

Granatapfelpolyphenole gegen Prostatakarzinom

Neue Perspektiven sowie klinische und präklinische Daten über die Wirkung von Granatapfelpolyphenolen

Ludwig Manfred Jacob*
Karl Friedrich Klippel

Zusammenfassung

Granatapfelpolyphenole zeigten in In-vitro-, In-vivo- und klinischen Studien eine überzeugende Hemmung der Kanzerogenese (Initiation, Promotion, Progression), des Wachstums und der Invasion durch antiangiogenetische, redifferenzierende, antiproliferative und proapoptotische Effekte. Hierfür verantwortlich ist das natürliche Zusammenspiel der antiinflammatorischen, antioxidativen, phytohormonellen Polyphenole, die das Immunsystem, das Epigenom und die Zellsignalwege modulieren. Bei einer großen Vielzahl präklinischer Studien gibt es bislang nur eine kontrollierte klinische Studie mit Prostatakrebspatienten, die eine durchschnittliche Vervierfachung der PSA-Verdoppelungszeit ergab. Besonders interessant sind neue präklinische Ergebnisse, die auf mögliche Synergieeffekte mit Hormonablation, Chemo- und Strahlentherapie bei der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms hinweisen. Zu beachten sind Unterschiede in Bezug auf Qualität und Polyphenolgehalt von Granatapfelprodukten, wobei fermentierte Granatapfelpolyphenole eine höhere Bioaktivität und vermutlich auch Bioverfügbarkeit aufweisen. Insbesondere werden neue Wirkmechanismen in Bezug auf die Hemmung von CYP-Enzymen, die mögliche Konzentrationssteigerung von 3β -Adiol und Aktivierung des antiproliferativen Östrogenrezeptors β sowie eine Antagonisierung des proliferativen Östrogenrezeptors α durch Granatapfelpolyphenole vorgestellt.

Schlüsselwörter

Granatapfel, Prostatakrebs, Hormonrefraktarität, Synergismus

Alle Patienten hatten trotz vorheriger Prostatektomie oder Bestrahlung ein PSA-Rezidiv. Die PSA-Verdoppelungszeit wird immer häufiger als wichtiger Surrogat-Biomarker für die Mortalität beim Prostatakarzinom nach Operation oder Bestrahlung angesehen. 94% der Teilnehmer hatten einen mittleren Gleason-Score von 5–7 sowie keine nachgewiesene Metastasierung.

Während im Vorfeld der Studie die durchschnittliche Verdopplungszeit der Patienten bei 15 Monaten lag, verlängerte in der Studie der tägliche Konsum von 240 ml Granatapfelsaft (570 mg Polyphenole) die Spanne auf 54 Monate.

Zum Endpunkt der 33-monatigen Studienzeit nahmen noch 46 Männer an der Studie teil. Bei 83 Prozent bewirkte Granatapfelsaft einen absoluten PSA-Abfall oder eine signifikante Verlangsamung der PSA-Verdoppelungszeit. Unter den Respondern gab es große Unterschiede in der Wirkung: Während die PSA-Verdoppelungszeit vor Studienbeginn 15,6 Monate (\pm 10,8 Monate, Median 11,5 Monate) betrug, verlängerte sie sich während der Studie auf 54,7 Monate \pm 102 Monate (Median 28,7 Monate, $P < 0,001$). Insgesamt erreichten 16 Patienten (35%) einen Abfall des PSA-Werts um durchschnittlich 27%, 4 davon hatten einen PSA-Abfall über 50%. Keiner der Studienteilnehmer entwickelte eine Metastasierung in der Studienzeit von 33 Monaten. Eine reine Maskierung des PSA-Werts ist sehr unwahrscheinlich. So hatten bei gesunden Männern ohne Prostatakrebs Granatapfelsaft und Ellagsäure keinen Einfluss auf den PSA-Wert. Studienleiter Al-

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart des Mannes und ein typisches, meist langsam wachsendes Alterskarzinom. Nicht nur Betroffene mit „Low-risk“-Karzinomen, die sich für „active surveillance“ (aktives Beobachten) entschieden haben, sondern auch Männer mit PSA-Rezidiven nach Primärtherapie wünschen häufig, ihren Gesundheitszustand aktiv durch Veränderungen ihrer Lebens- und Ernährungsweise zu verbes-

sern. Granatapfelpolyphenole verfügen hierbei über vielseitige antikanzerogene Wirkmechanismen (Abb.1).

Vervierfachung der PSA-Verdoppelungszeit in klinischer Studie

In einer Phase-2-Studie führte die Verwendung von Granatapfelsaft zu einer beinahe vierfachen Verlängerung der PSA-Verdoppelungszeit (Pantuck et al., 2006). Die Studie wird derzeit unter Beteiligung des National Cancer Instituts in verschiedenen Krebszentren in den USA als plazebokontrollierte Phase-III-Studie mit 250 Teilnehmern fortgeführt, die Ergebnisse sind 2010 zu erwarten.

* Dieser Artikel enthält hier erstmals veröffentlichte Ergebnisse der Dissertation von Ludwig Manfred Jacob „Chemoprävention und adjuvante Ernährungstherapie des Prostatakarzinoms durch Polyphenole mit Schwerpunkt Granatapfelpolyphenole“.



Abb. 1: Spektrum antikarzinogener Wirkungen.

lan Pantuck macht vor allem die antioxidativen und antiinflammatorischen Effekte der Granatapfelpolyphenole für die erfreulichen Wirkungen in der Studie verantwortlich, über die seinerzeit weltweit in vielen Tageszeitungen berichtet wurde.

Verglichen mit den Ausgangswerten bei Studienbeginn bewirkte das Serum der Krebskranken ex vivo eine 12%-Reduktion des Wachstums in LNCaP-Prostatakrebszellkulturen (84% Responder). In Zellkulturen verursachte das Serum eine durchschnittliche Erhöhung der Apoptose um 17,5% (75% Responder).

Erhebliche Response-Unterschiede aufgrund der Bioverfügbarkeit

Die ganz erheblichen interindividuellen Wirkunterschiede (in vivo und ex vivo) sind wohl nicht nur auf eine unterschiedliche Tumorbiologie zurückzuführen, sondern auch auf die individuell sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit der Granatapfelpolyphenole. Auch in Bioverfügbarkeitsstudien wurden erhebliche individuelle Unterschiede festgestellt, die auf die Zusammensetzung der Darmflora zurückgeführt wurde (Cerdea et al., 2004). Die biologische Wirkung des Saftes ist zum Großteil den aglykonen Metaboliten der

Darmflora zuzuschreiben, nicht der direkten Wirkung von Polyphenolen im Saft. Ellagitannine sind mengenmäßig die wichtigsten Polyphenole des Granatapfelsafts. Daher sind besondere Ellagitannin-Metaboliten, die sogenannten Urolithine, wahrscheinlich von großer Bedeutung.

Antiöstrogene Wirkungen

Urolithine haben eine hohe Affinität zum proliferativ wirksamen Östrogenrezeptor α (ER α) und können schon bei sehr niedrigen Konzentrationen antiöstrogen und antiproliferativ wirksam sein (Larosa et al., 2006). Auch von der Ellagsäure (Ausgangsstoff der Urolithine) ist übrigens eine SERM (Selective Estrogen Response Modifier)-artige Wirkung als Antiöstrogen bekannt (Papoutsis et al., 2005). Mäusen oral verabreichte Urolithine reichern sich vor allem in der Prostata an, gefolgt von Kolon und Darmgewebe. Ihre Xenograft-Prostatakarzinome werden gehemmt. Ellagsäure und – deutlich wirkungsvoller – die Urolithine hemmen in vitro das Prostatakrebszellwachstum (Seeram et al., 2007).

Im Granatapfelsaft sind auch verschiedene Phytoöstrogene wie z.B. Kaempferol, Quercetin, Naringenin und Luteolin vorhanden (Kim et al., 2002). Mengenmäßig

Durch Lebendfermentation lassen sich Bioverfügbarkeit und Bioaktivität steigern.

Die Stoffwechselleistung fermentativer Mikroorganismen ersetzt zum Teil eine mangelhafte humane Metabolisierung, indem die hochmolekularen Granatapfelpolyphenole in niedermolekulare, lipophile, besser resorbierbare Metabolite transformiert werden. Die krebshemmende Wirkung fermentierter Granatapfelsaft-Polyphenole war in Studien ausgeprägter als bei unfermentierten Zubereitungen.

ßig sind die Urolithine besonders wichtige Einzelstoffe. Jedoch dürfte letztlich die Synergie aller Pflanzenstoffe (wie auch Gallussäure, Tannine, Anthocyane) für die besondere Gesamtwirkung des Granatapfels verantwortlich sein.

Bei der Hemmung der Proliferation und Invasion von hormonabhängigen und hormonrefraktären Prostatakrebszellen erwies sich der fermentierte Granatapfelsaft gegenüber unfermentiertem deutlich überlegen (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005-I und II). Im Vergleich zu Frischsaft bremsen fermentierte Granatapfelpolyphenole doppelt so stark das Wachstum von Brustkrebszellen, hemmen die Schlüsselenzyme Aromatase und 17 β HSD und dadurch die Östrogen-Biosynthese im Fettgewebe (Kim et al., 2002), was sowohl für Mamma- als auch Prostatakarzinome von Bedeutung ist. In fermentierter Form konnten Granatapfelpolyphenole die Neoangiogenese effektiv vermindern (Toi et al., 2003) sowie Leukämiezellen zur Redifferenzierung bringen und die Apoptose induzieren (Kawai et al., 2004).

Diabetiker profitieren übrigens doppelt von fermentierten Granatapfelprodukten, denn durch die Lebendfermentation wird der fruchteigene Zucker drastisch reduziert.

Wirkungen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Die zunehmende Androgen-Unabhängigkeit von Prostatakarzinomen unter Hor-

monblockade stellt ein großes therapeutisches Problem dar und führt zur Entstehung besonders aggressiver Karzinome. Die Androgen-Unabhängigkeit ist oft Folge eines mutierten, hypersensitiven oder überexprimierten Androgenrezeptors und einer verstärkten Bildung von Enzymen, die in der Krebszelle aus Cholesterin Androgene synthetisieren.

Hemmung der Androgenrezeptor-Expression und Androgensynthese

In einer Studie der Universität von Wisconsin (Malik et al., 2005) hemmte ein gefriergetrocknetes Granatapfelsaftextrakt effektiv das Wachstum von hochaggressiven, hormonrefraktären PC3-Prostatakarzinomzellen und führte zur Apoptose. Bei androgenabhängigen Krebszellen wurde sowohl die Expression des Androgenrezeptors als auch die PSA-Produktion um 90% gedrosselt. Bei Mäusen wurden antikanzerogene Effekte bereits bei einer für den Menschen verzehrblichen Menge erreicht: Der PSA sank deutlich, die Prostatakarzinome wuchsen signifikant langsamer als in der Kontrollgruppe und die mittlere Überlebenszeit verlängerte sich um 50%.

Hong und Mitarbeiter veröffentlichten im Mai dieses Jahres folgende neue Perspektiven: In Prostatakrebszellen mit Überexpression des Androgenrezeptors (LNCaP-AR) hemmten Granatapfelpolyphenole die Expression des Androgenrezeptors. In diesen Krebszellen und in besonders aggressiven, hormonrefraktären DU-145-Prostatakarzinomzellen hemmten Granatapfelpolyphenole effektiv die Expression der Schlüsselenzyme der Androgen-Biosynthese. Damit könnten diese auch bei den schwer therapierbaren Androgen-unabhängigen Prostatakarzinomen mit überexprimierten Androgenrezeptor und hochregulierten Androgensynthese-Enzymen wirksam sein und möglicherweise eine synergistische Kombination mit der Hormonblockade darstellen.

Dies ist besonders interessant, weil in metastasierenden Prostatakarzinomen bei chemisch oder chirurgisch kastrierten Männern alle Enzyme, die für die Synthese von Testosteron und Dihydrotestoste-

Aktuellen Untersuchungen zufolge können Granatapfelpolyphenole das Krebsgeschehen auch im hormonrefraktären Stadium beeinflussen:

- Granatapfelpolyphenole drosseln die Expression des in diesem Stadium häufig überexprimierten Androgenrezeptors (Malik et al., 2005; Hong et al., 2008).
- Granatapfelpolyphenole verringern die Bildung von Androgensynthese-Enzymen in hormonrefraktären Krebszellen (Hong et al., 2008).
- Granatapfelpolyphenole senken intrazelluläre Cholesterinspiegel (Fuhrmann et al., 2005) und damit den Ausgangsstoff für die gesteigerte Androgen-Biosynthese.
- Fermentierte Granatapfelpolyphenole hemmen das Krebswachstum von hormonrefraktären PC-3-Prostatakarzinomen in vivo und wirken in vitro bei hormonrefraktären PC-3- und DU-145-Prostatakarzinomzellen antiproliferativ und antiinvasiv (Albrecht et al., 2004).
- Die antiinflammatorische Wirkung der Granatapfelpolyphenole (Hemmung von NF-kappaB, COX-2, TNF-alpha und Metalloproteasen) ist in diesem Stadium besonders wichtig.

ron (DHT) aus Cholesterin notwendig sind, verstärkt exprimiert werden. Auf diese Weise können diese Karzinome trotz sehr niedriger Androgen-Blutspiegel überleben (Montgomery et al., 2008).

Granatapfelsaftpolyphenole haben in einer klinischen Studie eine cholesterinsenkende Wirkung gezeigt (Esmailzadeh et al., 2006) und senken in Makrophagen intrazellulär die Cholesterinspiegel durch verminderte Aufnahme, gesteigerte Ausscheidung und reduzierte Biosynthese (Fuhrmann et al., 2005). Damit geht den Krebszellen das für die Androgensynthese essenzielle Cholesterin zum Teil verloren. In der Cholesterinsenkung sicherlich wirkungsvoller, aber auch nebenwirkungsreicher sind Statine, die zu einer signifikanten Risikoreduktion für das lokal fortgeschrittene und metastasierende Prostatakarzinom führen (Platz et al., 2006).

Wirkung auf Zellsignalwege, Genexpression und Genregulation

Heute geht man immer mehr davon aus, dass der regelmäßige Verzehr von Obst und Gemüse durch eine Modulation der Zellsignalwege und des Epigenoms vor Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützen kann (Milner, 2004 und 2006). Auch die besondere Wirkung der Granatapfelpolyphenole ist wohl auf komplexe Synergie-Effekte zurückzuführen: das natürliche Stoffgemisch kommuniziert – bildlich gesprochen – mit Zellen und Zellsignalwegen. Hierfür reichen vergleichsweise geringe Mengen aus, während für direkte chemische Wirkungen hohe Wirkstoffkonzentrationen im Gewebe erreicht werden müssen.

So zeigte die Forschergruppe aus Wisconsin in sechs Studien, wie gefriergetrocknetes Saftextrakt Krebs in vitro und

- a) **Hemmung proliferativer, prokanzerogener Signalwege durch**
 - Phosphorylierungshemmung von MAP-Kinasen, c-met, Akt-Kinase, Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K)
 - Aktivierungshemmung von mTOR
 - Hemmung von Markern der Zellproliferation (z.B. Ki-67 und PCNA)
- b) **Hemmung von Markern der Angiogenese** (z.B. CD31 und VEGF)
- c) **Förderung der Apoptose** durch Aktivitätssteigerung von Caspasen und Tumorsuppressorgenen (z.B. p53)
- d) **Regulation des Zellzyklus** durch
 - dosisabhängige Arretierung des Zellzyklus in der G0–G1 Phase
 - Induktion der Gene WAF1/p21 und KIP1/p27, dadurch Hemmung zyklinabhängiger Kinasen und Förderung der Zellregulation und Apoptose
 - Reduktion der Proteinexpression von Zyklin D1, D2 und E sowie der zyklinabhängigen Kinasen (cdk2, cdk4, cdk6)
- e) **Initiale Hemmung der Entzündungskaskade** durch NF-kappaB-Aktivierungshemmung

in vivo hemmte, indem es Genregulation, Genexpression sowie vielfältige antikanzerogene Signalwege beeinflusste (Afaq et al., 2005a und b; Syed et al., 2006; Khan et al., 2007a und b; Malik et al., 2005):

Die oben genannten Ergebnisse stammen überwiegend aus zwei Studien aus dem Jahr 2007, in denen Lungenadenome und -adenokarzinome bei Mäusen erzeugt wurden: Das gefriergetrocknete Granatapfelsaftextrakt reduzierte die Tumormasse um 62% (nach 140 Tagen) und 66% (nach 240 Tagen) im Vergleich zur Kontrollgruppe. An humanen A549-Lungenkarzinomzellen wurden ähnliche Effekte festgestellt, wobei gesunde Zellen nicht beeinträchtigt wurden.

Wie beschrieben, hemmen Granatapfelpolyphenole die Aktivität vieler proliferativ wirkender Proteinkinasen durch eine Phosphorylierungshemmung. Die Proteinphosphorylierung ist ein sehr wichtiger Kontrollmechanismus in der Signaltransduktion der Zelle. Beim hormonrefraktären Prostatakarzinom ist der PI3K/Akt-Signalweg aktiviert und führt häufig zu einer Phosphorylierung des Androgenrezeptors. Akt ist eine Serin/Threonin-Kinase, die das Überleben, die Proliferation und den Sterbezyklus der Zelle reguliert. In einer aktuellen Studie (McCall et al., 2008) zeigte sich, dass nur der phosphorylierte Androgenrezeptor mit einer verkürzten Überlebenszeit bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom assoziiert war. Auch eine andere Studie zeigte, dass Akt insbesondere unter Hormonblockade unabhängig vom Androgen-

Aufgrund der Eigenschaft von Granatapfelpolyphenolen, die Expression des Androgenrezeptors und androgensynthetisierender Enzyme herabzuregulieren, bei Proteinkinasen eine Phosphorylierungshemmung und in Krebszellen die Apoptose insbesondere über eine NF-kappaB-Aktivierungshemmung zu fördern, könnte eine Kombination mit der Hormonablation interessante Synergieeffekte bewirken und die Bildung von Resistenzen verzögern. Dies muss sich noch in der klinischen Praxis bewähren.

rezeptor das Überleben der Karzinomzelle ermöglicht. Unter Androgenentzug stimuliert die Krebszelle die Akt-Phosphorylierung und -Aktivierung, um ihr Überleben auf diesem androgenunabhängigen Signalweg sicherzustellen (Mikhailova et al., 2008). Granatapfelpolyphenole hemmen sowohl die Akt- als auch die MAPK-Phosphorylierung und damit deren Aktivierung. Dies könnte auch die Ursache für eine Herabregulation des Androgenrezeptors sein.

Tumorzellinvasion

Circa 90% aller Krebskranken sterben an der Metastasierung. Ein zentraler erster Schritt ist die Proteolyse der extrazellulären Matrix durch Metalloproteasen (Ahmed et al., 2005). In Studien (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a und b) zeigten fermentierte und unfermentierte Granatapfelpolyphenole sowie Samenöl eine drastische Hemmung der Tumorzellinvasion. Die Wirkung erfolgt bei hormonsensitiven (LNCaP) und hormonrefraktären (DU-145, PC-3) Prostatakarzinomzellen. Auch in vivo hemmten fermentierte Granatapfelpolyphenole signifikant das Wachstum von hormonrefraktären PC-3-Prostatakarzinomzellen (Albrecht et al., 2004).

Neoangiogenese

Fermentierte Granatapfelsaftpolyphenole verhinderten in vivo effektiv die Neubildung von Tumorgefäßen, während Schalenextrakte sich als deutlich weniger wirksam erwiesen (Toi et al., 2003). In einer aktuellen Studie hemmte auch ein ellagitanninreiches Granatapfelextrakt die Angiogenese von Prostatakarzinomen in vitro (bei LNCaP-Zellen) und in vivo (Sartippour et al., 2008).

Mögliche Synergie zwischen Chemo- und Strahlentherapie mit Granatapfelpolyphenolen durch NF-kappaB-Aktivierungshemmung

Die antiinflammatorische Wirkung des Granatapfelsafts erfolgt u.a. über eine

Hemmung der COX-2-, TNF-alpha-Expression, eine Hemmung von Metalloproteasen und eine Aktivierungshemmung von NF-kappaB (Shukla et al., 2008 b; Khan et al., 2007a und b, Syed et al., 2006; Huang et al., 2005; Ahmed et al., 2005; Afaq et al., 2005a und b; Schubert et al., 2002). NF-kappaB ist ein zentraler Transkriptionsfaktor, der die Expression von fast 400 verschiedenen proentzündlichen und z.T. prokanzerogenen Genen reguliert.

Insbesondere beim hormonrefraktären Prostatakarzinom geraten NF-kappaB-Inhibitoren zunehmend in den Fokus der Forschung. NF-kappaB ist für die Kanzerogenese des Prostatakarzinoms in jedem Stadium von zentraler Bedeutung und wird umso wichtiger, je weniger Therapieoptionen verbleiben (Nonomura et al., 2008).

NF-kappaB wirkt als zentraler, initialer Signalweg der Entzündungskaskade dem nekrotischen und apoptotischen Zelltod auf direkte und indirekte Weise entgegen und ist ein entscheidender Faktor in der Immortalisierung von malignen Stammzellen. Der Zusammenhang zwischen NF-kappaB-Aktivierung und Therapieresistenz bei Chemo- und Strahlentherapie ist in Studien beobachtet worden. Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist inzwischen nachgewiesen, dass nur eine kleine Untergruppe der AML-Zellen mit einem Stammzell-Immunophänotyp in der Lage ist, Leukämie bei der Übertragung auf NOD/SCID-Mäuse auszulösen. Diese Zellen sind besonders chemo- und strahlenresistent. Diese Leukämie-stammzellen wiesen als einzigen Unterschied eine konstitutive Aktivierung von NF-kappaB auf (Griffin, 2001).

Nach einer Studie von Lansky und Kawaii (2004) führten fermentierte Granatapfelsaftpolyphenole bei HL-60-Leukämiezellen zur Redifferenzierung oder Apoptose. Der reine Frischsaft wies nur eine geringe redifferenzierende Wirkung auf. Die Redifferenzierung bestätigt die oben beschriebenen Zusammenhänge, dass sich normale Leukozyten nur durch NF-kappaB-Aktivierung von Leukämiezellen unterscheiden.

Die Radiotherapie ist eine der Säulen der Primärtherapie und verursacht eine

strahleninduzierte NF-kappaB-Aktivierung, die zu einer Apoptoseresistenz der Krebszellen führen kann. Bei Prostatakarzinomen im hormonrefraktären Stadium spielt die palliative Chemotherapie mit Docetaxel eine wichtige Rolle. Eine erhöhte Entzündungsaktivität hier ist ein starker Prädiktor für ausgeprägte Nebenwirkungen, eine geringere Überlebensrate und ein vermindertes Ansprechen auf Docetaxel (Charles et al., 2006). Eine Entzündungshemmung könnte die Therapieergebnisse verbessern und Nebenwirkungen vermindern (Beer et al., 2008), positive Synergieeffekte von Entzündungshemmern und Taxanen sind in präklinischen Studien nachgewiesen (Olsen, 2005).

Allerdings ist die Kombination von Docetaxel und entzündungshemmenden, höher konzentrierten Granatapfelpolyphenolen nur unter ärztlicher Kontrolle empfehlenswert. Die Inaktivierung von Docetaxel erfolgt über das Enzym CYP3A4 der Cytochrom-P450-Familie, dessen Expression durch Granatapfelpolyphenole möglicherweise reduziert wird. Granatapfelpolyphenole können daher u.U. bei prädisponierten Patienten die Wirksamkeit von Docetaxel erhöhen.

Sicherlich ist die mögliche Synergie von Granatapfelpolyphenolen mit Strahlen- und Chemotherapie noch ein lohnenswertes und wichtiges Forschungsfeld. Denn zum einen dürften Granatapfelpolyphenole die Nebenwirkungen auf gesunde Zellen im Sinne eines Zellschutzes senken, zum anderen wirken sie der Apoptoseresistenz der NF-kappaB-aktivierten Tumorzellen entgegen und machen sie für Strahlen- und Chemotherapie angreifbar.

Konzentrationssteigerung von NO und reduziertem L-Glutathion (GSH)

Granatapfelpolyphenole können als hochpotente In-vivo-Antioxidanzien der Kanzerogenese entgegenwirken. Reduziertes L-Glutathion (GSH) ist das wichtigste intrazelluläre Antioxidans und für die Zelle

absolut lebenswichtig. Zahlreiche entzündliche und neoplastische Erkrankungen gehen mit einer verminderten intrazellulären GSH-Konzentration einher. Dass Granatapfelsaft deutlich die intrazelluläre GSH-Konzentration steigert, wurde an Menschen in klinischen Studien gezeigt, so z.B. in Makrophagen (z.B. 71% GSH-Anstieg bei Diabetikern; Rosenblatt et al., 2006) und in arteriosklerotischen Karotis-Plaques (z.B. 250% GSH-Anstieg; Aviram, 2004).

Der Nobelpreisträger Luis Ignarro, der die Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) für den menschlichen Organismus aufklärte, wies im Jahr 2006 nach, dass Granatapfelsaft die biologische Wirksamkeit und Wirkdauer von NO erhöht und das Molekülradikal gleichzeitig durch antioxidative Mechanismen stabilisiert (Ignarro et al., 2006). Bei Prostatakarzinom-Patienten stieg NO im Serum unter Granatapfelsaftkonsum durchschnittlich um 23% an (Pantuck et al., 2006).

In einer klinischen Studie stieg nach regelmäßigem Konsum von einem Glas Granatapfelsaft über ein Jahr der Gesamtantioxidanzien-Status im Blut (TAS) um 130% (Aviram et al., 2004).

Auch diese Effekte sind wohl mehr auf die epigenetische Wirksamkeit des Granatapfels zurückzuführen als auf die direkte antioxidative Wirkung.

Bindung potenziell prokanzerogener Metalle

Metalle wie Eisen, Kupfer, Chrom, Vanadium, Cadmium, Arsen und Nickel können in entsprechenden Konzentrationen die Kanzerogenese fördern, indem sie freie Radikale bilden und zu Mutationen führen (Valko et al., 2006). Die Werte von Kupfer im Serum scheinen bei vielen Krebsarten erhöht und korrelieren mit dem Erkrankungsrisiko (Wu et al., 2004) sowie dem Ausmaß des Karzinoms und der Prognose. Kupferwerte von Darm- und Prostatakrebskranken sind gegenüber Gesunden deutlich erhöht (Nayak et al., 2003). Kupfer wirkt zytotoxisch, erzeugt oxidativen Stress und chronische Entzündungsreaktionen u.a. über NF-kappaB und TNF-alpha (Kennedy et al., 1998; Per-

sichini et al., 2006) und stimuliert die Bildung von Tumorgefäßen (Lowndes und Harries, 2005). Therapeutisch verhindern Chelatoren die Hemmung der Kupferaufnahme und reduzieren deutlich das Prostatakrebswachstum und die Neoangiogenese (Brewer et al., 2000).

Katechine und Phenolsäuren, wie sie auch im Granatapfel enthalten sind, bilden mit Kupfer einen Kupfer-Polyphenol-Komplex. Dieser scheint als Prooxidans zur Zellapoptose zu führen und so eine antikanzerogene Wirkung zu entfalten (Azmi et al., 2006; Malik et al., 2003). Da Kupfer vor allem im Krebsgewebe erhöhte Konzentrationen aufweist, könnte dies ein Grund für die selektive zytotoxische Wirkung des Kupfer-Polyphenol-Komplexes auf Krebszellen sein (Hadi et al., 2007). Insbesondere Prostatakarzinomzellen weisen hohe Kupferkonzentrationen auf und lassen sich z.B. durch einen Komplex von Kupfer und dem Antioxidans Pyrrolidindithiocarbamat (PDTC) gezielt abtöten (Chen et al., 2005).

Punicalagin, das mengenmäßig wichtigste Granatapfelpolyphenol, cheliert u.a. Kupfer und Eisen, ohne an DNS zu binden (Kulkarni et al., 2007). Auch das Punicalagin-Monomer, die Ellagsäure, zeigt ähnliche Wirkungen als Chelator von Kupfer (Shimogaki et al., 2000) und Nickel (Ahmed et al., 1999).

Während therapeutisch die hohe Kupferkonzentration in Karzinomen möglicherweise von Nutzen sein kann, ist es präventiv vorteilhaft, die Aufnahme von Kupfer als potenzielles Prokanzerogen über die Ernährung (z.B. Wasserleitungen aus Kupfer, Amalgamfüllungen mit hohem Kupferanteil, Nahrungsergänzungsmittel) gering zu halten.

Hemmung der Cytochrom-P450-Enzyme als chemopräventiver Mechanismus

Erhöhte Aktivität und Expression von Cytochrom (CYP)-Enzymen steigern die Giftungsrate von Prokanzerogenen, erhöhen damit das Erkrankungsrisiko und verschlechtern die Prognose. Pflanzenstoffe, die eine Hemmwirkung auf CYP-450-Phase-I-Enzyme bzw. eine aktivierende Wir-

kung auf entgiftende Phase-II-Enzyme besitzen, sind in der Chemoprävention von Bedeutung (Cavalieri et al., 2000; Jefcoate et al., 2000). Im Tierversuch an Mäusen ging nach 4-wöchiger Granatapfelsaftgabe der CYP-450-Gehalt in der Leber der Versuchstiere um 43% zurück. Zudem wurde eine Hemmung der Expression von CYP1A2 und CYP3A4 auf mRNA-Ebene beobachtet (Faria et al., 2007).

Cytochrom-Hemmung und potenzielle Arzneimittelinteraktionen

Eine Cytochrom-Hemmung kann bei entsprechender Medikation und genetischer Disposition auch problematisch werden. Denn zahlreiche Cytochrom-Enzyme (v.a. CYP3A4) sind eng in die Biotransformation von Arzneimitteln involviert, sodass deren Hemmung eine Wirkverstärkung bzw. -verlängerung bedeuten könnte.

Inwieweit Granatapfelpolyphenole klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen verursachen, ist noch nicht hinreichend untersucht. Das Ausmaß scheint jedoch im Vergleich zu anderen Fruchtzubereitungen wie Grapefruitsaft gering zu sein. In einer Untersuchung an humanen Lebermikrosomen wurde die direkte Hemmwirkung von Granatapfelsaft auf das Schlüsselenzym CYP3A4 anhand der Midazolam-1⁷-Hydroxylierungsaktivität in humanen Lebermikrosomen gemessen. Hierbei zeigte Granatapfelsaft im Vergleich zu anderen Obstsaften nur eine sehr geringe Hemmwirkung. Die Hemmung wurde mit absteigender Intensität wie folgt gemessen: Grapefruit > schwarze Maulbeere > wilde Trauben > Granatapfel (Kim et al., 2006). Im bereits erwähnten Tierversuch war die Beeinflussung der Pentobarbital-induzierten Schlafzeit nicht signifikant (Faria et al., 2007).

Im Zellexperiment zeigte sich eine Hemmung von CYP3A und bei Ratten eine Veränderung der Pharmakokinetik von Carbamazepin (Hidaka et al., 2005).

Dagegen zeigte sich in einer Humanstudie keine Hemmung von CYP3A – im Gegensatz zu Grapefruitsaft: Die Pharmakokinetik von Midazolam blieb unverän-

dert (Farkas et al., 2007). In der Literatur wird von einem einzelnen Fall einer möglichen Interaktion mit Cholesterinsenkern berichtet. Der Patient, der Ezetimib und Rosuvastatin einnahm, litt möglicherweise bereits vor dem Konsum von 200 ml Granatapfelsaft an einer Myopathie (CK von 659 U/L). Statine und wohl auch Ezetimib können Myopathien und Rhabdomyolysen verursachen. Ob nun die beiden Cholesterinsenker selbst, deren Interaktion oder die zusätzliche Interaktion mit dem Granatapfelsaft für die Rhabdomyolyse des Patienten verantwortlich waren, ist aus dieser Einzelfallbeschreibung nicht ersichtlich (Sorokin et al., 2006).

Weiter relativiert wird dieser unklare Einzelfall durch die Tatsache, dass Granatapfelsaft in den USA bereits seit über 5 Jahren der populärste Gesundheitstrank ist und entsprechend reichhaltig auch von Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen und medikamentös behandelter Hypercholesterinämie konsumiert wird. Insgesamt dürfte daher die Interaktion von Granatapfelsaft mit Arzneimitteln, wenn überhaupt vorhanden, gering sein. Dennoch sind bei besonderer genetischer Disposition, Medikamentenkombinationen und Krankheitsgeschehen Arzneimittelinteraktionen z. B. mit Antiarrhythmika, Statinen, Kalziumkanalblockern, Immunsuppressiva, Taxanen oder Protease-Inhibitoren im Sinne einer Wirkungsverstärkung der Medikamente nicht ganz auszuschließen.

Mögliche Steigerung des antiproliferativen Östrogenrezeptor- β -Agonisten 3 β -Adiol durch CYP-7B1-Hemmung

Die Regulierung des Prostataepithels basiert auf einem feinen Gleichgewicht von Proliferation und Differenzierung, die vor allem von Androgenen und Östrogenen über Androgenrezeptor (AR) und Östrogenrezeptoren α und β vermittelt werden. AR ist hauptverantwortlich für die Proliferation der Basalzellen und die sekretorische Aktivität des Prostataepithels, sein wichtigster Agonist ist Dihydrotestosteron (DHT). Die beiden Östrogenrezeptorsubtypen ER α und ER β erfüllen in der Prostata

verschiedene Aufgaben: ER α wirkt im Stroma über die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren proliferativ auf das Prostataepithel; er ist auch in den Basalzellen der wichtigste Östrogenrezeptor mit proliferativer Funktion. ER β ist verantwortlich für die Hemmung der Proliferation und Förderung der Zelldifferenzierung des sekretorischen Prostataepithels. ER β senkt die Expression von AR und ER α .

3 β -Adiol ist ein Abbauprodukt von DHT und in der Prostata der wohl wichtigste, endogene Ligand von ER β . Nach dem berühmten ER- β -Entdecker Jan-Åke Gustafsson gleicht 3 β -Adiol in der Prostata über ER β mit seiner antiproliferativen, differenzierenden Wirkung den proliferativen Effekt von Östrogenen (am ER α) und DHT (am AR) aus. Die Spiegel von 3 β -Adiol in der Prostata werden durch die Expression der beiden Enzyme HSD17B3 (Bildung) und CYP7B1 (Abbau) reguliert.

Um den bisher unbekanntem Effekt von Granatapfelpolyphenolen auf die Aktivität von CYP7B1 zu klären, gab der Autor eine Untersuchung bei Maria Norlin (Universität Uppsala, Department of Pharmaceutical Biosciences) in Auftrag. Die Inhibition von CYP7B1 wurde anhand der 7 α -Hydroxylierung von DHEA (Dehydroepiandrosteron) verfolgt. DHEA und 3 β -Adiol sind Substrate von CYP7B1 und werden nach demselben Mechanismus inaktiviert. Ein Rückgang der DHEA-Hydroxylierung lässt also auch auf eine potenzielle Inaktivierungshemmung von 3 β -Adiol durch die Testsubstanz schließen. Als Vergleich wurden zusätzliche Inkubationen mit Ellagsäure durchgeführt. Dabei zeigte sich eine konzentrationsabhängige Hemmung der 7 α -Hydroxylierung von DHEA (Abb.2) durch das gefriergetrocknete, fermentierte Granatapfelsaftpulver.

Die Ellagsäure zeigte überraschenderweise auch bei hohen Konzentrationen keine nennenswerte Hemmung, während das fermentierte Granatapfelpulver bis zu einer Konzentration von 0,025% (Masse/Volumen) wirksam war.

In Bezug auf Testosteron, Estradiol und DHEA wurden in der klinischen Studie von Allan Pantuck keine Veränderungen

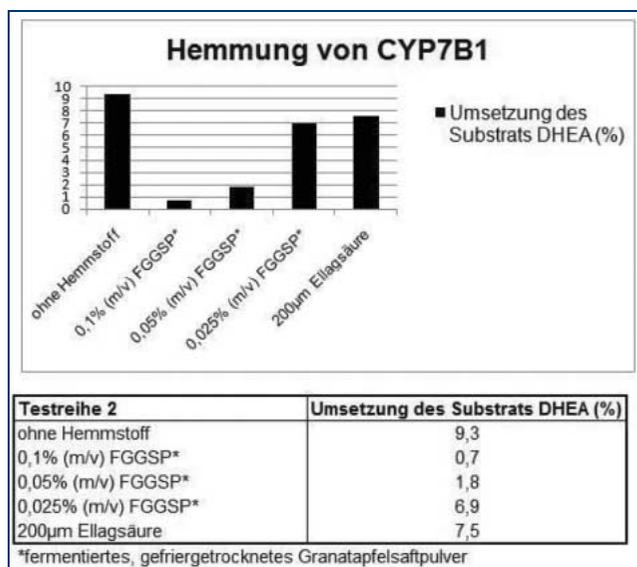


Abb. 2: Hemmung der DHEA-Hydroxylierung durch fermentiertes Granatapfelsaftpulver.

gen zwischen vor und nach Studienintervention festgestellt. Allerdings schließt dies nicht aus, dass es in der Prostata zu einer Anreicherung von Granatapfelwirkstoffen (vgl. Seeram et al., 2006) kommt, die lokal zu einer entsprechenden Hemmung der CYP7B1 und Konzentrationssteigerung von 3β-Adiol führen, während sie aber nicht deutliche Änderungen der Serumspiegel von 3β-Adiol und DHEA verursachen.

Sollte es auch in vivo zu der hier in vitro nachgewiesenen Hemmung der CYP7B1 kommen, würde dies über einen verminderten Abbau zur Konzentrationssteigerung von 3β-Adiol führen und damit eine protektive, antiproliferative Wirkung im Prostataepithel ausüben – eine bisher nicht erkannte, aber wichtige neue Wirkungsweise von Granatapfelpolyphenolen.

Konsequenzen für die ärztliche Praxis

Insgesamt ist eine abschließende Beurteilung der Studienlage zu Granatapfelpolyphenolen gegenwärtig nicht möglich, wenn die Ergebnisse auch vielversprechend sind. Eine Empfehlung von Granatapfelsaftpolyphenolen zur Prävention und adjuvanten Ernährungstherapie des Prostatakarzinoms ist jedoch gerechtfertigt.

Besonders Männer, die keine kurative Behandlung wünschen, sondern lieber beobachtend abwarten (active surveillance), können durch solche alimentäre Maßnahmen und eine gesunde Lebensweise aktiv Verantwortung für den Verlauf ihrer Erkrankung übernehmen. In Abhängigkeit von der individuellen Tumorbiologie und Bioverfügbarkeit dürfte eine zum Teil deutliche Verlangsamung der Krebsprogression und positive Nebenwirkungen auf Herz und Gefäße zu erwarten sein, was bei einem Alterskarzinom einen Zugewinn von entscheidenden Lebensjahren bedeuten kann.

Granatapfelpolyphenole bewirken weder eine sichere Heilung noch ersetzen sie eine notwendige kurative Behandlung. Doch können sie Standardtherapien wirkungsvoll ergänzen und wahrscheinlich in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil verbessern.

Qualität: Granatapfelprodukte weisen große Unterschiede in der Qualität und im Gehalt an wirksamen Polyphenolen auf. Dies betrifft nicht nur die Säfte (897 bis 4265 mg/l Polyphenole, Median 2288 mg/l nach Folin-Ciocalteu-Methode; Fischer-Zorn und Ara, 2007), sondern auch Granatapfelextrakte, wo die Polyphenole aufgrund der Hitzetrocknung häufig in hochpolymerisierter, oxidiert Form mit zweifelhafter Bioverfügbarkeit vorliegen. Vorzuziehen sind schonende Trocknungsverfahren wie die Gefrier-trocknung.

Positive Nebenwirkungen auf Herz und Gefäße

- Signifikante Verbesserung der Myokarddurchblutung bei KHK-Patienten (Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Phase-2-Studie, Sumner et al., 2005)
- Reduktion von arteriosklerotischen Gefäßablagerungen und Bluthochdruck (plazebokontrollierte, randomisierte Phase-2-Studie an Patienten mit Karotisstenose, Aviram et al., 2004)
- Antiatherogene und cholesterinsenkende Wirkung bei Diabetikern (ohne Einfluss auf HbA1c und Blutzucker) in klinischen Studien (Rosenblatt et al., 2006)

Einnahmемenge: Zur Gesunderhaltung dürfte täglich ein halbes bis ein Glas Granatapfelsaft (ca. 280–560 mg/l Polyphenole als Gallussäure-Äquivalent) ausreichen. Bei bestehendem Prostatakarzinom sollte, wie in den Studien, mindestens 1 Glas/Tag (560 mg/l Polyphenole) getrunken werden, wobei fermentierte Polyphenole eine höhere Bioaktivität aufweisen. Ob größere Mengen auch mehr bewirken, ist unklar. In der Prävention ist dies zu verneinen, beim Karzinom durch stärkere Effekte durchaus denkbar. Sehr hohe, nahrungstypische Dosen von Polyphenolen sollten besser unter ärztlicher Kontrolle der Leber- und Nierenwerte eingenommen werden.

Die Bioverfügbarkeit von Polyphenolen ist am höchsten, wenn sie separat von den Hauptmahlzeiten verzehrt werden (Manach et al., 2004). In Milch sind Eiweißverbindungen enthalten, die Tannine binden. Dies kann sich möglicherweise negativ auf die Bioverfügbarkeit der Polyphenole auswirken.

In der Pantuck-Studie wurde bei 83% der Studienteilnehmer eine signifikante Verlangsamung des PSA-Anstiegs festgestellt. 15% der Teilnehmer hatten auch noch nach 24 Monaten einen absoluten PSA-Abfall. Da sich die Tumorbiologie im Laufe der Zeit, insbesondere auch unter Hormonblockade, verändert, können

Wirkstoffe ihre Wirkung verlieren. Sollte daher nach einigen Jahren der PSA-Wert plötzlich deutlich schneller ansteigen, sollten andere Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Wird durch Granatapfelsaft keine Wirkung erzielt, sind fermentierte, bioaktivere Granatapfelpolyphenole eine zweite Option. (Allerdings ist bei neuroendokrinen Prostatakarzinomen auf PSA kein Verlass.)

Resümee

Im Dschungel der vielfältigen Ernährungsempfehlungen beim Prostatakarzinom ist der Granatapfel (Abb.3) die Frucht mit der besten Studienevidenz und sehr günstigen „Nebenwirkungen“ auf das Herz-Kreislauf-System. Die klinische und präklinische Datenlage rechtfertigt den Verzehr von Granatapfelsaftpolyphenolen in der adjuvanten Ernährungstherapie und Chemoprävention von Prostatakrebs. Neueste Forschungsergebnisse zeigen interessante Perspektiven bezüglich des hormonrefraktären Prostatakarzinoms auf. Der Granatapfel bildet möglicherweise eine sinnvolle, synergistische Ergänzung zu Standardtherapien.



Abb. 3: Granatapfel - die Frucht mit der besten Studienevidenz.

Summary

Pomegranate polyphenols exert in vitro, in vivo and in clinical studies a convincing inhibition of cancerogenesis (initiation, promotion, progression), tumor growth and invasion via antiangiogenic, redifferentiating, antiproliferative, and proapoptotic effects. These effects are due to the synergistic activity of all natural biochemical ingredients, mainly anti-oxidative, anti-inflammatory, phyto-hormonal polyphenols which modulate cellular signal transduction pathways as well as epigenetic expression and regulation. Next to numerous preclinical studies, there is also one clinical trial that demonstrated an average prolongation of the PSA doubling time by factor 4. Of special interest are recent preclinical results indicating possible synergistic effects of pomegranate polyphenols with hormone withdrawal, chemotherapy or radiation in the treatment of hormone refractory prostate cancer. Noteworthy are the differences in quality and content of polyphenols in pomegranate products and a higher bioactivity and possibly bioavailability of fermented pomegranate polyphenols. Special attention is paid to new mechanisms of action in regards to inhibition of CYP enzymes, a possible increase of 3β -adole concentration, activation of the antiproliferative estrogen receptor β and antagonism of the proliferative estrogen receptor α through pomegranate polyphenols.

Keywords

pomegranate, polyphenols, prostate cancer, hormone refractory, synergy

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse

Ludwig Manfred Jacob, Arzt
Egstedterstraße 46
55262 Heidesheim am Rhein
E-Mail: ludwig.jacob@onlinehome.de