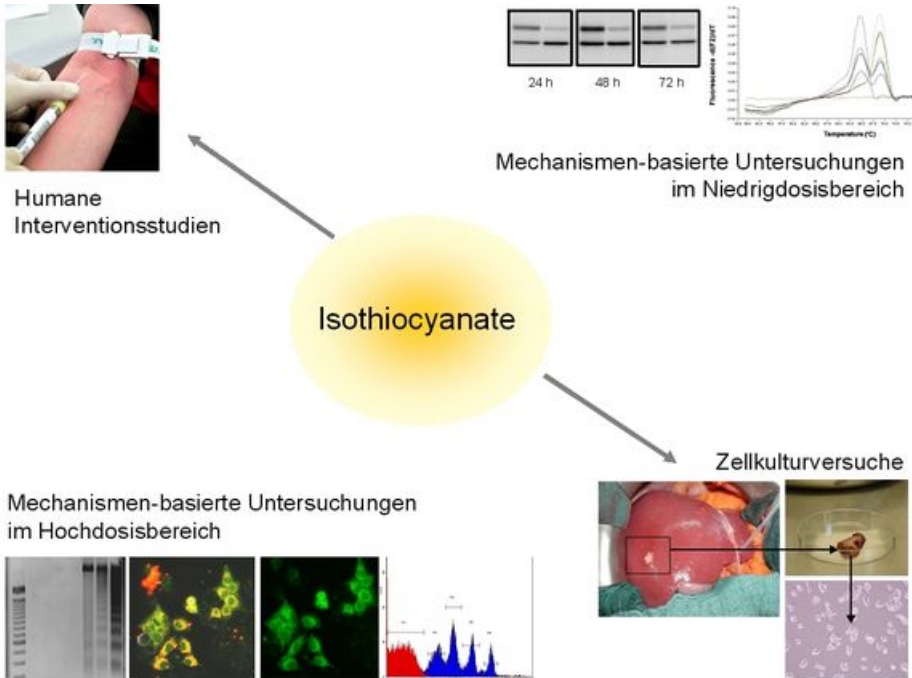


Forschungsschwerpunkte

Chemopräventive und chemotherapeutische Wirkung und Wirkmechanismen von Naturstoffen

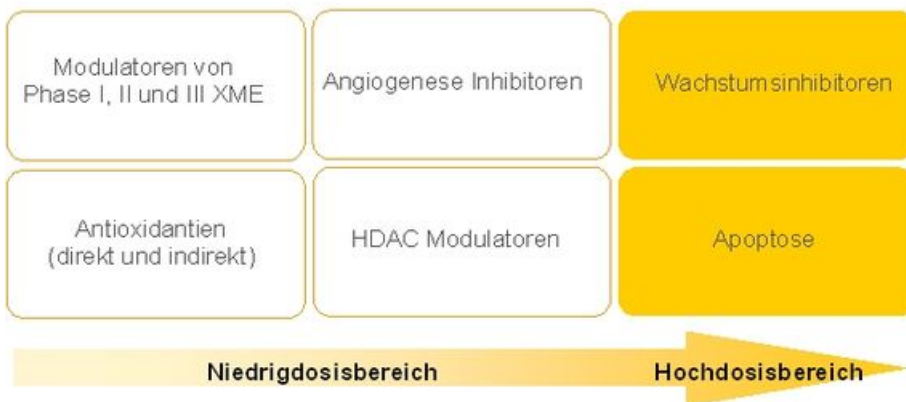
Als neuer Forschungsschwerpunkt am IUK wurde im Jahr 2008 der Bereich der Naturstoffforschung etabliert. Ziel der Nachwuchsgruppe ist es, die tumorhemmenden Effekte von Naturstoffen in Modellsystemen zu erfassen und auf molekularer Ebene zu untersuchen.



Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt hierbei auf der Erforschung der Wachstumshemmung von Karzinomzellen der Leber durch natürlich vorkommende Isothiocyanate (ITC) sowie deren synthetischen Analoga. Über 120 verschiedene aliphatische und aromatische ITC wurden bisher aus Pflanzen der Ordnung Brassicales erfolgreich isoliert. Weitere Verbindungen konnten in marinen Invertebraten nachgewiesen werden.

In eukaryontischen Zellen umfasst die biologische Wirksamkeit der ITC in Abhängigkeit von der Dosis ein breites Spektrum:

Potentielle chemopräventive & chemotherapeutische Effekte von ITC



Die Forschungsförderung erfolgt dabei über kompetitive Drittmittelgeber sowie Mittel der Industrie.

Projektförderung: Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, BW und ESF (2010 - 2015)



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST



... laufende Projekte

Untersuchung der immunmodulatorischen Wirkung von ITC auf posttranskriptioneller Ebene in primären, humanen Lymphozyten

Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung von ITC auf die Immunantwort von primären humanen Lymphozyten zu untersuchen. Dabei soll die entzündungshemmende Wirkung der ITC auf posttranskriptioneller Ebene sowie der Einfluss der ITC auf die aktive Freisetzung von Entzündungsmediatoren analysiert werden.

Projektförderung: Industrie (2010 – 2011)

Dieses Projekt erfolgt in Kooperation mit dem Unizentrum Naturheilkunde am IUK sowie dem Institut für Pharmazeutische Wissenschaften (AK Merfort) der Universität Freiburg.

in vitro-Erforschung des chemotherapeutischen Potenzials von schwefelhaltigen Naturstoffen und deren synthetischen Analoga auf Primär- und Sekundärtumore der Leber

Eine der Hauptursachen weltweit krebserkrankter Todesfälle ist das humane Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Aufgrund seiner Aggressivität, des schlechten Ansprechens auf Chemotherapeutika und des hohen Rezidivrisikos ist die Prognose für Patienten oft schlecht, was den ernsthaften Bedarf nach alternativen Therapiestrategien deutlich werden lässt. In diesem Projekt werden in vitro-Systeme verwendet, in denen das apoptotische Potenzial von ITC auf primäres Humanmaterial von Lebertumoren mit der Wirkung auf gesunde humane Hepatozyten verglichen wird und zugrunde liegende Wirkmechanismen erforscht werden.

Projektförderung: Alexander von Humboldt Stiftung (2010 - 2011)



Alexander von Humboldt
Stiftung/Foundation

Dieses Projekt erfolgt in Kooperation mit dem Unizentrum Naturheilkunde am IUK, der Fa. Oncotest (Freiburg), dem Inst. für Pathologie sowie der Abt. für Allg. und Viszeralchirurgie des Univeritätsklinikums Freiburg.

... abgeschlossene Projekte

Die Bedeutung des Tumorsuppressors p53 für die MTBITC-vermittelte Proliferationsinhibition und Telomerasesuppression

Das Projekt fokussierte auf die Untersuchung der Relevanz des Tumorsuppressors p53 in der Wachstumsinhibition durch 4-Methylthiobutyl isothiocyanat (MTBITC) in humanen Leberkarzinomzellen. Es zeigte sich in vorangegangenen Untersuchungen, dass

p53 in diesen Tumorzellen durch MTBITC-Exposition signifikant akkumulierte, was eine Beteiligung von p53 an der beobachteten Induktion des programmierten Zelltods vermuten ließ. Ferner sollte die Frage beantwortet werden, ob p53 eine Rolle in der MTBITC-vermittelten Telomerasesuppression spielt. Die Ergebnisse zeigten eindeutig, dass p53 weder für den durch MTBITC verursachten Zellzyklusarrest in der G2/M-Phase, noch für die Apoptoseinduktion relevant ist. Die Wachstumshemmung von Zellen, unabhängig vom p53 Status, birgt die Aussicht, MTBITC als mögliches chemotherapeutisches Agens in der Therapie von Tumoren ohne funktionsfähiges p53 in Betracht zu ziehen. Diese Forschungsergebnisse sind vor allem im Kontext der hohen Rate an p53-Mutationen, von denen ca. 30 % bis 50 % der Hepatozellulären Karzinome betroffen sind, interessant.

Projektförderung: Biothera-Stiftung



Kontrollierte humane Interventionsstudie zum Nachweis eines chemopräventiven Potentials von Senf (*Sinapis alba*)

Obwohl *in vitro* und *in vivo* Experimente klar das antigentoxische und antimutagene Potential von isolierten ITC aus Brassica-Gemüsen demonstrieren, mangelt es an Daten aus humanen Interventionsstudien, die zytogenetische Biomarker als intermediäre Endpunkte in der Karzinogenese verwenden, um die chemopräventive Wirksamkeit von ITC-haltigen Nahrungsmitteln zu belegen.

In diesem Projekt wurden die konzentrationsabhängigen (gentoxischen und antigentoxischen) Eigenschaften von Senf zuerst in einem *in vitro*-Modell erfasst und quantifiziert. In zwei voneinander unabhängig durchgeführten humanen Interventionsstudien evaluierten wir anschließend das chemopräventive Potenzial von Senf gegenüber *ex vivo*-induzierten DNA-Schäden in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC). Hierbei erfolgte die Erfassung und Quantifizierung der Antigentoxizität unter Verwendung des Comet Assays und des Mikrokerntests als intermediäre Endpunkte.

Die Ergebnisse der Studie demonstrieren, dass der Konsum von Senf schnell und effektiv zytoprotektive Faktoren in Blutzellen reguliert und diese signifikant vor DNA-Schäden schützt.

Projektförderung: Industrie

Bestimmung der antigentoxischen Wirkung von Extrakten phytopharmakologisch- wirksamer Pflanzenextrakte in humanen Zellen

In der Studie wurden chemopräventive Effekte von pflanzlichen, phytopharmazeutisch bedeutsamen Komplexgemischen (Pflanzenextrakte) in menschlichen Hepatokarzinomzellen untersucht. Hierzu wurde das Potenzial der Extrakte, Benzo[a]pyren (Bap)-induzierte DNA-Schäden zu verhindern, quantifiziert. Darüber hinaus wurde auch die direkte mutagene Wirkung der Pflanzenextrakte analysiert. Für verschiedene Pflanzengemische wurden antigentoxische Effekte gefunden. *Daphne mezereum*, *Euphorbia cyparissias* und *Toxicodendron quercifolium* zeigten bereits im direkten GenTox-Assay in HepG2-Zellen eine Reduktion der spontanen Mikrokernelbildung, d.h. protektive Effekte in Sinne einer Antigentoxizität. Diese Effekte bestätigten sich im Kombinationsassay nach Bap-Exposition der Zellen. Die antigentoxischen Wirkungen bei den untersuchten Pflanzenextrakten sind vermutlich auf das Vorkommen von Flavonoiden zurückzuführen, die als Scavenger wirksam sind oder die DNA vor Bindung der aktivierten Kanzerogene maskieren. Ebenso muss eine Inhibition von toxisierenden Phase-I bzw. eine Induktion detoxifizierender Phase-II-Enzyme diskutiert werden. Bei *Podophyllum peltatum* und *Ruta graveolens* fanden sich erst in hohen Konzentrationen antigentoxische Effekte, die wahrscheinlich auf das Vorkommen von protektiven Lignan bzw. Cumarinen in diesen Pflanzen zurückzuführen sind.

Projektförderung: Europäische Union (HEPADNA)

Verwendung von humanen Zelllinien für die Untersuchungen co- und antigentoxischer Inhaltsstoffe in der menschlichen Nahrung

Das Ziel des Projektes war die Entwicklung von Testmethoden mit menschlichen Zellen, welche die Aktivierung/Detoxifizierung genotoxischer Karzinogene besser als andere derzeitige verwendete Indikatorzellen widerspiegeln und aus diesem Grund einen erhöhten Prädiktionswert für die Identifizierung von ko- und antigentoxischen Nahrungsmittelinhaltsstoffen besitzen.

Projektförderung: Europäische Union (HEPADNA)