

Molekulare Wirkmechanismen potentiell protektiver Nahrungsinhaltsstoffe



Dieter Schrenk

Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie

Technische Universität Kaiserslautern

1. Protektion durch Ernährung?

2. Molekulare Mechanismen/Targets?

3. Zusammenfassung und Ausblick

1. Protektion durch Ernährung?



(Chemo)-Protektion durch Ernährungsgewohnheiten?
„Krebspräventions-Ernährung“



(Chemo)-Protektion durch bestimmte Lebensmittel?
„Krebspräventions-Lebensmittel“



(Chemo)-Protektion durch bestimmte Inhaltsstoffe?
„Krebspräventions-Stoffe“



(Chemo)-Protektion durch bestimmte
Wirkmechanismen?
„Krebspräventions-Mechanismen“

1. Protektion durch Ernährung?



A. Krebspräventionsstoffe: Eine Vielzahl von Stoffen wird als ‚chemopreventiv/chemoprotektiv‘ bezeichnet (Auswahl):

Curcumin	Ursolsäure	Proteaseinhibitoren	Flavonoide
Genistein	Silymarin	Saponine	‚Ballaststoffe/Fasern‘
Resveratol	Anethol	Phytosterole	etc.
Diallylsulfid	Catechine	Inositolhexaphosphat	
S-Allylcystein	Eugenol	Vitamin C	
Allicin	iso-Eugenol	D-Limonen	
Lycopin	Dithiolthion	Lutein	
Capsaicin	Isothiocyanate	Folsäure	
Diosgenin	Indol-3-carbinol	β-Carotin	
Ellagsäure	Isoflavone	Selenverbindungen	
		Vitamin E	

1. Protektion durch Ernährung?



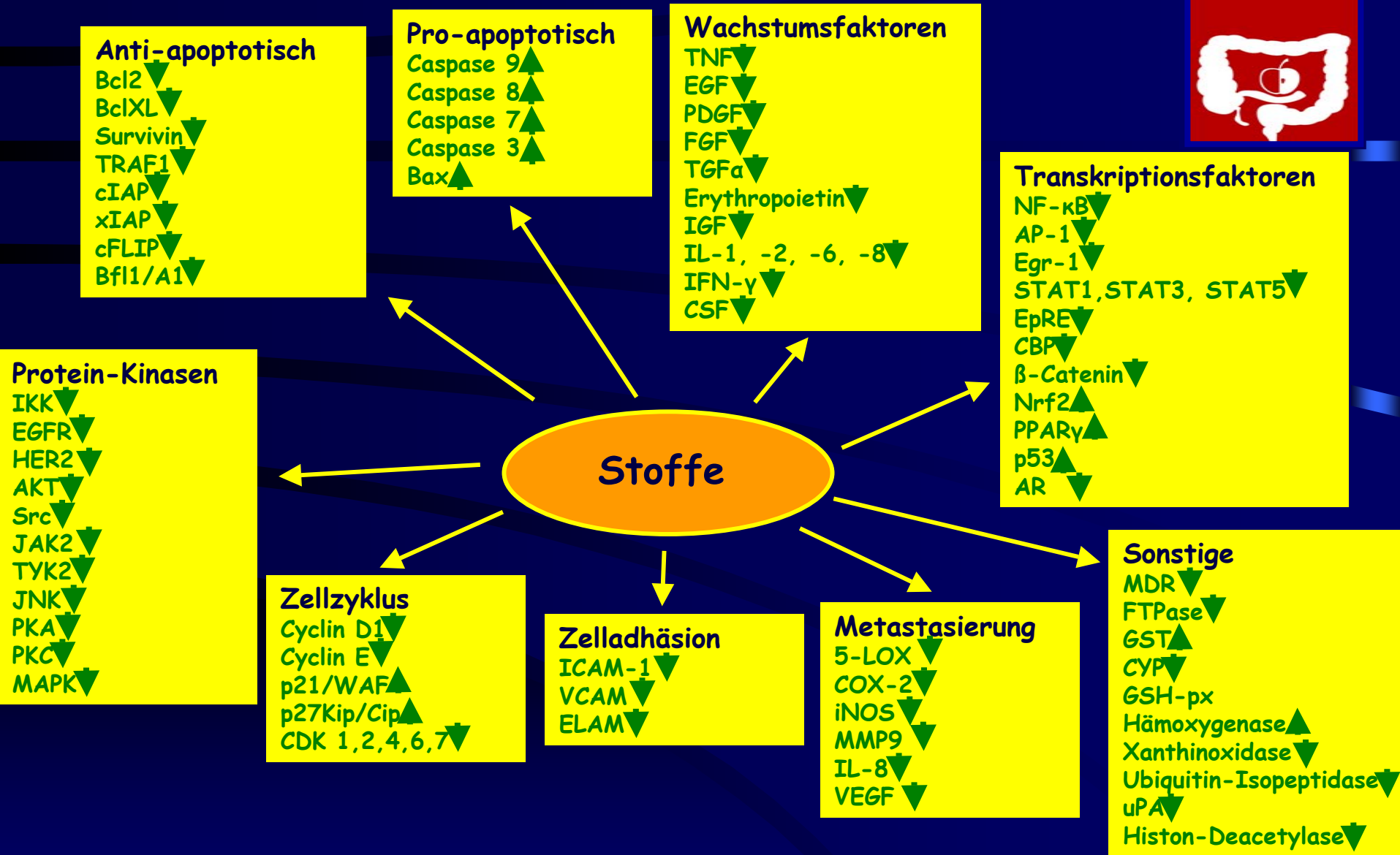
B. Krebspräventionsmechanismen, (Auswahl):

- genotoxischer Initialschaden ↓
- Differenzierung ↑
- Proliferation ↓
- Apoptose ↑

- Inflammation ↓
- Angiogenese ↓
- Invasivität ↓
- Metastasierung ↓

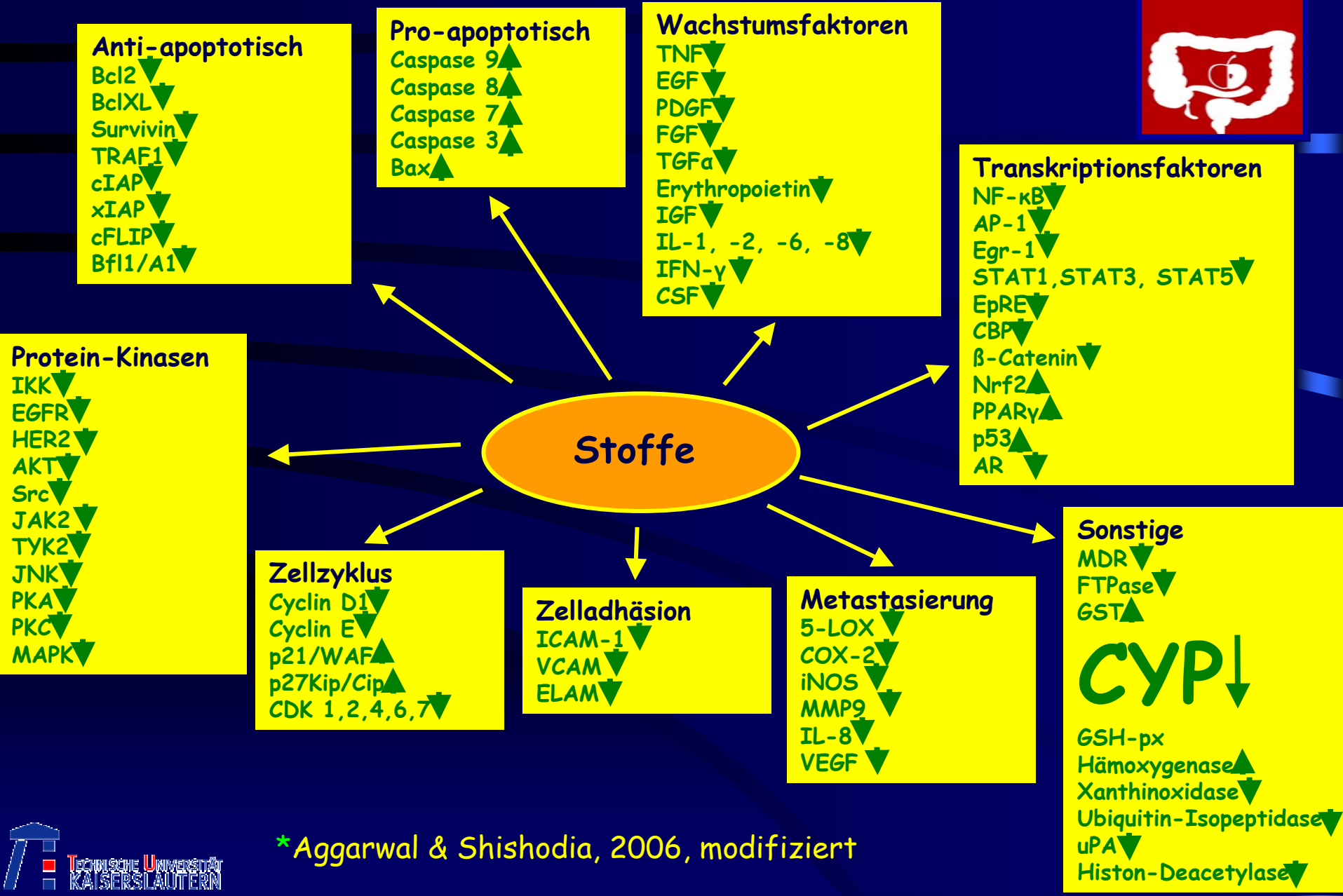
1. Protektion durch Ernährung?
2. Molekulare Mechanismen/Targets?
3. Zusammenfassung und Ausblick

2. Molekulare Mechanismen/Targets*?



* Aggarwal & Shishodia, 2006, modifiziert

2. Molekulare Mechanismen/Targets*?

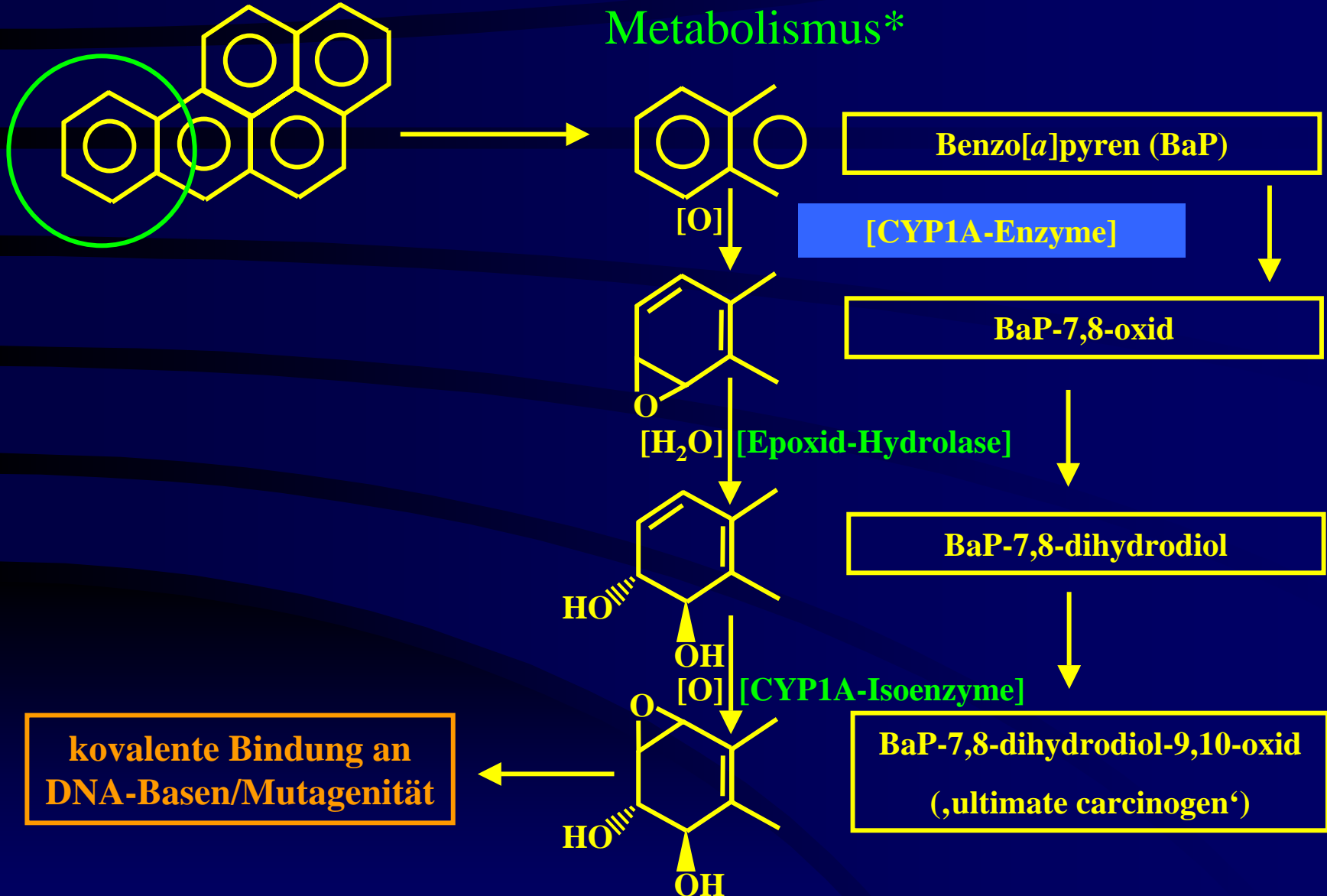


* Aggarwal & Shishodia, 2006, modifiziert

2. Molekulare Mechanismen/Targets:CYP1A

Cytochrom(e) P450

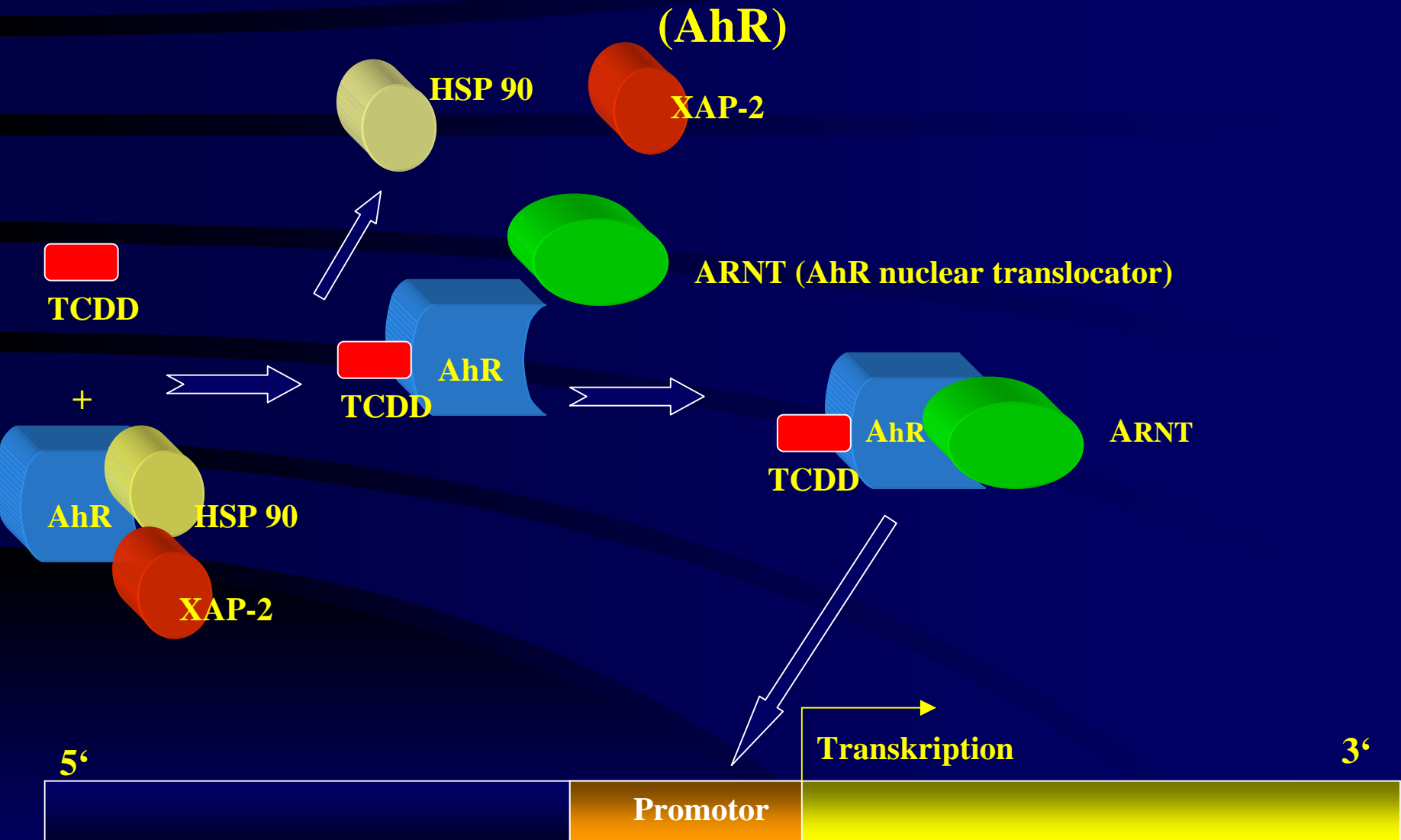
2. Molekulare Mechanismen/Targets: CYP1A



*nach Greim & Deml ‚Toxikologie‘, modifiziert

2. Molekulare Mechanismen/Targets: CYP1A

Induktion der Genexpression über den Ah-Rezeptor



AhR-abhängiges Gen im Zellkern, z.B. Cytochrom (CYP)P450 1A1

2. Molekulare Mechanismen/Targets:CYP1A



Psoralen-Typ

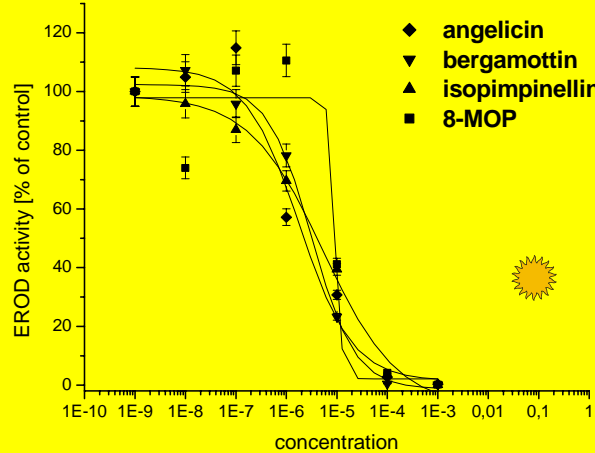


Angelicin-Typ

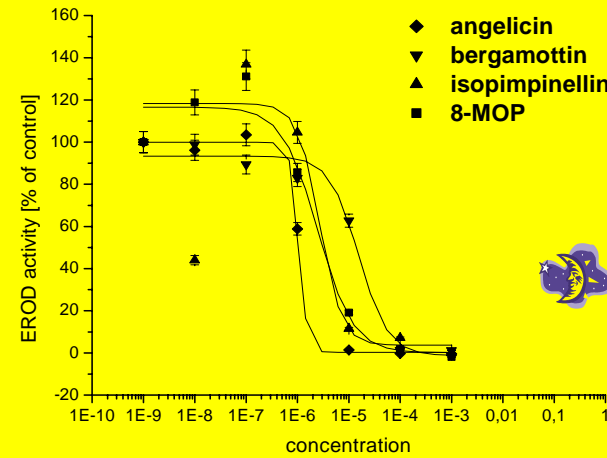
- **Furocoumarine** sind photo-labile, photo-toxische Inhaltsstoffe, die in pflanzlichen Lebensmitteln, darunter in Grapefruit, Sellerie oder Pastinaken vorkommen.
- Sie wirken als potente Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) -Enzymen wie z.B. CYP3A4.
- Wir haben die Wirkungen von Furocoumarinen auf die ‚dioxin‘-induzierbaren CYP1A-Enzyme untersucht, deren Induktion durch den Arylhydrocarbon -Rezeptor vermittelt wird.

2. Molekulare Mechanismen/Targets:CYP1A

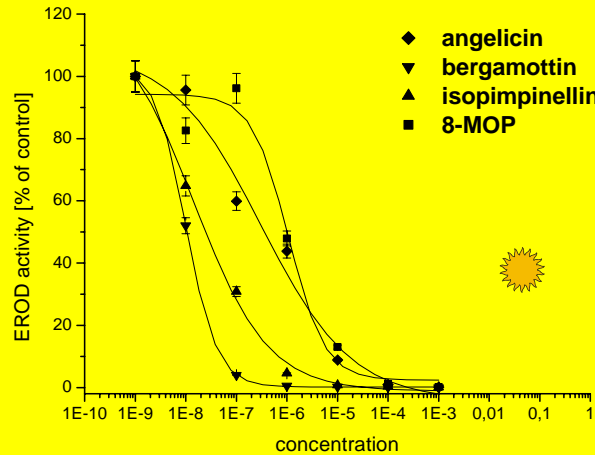
A 1



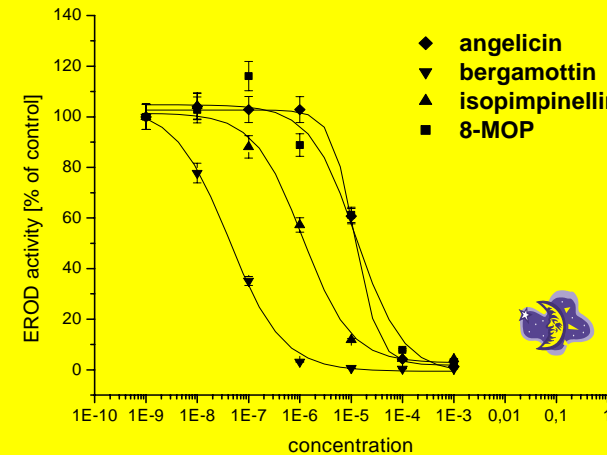
A 2



B 1







B 2



Wirkung von Angelicin, Bergamottin, Isopimpinellin, und 8-MOP auf die EROD (7-Ethoxyresorufin-O-deethylase) -Aktivität in Co-Inkubationen mit 1 nM TCDD¹ in Rattenhepatozyten in Primärkultur (A) oder in Mikrosomen aus TCDD-behandelten Hepatozyten (B).

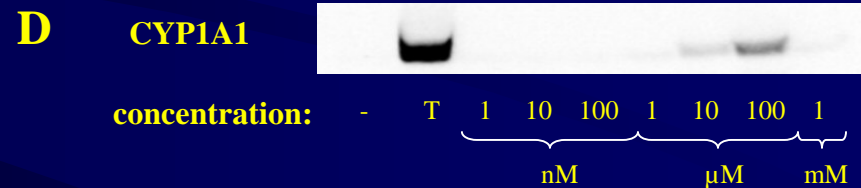
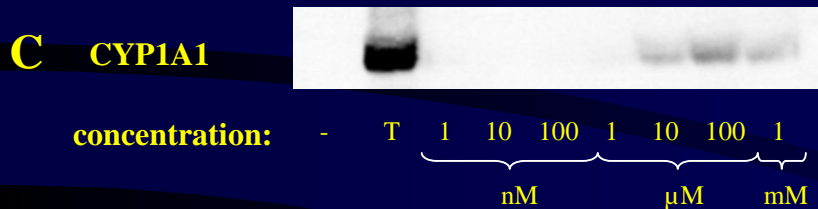
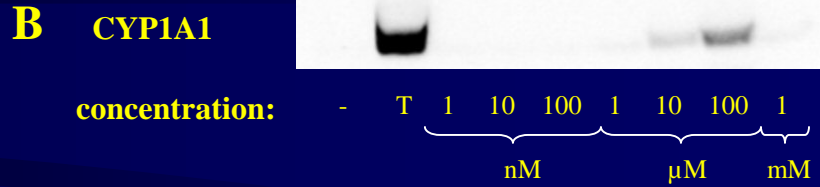
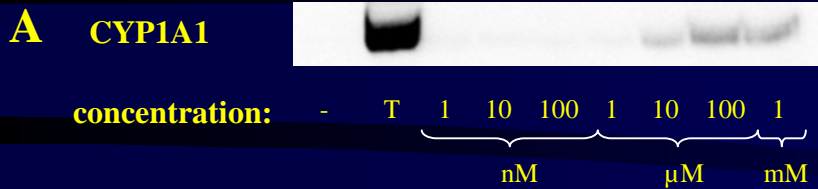
¹2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

2. Molekulare Mechanismen/Targets:CYP1A

Furocoumarin	Hepatocytes		Microsomes	
	light 	dark 	light 	dark 
Angelicin	1.86 ± 1.13	1.36 ± 0.75	0.31 ± 0.22	11.75 ± 0.92
Bergamottin	1.80 ± 0.32	15.66 ± 6.05	0.01 ± 0.00	0.06 ± 0.00
Isopimpinellin	5.40 ± 1.92	2.39 ± 4.60	0.02 ± 0.00	1.36 ± 0.31
8-MOP	9.34 ± 0.02	2.47 ± 1.31	1.07 ± 0.40	12.44 ± 5.79

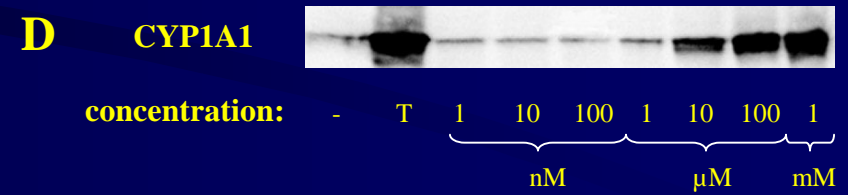
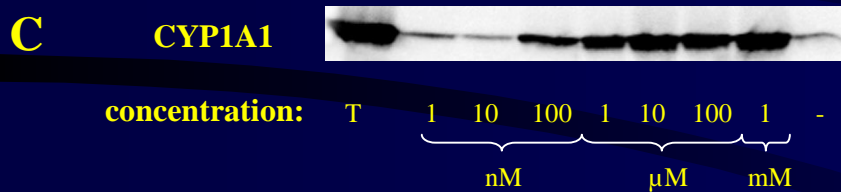
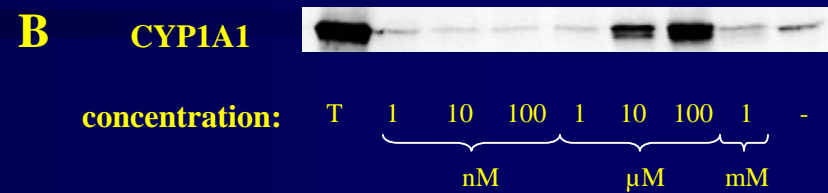
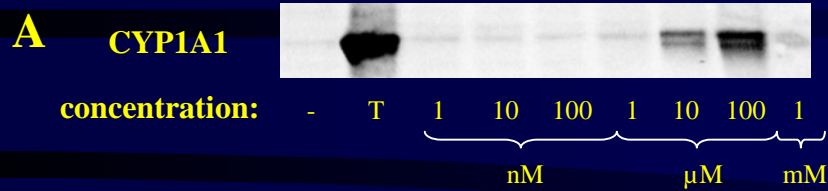
IC₅₀-Werte (µM) für die Hemmung der EROD-Aktivität in TCDD-behandelten Rattenhepatozyten in Primärkultur oder in daraus gewonnenen Mikrosomen.

2. Molekulare Mechanismen/Targets: CYP1A



Representative Western blots für die Wirkung von Angelicin (A), Bergamottin (B), Isopimpinellin (C), und 8-MOP (D) auf immun-reaktives CYP1A1 Protein in Rattenhepatozyten in Primärkultur unter Tageslicht über 48 h.

2. Molekulare Mechanismen/Targets:CYP1A1



Representative Western blots für die Wirkung von Angelicin (A), Bergamottin (B), Isopimpinellin (C), und 8-MOP (D) auf immun-reaktives CYP1A1 Protein in Rattenhepatozyten in Primärkultur unter Lichtausschluß über 48 h.

2. Molekulare Mechanismen/Targets:CYP1A

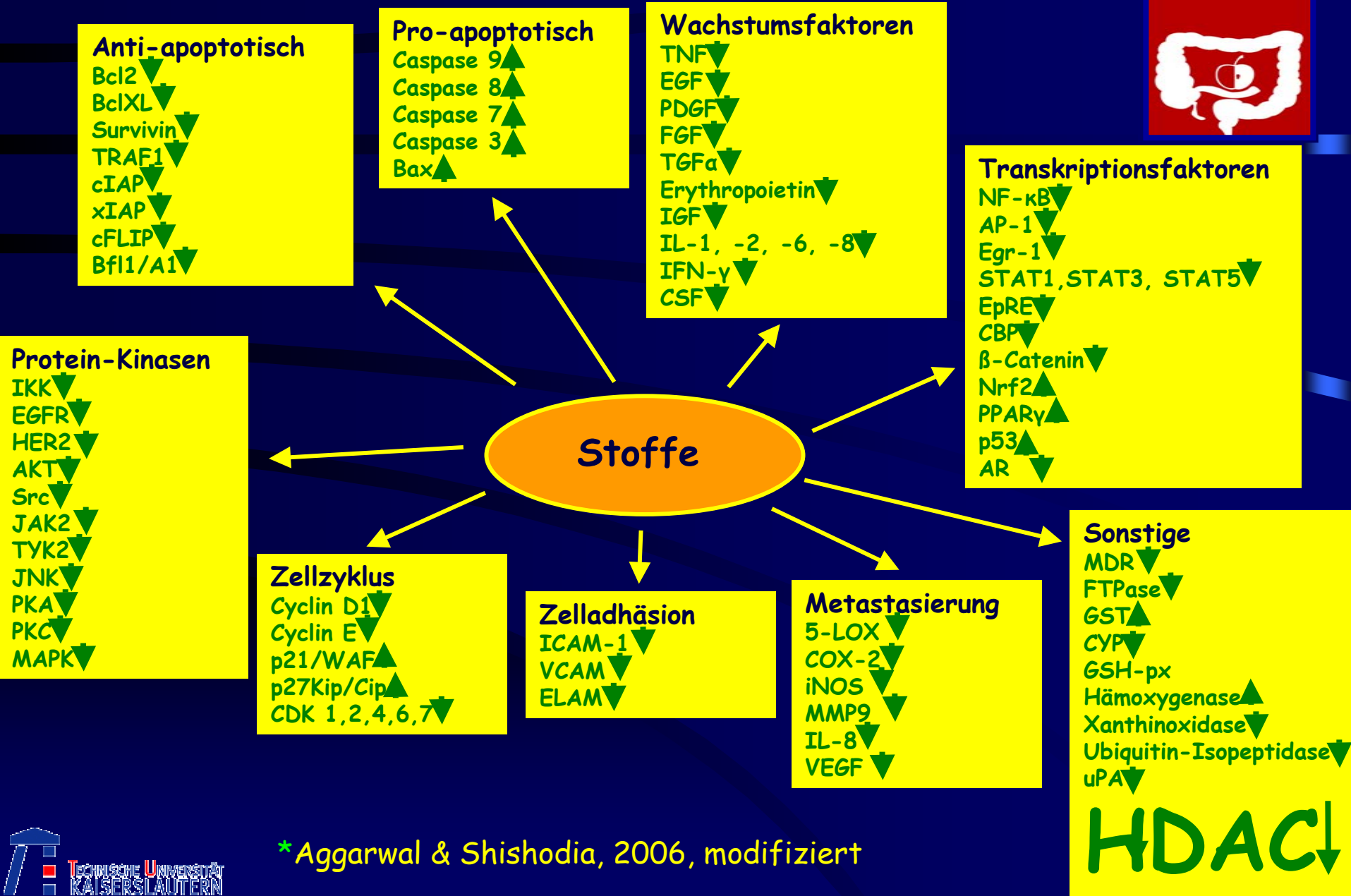


Furocoumarin				
	'naturella'	'Solesta'	'Tropic Garden'	„Albi Goldgrapefruit“
R-6,7'-DHB ¹	18.6/24.3	21.3/27.7	40.9/53.4	36.4/47.6
Bergamottin	10.6	12.1	18.5	9.7
Sum	29.2/34.9	33.4/39.8	59.4/71.9	46.1/57.3

Furocoumarin-Gehalte (mg/l) in Grapefruit-Säften des Deutschen Marktes.

¹R-6',7'-Dihydroxybergamottin

2. Molekulare Mechanismen/Targets*?



* Aggarwal & Shishodia, 2006, modifiziert

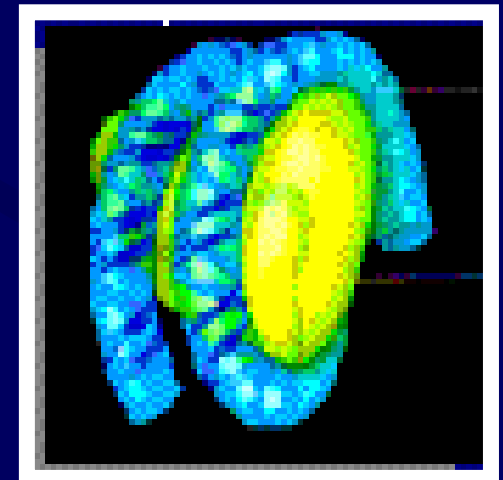
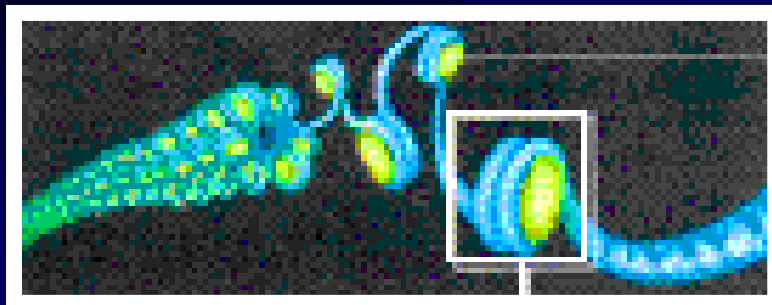
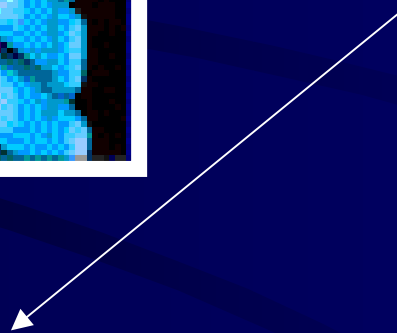
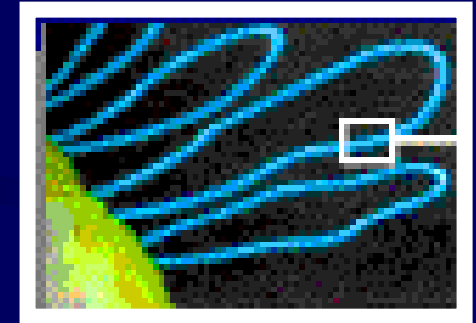
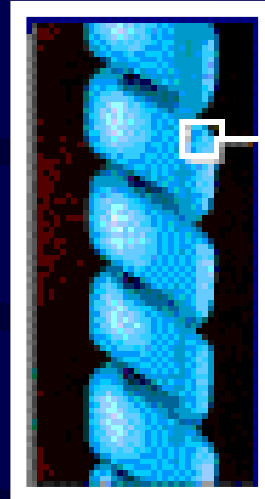
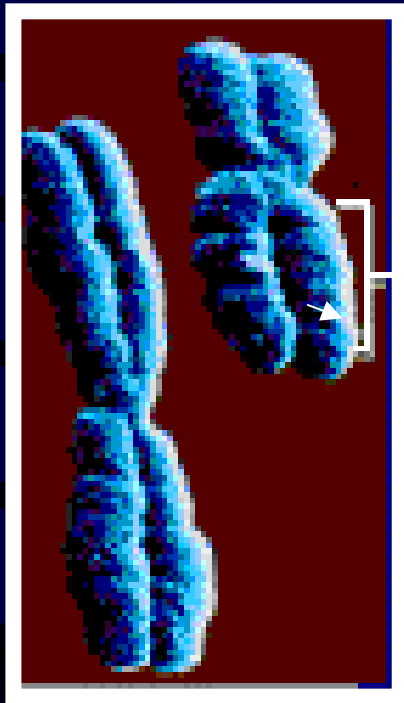
2. Molekulare Mechanismen/Targets*?



Histon-Deacetylase(n),
HDAC

2. Molekulare Mechanismen/Targets:HDACs

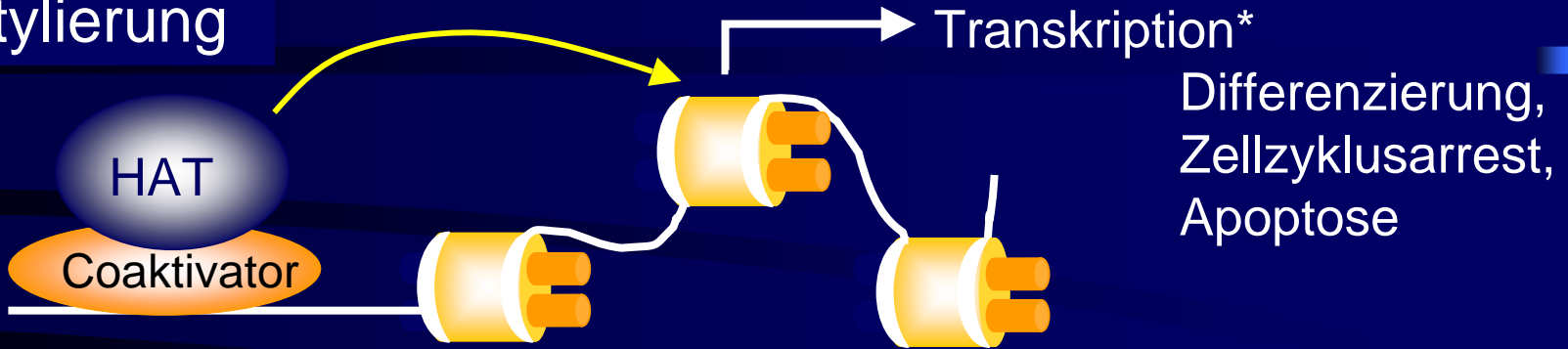
Nukleosomen



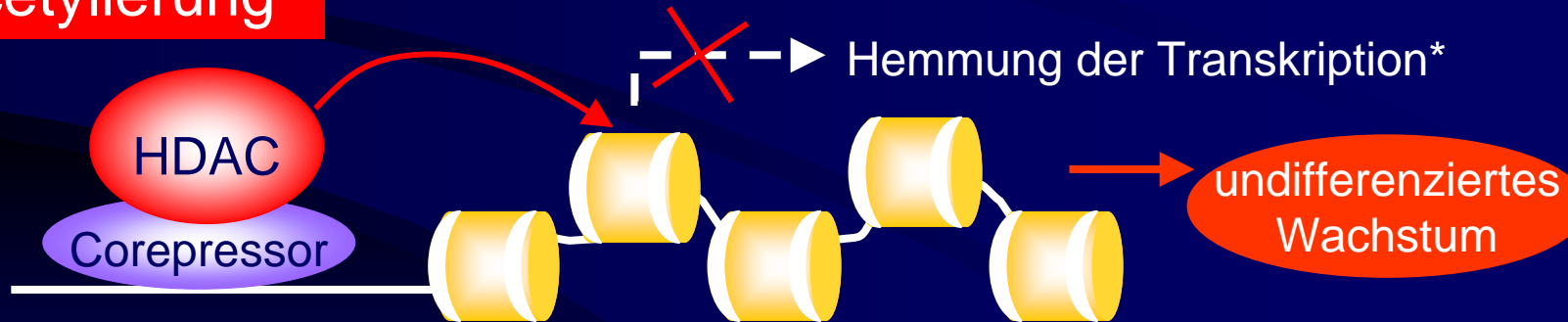
2. Molekulare Mechanismen/Targets: HDACs

Acetylierung und Deacetylierung

Acetylierung



Deacetylierung



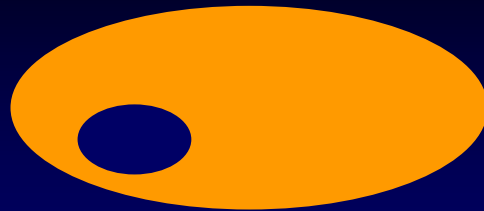
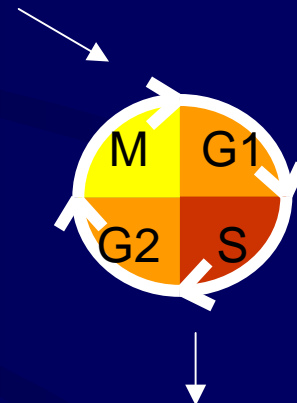
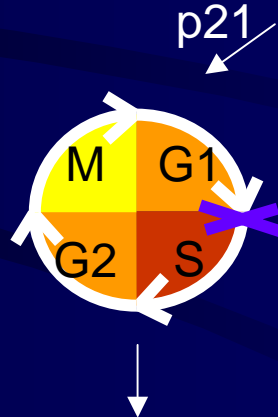
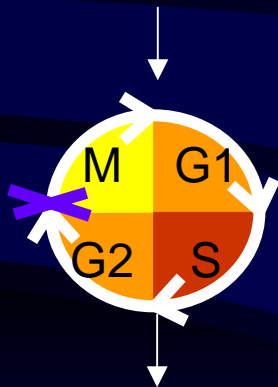
HDAC = Histon-Deacetylase

* z.B. von Tumorsuppressor- und DNA-Reparaturgenen

2. Molekulare Mechanismen/Targets: HDACs

Biologische Wirkung der HDAC-Inhibition

HDAC-Inhibitoren

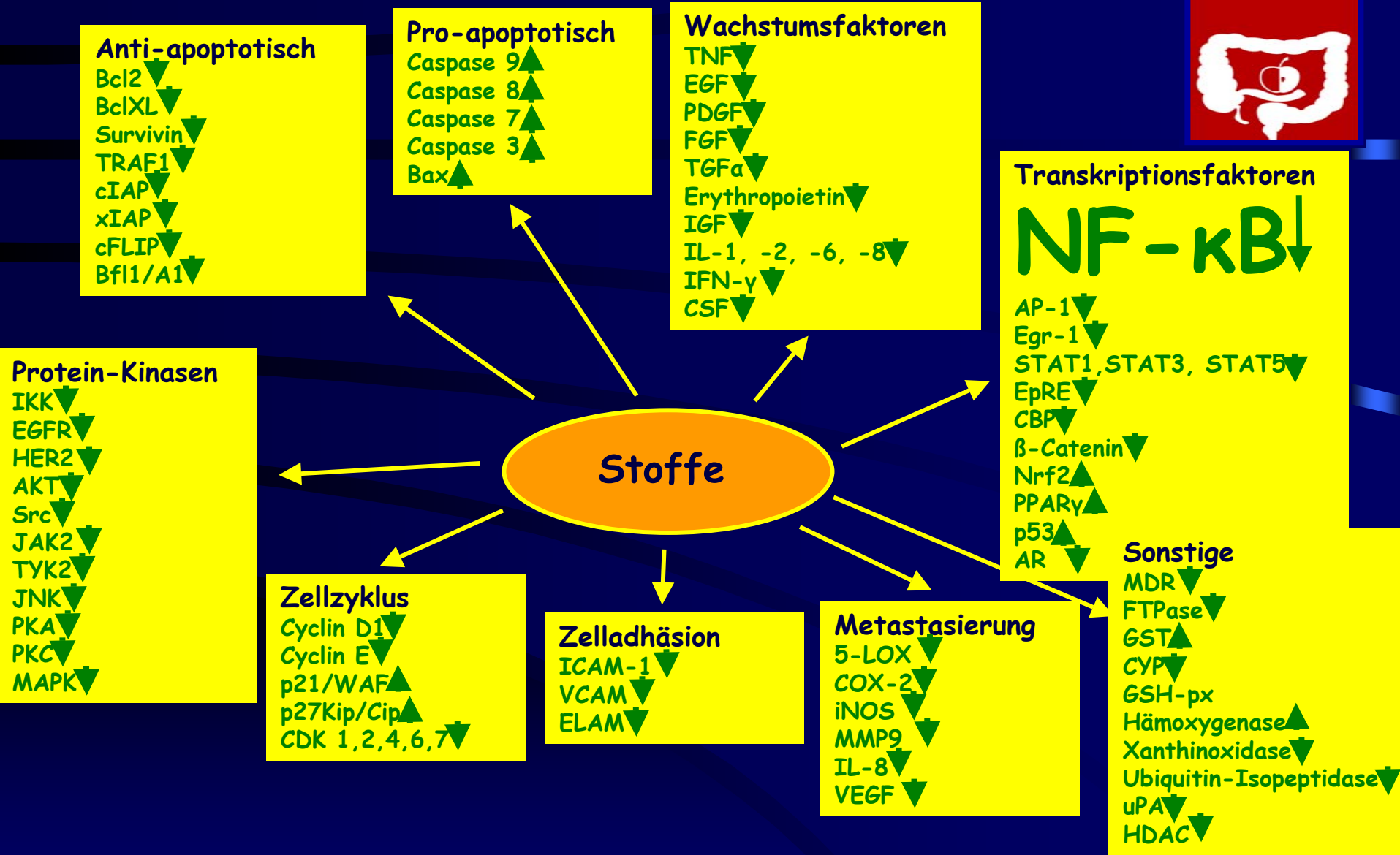


Überleben

Differenzierung

Apoptose

2. Molekulare Mechanismen/Targets*?



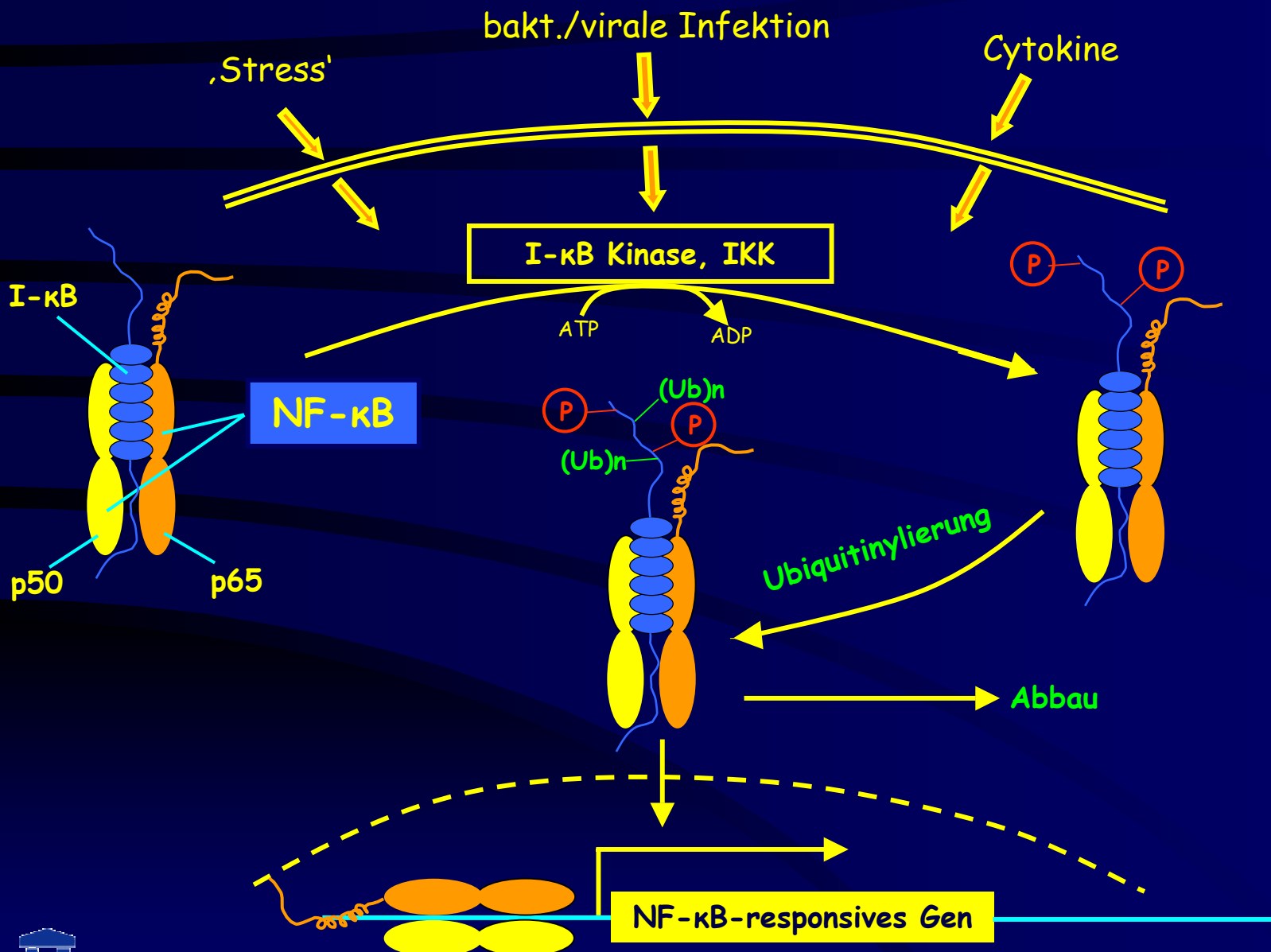
* Aggarwal & Shishodia, 2006, modifiziert

2. Molekulare Mechanismen/Targets*?



Nuclear Factor (NF) - κ B

2. Molekulare Targets: NF- κ B



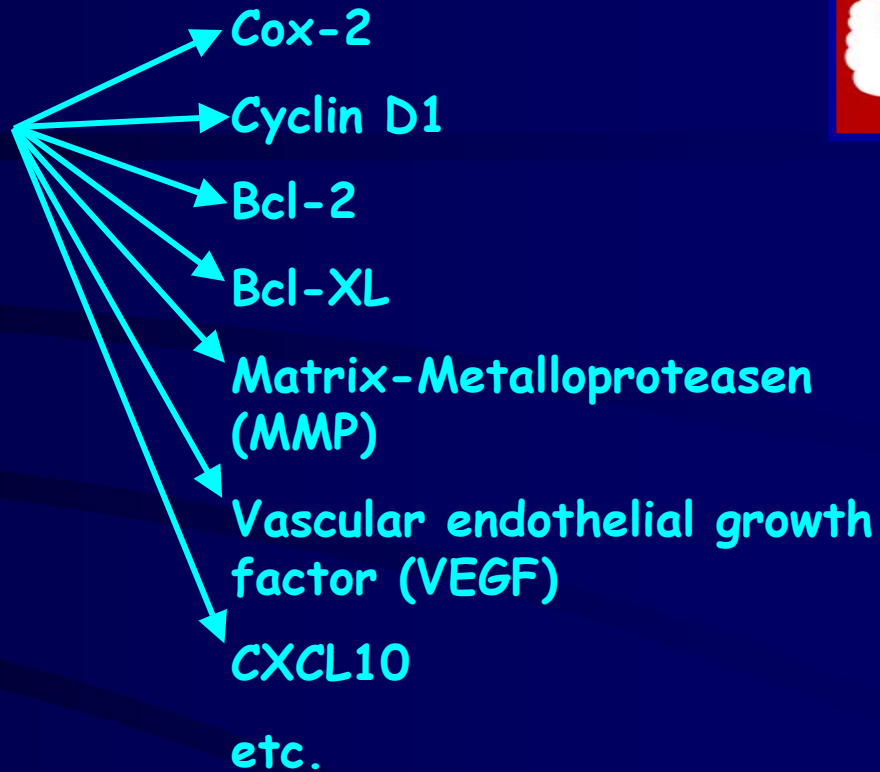
2. Molekulare Targets: NF-κB



Sekundäre Effekte:

>200 Gene werden induziert

- Apoptose ↓
- ‚Zelltransformation‘ ↑
- Proliferation ↑
- Invasion ↑
- Metastasierung ↑
- Chemoresistenz ↑
- Entzündung ↑



Suppression durch

Curcumin, Resveratrol, Kaffeesäure-Phenethylester, Sanguinarin, Emodin, EGCG..

Wirkt Apfelsaft entzündungshemmend/krebsvorbeugend im Colon?



BMBF-Netzwerk 'Rolle von Nahrungsbestandteilen bei der Entstehung chronischer Darmerkrankungen und Möglichkeiten ihrer Prävention durch die Ernährung'

Koordination: Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie, TU Kaiserslautern (Schrenk/Kautenburger)

TP.1. Lebensmittelchemie, Uni Würzburg (Schreier/Richling)

TP.2. Oenologie und Getränkeforschung, Forschungsanstalt Geisenheim (Dietrich/Will)

TP.3. Lebensmittelchemie und Toxikologie, TU Karlsruhe (Marko)

TP.4. Ernährungstoxikologie/Molek. Zellbiologie, Uni Jena (Pool-Zobel/Böhmer) und Pharmazie und Molek. Biotechnologie, Uni Heidelberg (Wölfl)

TP.5. Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie, TU Kaiserslautern (Schrenk/Schmitz)

TP.6. Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie, TU Kaiserslautern (Janzowski/Baum)

TP.7. Toxikologie und Krebsrisikofaktoren, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg (Gerhäuser/Frank)

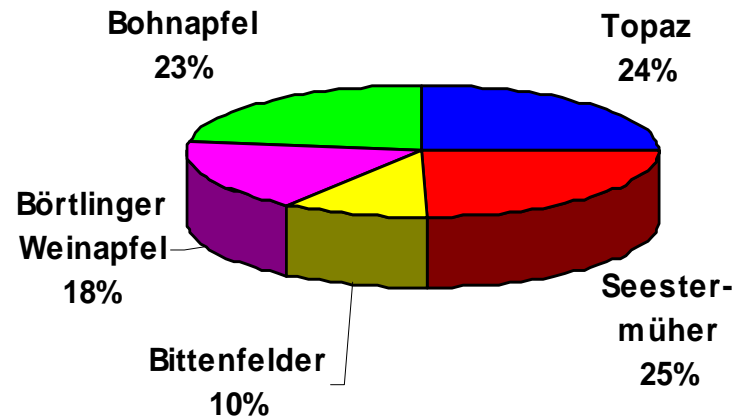
TP.8. Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel Karlsruhe (Briviba/Barth)

TP.9. Biofunktionalität der Lebensmittel, TU München (Rechkemmer/Roser)

Wirkt Apfelsaft entzündungshemmend/krebsvorbeugend im Colon?

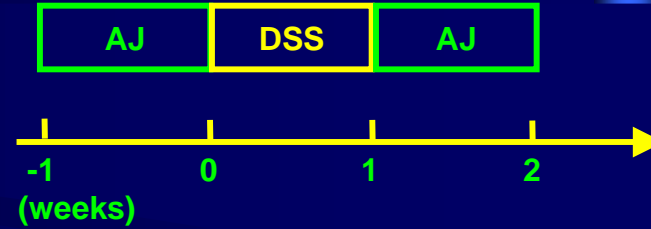
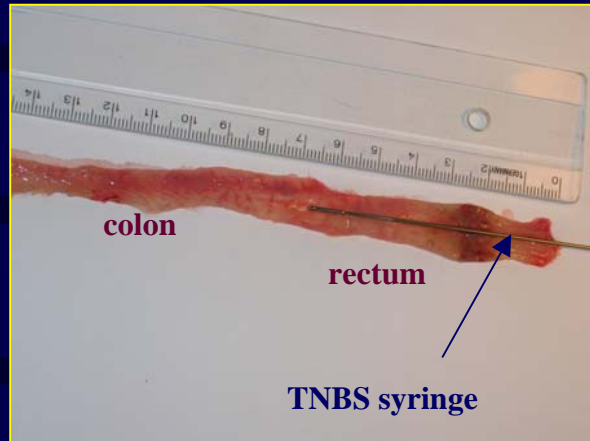
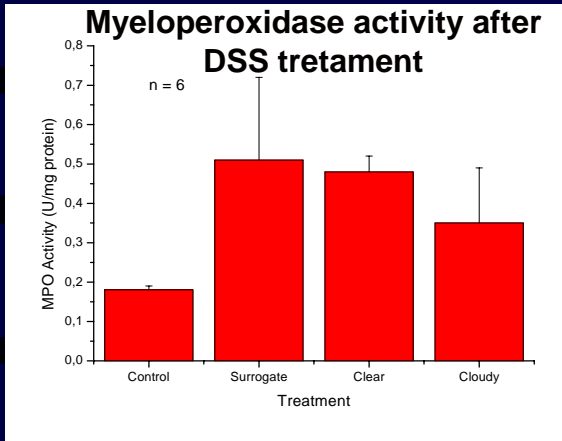


Composition of AS05



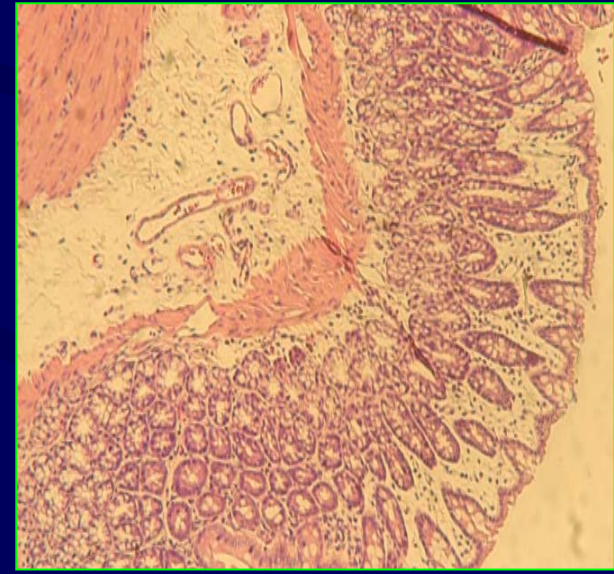
Teilprojekt
2
Geisenheim

Wirkt Apfelsaft entzündungshemmend im Colon?



Micrograph four days after application of DSS in 100 µl ml 30% ethanol (solvent); drinking water

Micrograph four days after application of TNBS in 100 µl ml 30% ethanol (solvent); cloudy AJ

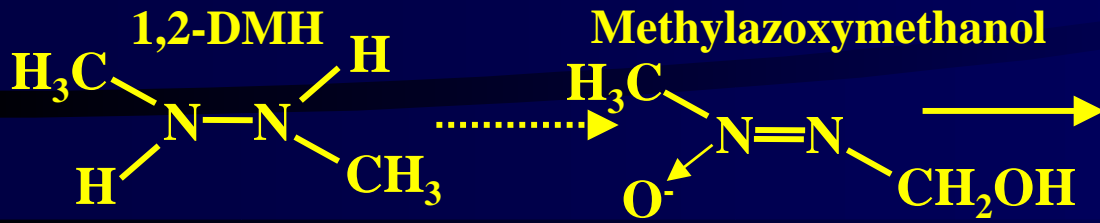


Project 5
U Kaiserslautern

➔ Cloudy AJ reduces the degree of colon inflammation in TNBS-treated rats.

Wirkt Apfelsaft krebsvorbeugend im Colon?

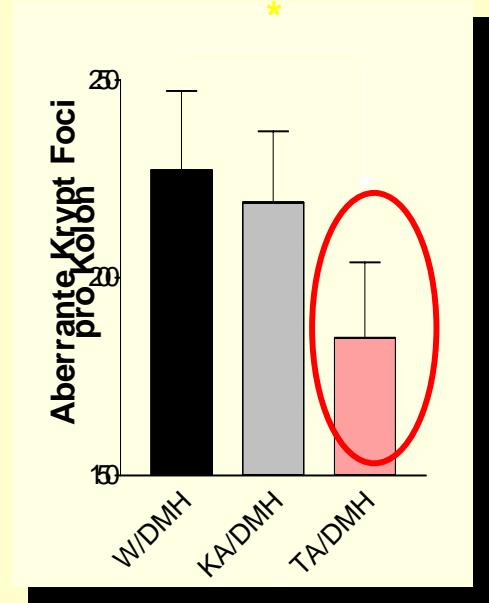
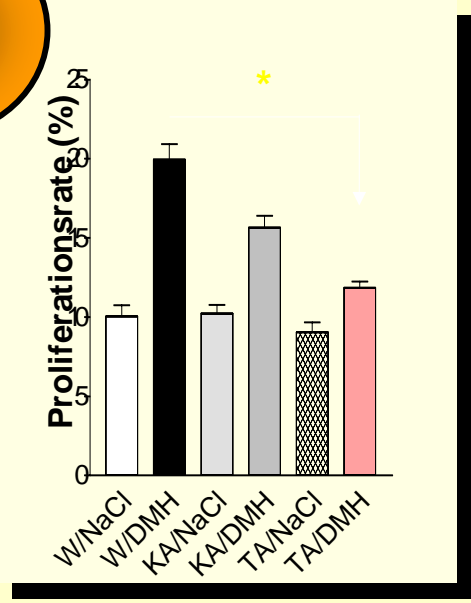
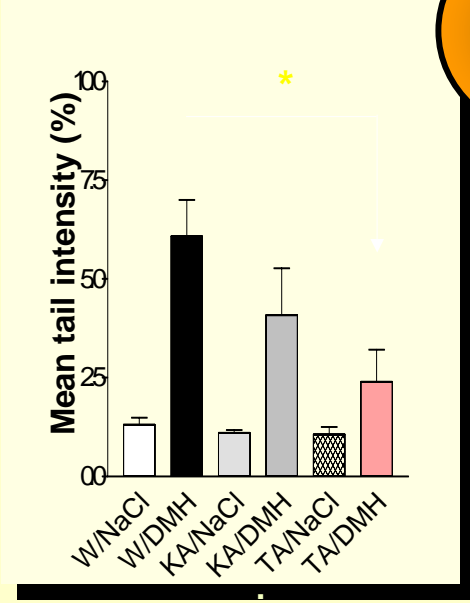
TP 8



Konjugation/
DeKonjugation

Gen-Schädigung, überschießendes Wachstum Bildung von Krebsvorstufen

Teilprojekt 8
BFEL
Karlsruhe



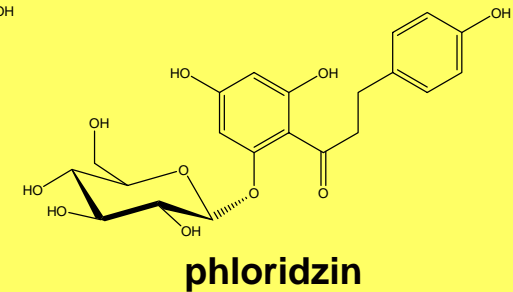
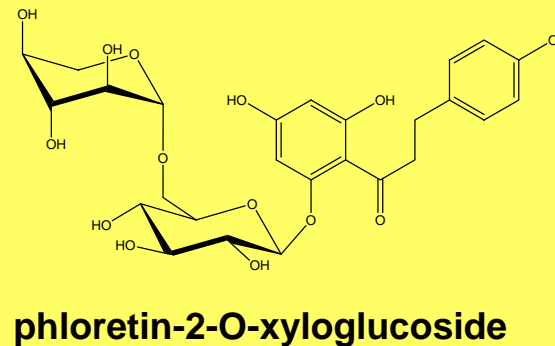
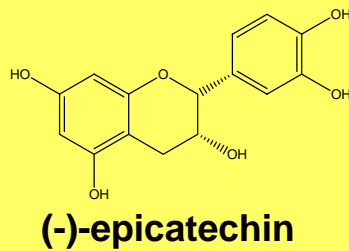
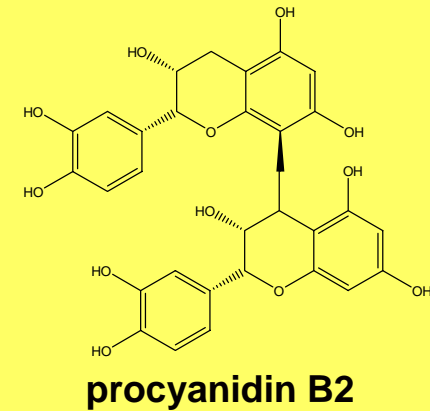
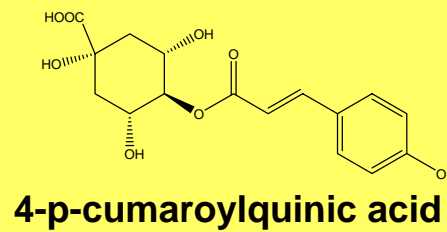
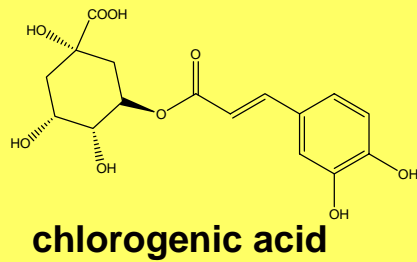
➔ Insbesondere trüber Apfelsaft unterdrückt die Krebsentstehung durch Dimethylhydrazin im Ratten-Dickdarm (Barth et al., 2005)

Wirkt Apfelsaft krebsvorbeugend im Colon?

TP 1



■ characteristic polyphenols in apple juice



Quelle: Kahle *et al.*, 2005;
Mol.Nutr.Food Res.; 49,797-806

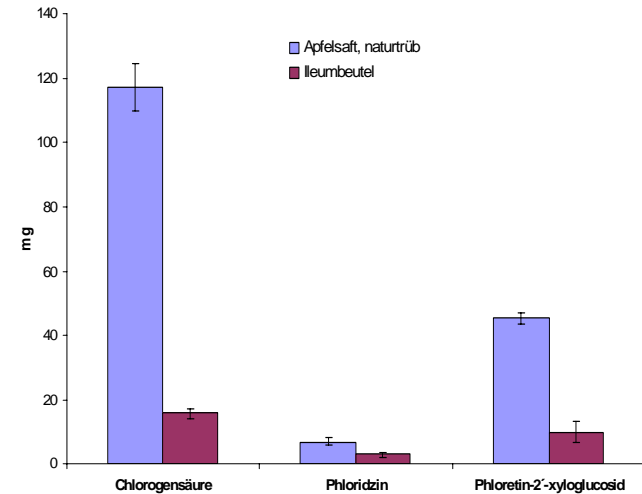
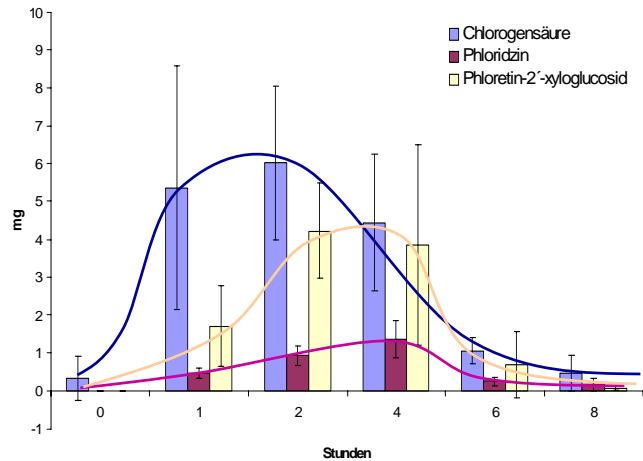


Wirkt Apfelsaft krebsvorbeugend im Colon?

Verlauf über acht Stunden von drei Substanzen in den Ileostomabeuteln nach Apfelsaftkonsum.

Anteile zugeführter Polyphenole aus Apfelsaft im Verhältnis zu den wiedergefundenen Gesamtmengen im Ileostomabeutel. Es zeigte sich, dass substanzabhängig ca. 18 bis 45% in den Beuteln wiedergefunden wurden.

Teilprojekt 1
Würzburg



Nach Genuß von Apfelsaft erreichen nennenswerte Anteile an Polyphenolen den Dickdarm (Richling et al., 2006)

1. Protektion durch Ernährung?
2. Molekulare Mechanismen/Targets?
3. Zusammenfassung und Ausblick

4. Zusammenfassung



- A. Lebensmittelinhaltsstoffe können über eine Fülle von Mechanismen krebopräventiv wirken. Dazu zählen die Unterdrückung genotoxischer Wirkungen, die Steigerung der Apoptose, Hemmung der Proliferation und vermehrte Differenzierung von Zielzellen**
- B. Furocumarine zählen zu den potentesten bekannten Inhibitoren von Cytochrom P450 1A und anderen kanzerogenen Stoffe aktivierenden CYP-Enzymen**
- C. Butyrat und Phenylpropionsäure sind ernährungs-relevante Inhibitoren der Histon-Deacetylaseaktivität**
- D. Apfelsaft wirkt in Tiermodellen hemmend auf inflammatorische und präkanzerogene Veränderungen im Colon**

4. Konzept/Ausblick



- A. Das Nutriton Net hat bereits jetzt günstige Wirkungen von Apfelinhaltsstoffen auf die Darmgesundheit gezeigt. Zukünftige Arbeiten werden den Schwerpunkt verstärkt auf Untersuchungen an Versuchstieren und auf Humanstudien legen. Diese werden weiter von mechanistischen Arbeiten flankiert. Der wahrscheinliche Nutzen für die Darmgesundheit der Verbraucher erscheint hoch
- B. Aus der Zusammenarbeit mit Getränketechnologen werden sich neue Entwicklungen (Apfelprodukte) ableiten. Die Ergebnisse des Netzwerks treffen auch auf Interesse beim Mittelstand heimischer Obstverarbeiter (über 500 Betriebe mit 3,6 Mrd. € Jahresumsatz)
- C. Die neue und dauerhafte Einrichtung der molekularen Ernährungsforschung an weiteren Universitäts-Standorten ist gesichert (Projektgruppe)

Dank

**Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie,
TU Kaiserslautern**

A. Baumgart

T. Kautenburger

J. Minn

C. Pohl

H.-J. Schmitz

T. Waldecker

Lebensmittelchemie Universität Würzburg

E. Richling

P. Schreier

Forschungsanstalt Geisenheim

H. Will

H. Dietrich

IBWF

an der TU Kaiserslautern

J. Erkel

T. Anke

Deutsche Forschungsgemeinschaft

BMBF

EU, 6.FP

Länder Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.nutrition-net.de