

## Aufgelesen...

Oktober 2016

## Antioxidantien und oxidativer/nitrosativer Stress

Seit vielen Jahren werden die Folgen von oxidativem und nitrosativem Stress durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS/RNS) erforscht. Man geht davon aus, dass beide an der Entstehung zahlreicher Krankheiten beteiligt sind. Dazu gehört, dass ein mögliches Übergewicht von Oxidantien und Prooxidantien durch Antioxidantien ausgeglichen bzw. wieder in die nötige Balance gebracht werden kann. Der türkische Biochemiker Ergul Belge Kurutas (Medizinische Fakultät der Sutcu Imam University) stellt in einem Review die Erkenntnisse zu Antioxidantien vor, die bei der zellulären Antwort auf diesen Stress eine Rolle spielen. Dazu gehört, wie reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies und oxidativer/nitrosativer Stress entstehen, welche Folgen das hat und wie die antioxidative Verteidigung darauf reagieren kann.

Der menschliche Körper verfügt über mehrere Mechanismen, um gegen oxidativen/nitrosativen Stress mit der Bildung von Antioxidantien zu kämpfen. Sie sind exogene oder endogene Moleküle, die jede Form von oxidativem/nitrosativem Stress und dessen Folgen beseitigen oder zumindest verringern können. Sie vernichten freie Radikale direkt bzw. stärken die antioxidative Verteidigung. Ein Mangel an Antioxidantien kann sich als Folge einer zu geringen Aufnahme von Antioxidantien aus der Nahrung, der unzureichenden Synthese von endogenen Enzymen oder der erhöhten Nutzung von Antioxidantien entwickeln.

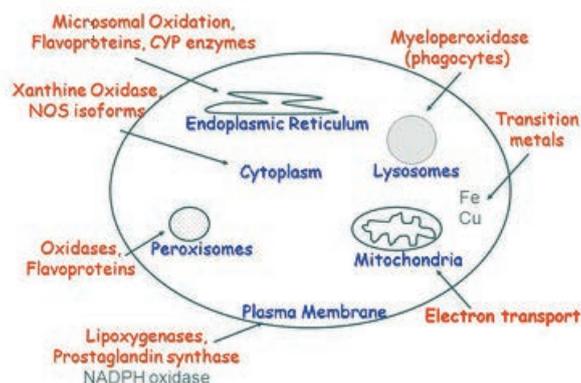
Die Zellen verfügen in der Regel über ein effektives Repertoire an Enzymen und Molekülen, die antioxidativ wirken. Dies kann jedoch nicht ausreichen, um den Redox-Status bei oxidativem/nitrosativem Stress zu normalisieren. Dann können exogene Antioxidantien die Redox-Homöostase in den Zellen verbessern und so vor oxidativen/nitrosativen Schäden schützen. Die Ergänzung von Antioxidantien aus der Nahrung und aus Nahrungsergänzungen wurde zu einer populären Maßnahme, um oxidativen Stress zu verringern und optimale Körperfunktionen aufrechtzuerhalten. Dafür stehen unterschiedliche Antioxidantien mit ihren jeweiligen Fähigkeiten zur Verfügung, die im Review näher vorgestellt werden: enzymatische Antioxidantien mit Glutathionperoxidase, Katalase und Superoxid-dismutase, nicht-enzymatische Antioxidantien mit den Vitaminen E und C sowie die Thiol-Antioxidantien mit Glutathion, Thioredoxin, alpha-Liponsäure, N-Acetylcystein, Melatonin sowie Carotinoide und Flavonoide.

Trotz der langjährigen Forschung fehlt es bis heute an teilweise grundlegenden Kenntnissen über die Prozesse der Oxidation. Zwar gibt es viele Nachweise, die allgemeine Wirkungen von oxidativem/nitrosativem Stress auf die Signalwege zeigen, weniger erforscht sind dagegen immer noch die initialen und direkten Regulationen von Signalmolekülen durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies. So manche Hoffnung, dass Antioxidantien bei der Prävention chronischer Krankheiten wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs hilfreich sein könnten, wurden in Studien nicht immer klar bestätigt, oder es zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse.

So entdeckte man z.B., dass Antioxidantien teilweise auch prooxidative Aktivitäten haben, abhängig von spezifischen Bedingungen. So entstand weiter die Frage, ob die Beseitigung von zu vielen ROS/RNS durch ergänzte Antioxidantien die Zell-Signalwege stören und das Risiko für chronische Krankheiten erhöhen könnte. Allerdings gilt es als unwahrscheinlich, dass Antioxidantien physiologisch essentielle Signalwege behindern können. Neuere Daten zeigen, dass Antioxidantien in der Prävention und/oder Therapie von Krankheiten effektiv sein können, wenn das richtige Antioxidans der richtigen Person zur richtigen Zeit für die richtige Dauer gegeben wird. Eine Aufgabe, die nur bei guten Kenntnissen über die Prozesse zwischen Oxidantien und Antioxidantien zufriedenstellend zu lösen ist.

Große Debatten löste z.B. die Frage aus, ob die Ergänzung von Antioxidantien die Effektivität der Krebs-Chemotherapie verändert. Zu deren wichtigsten Wirkungen gehört die Bildung von ROS/RNS,

## Endogene Quellen von ROS und RNS



gleichzeitig eine der Quellen von ernststen Nebenwirkungen. Einige argumentierten, dass Antioxidantien, die ROS/RNS vernichten, die Wirksamkeit der Therapie verringern. Andere vermuteten dagegen, dass Antioxidantien die Toxizität von Chemotherapeutika lindern können. Das würde zeitlich nicht unterbrochene Therapiepläne ermöglichen und könnte auch die Dosen von Chemotherapeutika senken. Tatsächlich erbrachte bisher keine Studie den Nachweis, dass durch antioxidative Ergänzungen die Effektivität von Chemotherapien signifikant gesenkt wurde. Viele Studien zeigten weiter, dass die Gabe von Antioxidantien zu erhöhten Überlebenszeiten, verbesserten Tumor-Reaktionen oder beidem führte, außerdem zeigte sich weniger Toxizität als bei Kontrollpersonen.

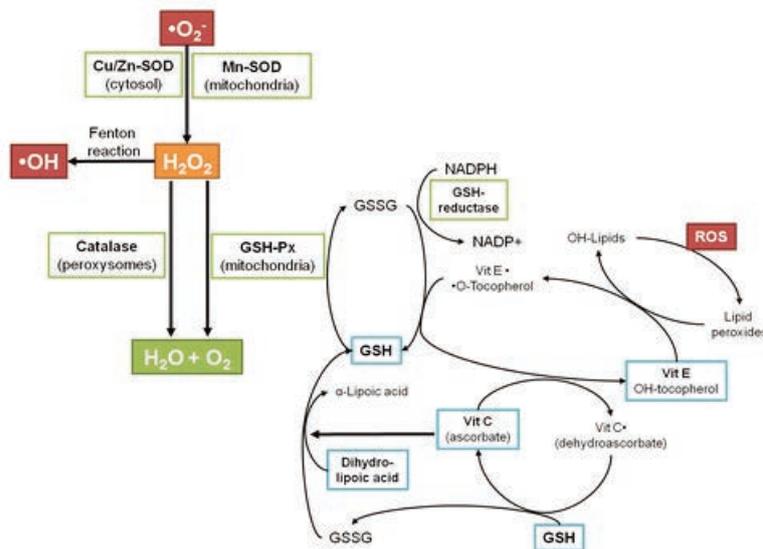
In den letzten zwei Jahrzehnten gab es große Fortschritte bei der Entwicklung von Biomarkern für oxidativen/nitrosativen Stress, die

bei der Krankheitsprävention nützlich sein können. So können heute relativ stabile Abbauprodukte der Lipidperoxidation als Biomarker für Schäden genutzt werden, die durch oxidativen/nitrosativen Stress entstehen. Dazu gehören u.a. Malondialdehyd, HNE (4-Hydroxy-2-nonenal), 2-Propenal (Acrolein), die im Plasma und Urin als indirekter oxidativer/nitrosativer Stress-Index gemessen werden können. Solche Biomarker müssen in Zukunft weiter erforscht werden, um oxidative/nitrosative Schäden möglichst früh zu entdecken und Krankheiten vorzubeugen, die mit ihnen verbunden sind.

Quelle

Ergul Belge Kurutas, The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. In: Nutrition Journal, Online-Veröffentlichung vom 25.7.2016, doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.

### Die antioxidative Verteidigung im Organismus



### DHA stoppt einen Auslöser der Lupus-Krankheit

Die Omega-3-Fettsäure DHA kann die Belastung durch kristallines Siliziumdioxid und damit einen möglichen Trigger für systemischen Lupus erythematoses hemmen. Das stellten US-amerikanische Forscher der Michigan State University in einer Tierstudie fest. Sie sehen die Möglichkeit, dass sich diese Wirkung auch bei anderen Autoimmunkrankheiten sowie beim Menschen bestätigen lässt.

Der Lupus erythematoses (Schmetterlingsflechte) wird als genetische Störung betrachtet, bei der verschiedene Faktoren das Immunsystem stark belasten und die autoimmune Krankheit zum Ausbruch bringen können. Beim systemischen Lupus greift das körpereigene Immunsystem nicht nur die Haut an, sondern kann auch Gelenke und Organe schädigen. Mögliche Trigger sind u.a. Umgebungsfaktoren, neben intensiver Sonneneinwirkung gehört dazu auch die Einatmung von kristallinen Siliziumdioxid-Toxinen (cSiO<sub>2</sub>, Quarzfeinstaub mit Kristallgrößen im Mikrometerbereich). Einige Berufe z.B. in der Agrar- und Bauwirtschaft sowie im Bergbau können mit Quarzfeinstaub in Berührung kommen.

Die Lungenzellen können cSiO<sub>2</sub> aufnehmen, da es hochgradig toxisch ist, kann es die Zellen vernichten. Dabei werden Signale an das Immunsystem gesendet, um auf die bedrohliche Entwicklung aufmerksam zu machen. Der Körper reagiert mit einer massiven Antwort und beginnt, auch gesunde Zellen zu bekämpfen. Die mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure DHA (Docosahexensäure) könnte die schädlichen Wirkungen von cSiO<sub>2</sub> hemmen und damit der Entwicklung von systemischem Lupus erythematoses vorbeugen. Die Forscher prüften die Wirkung von DHA auf Lupus-Läsionen in den Lungen und Nieren von weiblichen Mäusen, die genetisch für die Krankheit disponiert waren.

Die Mäuse wurden mit einer isokalorischen Ernährung gefüttert, die entweder kein oder jeweils 0,4, 1,2 oder 2,4 % DHA enthielt. Nach zwei Wochen wurde den Tieren im Lauf von vier Wochen einmal wöchentlich intranasal 1 mg cSiO<sub>2</sub> eingeträufelt, die Ernährung wurde weitere 12 Wochen durchgeführt. Dann wurden die Mäuse geopfert, ihre Lungen, das Blut und die Nieren auf Marker für Entzündungen und Autoimmunität untersucht. Die DHA war in den Lungen, roten Blutzellen und Nieren, abhängig von der jeweiligen Nahrungskonzentration, nachweisbar. Die DHA konnte die durch cSiO<sub>2</sub> ausgelöste Erhöhung von proentzündlichen Zytokinen, Faktoren der B-Zell Proliferation, IgG und anti-dsDNA Ig in der bronchoalveolären Lavage (Luftröhrenspülung) und im Plasma verringern. Die prophylaktische Wirkung der DHA zeigte sich weiter in verringerter Proteinurie und Glomerulonephritis.

Die Forscher waren von diesen Ergebnissen sehr beeindruckt. Der Toxikologe Jack Harkema sagte, er habe noch nie eine solche dramatische Schutzantwort in den Lungen gesehen. 96 % der Lungenläsionen wurden, nachdem sie durch cSiO<sub>2</sub> getriggert wurden, durch die DHA gestoppt. Noch wissen die Forscher nicht, auf welche Weise die DHA die Belastung durch sSiO<sub>2</sub> hemmen und dadurch dem Lupus-Beginn vorbeugen kann. Sie erhielten aber erste Hinweise auf DHA-Dosierungen, mit denen sich dieser Umgebungs-

trigger der Lupus-Krankheit außer Kraft setzen lässt. Denkbar wäre beispielsweise, dass die DHA den Zellen helfen kann, dem Körper nur ein antientzündliches Signal zu senden, damit er nicht übermäßig reagiert und die autoimmune Antwort unterbleibt. Möglicherweise kann die DHA aber auch dazu beitragen, das toxische cSiO<sub>2</sub> aus den Zellen zu entfernen, ohne dass sie dabei absterben.

Auch wenn die Wirkmechanismen noch ungeklärt sind, so ist für die Forscher mit dieser Studie nachgewiesen, dass die Aufnahme von DHA die durch cSiO<sub>2</sub> ausgelöste Autoimmunität unterbinden kann. Damit ließe sich der Lupus-Entwicklung und möglicherweise auch anderen Autoimmunkrankheiten vorbeugen oder sie zumindest verzögern. Wenn sich in weiteren Studien diese Wirkung auch beim Menschen bestätigen ließe, würden sich praktische, präventive und kostengünstige Möglichkeiten eröffnen, das Risiko für Autoimmunkrankheiten bei Menschen zu verringern, die dem Kontakt mit cSiO<sub>2</sub> ausgesetzt sind.

#### Quelle

Melissa A. Bates et al., Silica-Triggered Autoimmunity in Lupus-Prone Mice Blocked by Docosahexaenoic Acid Consumption. In: PLOS ONE Vol. 11, Nr. 8, Online-Veröffentlichung vom 11.8.2016, doi: 10.1371/journal.pone.0160622.