

# Anticancerogene Effekte von Carotinoiden

Dr. Nicole M. Nitschke

Es gibt viele Hinweise darauf, dass Carotinoide die Tumorentstehung und das Tumorwachstum beeinflussen können. In erster Linie werden diese anticancerogenen Eigenschaften der Carotinoide auf ihre antioxidative Wirkung zurückgeführt. Daneben spielen jedoch auch die Beeinflussung der Genexpression (siehe 2.2.4) und des Immunsystems (siehe 2.2.5) eine Rolle bei den anticancerogenen Effekten.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigten eine inverse Beziehung zwischen der Carotinoideaufnahme und dem Risiko für die Entwicklung verschiedener Arten von Krebs. So konnte beispielsweise eine negative Korrelation der Lycopinaufnahme und des Risikos von Prostatakrebs (Giovannucci et al., 1995; Giovannucci et al., 2002) oder cervikaler Neoplasien (VanEenwyk et al., 1991) nachgewiesen werden. Daneben ergab sich auch eine inverse Relation zwischen dem Serumgehalt von Lycopin und dem Auftreten von Brust- (Dorgan et al., 1998) oder Harnblasenkrebs (Helzlsouer et al., 1989).

Zahlreiche epidemiologische Studien beschäftigten sich auch mit dem Einfluss von  $\beta$ -Carotin auf die Inzidenz von Krebs, insbesondere von Lungenkrebs. Viele von ihnen wiesen auf ein geringeres Auftreten derartiger Erkrankungen bei hoher Aufnahme oder hohen Serumkonzentrationen von  $\beta$ -Carotin hin (Van Poppel und Goldbohm, 1995). Auch Goodman et al. (2003) stellten im Zusammenhang mit Lungenkrebs erniedrigte Serumkonzentrationen von verschiedenen Carotinoiden (Lutein, Zeaxanthin,  $\beta$ -Cryptoxanthin, Lycopin,  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin) fest.

Diese inverse Beziehung war besonders ausgeprägt bei weiblichen Versuchsteilnehmern. Männistö et al. (2004) fanden bei der Betrachtung der Daten aus sieben Kohortenstudien keine Beziehung zwischen der  $\beta$ -Carotinaufnahme, jedoch eine inverse Beziehung zwischen der  $\beta$ -Cryptoxanthinaufnahme und dem Lungenkrebsrisiko der Teilnehmer. Zu denselben Ergebnissen kamen Yuan et al. (2003) bei Untersuchungen an 63257 Chinesen in Singapur.

Auch bei Krebserkrankungen des Digestionstraktes gibt es Hinweise auf einen schützenden Effekt der Carotinoide, so wurde beispielsweise eine Erniedrigung des Auftretens von Colonkrebs bei hoher Luteinaufnahme (Slattery et al., 2000) und von Rectumkrebs bei Frauen bei hoher Lycopinaufnahme (Murtaugh et al., 2003) festgestellt.

Auch in vitro Studien an Zellkulturen erbrachten Ergebnisse, die auf eine anticancerogene Wirkung von Carotinoiden hindeuten. Sie gaben auch Hinweise auf deren Wirkmechanismen. Palozza et al. stellten 2002 fest, dass  $\beta$ -Carotin das Wachstum verschiedener humaner Zelllinien von Adenocarcinomen des Colons hemmt, indem es ein Sistieren des Zellzyklus und Apoptose induzierte. Diese Effekte wurden durch eine Herunterregulierung bestimmter Proteine erreicht, die für die Progression des Zellzyklus bzw. für die Blockierung der Apoptose verantwortlich sind.

Ein weiterer Mechanismus der anticancerogenen Wirkung von Carotinoiden, die Verbesserung der GJC, wurde ebenfalls an Zellkulturen untersucht. Lycopin zeigte in der Kultur humaner Zellen aus Tumoren der Mundhöhle eine deutliche Hemmung deren Proliferation. Gleichzeitig bewirkte es auch eine signifikante Heraufregulierung der Transkription und Expression des Genes von Connexin 43, einem wichtigen Protein der Gap Junctions. Die gemessene GJC zwischen den Tumorzellen war verbessert (Livny et al., 2002).

Auch zahlreiche tierexperimentelle Studien wurden durchgeführt. Jain et al. (1999) untersuchten Ratten, denen nach Lycopin-Supplementierung das colonspezifische chemische Carcinogen Azoxymethan intraperitonäal verabreicht wurde. Neben einer Erniedrigung des TBARS-Gehalts (verminderte Lipidperoxidation) und erhöhter Thiol-Gehalte im Serum, einem Anzeichen für reduzierte Proteinoxidation, wies das Colon der supplementierten Ratten eine erniedrigte Anzahl von aberranten Krypten (engl. Aberrant Crypt Foci, ACF) auf. [...] Mehrfach untersucht wurde die anticancerogene Wirkung von Carotinoiden am Modell der induzierten Backentaschentumoren bei Hamstern. Schwartz und Shklar (1988) induzierten durch Applikation von 7,12-dimethylbenz(a)anthrazen (DMBA) in die Backentasche Veränderungen in Form von Plattenepithelcarcinomen. Durch lokale Injektionen von  $\beta$ -Carotin oder Canthaxanthin wurde eine signifikante Tumorregression erreicht. [...]

Chew et al. (1999) wiesen nach, dass auch  $\beta$ -Carotin, Canthaxanthin und Astaxanthin der Entwicklung von Mammartumoren entgegenwirken. Sie stellten fest, dass nach Inokulierung von Tumorzellen das

Volumen der Mammatumoren von Mäusen bei Fütterung der genannten Carotinoide geringer war. [...]

Aufgrund der viel versprechenden Ergebnisse der epidemiologischen Studien wurden vier groß angelegte Interventionsstudien mit  $\beta$ -Carotin beim Menschen durchgeführt. In einer der ersten, der Alpha-Tocopherol  $\beta$ -Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study, in der 29133 männliche Raucher über durchschnittlich sechseinhalb Jahre hinweg täglich mit  $\beta$ -Carotin und/oder  $\alpha$ -Tocopherol supplementiert wurden, zeigte  $\beta$ -Carotin jedoch keine Verminderung des Lungenkrebsrisikos. Es wurde vielmehr ein um 18% erhöhtes Risiko bei diesen Rauchern festgestellt (The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994).

Die Ergebnisse des  $\beta$ -Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), in dem 18314 Raucher, ehemalige Raucher und mit Asbest vorbelastete Männer und Frauen über die Dauer von vier Jahren täglich  $\beta$ -Carotin und Retinol erhielten, bestätigten die unerwarteten Erkenntnisse aus der ATBC Studie. Auch hier ergab sich eine erhöhte Inzidenz von Lungenkrebs und eine erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe (Omenn et al., 1996). Die Physicians` Health Study (PHS) umfasste 22071 Ärzte, die über einen Zeitraum von zwölf Jahren jeden zweiten Tag  $\beta$ -Carotin erhielten. Hier wurde kein signifikanter Effekt von  $\beta$ -Carotin auf die Inzidenz von Lungenkrebs festgestellt (Hennekens et al., 1996).

Im Gegensatz zu den drei genannten Interventionsstudien, bei denen die Teilnehmer nicht mangelernährt waren, untersuchten Blot et al. (1993) den Effekt von  $\beta$ -Carotin auf 29584 mit Vitaminen und Mineralstoffen unterversorgte Menschen in Linxian, China. Es wurde eine Abnahme der Mortalitäts- und Krebsrate, insbesondere von Magenkrebs, in der Gruppe festgestellt, die eine Kombination von  $\beta$ -Carotin, Vitamin E und Selen erhielt. Die Bewohner von Linxian weisen weltweit eine der höchsten Raten des Auftretens von Speiseröhren- und Magenkrebs auf.

Quelle: Internetveröffentlichung der Dissertation von Frau Nicole M. Nitschke, angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. W. A. Rambeck, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2005; Seiten 65 ff