

Polyphenole zur Unterstützung der Krebstherapie

Sekundäre Pflanzenstoffe wie die Polyphenole könnten mit ihren verschiedenen Funktionen eine gute Ergänzung zur Chemo- und Strahlentherapie bei Krebskrankheiten sein.

Die Polyphenole sind eine der umfangreichsten Klassen der Phytochemikalien, mit über 8.000 verschiedenen Substanzen. Sie sind chemisch durch eine polyhydroxylierte phenolische Struktur gekennzeichnet und für ihre breiten, pharmakologischen Eigenschaften bekannt. Sie wirken u.a. entzündungshemmend, antibiologisch, antiseptisch, antitumorös, antiallergisch und kardioprotektiv. Polyphenole sind in vielen pflanzlichen Lebensmitteln enthalten, in Gemüse, Getreide, Hülsenfrüchten, Obst, Nüssen und in bestimmten Getränken, wie z.B. in Kaffee, Tee, Kakao, Wein, Cider und Bier. Zwei Forscher der Universität von Mailand stellen in einem umfassenden Review die Kenntnisse über Polyphenole in Bezug auf die Krebstherapie vor. Es geht dabei vor allem um Erkenntnisse aus experimentellen Studien, Ergebnisse aus Humanstudien gibt es bisher eher wenige. Dennoch erscheint die Kombination von Mikronährstoffen und speziell von Polyphenolen mit der klassischen Chemotherapie als empfehlenswert, um die Wirksamkeit zu verbessern und negative Nebenwirkungen von antineoplastischen Medikamenten zu verringern.

Die Polyphenole werden in zwei Hauptklassen eingeteilt: Flavonoide und Nicht-Flavonoide, wobei es für beide zahlreiche Untergruppen gibt. Bei den Flavonoiden sind es die Flavone, Isoflavone, Flavanone, Flavonole, Anthocyanidine, Chalkone und Flavanole, zu denen die Catechine und Tannine gehören. Die Nicht-Flavonoid-Polyphenole werden in drei Hauptgruppen eingeteilt: Phenolsäuren, Stilbenoide und andere Polyphenole, auch sie enthalten jeweils weitere Substanzen. Schätzungen über die täglichen Aufnahmen von Polyphenolen sind bisher recht vage. In den USA werden z.B. für fünf Flavonoide (Quercetin, Kaempferol, Myricetin, Luteolin und Apigenin) tägliche Aufnahmen von 170 mg angegeben, für die Niederlande werden täglich 23 mg genannt. Aus der Ernährung werden zu rund 80 % die Flavanole aufgenommen, 6% entfallen auf Flavanone, 5 % auf Anthocyanidine und weniger als 1% auf Isoflavone. Noch ein weites Feld für die Forschung sind auch die Absorption und der Stoffwechsel von Polyphenolen. Sie hängen u.a. von der jeweiligen chemischen Struktur und der Molekülgröße sowie vom Grad der Polymerisation und Löslichkeit bzw. Unlöslichkeit ab. Auch viele der möglichen physiologischen Wirkungen der Polyphenole sind bisher erst ansatzweise erforscht.

Die neueste wissenschaftliche Literatur beschreibt eine tragfähige Verbindung zwischen der Krebsmodulation und diätetischen Polyphenolen aufgrund von Mechanismen, die durch Sphingolipide (Bestandteile der Zellmembran) vermittelt und in der Regel mit

einer Veränderung ihres Stoffwechsels korreliert sind. Die Sphingolipide spielen als bioaktive Moleküle eine zentrale Rolle als Vermittler der Zellproliferation bei Krebs und als Modulator von Chemotherapeutika. Sie sind weiter beteiligt an der Regulation der Apoptose, Differenzierung, Autophagie, Invasivität, Modifikation der Signalkaskade und Vermittlung von Entzündungsreaktionen durch Zytokine. Beschrieben werden die Klassifikation von Sphingolipiden, ihr Stoffwechsel, ihre Modulation von zellulären Funktionen sowie ihr Einfluss auf Krebs.

Die Forscher richten ihren Fokus speziell auf die Beziehungen von Nahrungspolyphenolen und Sphingolipiden. Zu einzelnen Substanzen wird der aktuelle Kenntnisstand vorgestellt. Einbezogen sind Apigenin, Kaffeesäure, CAPE (Kaffeesäure-Phenethyl-Ester), Chlorogensäure, Chrysin, Genistein, Luteolin, Morin, Quercetin, Silibinin und Xanthohumol. Stellvertretend greifen wir hier drei Polyphenole heraus, die bisher umfassender untersucht sind und als Nahrungsergänzungen eingesetzt werden.

Catechine

kommen vor allem im grünen Tee vor, dabei ist EGCG (Epigallocatechingallat) das stärkste Catechin mit antioxidanten Fähigkeiten. Höhere Konzentrationen von Catechinen sind vor allem in frischen Teeblättern, aber auch in Rotwein, Saubohnen, roten Weintrauben, Aprikosen, Erdbeeren sowie in Äpfeln, Kirschen, Birnen etc. enthalten. In vitro ist der Schutz der Catechine gegen degenerative Krankheiten nachgewiesen, weiter gibt es eine starke inverse Beziehung zwischen Catechinen und dem Sterblichkeitsrisiko bei kardiovaskulären Herzkrankheiten. Catechine haben auch antimikrobielle Fähigkeiten, und sie hemmen die Karzinogenese von Haut, Lungen Ösophagus, Magen, Leber, Dünndarm, Intestinum, Darm, Blase, Prostata und Brustdrüsen. Die Kombination von Grüntee-Polyphenolen und chemotherapeutischen Medikamenten und der Strahlentherapie könnte vielversprechend sein.

Curcumin

stammt aus Kurkuma, es hemmt die Zellproliferation und regt die Apoptose an, dies geschieht über den Einfluss auf verschiedene Schlüsselziele in den Signal-Übertragungswegen. Untersucht sind u.a. die Wirkung von Curcumin auf Darmkrebszellen sowie auf Melanomzellen. Klinisch untersucht wurde Curcumin bei Patienten mit Glioblastom als eine Therapie der „zweiten Linie“, nach dem Versagen von Strahlentherapie und des Zytostatikums Temozolomid. Die optimale Anwendung von Curcumin ist die Kombina-

tion mit bewährter zytotoxischer Chemotherapie (wie Carmustin oder Lomustin). Die fortschreitende Entwicklung des aggressiven Hirntumors ist mit verringerten Werten von Ceramiden (Cer, Untergruppe der Sphingolipide) verbunden. Curcumin konnte die Cer-Produktion beeinflussen, in dem es die CerS-(Sphingosin-)Aktivität fördert. Sphingosine bilden das molekulare Grundgerüst von Sphingolipiden.

Resveratrol

ist ein natürliches Stilben, das u.a. in Blaubeeren, Cranberries, Erdnüssen, Weintrauben und Wein enthalten ist. Nachgewiesen sind antikanzeröse und antientzündliche Fähigkeiten ebenso wie Wirkungen auf kardiovaskuläre Krankheiten und die Beeinflussung des Blutdrucks. Die antikanzerösen Wirkungen basieren auf verschiedenen Mechanismen mit dem Einfluss auf Prozesse der Karzinogenese, Angiogenese und Metastasen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Krebsbehandlung und -prävention ist eine ständige Herausforderung für Mediziner und die Forschung. Nährstoffe allein scheinen mehr in der Prävention als in

der Krebstherapie eine gute Strategie zu bieten. Die Chemotherapie hat sich jedoch allmählich von der Monotherapie zur Multi-Arzneitherapie entwickelt. Es wird vermutet, dass eine Kombination der klassischen Chemotherapie mit Nährstoffen und insbesondere mit Polyphenolen die Wirksamkeit der Therapie verbessern und negative Nebenwirkungen von antineoplastischen Medikamenten verringern kann. In diesem vielschichtigen Szenario spielen die Sphingolipide eine zentrale Rolle als bioaktive Moleküle, die mehrere Aspekte von Krebskrankheiten kontrollieren. Das reicht vom Zellwachstum und der Proliferation bis hin zur Wirkung von Krebsmedikamenten. Weitere Forschungen zu den Beziehungen zwischen Polyphenolen und Sphingolipiden könnten dazu beitragen, ihre wechselseitigen Rollen und Beziehungen besser zu verstehen und neue therapeutische Strategien gegen Krebs zu entwickeln.

Quelle

Michele Dei Cas und Riccardo Ghidoni, *Cancer Prevention and Therapy with Polyphenols: Sphingolipid-Mediated Mechanisms*. In: *Nutrients*. Online-Veröffentlichung vom 21.7.2018, doi: 10.3390/nu10070940. *Reviews* Vol. 75, Nr. 10, 2018, S. 765-777. doi: 10.1093/nutrit/nuy029.

Resveratrol bei Diabetes

Präklinische Daten und Humanstudien weisen darauf hin, dass die Ergänzung von Resveratrol dazu beitragen könnte, Diabetes zu bekämpfen.

Zwei australische Forscher werteten die verfügbaren Kenntnisse über die Beziehung von Resveratrol zu Diabetes und speziell zum Insulinstoffwechsel aus. Mehrere Wirkmechanismen wurden vorgeschlagen, um die metabolischen Vorteile von Resveratrol zu erklären. Dazu gehört die Aktivierung von Sirtuinen, das sind multifunktionale Enzyme aus der Gruppe der Histon-Deacetylasen, die bei verschiedenen Krankheiten, darunter auch Diabetes, eine Rolle spielen. Dazu gehört weiter die Aktivierung von Östrogenrezeptoren, die mit ihrer Einwirkung auf die Hormone Glukagon (Gegenspieler von Insulin) und GLP1 im Glukosestoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Diese Aktivierungen können dazu beitragen, die Translokation des Glukosetransporter Typ-4 (GLUT4) zu fördern und die Aufnahme von Glukose zu erhöhen. Resveratrol kann auch die Funktionen der Vasodilatation verbessern. Bisher fand jedoch die Möglichkeit, dass die Ergänzung von Resveratrol dazu beitragen könnte, die Insulinresistenz bei Typ-2 Diabetes mellitus zu lindern, nur wenig Aufmerksamkeit.

Die Forscher geben einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der Beziehungen von Resveratrol zu Diabetes. Sie sind der Ansicht, dass Resveratrol bei Personen mit Insulinresistenz durch die Wiederherstellung einer beeinträchtigten endothel-abhängigen Gefäßerweiterung die Durchblutung der Skelettmuskeln erhöht. Das kann die Glukosezufuhr erleichtern, was sich auch auf eine verbesserte Insulin-Sensitivität auswirkt. Solche zirkulatorischen Verbesserungen durch vasoaktive Nährstoffe wie Resveratrol könnten bei der Prävention oder Linderung der Insulinresistenz eine Rolle spielen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Wir haben die möglichen Mechanismen zusammengefasst, mit denen Resveratrol zur Verbesserung der Insulin-Sensitivität beitragen kann, wobei der Schwerpunkt auf der Rolle der Mikrozirkulation bei der Verbesserung bzw. Abgabe von Glukose und Fettsäuren an die Skelettmuskulatur liegt. Diese sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Während klinische Studienergebnisse für die Verbesserung der metabolischen Gesundheit mit Resveratrol unterschiedlich sind, was zum Teil auf Schwankungen in den verwendeten Dosierungen, der Probandenauswahl, der Studiendauer, der vorhandenen Komorbiditäten und im Medikamentengebrauch zurückzuführen ist, sind die positiven Auswirkungen von Resveratrol auf die Gefäßgesundheit einheitlicher und unterstützen die mögliche Bedeutung der Durchblutung des Skelettmuskels für die Prävention von Typ 2 Diabetes.

Die Wirksamkeit von Resveratrol zur Verbesserung der Insulin-sensitivität, vermittelt durch die Aktivierung von SIRT1-AMPK, ER und eNOS, scheint sich auf übergewichtige, fettleibige und insulinresistente Personen mit eingeschränkter Endothelfunktion zu beschränken. Tatsächlich unterstützen klinische Nachweise die Reversibilität der endothelialen Dysfunktion und die Normalisierung der metabolischen Homöostase. Weitere Studien sind dringend nötig, um die optimalen Dosen von Resveratrol zu ermitteln, mit denen die Prävention und Therapie von Typ 2 Diabetes verbessert werden können. Angesichts der möglichen Bedeutung der phytoöstrogenen Wirkungen von Resveratrol auf den Glukosestoffwechsel, einschließlich der verbesserten Durchblutung der Skelettmuskulatur, sollten auch geschlechtsspezifische Un-

terschiede in der Reaktion auf die Resveratrolbehandlung näher untersucht werden.

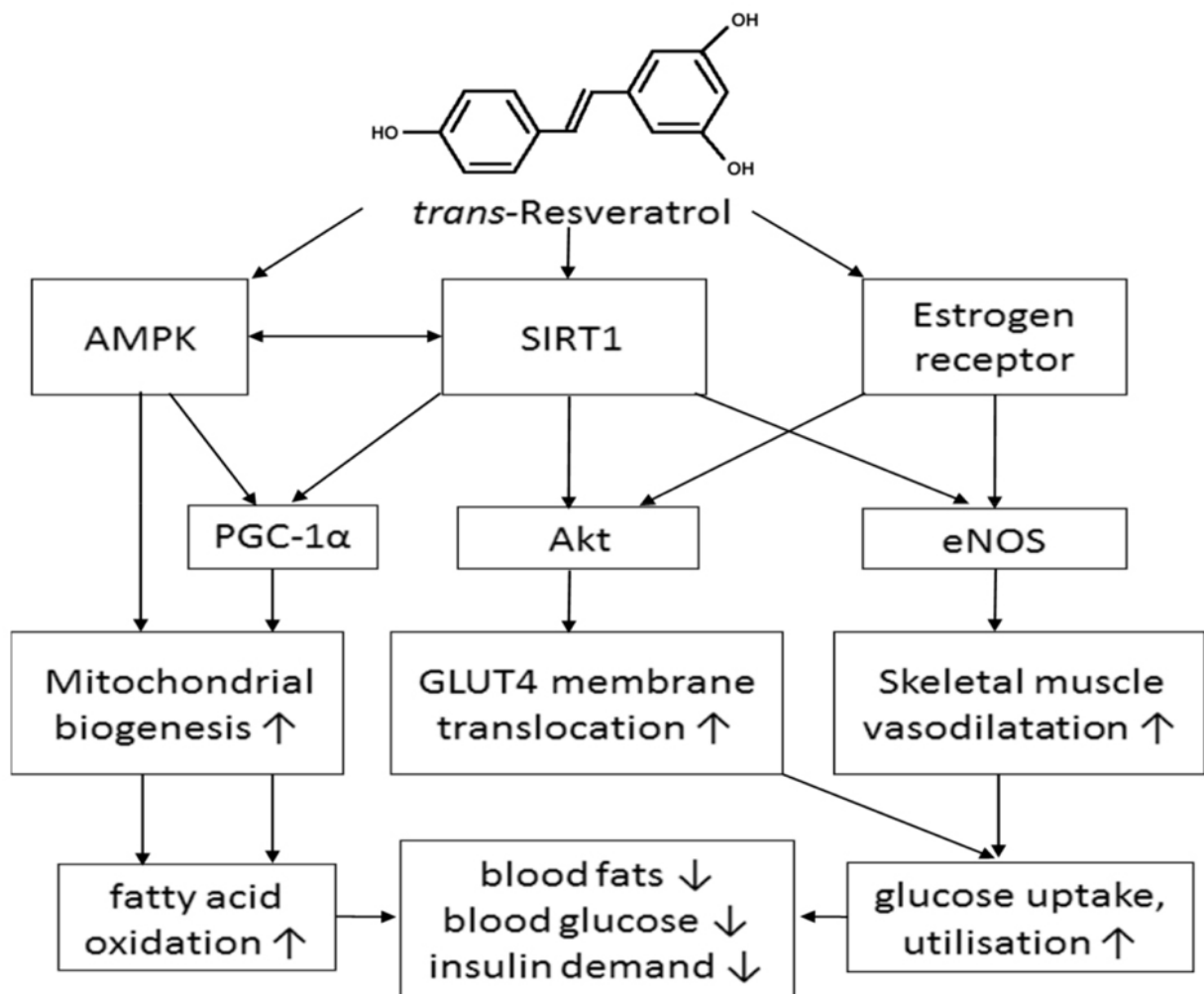
Mehrere Mechanismen, mit denen Resveratrol der Insulinresistenz entgegenwirken könnte: Aktivierung von AMP-aktivierten Proteinkinase-Human-Sirtuin-1 (AMPK-SIRT1)-Pfad zur Verbesserung der mitochondrialen Biogenese und Fettsäureoxidation; SIRT1-Aktivierung kann auch die Translokation von Glukosetransporter Typ-4 (GLUT4) in den Zellmembranen fördern, um die Glukoseaufnahme zu erleichtern; die Bindung von Resveratrol an Östrogenrezeptoren kann die Translokation von GLUT4 verbessern. Darüber hinaus schlagen wir vor, dass sowohl SIRT1 als auch die Östrogenrezeptor-Aktivierung durch Resveratrol die Aktivität der

endothelialen Stickoxid-Synthase (eNOS) erhöhen kann, um den Blutfluss im Skelettmuskel zu erhöhen und dadurch die Glukosezufuhr, die Aufnahme und Substratnutzung für die Energieproduktion weiter zu verbessern und die zirkulierende Blutglukose und die Insulinspiegel zu senken.

Akt: Proteinkinase B; PGC1 : Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- Koaktivator-1

Quelle

Rachel H. X. Wong und Peter R. C. Howe, Resveratrol Counteracts Insulin Resistance - Potential Role of the Circulation. In: Nutrients, Online-Veröffentlichung vom 24.8. 2018, doi: 10.3390/nu10091160.



... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Produkte mit Polyphenolen wie Grüntee, Curcumin und Resveratrol als besonders gut bioverfügbare Phosphatidylcholinkomplexe an (z.B. von Thorne Research).