

# Bitter ist besser

## Salvestrole machen Gemüse, Obst und Gewürzkräutern aus biologischem Anbau wertvoller

Von Petra de Jong

Die Salvestrole gehören zu den Phytoalexinen, Verbindungen, die eine Pflanze bildet, um sich vor Stressfaktoren wie Schimmelpilzen, Viren, Bakterien, UV-Licht und Insekten zu schützen. Beim Menschen wirken Salvestrole krebshemmend: Tumorzellen sterben ab, während gesunde Zellen unbehelligt bleiben. Salvestrole sind bitter und treten in relevanten Mengen nur in biologisch angebauten Gemüsen, Früchten und Gewürzkräutern auf. Personen, die Bio-Produkte verwenden, sind gegen verschiedene Krebsformen wahrscheinlich besser geschützt als Personen, die sich für die konventionellen Produkte entscheiden.

In den Niederlanden erkrankten etwa 4 von 10 Männern und 3,5 von 10 Frauen im Verlaufe ihres Lebens an Krebs. Ein Drittel aller Krebsfälle ist dem Rauchen zuzurechnen, ernährungsbedingte Faktoren sind für ein weiteres Drittel verantwortlich. Hierbei handelt es sich um nicht vollwertige und einseitige Ernährung, einen zu geringen Verzehr von Gemüse und Obst und um Krebs-erregende Stoffe in der Nahrung.



Englische Wissenschaftler haben einen wichtigen tumor-selektiven Mechanismus entdeckt, mit dem bestimmte in unserer Nahrung enthaltene Phytonutrienten Krebszellen beseitigen. Gerade diese Phytonutrienten, die den Namen Salvestrole erhalten haben, sind in den letzten Jahrzehn-

ten aus unserer Nahrung größtenteils verschwunden, eine Ausnahme bilden Bio-Produkte.

### Neues CYP1B1-Enzym

Anfang der 1990er Jahre entdeckte Professor Dan Burke mit seiner Forschungsgruppe an der Universität Aberdeen in Tumorzellen einen neuen Typ Cytochrom P450-Enzym, das CYP1B1. Cytochrom P450-Enzyme des Typs CYP1, CYP2, CYP3 sorgen im Körper für die Entgiftung körpereigener Metabolite und körperfremder toxischer Stoffe (Xenobiotika wie Karzinogene, pflanzliche Toxine und Antikrebsmittel). Sie sind wegen der in der Leber stattfindenden Phase 1 des Fremdstoffmetabolismus hauptsächlich dort zu finden und kommen daneben in anderen Organen wie Dünndarm, Nieren und Lunge vor. Andere Cytochrom P450-Enzyme (Typ CYP11, CYP17, CYP19 und CYP21) sind an der Synthese von Stoffen wie Steroiden, Fettsäuren und Prostaglandinen beteiligt, die bei der Zellregulierung und Zellsignalisierung eine Rolle spielen.<sup>[1]</sup>

### Enzym nur in Tumorzellen

Das Besondere an dem neu entdeckten CYP1B1-Enzym ist, dass es ausschließlich in (humanen) Krebszellen nachgewiesen werden kann, nicht jedoch in gesunden Gewebezellen. Dieser Befund von Burke wurde von verschiedenen unabhängigen Laboratorien und dem Dana-Farber Cancer Institute in Boston bestätigt.<sup>[1-4, 16,18]</sup> Zwar enthalten auch gesunde Zellen das Gen für CYP1B1, aber dieses Gen kommt unter normalen Umständen offensichtlich nicht oder kaum zur Expression. In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass CYP1B1 (Pro-) Karzinogene aktivieren kann. Doch wahrscheinlich spielt CYP1B1 bei der Krebsentstehung keine wichtige Rolle, da das Enzym in normalen Zellen nicht aktiv ist.<sup>[5]</sup>

Die Forschungsgruppe von Burke hat das CYP1B1-Protein allerdings in allen möglichen humanen Tumorzelllinien vorgefunden. Inzwischen gibt es viele wissenschaftliche Beweise dafür, dass die extreme Überexpression des CYP1B1-Enzyms gemeinsames Kennzeichen (fast) aller Krebsformen ist, die beim Menschen auftreten.<sup>[1,5]</sup> Aus diesem Grund kann das induzierbare CYP1B1-Protein als universeller Tumormarker angesehen werden. Möglicherweise kann Krebs in Zukunft durch den Nachweis von CYP1B1 in Zellen mit Hilfe immunhistochemischer Standardtechniken in einem frühen Stadium erkannt werden.<sup>[2,5]</sup>

Professor Burke nimmt an, dass das CYP1B1-Gen in einer aus dem Ruder gelaufenen Körperzelle 'eingeschaltet' wird, um die Tumorzelle selektiv beseitigen zu können (Tumorsuppressions-gen).

### Präkursoren durch CYP1B1 aktiviert

Die Entdeckung des CYP1B1-Proteins hat die Forschung über natürliche und synthetische Antikrebsmittel (Zytostatika) eingeleitet, die von CYP1B1 aktiviert werden. Präkursoren oder Prodrogen sind an sich nicht oder kaum giftig, werden aber durch das CYP1B1-Enzym zu giftigen Substanzen umgesetzt, die zur Apoptose (dem programmierten Zelltod) der Tumorzelle führen.<sup>[1,2,6,16]</sup> Umgekehrt scheint es aber auch Krebsmedikamente zu geben, die von CYP1B1 gerade inaktiviert und dadurch unwirksam werden (Tumorresistenz). Dies ist u.a. der Fall bei Docetaxel, Ellipticin, Mitoxantron und Tamoxifen.<sup>[17]</sup> Die heute gebräuchlichen Zytostatika zeigen schwere Nebenwirkungen, da sie nicht nur für Krebszellen giftig sind, sondern auch gesunde Zellen und Gewebe angreifen. Das Auffinden sicherer, im besten Falle natürlicher Präkursoren oder Prodrogen, die nur in der Tumorzelle aktiviert werden, stellt einen großen wissenschaftlichen Fortschritt in der Krebsbekämpfung dar.<sup>[16]</sup>

Das CYP1B1-Protein wurde in verschiedenen Typen humaner präkarzinöser und karzinöser Zellen nachgewiesen (Karzinom, Lymphom, Sarkom, neuroepitheliale Tumore, Keimzellentumore, Metastasen) aus Gehirn, Brust, Prostata, Hoden, Lunge, Leber, Niere, Blase, Bindegewebe, Dickdarm/Mastdarm, Speiseröhre, Lymphknoten, Eierstock, Gebärmutter, Haut, Dünndarm und Magen.<sup>[1,2,5]</sup> Eine leichte CYP1B1-Aktivität wurde im Blutgefäßgewebe im Bereich des Tumorgewebes im Dickdarm gefunden. Wirkstoffe, die Tumorzellen nach Aktivierung durch CYP1B1 angreifen, haben möglicherweise auch eine tumorspezifische antivaskuläre Wirkung.<sup>[7]</sup>

### Von der synthetischen zur natürlichen Grundlage

Nach seiner Berufung an die Montfort University in Leicester kam Professor Burke mit Gerry Potter, dem Professor für klinische Chemie, in Kontakt. Potter ist Experte für die Entwicklung von Antikrebsmitteln. Im Anschluss an die Entdeckung von CYP1B1 entwickelte er die erste synthetische Prodroge (DMU-135), die durch CYP1B1 in einen wirksamen Tyrosinkinasehemmer umgewandelt wird, der Tumorzellen effektiv zum Absterben bringt.<sup>[8]</sup> Der aktive Bestandteil in DMU-135 ist eine Stilbenstruktur. Stilbene sind organische bioaktive Stoffe mit 1,2-Diphenylethylen als funktioneller Gruppe.

Potter und Burke fragten sich, ob vielleicht auch in der Nahrung ähnliche Verbindungen vorkommen, die von CYP1B1 zu zytotoxischen Stoffen aktiviert werden. Denn schätzungsweise entstehen im Körper täglich 1000 Krebszellen. Zumeist werden sie schnell und effizient abgebaut und führen nicht zur Tumorbildung. Die Frage, weshalb Menschen Krebs bekommen, sollte also

besser umgekehrt gestellt werden: Weshalb bekommen Menschen keinen Krebs? Vielleicht repräsentiert das CYP1B1-Enzym einen im Verlauf der Evolution entstandenen Selbstzerstörungsmechanismus in Krebszellen (CYP-Enzyme sind so alt wie die Menschheit), um Zellen, die aus dem Ruder gelaufen sind, selektiv aus dem Weg räumen zu können. Wenn zutrifft, ist es eine logische Annahme, dass das CYP1B1-Enzym Bestandteile aus der Nahrung verwendet, um die Tumorzelle zur Apoptose zu zwingen und sie so ihrer Gefährlichkeit zu berauben. Dies kann eine der Möglichkeiten sein, wie Nahrungsmittel vor Krebs schützen.

### Resveratrol - Substrat für CYP1B1

Das Team von Burke und Potter machte sich auf die Suche nach Nahrungsbestandteilen, die für Tumorzellen giftig sind und ein Substrat für CYP1B1 darstellen. Im Jahr 2002 wurden die Ergebnisse der Untersuchung von Professor Potter publiziert, die nachweisen, dass Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilben) von CYP1B1 in den für Tumorzellen tödlich wirkenden Tyrosinkinasehemmer Piceatannol überführt wird.<sup>[1,9,10]</sup> Das natürliche Phyto-Östrogen Resveratrol kommt u.a. in Weintrauben und Rotwein vor sowie in Erdnüssen, Johannisbeeren, Pflaumen, einigen Pinienarten und in der Schale von Tomaten. Resveratrol hat antioxidative, entzündungshemmende, antivirale, neuroprotektive und chemopräventive Eigenschaften. Von Resveratrol wusste man bereits, dass es dazu beiträgt, die Bildung von Tumorzellen zu verhindern; in dieser Untersuchung wurde nachgewiesen, dass Resveratrol auch eine Rolle bei der Beseitigung von Tumorzellen spielt.<sup>[1,9,10]</sup>

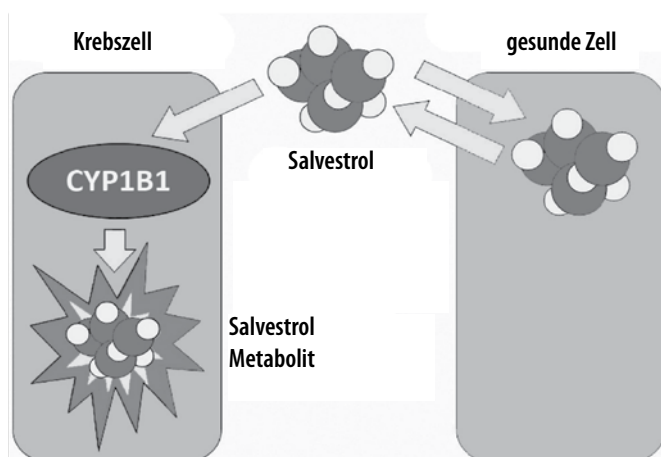
Weintrauben und Johannisbeeren sind eine wichtige Quelle für Stilbene wie Resveratrol, Pterostilben, Piceid, Astringin und Viniferin.<sup>[11,12]</sup> Andere Resveratrol-ähnliche Pflanzenstoffe, Pinostilben, Desoxyrhapontigenin und Pterostilben reagieren ebenfalls mit dem CYP1B1-Enzym; sie werden u.a. im Koreanischen Rhabarber (*Rheum undulatum*) gefunden.<sup>[11,13]</sup> Pterostilben (3,5-Dimethoxy-4-hydroxystilben) hat eine nachweislich krebshemmende, antioxidative und entzündungshemmende Wirkung und induziert in verschiedenen Tumorzelllinien eine Apoptose.<sup>[11,13]</sup>

### Krebshemmende Salvestrole

Die englischen Forscher haben inzwischen über zwanzig Phytonutrienten (Bioflavonoide, Carboxylsäuren, Stilbene, Stilbenoide) in Gemüse, Gewürzkräutern und Obst identifiziert, denen gemeinsam ist, dass sie nach Aktivierung durch CYP1B1 in Krebszellen die Apoptose induzieren. Sie bilden eine Gruppe biochemisch nicht verwandter Stoffe mit einer identischen Teilstruktur, dem so genannten Pharmakophor, das für die pharmakologische Wirksamkeit verantwortlich ist.<sup>[14]</sup> Die Forscher haben dieser Gruppe von Phytonutrienten den Namen Salvestrole gegeben (*salve* kommt von *salvere*, was retten bedeutet, *strol* ist von Resveratrol abgeleitet, dem ersten Salvestrol), wollen aber noch nicht preisgeben, um welche Phytonutrienten es sich genau handelt. Die oft bitter oder scharf schmeckenden Salvestrole gehören in jedem Fall zu den Phytoalexinen,

Stoffen also, die von Pflanzen zum Schutz vor Schimmelpilzen, Bakterien, Viren, Insekten und UV-Licht produziert werden.<sup>[13]</sup> Diese Phytoalexine, die das Abwehrsystem der Pflanze darstellen, sind vornehmlich in den Schalen von Früchten, in Samen, Blättern und den äußeren Bereichen der Wurzeln zu finden: den Teilen der Pflanze, die mit dem Stressor in Berührung kommen. Je nachdem, ob eine Pflanze mit dem Stressor in Berührung kommt, enthält sie eine kleine (basale) oder größere Menge Phytoalexine. Salvestrole unterscheiden sich untereinander hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität, biologischen Verfügbarkeit, Halbwertszeit und Wasser- bzw. Fettlöslichkeit. Sie sind natürlichen Ursprungs, für gesunde Zellen nicht toxisch und kommen in Nahrungsmitteln vor, die zur Krebsvorbeugung beitragen. Viele traditionelle Heilkräuter haben einen hohen Gehalt an Salvestrolen.

Bis jetzt wurde in In-vitro-Untersuchungen nachgewiesen, dass Salvestrole in Tumorzellen, die aus Gehirn-, Brust-, Prostata-, Mastdarm-, Eierstock-, Hoden- und Lungenkrebsgeschwüren stammen, eine Apoptose induzieren. Die Ergebnisse der ergänzenden Behandlung von Krebspatienten mit konzentrierten, salvestrolhaltigen Extrakten sind ermutigend.



#### Wirkungsmechanismus von Salvestrolen<sup>[14]</sup>

A: Ein Salvestrolmolekül wird aus dem Blutkreislauf in die Krebszelle aufgenommen und durch das CYP1B1-Enzym zu einem tödlichen Toxin umgesetzt.

B: Ein Salvestrolmolekül wird aus dem Blutkreislauf in die gesunde Zelle aufgenommen, hier aber aufgrund des Fehlens des CYP1B1-Proteins nicht verändert. Das Salvestrol verlässt die Zelle wieder, ohne diese geschädigt zu haben.

#### Nur wenig Salvestrole in der heutigen Nahrung

Professor Potter und seine Kollegen gelangten während ihrer Suche nach Salvestrolen zu einer interessanten Entdeckung: Der Gehalt schützender Salvestrole in frischem Gemüse, Obst und Gewürzkräutern und verarbeiteten Lebensmitteln variiert enorm. Pflanzenschutzmittel wie z.B. Fungizide haben den Salvestrolgehalt in den konventionell angebauten Gemüse- und Obstsorten drastisch gesenkt. Dies ist nicht verwunderlich, denn für die Pflanze besteht jetzt keine Notwendigkeit mehr, Phytoalexine zu bilden. Die

gespritzten Lebensmittel enthalten wegen verbliebener Reste von Pflanzenschutzmitteln dagegen sogar Krebs-erregende Stoffe. Daneben haben Pflanzenselektion und Pflanzenveredelung in den letzten fünfzig Jahren dazu geführt, dass Pflanzensorten, die von Natur aus reich an bitteren Salvestrolen sind (und daher mit weniger Pflanzenschutzmitteln gut auskommen) nicht mehr so oft angebaut werden. Die Menschen lieben den bitteren Geschmack nicht besonders und essen z.B. lieber süßlich schmeckenden Rosenkohl als Rosenkohl mit etwas bitterem Geschmack. Die Menschen bevorzugen ebenso Obst- und Gemüsesorten mit einheitlicher Größe, Farbe und Form gegenüber älteren Sorten und weniger ansehnlichen Exemplaren, die mehr Salvestrole enthalten.

Die Nahrungsmittelhersteller entfernen Salvestrole wegen des Geschmacks, der Farbe und der "Reinheit" aus Nahrungsmitteln wie Fruchtsäften und Olivenöl. Der Geschmack wird süßlicher, ohne dass Zucker zugefügt werden muss. Raffinierte Nahrungsmittel enthalten in der Regel wenig bis keine Salvestrole.

Die Forschungsgruppe von Burke und Potter ist zu dem Schluss gekommen, dass die Nahrung heute 80 bis 90% weniger Salvestrole enthält als dies vor 50 oder 100 Jahren der Fall war. Nur in biologisch angebauten, unverarbeiteten Nahrungsmitteln sind noch relevante Salvestrolmengen enthalten. Die Abnahme der schützenden Salvestrole und die Zunahme Krebs-erregender Stoffe in der Nahrung hat möglicherweise zur Zunahme der Krebserkrankungen in den letzten Jahrzehnten beigetragen.

#### Wichtige biologische Quellen für Salvestrole

**Gemüse:** Blattgemüse, Artischocken, Spargel, Brunnenkresse, Rauke, alle Kohlsorten, Paprika, Avocado, Sojabohnensprossen, Wildmöhren, Sellerie, Salatgurke, Spinat, Kürbis, Zucchini, Aubergine;

**Obst:** rote Früchte, Oliven, Johannisbeeren, Weintrauben, Äpfel, Erdbeeren, Pflaumen, Feigen, Himbeeren, Mandarinen, Orangen, Maulbeeren, Birnen, Melonen, Ananas, Mango;

**Gewürzkräuter und Tees:** Petersilie, Basilikum, Rosmarin, Thymian, Salbei, Minze, Löwenzahn, Rooibos, Wegerich, Hagebutte, Mariendistel, Weißdorn(beer), Kamille, Odermennig, Zitronenverbene.

#### Vermehrte Zufuhr von Salvestrolen

Um einen besseren Schutz vor Krebserkrankungen zu erreichen, ist es ratsam, dem Körper durch den Verzehr unverarbeiteter, biologisch angebauter Gemüse, Früchte und Gewürzkräuter mehr Salvestrole zuzuführen. In England läuft ein Projekt, in dem nach Gemüse- und Obstsorten gesucht wird, die von Natur aus mehr Salvestrole enthalten. Gemüse werden am besten durch Dampfgaren oder im Wok zubereitet; Salvestrole sind recht hitzestabil, werden aber vom Kochwasser ausgelaugt. Darüberhinaus

können Konzentrate aus biologisch angebautem Gemüse oder Obst verwendet werden, das aufgrund seines hohen Salvestrolgehalts selektiert wurde.<sup>[15]</sup> Die Nahrungsergänzung mit Salvestrolen (kombiniert mit einem Multivitaminpräparat und den Synergisten Biotin, Niacin, Vitamin C, Magnesium und Selen) und vermehrte Sauerstoffaufnahme durch körperliche Bewegung liefern möglicherweise einen bedeutsamen Beitrag zur Genesung von Krebserkrankungen. Künftige (klinische) Untersuchungen müssen dies noch erweisen. Die Entdeckung der Salvestrole ist in jedem Fall ein weiterer Grund, sich für biologisch angebaute, frische und unverarbeitete Nahrungsmittel zu entscheiden.

## Literatur

1. McFadyen MC, Melvin WT, Murray GI. Cytochrome P450 enzymes: novel options for cancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2004;3:363–71.
2. Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res* 1997;57(14):3026-31.
3. Tokizane T, Shiina H, Igawa M et al. Cytochrome P450 1B1 is overexpressed and regulated by hypomethylation in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5793-801.
4. Gribben JG, Ryan DP, Boyajian R et al. Unexpected association between induction of immunity to the universal tumor antigen CYP1B1 and response to next therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4430-6.
5. Murray GI, Melvin WT, Greenlee WF, Burke MD. Regulation, function, and tissue-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:297-316.
6. Doostdar H, Burke MD, Mayer RT. Bioflavonoids: selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology*. 2000;144(1-3):31-8.
7. Gibson P, Gill JH, Khan PA et al. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) is overexpressed in human colon adenocarcinomas relative to normal colon: implications for drug development. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(6):527-34.
8. Sale S, Tunstall RG, Ruparelia KC et al. Effects of the potential chemopreventive agent DMU-135 on adenoma development in the ApcMin+ mouse. *Invest New Drugs* 2006;24(6):459-64.
9. Potter GA, Patterson LH, Wanogho E et al. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer* 2002;86(5):774-8.
10. Jang M, Cai L, Udeani GO et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275(5297):218-20.
11. Remsberg CM, Yanez JA, Ohgami Y et al. Pharmacometrics of pterostilbene: preclinical pharmacokinetics and metabolism, anticancer, antiinflammatory, antioxidant and analgesic activity. *Phytother Res*. 2007 Aug 29; DOI: 10.1002/ptr.2277.
12. Vitrac X, Bornet A, Vanderlinde R et al. Determination of stilbenes (delta-viniferin, trans-astringin, trans-piceid, cis- and trans-resveratrol, epsilon-viniferin) in Brazilian wines. *J Agric Food Chem*. 2005;53(14):5664-9.
13. Mikstacka R, Przybylska D, Rimando AM et al. Inhibition of human recombinant cytochromes P450 CYP1A1 and CYP1B1 by trans-resveratrol methyl ethers. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(5):517-24.
14. Potter GA, Burke MD. Salvestrols – natural products with tumour selective activity. *Journal of Orthomol. Medicine* 2006; 21(1):34-36.
15. [www.naturesdefence.com.my](http://www.naturesdefence.com.my)
16. McFadyen MC, Murray GI. Cytochrome P450 1B1: a novel anticancer therapeutic target. *Future Oncol*. 2005;1(2):259-63.
17. McFadyen MC, McLeod HL, Jackson FC et al. Cytochrome P450 CYP1B1 protein expression: a novel mechanism of anticancer

drug resistance. *Biochem Pharmacol*. 2001;62(2):207-12.