

## Aufgelesen...

August 2016

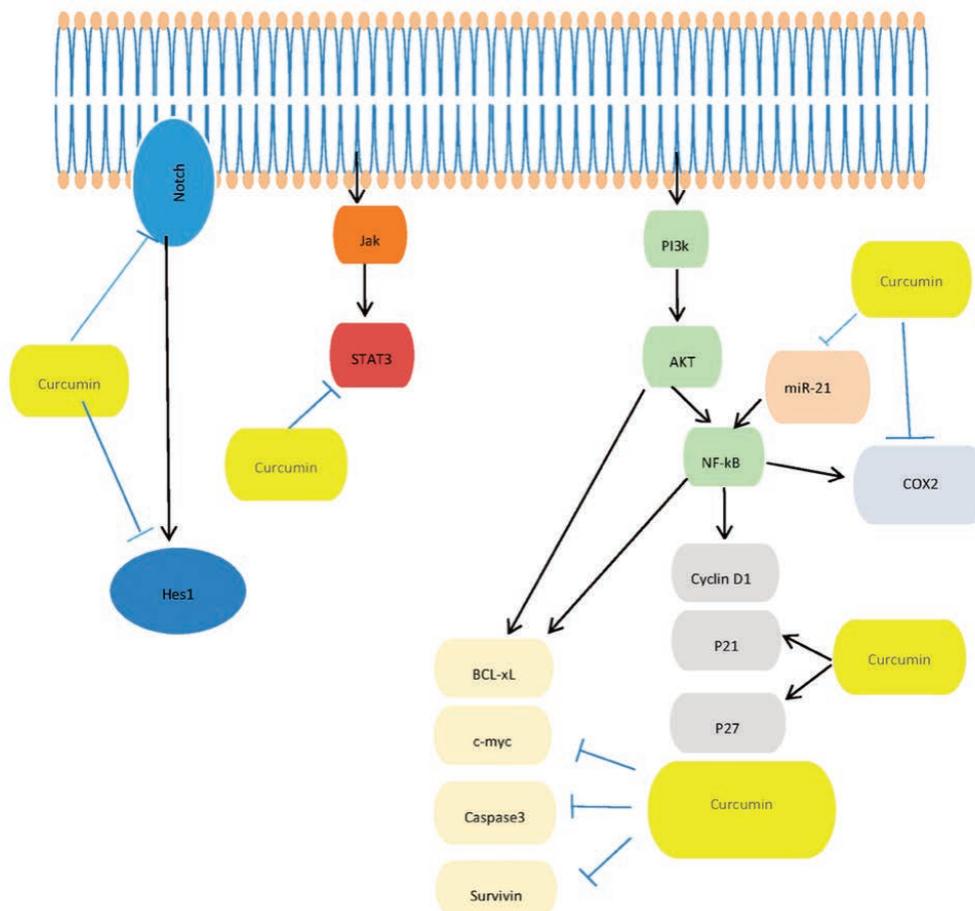
## Curcumin – eine mögliche Alternative bei Pankreaskrebs

Der Pankreaskrebs ist oft mit einer schlechten Prognose und stark belastenden Therapien verbunden. Daher sucht man nach neuen, weniger toxischen Behandlungsmöglichkeiten. Dabei geriet auch Curcumin ins Blickfeld der Forschung, das neben antioxidativen und antientzündlichen auch antikanzeröse Eigenschaften hat.

Ein Pankreaskarzinom wird häufig erst spät und mit einer schlechten Prognose entdeckt. Die Resektion ist die einzige kurative Behandlung, obwohl nur eine geringe Anzahl der Patienten wegen der oft späten Diagnose operiert werden kann. Die Chemotherapie mit Gemcitabin und Nab-Paclitaxel gilt als neuer Standard für Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskrebs. Mit dieser Therapie wird zwar eine etwas bessere Überlebensperspektive im Vergleich zu früheren Therapien erreicht, sie hat aber viele Nebenwirkungen und oft auch schlechte Ergebnisse. Daher sucht man nach neuen, alternativen Therapien mit geringerer Toxizität. Dazu könnte möglicherweise das Polyphenol

Curcumin gehören, das der Gelbwurzel (*Curcuma longa*) die intensive Farbe verleiht.

Seit langem werden die möglichen gesundheitlichen und therapeutischen Fähigkeiten von Curcumin untersucht. Es kann neben seinen antioxidativen und antientzündlichen Funktionen auch antikanzerös wirken, z.B. auf Krebs in Darm, Brust, Lunge, Leber, Eierstock und Prostata. Curcumin könnte möglicherweise auch für die Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms in Frage kommen. Italienische Mediziner stellen in einem Review die bisherigen Ergebnisse dazu vor.



A schematization of molecular targets in PC regulated by curcumin.

*NF-KB*: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; *CPX2*: Cyclooxygenase 2; *Hes-1*: Cyclin-dependent kinase 1; *Akt*: Protein kinase B; *Stat3*: Signal transducer and activator of transcription 3; *PI3K*: phyphatidylinositol 3-kinase; *Notch 1*: Neurogenic locus notch homolog protein-1; *c-myc*: C-mycproto-oncogene; *Jak*: Janus kinase. *P21*: Cyclin-dependent kinase inhibitor; *P27*: Cyclin-dependent kinase inhibitor; *BCL-xL*: B-cell lymphoma-extra large.

Mehrere präklinische Studien zeigten, dass Curcumin viele Signalwege modulieren kann. In vitro-Studien belegten verschiedene molekulare Mechanismen, darunter starke zytotoxische Wirkungen auf einige Pankreaskrebs-Zelllinien, incl. MiaPaCa-2, Panc-1, AsPC-1 und BxPC-3. In vivo-Studien an Pankreaskrebs-Mausmodellen zeigten, dass die antiproliferativen Wirkungen von Curcumin durch die Hemmung von oxidativem Stress und Angiogenese und durch den induzierten Zelltod (Apoptose) ausgelöst werden.

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurden in bisher relativ wenigen klinischen Studien die antikanzerösen Wirkungen von Curcumin bei Patienten mit Pankreaskrebs untersucht. Dabei erwies sich Curcumin als sicher und effektiv – sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit einer auf Gemcitabin basierenden Chemotherapie. Dabei musste jedoch das Problem der geringen Bioverfügbarkeit von Curcumin überwunden werden, das die klinische Anwendung begrenzte. Mit neuen, besser bioverfügbaren Formen lässt sich Cur-

cumin nun klinisch besser einsetzen. Nachgewiesen ist bereits, dass die Plasma-Curcumin-Werte dadurch deutlicher ansteigen. Mit einem besser bioverfügbaren Curcumin wurde eine Phase I-Studie bei 16 Pankreaskrebs-Patienten durchgeführt, die resistent gegenüber einer Gemcitabin-Chemotherapie waren. Geprüft wurden zwei Dosen, eine Gruppe erhielt täglich 200 mg Curcumin, die zweite Gruppe erhielt täglich 400 mg Curcumin. Dabei erhöhten die wiederholten Gaben auch bei den höheren Curcumin-Konzentrationen und bei teilweise längerer Anwendung nicht die Vorkommen von unerwünschten Wirkungen.

Die Forscher halten Curcumin für eine mögliche neue Behandlungsart bei Pankreaskrebs, die jedoch noch in weiteren und größeren klinischen Studien untersucht werden muss.

Quelle

Sabrina Bimonte et al., Curcumin AntiCancer Studies in Pancreatic Cancer. In: Nutrients Vol. 8, Nr. 7, 2016, S. 433, doi: 10.3390/nu8070433.

## Neu entdeckte ROS-Funktion schwächt das Immunsystem

**Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie Peroxide und Superoxide sind wichtige Signalmoleküle, die eine Rolle bei der Regulation des Stoffwechsels und von Entzündungen spielen. Starke ROS-Ansammlungen wurden mit Neurodegeneration und Krebs verbunden. Schwedische Forscher zeigen nun eine neue Funktion von ROS. Sie dämpfen einen wichtigen Prozess bei Entzündungen und schwächen die Fähigkeit des Immunsystems, bakterielle Infektionen zu bekämpfen, die eine Pneumonie verursachen können.**

Die Forschergruppe um Nelson Gekara (Laboratory for Molecular Infection Medicine der Umeå University, Schweden) untersuchte, wie Immunzellen auf bakterielle Infektionen reagieren. Die Aktivierung entzündlicher Prozesse ist für den Kampf gegen Infektionen und die folgende Gewebereparatur essentiell. Wird dieser Prozess jedoch nicht eingeschränkt, wirkt die Entzündung kontraproduktiv und kann zu entzündlichen Krankheiten wie Rheumatismus oder Sepsis führen.

Die Forscher untersuchten speziell die entzündliche Regulation in Immunzellen von Patienten mit dem Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectastica). Das ist eine seltene Krankheit mit einer schweren genetischen Störung, die sich vor allem im Kleinhirn auswirkt und mit Immunschwächen verbunden ist. Die Patienten leiden oft unter Neurodegeneration, vorzeitigem Altern, Anfälligkeit für Krebs und verschiedenen autoimmunen/entzündlichen Syndromen. Die Lebenserwartung ist gering, der Hauptgrund für die Mortalität sind bakterielle Lungeninfektionen.

Die Krankheit entwickelt sich durch Mutationen im durch das Louis-Bar-Syndrom veränderten Gen ATM. Es ist an der DNA-Reparatur und der Aufrechterhaltung der Redox-Balance in den Zellen beteiligt (ATM-Kinase). Die ATM-Defizienz ist mit einer Genom-Instabilität und erhöhten ROS-Werten verbunden. In ihrer Studie untersuchten die Forscher, warum ATM-Defekte die Anfälligkeit für bakterielle Infektionen im Atmungssystem verursachen. Zu den Schlüsselprozessen bei Entzündungen gehört, dass bei Infektionen oder Gewebeerletzungen die Bildung von Multiprotein-Komple-

xen, so genannte Inflammasome, aktiviert werden. Sie spielen eine vitale Rolle bei der Sekretion von Zytokinen, die dabei helfen, Immunzellen im Bereich von Infektionen und Verletzungen zu rekrutieren. Bei der Reaktion auf bakterielle Infektionen beobachteten die Forscher, dass in den Immunzellen von Patienten mit Louis-Bar-Syndrom oder von Mäusen, denen das ATM-Gen fehlte, die Inflammasom-Komplexbildung verringert war. Zellen von ATM-Patienten oder ATM-Mäusen entwickelten eine verringerte Interleukin-1 $\beta$ -Produktion als Reaktion auf Bakterien. Bei ATM-defizienten Mäusen förderte der Defekt die erhöhte Anfälligkeit für Pneumonien. Dazu trugen oxidative Schäden von Inflammasom-Komponenten der ROS bei.

Für die Forscher war dies eine überraschende Entdeckung. Bisher ist bekannt, dass unter homöostatischen Bedingungen die ROS zur Aktivierung von vielen entzündlichen Prozessen einschließlich von Inflammasomen beitragen. Nun zeigen diese neuen Ergebnisse, dass ROS offenbar an weitaus komplexeren Prozessen beteiligt sind. Werden sie exzessiv gebildet, tragen sie zur Störung von Inflammasom-abhängigen antimikrobiellen Immunantworten sehr zum Nachteil des Wirts bei. Die Forscher erinnerte dies an die alte Maxime „An apple a day keeps the doctor away“. Der Verzehr von Obst fördert die Gesundheit und stärkt das Immunsystem, weil darin Vitamine mit starken antioxidativen Funktionen enthalten sind. Sie helfen, der übermäßigen ROS-Ansammlung vorzubeugen. Einige Merkmale des Louis-Bar-Syndroms, einschließlich der Neurodegeneration und Krebs, wurden mit oxidativem Stress verbunden. Tatsächlich lassen experimentelle antioxidative Studien eine mögliche

Therapieoption bei diesen Bedingungen vermuten. Im Licht der neuen Erkenntnisse bleibt für die Forscher nun zu untersuchen, ob antioxidative Therapien Vorteile für die vom Louis-Bar-Syndrom betroffenen Patienten im Kampf gegen pulmonale bakterielle Infektionen bringen.

Quelle

Saskia F. Erttmann et al., Loss of the DNA Damage Repair Kinase ATM Impairs Inflammasome-Dependent Anti-Bacterial Innate Immunity. In: Immunity Vol. 45, Nr. 1, 2016, S. 106-118, doi: 10.1016/j.immuni.2016.06.018.

**... und ein Hinweis von PreventNetwork:**

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Verkapselungen von Curcumin an, das als Phytosom eine exzellente Bioverfügbarkeit aufweist (z. B. von Thorne Research).

Vorteile der Phytosomen-Technologie:

Sie dispergiert wasserlösliche Moleküle in Phosphatidylcholin-Komplexe, die wesentlich besser von hydrophiler in lipophile Umgebung wechseln können.

Phosphatidylcholin (PC) ist der Hauptbestandteil eines Phospholipids. Phytosome® von Indena verwendet hier Phospholipide aus Sonnenblumenöl. Phospholipide sind ein natürlicher Bestandteil der Zellmembran, mischbar im wässrigen und fettreichen Milieu und oral eingenommen sehr gut bioverfügbar.