1999) 1628-1635.
43. Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET et al.: Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Res* 58 (1998) 5231-5238.
44. Zhou Q, Stetler-Stevenson M, Steeg P: Inhibition of cyclin C expression in human breast carcinoma cells by retinoids in vitro. *Oncogene* 15 (1997) 107-115.

Anschrift der Verfasserin:
PD Dr. Gabriele Stangl
 Haindlfingerstr. 10
 85354 Freising
 E-mail: stangl@weihenstephan.de