

Kurkuma in der Krebstherapie: Curcumin wirkt inhibierend auf die Metastasierung von Tumoren

Anne Wesche

Die Naturheilkunde

96. Jahrgang

www.forum-medin.de

FORUM MEDIZIN

Verlagsgesellschaft mbH

Mit

Forum
Komplementäre
Onkologie &
Immunologie

Kurkuma in der Krebstherapie: Curcumin wirkt inhibierend auf die Metastasierung von Tumoren

Anne Wesche

Seit Jahrtausenden wird Kurkuma in der traditionellen asiatischen Medizin eingesetzt. Mittlerweile liegt auch in der westlichen Welt der Fokus auf der Heilkraft des asiatischen Ingwergewächses, wie die beständig wachsende Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen zeigt. Dem gelben Farbstoff Curcumin, der aus dem Rhizom der Kurkumapflanze gewonnen wird, ist in der Grundlagenforschung ein breites Wirkungsspektrum nachgewiesen worden. Insbesondere die entzündungshemmenden, antioxidativen, immunmodulierenden, neuroprotektiven und wachstumshemmenden Effekte sind für einen möglichen Einsatz in der Krebstherapie besonders interessant.



Aktuelle Ergebnisse aus medizinischen Studien zeigen bisher nicht eindeutig, ob sich die Einnahme von Kurkuma positiv oder negativ auf einen Rückfall oder das Überleben von Krebspatienten auswirkt. Allerdings liegt das in den Studien selbst begründet. Die Ergebnisse stammen aus Daten von Tierversuchen, in-vitro-Untersuchungen oder aus den frühen klinischen Studien (Phase I und II) und sind dort auf eine orale Aufnahme von Kurkuma als Nahrungsergänzungsmittel ausgerichtet. Der Weg von der Grundlagenforschung bis zur Zulassung ist lang. Deswegen ist Kurkuma bisher in der kurativen oder supportiven Krebstherapie noch nicht relevant.

Curcumin ist ein Multi-Target-Wirkstoff

Curcumin hat eine schlechte Bioverfügbarkeit. Es ist schlecht wasserlöslich, wird schlecht resorbiert und schnell verstoffwechselt. Dadurch steht dem Körper nur ein sehr geringer Anteil der Wirksubstanz zur Verfügung. Neueste Verfahren aus der Nanotechnologie ermöglichen eine um das Vielfache erhöhte Aufnahme, indem das Curcumin in Mizellen verpackt wird und so lipophile und hydrophile Barrieren in der Zellmembran passieren kann. Zur intravenösen Verabreichung kann Curcumin mit Lösungsmitteln versetzt werden, wie auch bei dem schwerlöslichen Zytostatikum Taxan verfahren wird.

Curcumin ist als Polyphenol ein Multi-Target-Wirkstoff. Die beiden phenolischen Ringe an den Enden des Moleküls reagieren mit zahlreichen Proteinen und Enzymen. Unter anderem ist Curcumin an der Bildung von Wachstumsfaktoren und Cytokinen beteiligt, die eine wichtige Rolle bei der Zellteilung und der Immunantwort einnehmen. Außerdem hemmt oder aktiviert es diverse Signaltransduktionswege innerhalb der Zelle und greift somit regulatorisch in den Zellstoffwechsel ein. Die antioxidative Wirkung von Curcumin liegt im Abfangen von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS) und von Peroxylradikalen durch die Phenolringe begründet. Dadurch wird die intrazelluläre Reaktionskaskade unterbrochen und der oxidative Stresslevel der Zelle verringert.

Veränderte Signaltransduktion in Krebszellen

Zellen des menschlichen Organismus kommunizieren über ein hochkomplexes System aus Botenstoffen wie etwa Hormonen, Zytokinen oder Wachstumsfaktoren. Spezialisierte Rezeptoren

in der Zellmembran binden die Botenstoffe und lösen damit eine Antwortreaktion in der Zelle aus, die bis in den Zellkern reichen kann. Je nach Stimulus teilt sich die Zelle, wächst, wandert aus ihrem Verband aus oder initiiert ihr Selbstmordprogramm, die Apoptose. Dieser Prozess wird Signaltransduktion genannt. Defekte in diesem Übertragungssystem können Krankheiten wie Krebs auslösen, wenn zum Beispiel eine erhöhte oder fehlerhafte Aktivität von Signalwegen, die die Zellteilung steuern, ausgelöst wird. In vielen Tumorzellen läuft die Signaltransduktion ebenfalls verändert ab. Oft sind sogar mehrere Kommunikationskanäle gleichzeitig verändert, weshalb es sich schwierig gestaltet, geeignete therapeutische Maßnahmen zu finden.

In der Forschung liegt besondere Aufmerksamkeit auf dem sogenannten Wnt-Signalweg. Wnt ist ein Signalprotein, das außen an einen Transmembranrezeptor der Zelle bindet. Die Reaktionskaskade setzt daraufhin intrazellulär gebundenes β -Catenin frei. Das Strukturprotein durchdringt die Kernmembran, bindet an Transkriptionsfaktoren der DNA und löst damit indirekt Signale zur Zellteilung und zum Zellwachstum aus. Dies ist ein wichtiger Signalweg während der Embryonalentwicklung. Wnt wird deshalb auch als Proto-Onkoprotein bezeichnet. Später, wenn die Zelle sich nicht mehr teilen soll, wird das β -Catenin in einem Proteinkomplex im Cytoplasma gebunden und abgebaut, sodass auf diesem Weg die Zelle keine Signale mehr zur Teilung oder zum Wachstum bekommt. Mutationen in den Genen, die am Wnt-Signalweg beteiligt sind, können zu einer Aktivierung des Signalwegs ohne Bindung an den Rezeptor führen und sind in Krebszellen nachgewiesen worden.

Zeitgleich ist in Krebszellen mit aberrantem Wnt-Signalweg oft eine Herunterregulierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors- γ (PPAR- γ) festzustellen. PPAR- γ ist ein Transkriptionsfaktor der nukleären Hormonrezeptorfamilie. PPAR- γ -Agonisten können die Apoptose initiieren und Zellproliferation sowie Inflammation inhibieren. Mehrere Studien haben eine verminderte PPAR- γ -Expression in Assoziation mit chronischen Entzündungen bei Krebs gezeigt.¹

Ist in einer Tumorzelle die Expression von PPAR- γ herunterreguliert, während der Wnt-Signalweg aktiviert ist, wird Zellproliferation und Zellwachstum induziert, während die Apoptose inhibiert und chronische Entzündungen begünstigt werden. Eine erfolgreiche Strategie der Krebszelle, um weiter zu wachsen und sich weiter zu teilen.

Zirkulierende Tumorzellen

Aufgrund seiner vielfältigen Wirkungen kann Curcumin eine interessante Strategie in der Krebstherapie sein. Versuche haben gezeigt, dass Curcumin intrazellulär direkt auf den β -Catenin-Weg einwirkt und dadurch die Zellproliferation hemmt.² Zugleich ist Curcumin ein Agonist für den PPAR- γ . Es induziert durch Bindung an den Rezeptor die Apoptose und kann die Zellproliferation sowie Entzündungsreaktionen hemmen.³ Damit werden zwei Transduktionswege innerhalb einer Krebszelle inhibiert, die zum einen die Zellteilung und das Wachstum fördern und zum anderen die Apoptose verhindern.

Bei einer Krebserkrankung wachsen bösartige Tumore unkontrolliert. Wenn Karzinome die Angiogenese eingeleitet haben, können sie nicht nur Nährstoffe aus dem Blut aufnehmen, es können sich auch Zellen ablösen, in die Blutbahn auswandern und sich anderswo ansiedeln. Diese zirkulierenden Tumorzellen (CETC/CTC)

können über Jahre hinweg als sogenannte *dormante Zellen* inaktiv bleiben, oder sie teilen sich und siedeln sich als Metastasen an. In der Therapie bleibt ihre Aggressivität und Resistenz ein zentrales Problem, denn 90 % der Krebspatienten sterben nicht am Primärtumor, sondern durch die Metastasierung.

Zirkulierende epitheliale Tumorzellen aus Karzinomen werden CETC (*circulating epithelial tumor cells*) genannt und sind anhand einer Blutprobe nachweisbar. Sie tragen an ihrer Zelloberfläche den spezifischen Marker EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*), der fluoreszenzmikroskopisch detektiert werden kann und deshalb weltweit als Biomarker in der Diagnostik eingesetzt wird.

Chemosensitivitätstest und -studie

Am Transfusionsmedizinischen Zentrum Bayreuth (TZB) ist von Prof. Katharina Pachmann und Dr. Ulrich Pachmann ein Testsystem (maintrac[®]) entwickelt worden, das es mit hoher Spezifität und Sensitivität ermöglicht, aus einer Blutprobe die Dynamik und Vitalität von zirkulierenden epithelialen Tumorzellen (CETCs) zu erfassen.⁴ In Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten können Patienten ihr Blut einschieken und untersuchen lassen. Dieser Test ermöglicht es auch, verschiedene Therapeutika auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen. Dafür wird das Äquivalent einer Tagesdosis der entsprechenden Substanz direkt zu Zellen aus der Blutprobe gegeben und über verschiedene Zeitspannen inkubiert. Die anschließende halbautomatische Zählung der behandelten CETCs unter dem Fluoreszenzmikroskop wird mit einer unbehandelten Probe desselben Patienten ins Verhältnis gesetzt und daraus die Absterberate der Tumorzellen ermittelt. Die maintrac-Sensitivitätstestung eignet sich für alle Substanzen, die cytotoxisch wirken und die in Lösung vorliegen.

Eine interne Chemosensitivitäts-Studie am Blut von 52 Krebspatienten zeigt eine Ansprechrate auf Curcumin von 75 % (Abb. 1). Im Vergleich dazu zeigt die Testung des Zytostatikums Doxorubicin (Leitlinien zur adjuvanten Therapie) eine Ansprechrate von 63 % bei 62 Patienten (Abb. 2). Damit kommt der Test auf dasselbe Endergebnis wie die molekularbiologischen Untersuchungen zur Wirkung von Curcumin auf den Wnt-Signalweg. Ob Curcumin nun über den Wnt-Weg oder durch die Bindung an PPAR- γ die Zellen hat absterben lassen, oder ob ein anderer Mechanismus dafür verantwortlich ist, wissen wir im Moment nicht. Die Forschung dazu steckt noch in den Anfängen und viele Fragen warten darauf, beantwortet zu werden. Jedoch ist sicher, dass Curcumin einen hemmenden Effekt auf die Metastasenbildung haben kann und dieser mittels personalisierter Onkologie für jeden Patienten ermittelt werden kann.

Autorin:
Anne Wesche, Medizinreferentin
LifeSciences-PR, 27419 Kalbe
E-Mail: aw@lifesciences-pr.de

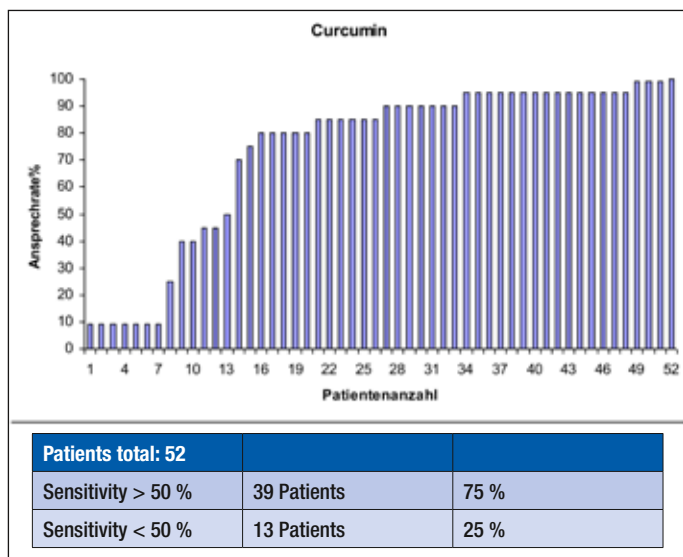


Abb. 1: Ansprechrate von zirkulierenden Tumorzellen in Prozent auf den Wirkstoff Curcumin

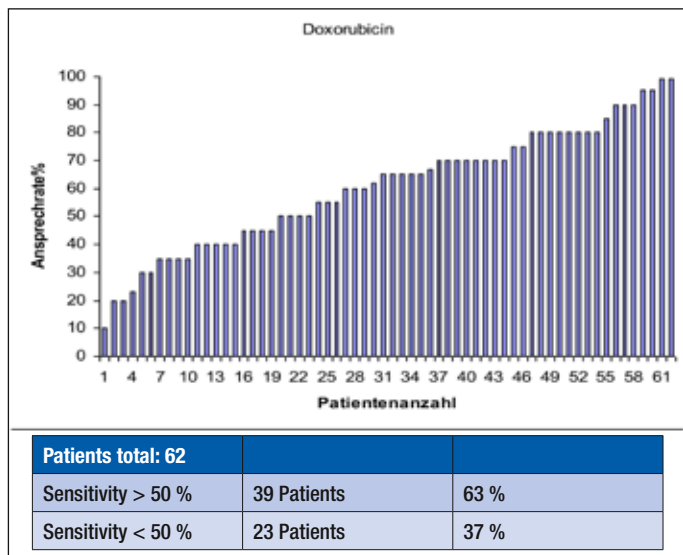


Abb. 2: Ansprechrate von zirkulierenden Tumorzellen in Prozent auf den Wirkstoff Doxorubicin

Literatur und Information

- Vallée A, Lecarpentier Y: Crosstalk between peroxisome proliferatoractivated receptor gamma and the canonical WNT/ β -catenin pathway in chronic inflammation
- Kim HJ, Park SY, Park OJ, Kim Y-M: Curcumin suppresses migration and proliferation of Hep3B hepatocarcinoma cells through inhibition of the Wnt signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2013;8:282-6
- Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB: Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.* 2008;269:199–225
- Fachinformationen erhältlich bei: Laborpraxis Dr. Pachmann, Bayreuth, Tel.: 0921-730052, E-Mail: mail@maintrac.com, www.maintrac.de