

Wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Thema “Komplementärmedizin“ aus der Goethe-Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Urologie

Amygdalin

1) Mani J, Neuschäfer J, Resch C, Rutz J, Maxeiner S, Roos F, Chun FK, Juengel E, Blaheta RA. Amygdalin Modulates Prostate Cancer Cell Adhesion and Migration In Vitro. Nutr Cancer. 2020;72(3):528-537. doi: 10.1080/01635581.2019.1637442. PMID: 31298931.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin verändert die Adhäsion und Migration von Prostata-Tumorzellen in vitro.

Die Studie ging der Frage nach, inwieweit Amygdalin das Metastasierungsverhalten von isolierten Prostata-Tumorzellen zu beeinflussen vermag. An einem in vitro Modell wurden Tumorzellen der Linie DU-145 und PC3 mit Amygdalin behandelt und anschließend die Anheftung an Matrixproteine und Gefäßendothelzellen untersucht. Zugleich wurde die Wanderungsfähigkeit der Zellen (Chemotaxis) unter Amygdalin gemessen und mit derjenigen ohne Amygdalinbehandlung verglichen. Interessanterweise vermochte Amygdalin die Adhäsion und chemotaktische Aktivität von DU-145, aber nicht von PC3-Zellen, zu unterdrücken. Mit dem veränderten Metastasierungsverhalten gingen Veränderungen spezifischer Adhäsionsrezeptoren vom Integrintyp einher. Vor allem die Untereinheiten Integrin $\alpha 6$ und $\beta 1$ scheinen hier eine wichtige Rolle zu spielen. Bezogen auf die in vitro Daten scheint Amygdalin bei bestimmten Prostata-Tumorzellen einen hemmenden Einfluss auf die Metastasierung auszuüben.

2) Mani J, Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Bon D, Roos F, Chun FK, Blaheta RA. Cyanide and lactate levels in patients during chronic oral amygdalin intake followed by intravenous amygdalin administration. Complement Ther Med. 2019 Apr;43:295-299. doi: 10.1016/j.ctim.2019.03.002. PMID: 30935547.

Deutsche Zusammenfassung: Zyanid- und Laktatspiegel bei Patienten unter chronischer oraler Amygdalineinnahme und anschließender intravenöser Amygdalinverabreichung.

Der Naturstoff Amygdalin hat bei Tumorpatienten als ergänzende oder alternative Behandlungsmöglichkeit hohe Popularität erlangt. Aufgrund des Abbaus von Amygdalin zu Zyanid (HCN) nach oraler Einnahme besteht jedoch die Gefahr eines durch Zyanid hervorgerufenen Anstiegs der Milchsäure mit Hemmung der Atmungskette (Laktatazidose). Die vorliegende retrospektive Studie wurde durchgeführt, um die Zyanid- und Laktat-Spiegel von Tumorpatienten vor und nach intravenöser (i.v.) Amygdalininfusion zu untersuchen. Alle Patienten hatten außer an den Tagen der i.v. Verabreichung auch kontinuierlich Amygdalin-Tabletten (3 x 500 mg/Tag) eingenommen. Jeder Patient erhielt ein bis fünf intravenöse Amygdalinbehandlungen. Der Zeitraum zwischen den einzelnen i.v.-Anwendungen lag zwischen 4-6 Tagen. Die initiale i.v.-Dosis betrug 6 mg (28 Patienten), 9 mg (1 Patient), 15 mg (1 Patient) oder 18 mg (25 Patienten). Der mittlere Cyanid-Blutspiegel vor i.v. Amygdalin-Gabe betrug 34,74 $\mu\text{g/L}$, der nach i.v. Amygdalin signifikant auf einen Mittelwert von 66,20 $\mu\text{g/L}$ anstieg. Im Gegensatz dazu sank der Laktatspiegel signifikant von 1.266 $\mu\text{mol/L}$ vor der

Infusion auf 868 µmol/L nach der Infusion. Eine Erhöhung der i.v. Gabe von Amygdalin um 1 mg war ebenfalls mit einem signifikanten Anstieg des Cyanidspiegels verbunden, während der Laktat Spiegel im Blut signifikant sank. Da der Laktat Spiegel sank, während der Cyanid Spiegel stieg, wird der Schluss gezogen, dass eine Erhöhung des Cyanidspiegels keine metabolische Azidose in Form eines erhöhten Laktatspiegels auslöst.

3) Blaheta RA, Nelson K, Haferkamp A, Juengel E. Amygdalin, quackery or cure? Phytomedicine. 2016 Apr 15;23(4):367-76. doi: 10.1016/j.phymed.2016.02.004. PMID: 27002407.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin, Quacksalberei oder Heilung.

Der Artikel gibt einen Überblick über den aktuellen Wissensstand zu Amygdalin. Eine deutsche Fassung ist erschienen in: Blaheta RA, Mager R, Haferkamp A, Juengel E. Amygdalin: Nutzen oder Risiko? Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2015; 47: 165–172.

4) Makarević J, Tsaor I, Juengel E, Borgmann H, Nelson K, Thomas C, Bartsch G, Haferkamp A, Blaheta RA. Amygdalin delays cell cycle progression and blocks growth of prostate cancer cells in vitro. Life Sci. 2016 Feb 15;147:137-42. doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.039. PMID: 26827990.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin verzögert das Fortschreiten des Zellzyklus und blockiert das Wachstum von Prostatakrebszellen in vitro.

Trotz der Einführung neuer Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten Prostatatumors ist die Wirksamkeit durch das Aufkommen einer Medikamentenresistenz limitiert. Der Naturstoff Amygdalin erfreut sich unter Tumorpatienten einer großen Beliebtheit, da ihm tumorhemmende Eigenschaften zugeschrieben werden. Da die Datenlage hierzu äußerst eingeschränkt ist, wurde an Prostatakrebszellen (in vitro) untersucht, ob Amygdalin das Wachstum zu unterdrücken vermag. Zum Einsatz kamen Tumorzellen der Linien LNCaP (androgensensitiv), DU-145 und PC3-Zellen (androgenresistent), die entweder für einen Tag oder über 2 Wochen unterschiedlichen Konzentrationen von Amygdalin ausgesetzt wurden. Analysiert wurde das Zellwachstum, die Bildung einzelner Tumorzellklone sowie die Aktivität intrazellulärer Signalsysteme (mTOR-Akt-Signalachse, CDK-Cyclin-Achse). Unter dieser Strategie verminderte Amygdalin dosisabhängig das Tumorzellwachstum mit maximalen Effekten bei 10 mg/ml. Auch unterdrückte Amygdalin die Ausbildung von Tumorzellkolonien bei allen Zelllinien. Es wurde ein verlangsamtes Voranschreiten im Zellzyklus festgestellt, im Sinne einer Abnahme der Anzahl von G2/M- und S-Phasen-Zellen zusammen mit einer erhöhten Anzahl von G0/G1-Phasen-Zellen. Begleitet wurde die Veränderungen von einer reduzierten Signal-Aktivität (mTOR-Akt, CDK-Cyclin), dies insbesondere nach einer 2wöchigen Amygdalinbehandlung. Die in vitro Daten weisen auf eine deutliche Antitumoraktivität von Amygdalin hin. Allerdings können daraus keine Schlüsse auf die Wirkung am Patienten gezogen werden. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen.

5) Juengel E, Afschar M, Makarević J, Rutz J, Tsaor I, Mani J, Nelson K, Haferkamp A, Blaheta RA. Amygdalin blocks the in vitro adhesion and invasion of renal cell carcinoma cells by an integrin-dependent mechanism. Int J Mol Med. 2016 Mar;37(3):843-50. doi: 10.3892/ijmm.2016.2454. PMID: 26781971.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin blockiert die Adhäsion und Invasion von Nierenzellkarzinomzellen durch einen Integrin-abhängigen Mechanismus in vitro.

Die Informationen über den Naturstoff Amygdalin, der als Antitumormittel eingesetzt wird, sind spärlich, so dass seine Wirksamkeit umstritten bleibt. Um festzustellen, ob Amygdalin antitumorale Wirkungen auf die Zellen des Nierenzellkarzinoms (RCC) ausübt, wurde in dieser Studie sein Einfluss auf die metastatische Aktivität des RCC untersucht. Die RCC-Zelllinien Caki-1, KTC-26 und A498 wurden Amygdalin ausgesetzt und die Adhäsion an menschliches Gefäßendothel sowie an die Matrixproteine Kollagen oder Fibronectin untersucht. Der Einfluss von Amygdalin auf die Wanderungsfähigkeit (Chemotaxis) wurde ebenfalls bestimmt. Ebenso wurde der Einfluss von Amygdalin auf die Adhäsionsrezeptoren vom Integrin α und β Typ analysiert, da diese Rezeptoren verantwortlich die Metastasierung der Tumorzellen steuern. Es wurde festgestellt, dass Amygdalin eine signifikante Verringerung der chemotaktischen Aktivität und der Adhäsionskapazität verursacht. Begleitet wurde die Effekte von einer Herunterregulation insbesondere der Integrine $\alpha 5$ und $\alpha 6$. Nachfolgende Studien konnten die Bedeutung dieser Integrintypen für die Steuerung der Tumorchemotaxis und -Adhäsion belegen. Es wird daher vermutet, dass die Exposition von RCC-Zellen mit Amygdalin die Metastasierung hemmt, was möglicherweise über die Unterdrückung der Integrine $\alpha 5$ und $\alpha 6$ eingeleitet wird.

6) Juengel E, Thomas A, Rutz J, Makarevic J, Tsaor I, Nelson K, Haferkamp A, Blaheta RA. Amygdalin inhibits the growth of renal cell carcinoma cells in vitro. Int J Mol Med. 2016 Feb;37(2):526-32. doi: 10.3892/ijmm.2015.2439. PMID: 26709398.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin inhibiert das Wachstum von Nierenzellkarzinomzellen in vitro.

Obwohl Amygdalin von vielen Krebspatienten als Antitumormittel eingesetzt wird, fehlt es an Informationen über die Wirksamkeit und Toxizität dieses Naturstoffs. In der vorliegenden Studie wurde die hemmende Wirkung von Amygdalin auf das Wachstum von Zellen des Nierenzellkarzinoms (RCC) untersucht. Amygdalin (10 mg/ml) wurde auf die RCC-Zelllinien Caki-1, KTC-26 und A498 über 24 Stunden oder 2 Wochen gegeben. Unbehandelte Zellen dienten als Kontrolle. Neben dem Tumorzellwachstum und der -proliferation wurde die Progression des Zellzyklus ausgewertet. Die Expression der zellzyklusaktivierenden Proteine der CDK- und Cyclin-Familie sowie der zellzyklushemmenden Proteine p19 und p27 wurde parallel evaluiert. Gleichzeitig wurde die Expression der Differenzierungsmarker E- und N-Cadherin gemessen. Die Behandlung mit Amygdalin bewirkte eine signifikante Reduktion des Wachstums und der Proliferation von RCC-Zellen. Dieser Effekt korrelierte mit einem reduzierten Prozentsatz von RCC-Zellen in der G2/M-Phase und einem erhöhten Prozentsatz von Zellen in der G0/1-Phase des Zellzyklusses (Caki-1 und A498) oder einem Zellzyklus-Arrest in der S-Phase (KTC-26). Darüber hinaus induzierte Amygdalin eine deutliche Abnahme der zellzyklusaktivierenden Proteine, insbesondere von CDK1 und Cyclin B. Die funktionelle Blockierung von CDK1 und Cyclin B führte in allen drei RCC-Zelllinien zu einem signifikant verminderten Tumorzellwachstum. Abgesehen von seinen wachstumshemmenden Wirkungen modulierte Amygdalin auch die Differenzierungsmarker E- und N-Cadherin. Zumindest die in vitro Studien weisen auf wachstumshemmende Eigenschaften von Amygdalin hin.

7) Makarević J, Rutz J, Juengel E, Kaulfuss S, Tsauro I, Nelson K, Pfitzenmaier J, Haferkamp A, Blaheta RA. Amygdalin influences bladder cancer cell adhesion and invasion in vitro. PLoS One. 2014 Oct 15;9(10):e110244. doi: 10.1371/journal.pone.0110244. PMID: 25333694; PMCID: PMC4198254.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin beeinflusst die Adhäsion und Invasion von Blasenkrebszellen in vitro.

Das cyanogene Diglucosid Amygdalin, aus Kernen von Rosengewächsen gewonnen, wird von vielen Patienten als alternative Krebstherapie eingesetzt. Ob Amygdalin tatsächlich als Anti-Tumor-Wirkstoff wirkt, ist jedoch nicht klar. Daher wurden Metastase-blockierende Eigenschaften von Amygdalin an Blasenkrebs-Zelllinien untersucht. Amygdalin (10 mg/ml) wurde für 24 Stunden oder für 2 Wochen auf UMUC-3-, TCCSUP- oder RT112-Blasenkrebszellen gegeben und anschließend die Tumorzelladhäsion an vaskuläres Endothel, an immobilisiertes Kollagen sowie die Motilität der Tumorzellen (Chemotaxis) untersucht. Die Auswirkungen der Behandlung auf Steuerelemente der Chemotaxis und Adhäsion (Integrin α und β Rezeptoren, Integrin-gebundene Kinase (ILK), fokale Adhäsionskinase (FAK)) wurden ebenfalls bestimmt. Integrine wurden darüber hinaus technisch ausgeschaltet, um ihre Relevanz für die Metastasierung darzulegen. Eine 24-stündige oder 2-wöchige Amygdalin-Applikation reduzierte deutlich die Tumorzelladhäsion und die Migration von UMUC-3- und RT112-Zellen. Die TCCSUP-Adhäsion war ebenfalls reduziert, aber die Chemotaxis war unter Amygdalin erstaunlicherweise erhöht. Die Expression verschiedener α und β Integrin-Rezeptoren wurde durch Amygdalin unterschiedlich, in Abhängigkeit von der eingesetzten Zelllinie verändert. Bezüglich der Integrin-Regulatoren war die Expression von ILK mäßig unterdrückt, die Aktivität von FAK jedoch stark in allen Tumorzelllinien in Gegenwart von Amygdalin herunterreguliert. In funktionellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass einzelne Integrine in den verschiedenen Tumorzelllinien in unterschiedlicher Art und Weise in das Metastasierungsgeschehen eingebunden sind. Insgesamt wurde geschlussfolgert, dass Amygdalin die Adhäsion und Migrationseigenschaften von Blasenkrebszellen durch Modulation der Integrin-Expression beeinflusst. Die durch Amygdalin induzierte Zunahme des TCCSUP-Migrationsverhaltens deutet darauf hin, dass der Nutzen von Amygdalin vom Krebszelltyp abhängen kann.

8) Makarević J, Rutz J, Juengel E, Kaulfuss S, Reiter M, Tsauro I, Bartsch G, Haferkamp A, Blaheta RA. Amygdalin blocks bladder cancer cell growth in vitro by diminishing cyclin A and cdk2. PLoS One. 2014 Aug 19;9(8):e105590. doi: 10.1371/journal.pone.0105590. PMID: 25136960; PMCID: PMC4138189.

Deutsche Zusammenfassung: Amygdalin blockiert das Wachstum von Blasenkrebszellen in vitro durch Verminderung von Cyclin A und CDK2.

Amygdalin wird von vielen Krebspatienten als alternativer Ansatz zur Behandlung ihrer Krankheit eingesetzt. Ob diese Substanz tatsächlich eine Anti-Tumor-Wirkung ausübt konnte jedoch nie eindeutig geklärt werden. Im vorliegenden Falle wurde eine in vitro-Studie initiiert, um den Einfluss von Amygdalin (1,25-10 mg/ml) auf das Wachstum eines Panels von Blasenkrebs-Zelllinien (UMUC-3, RT112 und TCCSUP) zu überprüfen. Untersucht wurden Tumorzellwachstum, Proliferation, klonogenes Wachstum und Zellzyklusprogression. Des Weiteren wurden die den Zellzyklus regulierenden Proteine CDK1, CDK2, CDK4, Cyclin A,

Cyclin B, Cyclin D1, p19, p27 sowie Signale des mTOR-Wegs (Akt, Rictor, Raptor) analysiert. Amygdalin verringerte dosisabhängig das Wachstum und die Proliferation aller drei Blasenkrebs-Zelllinien, was sich in einer signifikanten Verzögerung der Zellzyklus-Progression und einem G0/G1-Stillstand widerspiegelte. Die molekulare Auswertung ergab eine Verminderung der Akt- und Rictor-Aktivität und den Verlust von CDK- und Cyclin-Komponenten. In funktionellen Blockadeversuchen wurde die Bedeutung der CDK2-Cyclin A-Achse herausgestellt. Die Resultate lassen den Schluss zu, dass Amygdalin über eine Suppression von CDK2/Cyclin A das Tumorwachstum zu hemmen vermag. In vivo-Untersuchungen sind nun einzufordern, um den praktischen Wert von Amygdalin als Anti-Tumor-Medikament beurteilen zu können.

Sulforaphan

1) Rutz J, Thaler S, Maxeiner S, Chun FK, Blaheta RA. Sulforaphane Reduces Prostate Cancer Cell Growth and Proliferation In Vitro by Modulating the Cdk-Cyclin Axis and Expression of the CD44 Variants 4, 5, and 7. Int J Mol Sci. 2020 Nov 18;21(22):8724. doi: 10.3390/ijms21228724. PMID: 33218199; PMCID: PMC7699211.

Deutsche Zusammenfassung: Sulforaphan reduziert das Wachstum und die Proliferation von Prostatatumorzellen über die Modulation der Cyclin-CDK-Achse und Expression der CD44-Varianten 4, 5 und 7.

Prostatatumorpatienten, die unter konventioneller Behandlung resistent werden, wenden sich oftmals alternativen Behandlungsmöglichkeiten mit Naturstoffen zu. Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der potentiellen Bedeutung von Sulforaphan (SFN) als natürliches Behandlungsmittel. Die Prostatazelllinien DU145 und PC3 wurden mit SFN inkubiert (1-20 µM) und anschließend Tumorstadium und -Proliferation gemessen. SFN hemmte deutlich Wachstum, Proliferation und die Bildung von Tumorkolonien (Klone). Begleitet wurde dieser Effekt von einem Zellzyklusarrest. Die für epigenetische Phänomene verantwortliche Acetylierung der Histone H3 und H4 nahm zu, begleitet von Veränderungen an der Cyclin-CDK-Achse, Modifikationen der Proteine p19 und p27 und Zunahme der Expression von CD44v4, v5 und v7. SFN zeigt deutliche Anti-Tumor-Eigenschaften, zumindest am in vitro Modell.

2) Justin S, Rutz J, Maxeiner S, Chun FK, Juengel E, Blaheta RA. Bladder Cancer Metastasis Induced by Chronic Everolimus Application Can Be Counteracted by Sulforaphane In Vitro. Int J Mol Sci. 2020 Aug 4;21(15):5582. doi: 10.3390/ijms21155582. PMID: 32759798; PMCID: PMC7432076.

Deutsche Zusammenfassung: Blasenkrebs-Metastasen, die durch chronische Everolimus-Anwendung induziert werden, können durch Sulforaphan in vitro bekämpft werden.

Die chronische Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus versagt langfristig, bedingt durch die Entstehung von Resistenzen. Daher suchen Patienten unter Therapieresistenz nach ergänzenden Maßnahmen, in der Hoffnung, die therapeutische Wirksamkeit zu verbessern. Evaluiert wurden hier die metastatischen Eigenschaften von Blasenkarzinomzellen, die einer Behandlung mit Everolimus in Kombination mit dem Isothiocyanat Sulforaphan (SFN) unterworfen wurden. RT112-, UMUC3- oder TCCSUP-Blasenkarzinomzellen wurden kurz- (24 Stunden) oder langfristig (8 Wochen) alleine oder in Kombination mit Everolimus (0,5 nM) oder SFN (2,5 µM) exponiert. Adhäsion und chemotaktische Bewegung, inklusive der Expression Metastase-regulierender Faktoren (CD44-Rezeptorvarianten, Integrin α und β Subtypen) wurden ausgewertet. Der funktionelle Einfluss von CD44 und Integrinen wurde durch Blockadestudien und technischem „Knock-down“ untersucht. Eine Langzeit-Exposition mit Everolimus führte zur Resistenz, nachgewiesen über eine erhöhte chemotaktische Aktivität der Tumorzellen. Die Langzeit-Exposition mit SFN oder der SFN-Everolimus-Kombination verminderte hingegen die Chemotaxis. CD44-Varianten erhöhten sich, auch veränderte sich das Expressionsmuster der Integrine unter Kombinationstherapie. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Reduktion von Integrin α V, β 1 und β 4 als auch die Zunahme von CD44-Varianten mit einer verringerten chemotaktischen Aktivität verbunden war. SFN könnte somit die

resistenzbedingte Tumorverbreitung während der Behandlung von Blasenkrebs mit Everolimus hemmen.

3) Justin S, Rutz J, Maxeiner S, Chun FK, Juengel E, Blaheta RA. Chronic Sulforaphane Administration Inhibits Resistance to the mTOR-Inhibitor Everolimus in Bladder Cancer Cells. Int J Mol Sci. 2020 Jun 4;21(11):4026. doi: 10.3390/ijms21114026. PMID: 32512849; PMCID: PMC7312500.

Deutsche Zusammenfassung: Die chronische Sulforaphan-Gabe hemmt die Resistenzentwicklung gegen den mTOR-Inhibitor Everolimus in Blasenkrebszellen.

Progressives Blasenkrebswachstum ist mit einer abnormen Aktivierung des Wachstumssignalweges mTOR verbunden. Dennoch hat die Behandlung von Tumorpatienten mit mTOR-Inhibitoren nicht zur gewünschten Wirkung geführt. Vielmehr entwickelt sich eine Resistenz unter Therapie, was viele Patienten dazu veranlasst hat, ihr Rückfallrisiko über die Einnahme natürlicher Pflanzeninhaltsstoffe zu senken. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob der Naturstoff Sulforaphan (SFN) in Kombination mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus das Wachstum und die Proliferation von Blasenkarzinomzellen zu blockieren vermag. Die Blasenkrebszelllinien RT112, UMUC3 und TCCSUP wurden für einen Tag oder über 8 Wochen hinweg mit Everolimus (0,5 nM) und/oder SFN (2,5 µM) behandelt. Danach wurden Zellwachstum, Proliferation, Apoptose, Zellzyklus-Progression und Zellzyklus-regulierende Proteine gemessen. Die kurzfristige Anwendung von SFN und/oder Everolimus führte zu einer signifikanten Unterdrückung des Tumorwachstums und Proliferation. Eine Langzeitbehandlung mit Everolimus führte zu einer Resistenzentwicklung, die durch kontinuierliches Wachstum gekennzeichnet war und mit einer erhöhten mTOR-Aktivität einherging. Im Gegensatz dazu reduzierte SFN alleine oder in der SFN-Everolimus-Kombination auch langfristig das Zellwachstum und die Zellproliferation. Die mTOR-Aktivität konnte unterdrückt werden. Die Tumorsuppressoren p19- und p27 hingegen erhöhten sich. Auch konnte eine Acetylierung der H3- und H4-Histone nachgewiesen werden, ein Hinweis auf die epigenetische Modulation der Tumorzellen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zugabe von SFN zu Everolimus einer Resistenzentwicklung im Blasenkarzinom-Modell entgegenzusteuern vermag. Daher könnte SFN bei Patienten mit erworbener Resistenz gegen einen mTOR-Inhibitor als Additivum von Belang sein.

4) Rutz J, Juengel E, Euler S, Maxeiner S, Justin S, Roos F, Chun FK, Blaheta RA. Chronic Sulforaphane Application Does Not Induce Resistance in Renal Cell Carcinoma Cells. Anticancer Res. 2018 Nov;38(11):6201-6207. doi: 10.21873/anticancerres.12974. PMID: 30396938.

Deutsche Zusammenfassung: Die chronische Anwendung von Sulforaphan löst in Nierenzellkarzinomzellen keine Resistenz aus.

Am Modell des Nierenzellkarzinoms (in vitro) konnte nachgewiesen werden, dass die chronische Gabe von Sulforaphan (SFN) in den eingesetzten Tumorzellen keine Resistenzen induziert. Dies ist bemerkenswert, als unter schulmedizinischer Behandlung mit den zugelassenen Medikamenten Resistenzen zu beobachten sind.

5) Juengel E, Erb HHH, Haferkamp A, Rutz J, Chun FK, Blaheta RA. Relevance of the natural HDAC inhibitor sulforaphane as a chemopreventive agent in urologic tumors. *Cancer Lett.* 2018 Oct 28;435:121-126. doi: 10.1016/j.canlet.2018.07.017. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30026053.

Deutsche Zusammenfassung: Die Bedeutung des natürlichen Agens Sulforaphan für die Chemoprävention urologischer Tumore.

Aufgrund eines besseren Verständnisses der Krebsentstehung und -Progression wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Medikamente entwickelt und zugelassen, die die Behandlungsmöglichkeiten und -Erfolge erheblich verbessert haben. Dennoch ist allen Medikamenten gemein, dass sich unter chronischer Anwendung Resistenzen entwickeln, die einem Langzeiterfolg entgegenstehen. Viele Patienten ziehen aus diesem Grund vermehrt Naturstoffe als alternative oder ergänzende Behandlungsmöglichkeiten in Betracht, um ihre Erkrankung wirksamer bekämpfen zu können. Mehrere epidemiologische und klinische Studien haben die chemopräventiven Eigenschaften von SFN dokumentiert, was diese Substanz zu einem interessanten Kandidaten für eine additive Krebsbehandlung macht. SFN zeigt bemerkenswerte Anti-Tumor-Wirkungen *in vitro* und *in vivo*, ohne dabei eine Toxizität auszuüben. Der Bericht fasst den derzeitigen Wissensstand zu SFN zusammen und gibt Einblicke in seine molekulare Wirkungsweise mit besonderem Schwerpunkt auf der epigenetischen Tumorkontrolle.

6) Juengel E, Euler S, Maxeiner S, Rutz J, Justin S, Roos F, Khoder W, Nelson K, Bechstein WO, Blaheta RA. Sulforaphane as an adjunctive to everolimus counteracts everolimus resistance in renal cancer cell lines. *Phytomedicine.* 2017 Apr 15;27:1-7. doi: 10.1016/j.phymed.2017.01.016. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28314474.

Deutsche Zusammenfassung: Sulforaphan als Additivum kann einer Everolimusresistenz in Nierenzellkarzinomzellen entgegensteuern.

Sogenannte mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus) haben die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms beträchtlich erweitert. Allerdings schränken Resistenzen ihre Effektivität ein. In der Studie wurde der Frage nachgegangen, ob der natürliche Pflanzeninhaltsstoff Sulforaphan (SFN) einer Resistenz gegenüber Everolimus entgegensteuern kann. In der Tat entwickelte sich unter chronischer Gabe von Everolimus bei den Nierentumorzelllinien A498, Caki-1 und KTCTL-26 eine Resistenz, die aber nicht auftrat wenn zugleich SFN eingesetzt wurde. Die unter Resistenz beobachtete erhöhte Wachstumsaktivität unterblieb, vielmehr konnte unter der kombinierten Behandlung das Wachstum deutlich gehemmt werden. Ursächlich war eine reduzierte mitotische Aktivität und gehemmte Signalaktivität in den Tumorzellen unter Kombinationstherapie verantwortlich zu machen. Zumindest die *in vitro* Daten weisen darauf hin, dass möglicherweise die additive Gabe von SFN bei Nierenzellkarzinompatienten den Behandlungserfolg zu steigern vermag.

7) Juengel E, Maxeiner S, Rutz J, Justin S, Roos F, Khoder W, Tsaour I, Nelson K, Bechstein WO, Haferkamp A, Blaheta RA. Sulforaphane inhibits proliferation and invasive activity of everolimus-resistant kidney cancer cells *in vitro*. *Oncotarget.* 2016 Dec

20;7(51):85208-85219. doi: 10.18632/oncotarget.13421. PMID: 27863441; PMCID: PMC5356730.

Deutsche Zusammenfassung: Sulforaphan inhibiert Wachstum und Invasion Everolimus-resistenter Nierenzellkarzinomzellen in vitro.

Die chronische Gabe des mTOR-Inhibitors führt bei Nierenzellkarzinom (RCC)-Patienten zu Resistenzen, die den Behandlungserfolg erheblich einschränken. Da viele Patienten vermehrt alternative/komplementäre Behandlungsoptionen in Betracht ziehen, wurde in der vorliegenden Studie die Bedeutung von Sulforaphan (SFN) auf das Wachstum und die invasive Aktivität von Everolimus-resistenten RCC-Zellen untersucht. Die an verschiedenen RCC-Zelllinien erhobenen Daten weisen darauf hin, dass SFN in die Signalaktivität resistenter Tumorzellen eingreift und so Wachstum und metastatische Ausbreitung unterbindet. Möglicherweise ergeben sich so neue Ansätze zur Behandlung der RCC-Patienten mit erworbener Resistenz.

Curcumin

1) Rutz J, Janicova A, Woidacki K, Chun FK, Blaheta RA, Relja B. Curcumin-A Viable Agent for Better Bladder Cancer Treatment. Int J Mol Sci. 2020 May 26;21(11):3761. doi: 10.3390/ijms21113761. PMID: 32466578; PMCID: PMC7312715.

Deutsche Zusammenfassung: Curcumin - ein brauchbares Mittel zur besseren Behandlung des Blasen Tumors.

Obwohl sich das therapeutische Arsenal zur Behandlung des Blasenkarzinoms in den letzten Jahren erheblich erweitert hat, behindern schwere Nebenwirkungen und die Entwicklung von Resistenzen den langfristigen Therapieerfolg. Nicht zuletzt aus diesem Grunde sind natürliche pflanzliche Inhaltsstoffe vermehrt in den Fokus des Interesses gerückt. Curcumin, der Hauptbestandteil von *Curcuma longa*, hat in experimentellen Krebsmodellen chemopräventive Wirkungen gezeigt. Klinische und präklinische Studien weisen auf seine Rolle als Chemosensibilisator hin, wobei es zugleich Organe vor einer Chemotherapie induzierten Toxizität schützen kann. In der vorliegenden Übersicht wird das Wissen zur Bedeutung von Curcumin als integraler Bestandteil der Tumorthherapie vorgestellt.

2) Rutz J, Maxeiner S, Justin S, Bachmeier B, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N, Chun FK, Blaheta RA. Low Dosed Curcumin Combined with Visible Light Exposure Inhibits Renal Cell Carcinoma Metastatic Behavior In Vitro. Cancers (Basel). 2020 Jan 28;12(2):302. doi: 10.3390/cancers12020302. PMID: 32012894; PMCID: PMC7072295.

Deutsche Zusammenfassung: Niedrig dosiertes Curcumin in Kombination mit einer Lichtexposition hemmt das metastatische Verhalten von Nierenzellkarzinomen in vitro.

Jüngste Dokumentationen zeigen, dass ein Curcumin-induzierter Wachstumsstillstand von Nierenzellkarzinom-Zellen (RCC) durch sichtbares Licht verstärkt werden kann. Diese Studie wurde konzipiert, um zu untersuchen, ob diese Strategie auch dazu beitragen kann, das metastatische Fortschreiten des RCC zu blockieren. Niedrig dosiertes Curcumin (0,2 µg/mL; 0,54 µM) wurde auf A498-, Caki1- oder KTCTL-26-Zellen für 1 Stunde aufgetragen, gefolgt von einer Exposition mit sichtbarem Licht für 5 min (400-550 nm, 5.500 lx). Anschließend wurde die Adhäsion an menschliche Gefäßendothelzellen oder immobilisiertem Kollagen bewertet. Der Einfluss von Curcumin auf Chemotaxis und Migration wurde ebenfalls untersucht, ebenso wie Curcumin-induzierte Veränderungen der Adhäsionsrezeptoren vom Integrin α und β Typ. Curcumin ohne Lichtexposition oder Lichtexposition ohne Curcumin induzierte keine Veränderungen, wohingegen Curcumin plus Licht die Adhäsion, Migration und Chemotaxis der RCC-Zellen signifikant inhibierte. Dies war mit einer deutlichen Reduktion der Integrine $\alpha3$, $\alpha5$, $\beta1$ und $\beta3$ in allen Zelllinien verbunden. Die getrennte Blockierung jedes dieser Integrin-Subtypen führte zu einer deutlichen Veränderung der Tumorzelladhäsion und des chemotaktischen Verhaltens der Zellen. Ganz offensichtlich erhöht sich die Bioverfügbarkeit von Curcumin in Kombination mit sichtbarem Licht. Hier ergeben sich interessante Anwendungsmöglichkeiten von Curcumin im niedrigen Konzentrationsbereich.

3) Mani J, Fleger J, Rutz J, Maxeiner S, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N, Chun FK, Relja B, Juengel E, Blaheta RA. Curcumin combined with exposure to visible light blocks

bladder cancer cell adhesion and migration by an integrin dependent mechanism. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Dec;23(23):10564-10574. doi: 10.26355/eurrev_201912_19698. PMID: 31841214.

Deutsche Zusammenfassung: Curcumin in Kombination mit sichtbarem Licht blockiert die Adhäsion und Migration von Blasenkrebszellen über einen Integrin-abhängigen Mechanismus.

Die Arbeit überprüfte die Hypothese, dass Curcumin im Niedrig-Dosisbereich antitumorale Eigenschaften auf das Urothelkarzinom *in vitro* ausüben kann, wenn die Tumorzellen zusätzlich mit sichtbarem Licht bestrahlt werden. Tatsächlich vermochte ein solcher Ansatz, die metastatische Ausbreitung verschiedener isolierter Tumorzellen zu unterbinden. Eine klinische Anwendung von Curcumin bei Blasen tumorpatienten ist somit denkbar. Zur Überprüfung der *in vitro* Daten sind jedoch tierexperimentelle Ansätze einzufordern.

4) Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N, Chun FK, Blaheta RA. Growth and Proliferation of Renal Cell Carcinoma Cells Is Blocked by Low Curcumin Concentrations Combined with Visible Light Irradiation. Int J Mol Sci. 2019 Mar 22;20(6):1464. doi: 10.3390/ijms20061464. PMID: 30909499; PMCID: PMC6471746.

Deutsche Zusammenfassung: Wachstum und Proliferation von Nierenzellkarzinomzellen wird durch niedrige Curcumin-Konzentrationen in Kombination mit einer Lichtbestrahlung im sichtbaren Bereich blockiert.

Die krebshemmenden Eigenschaften von Curcumin *in vitro* sind dokumentiert. Seine klinische Anwendung ist jedoch aufgrund der schnellen Metabolisierung und geringen Bioverfügbarkeit begrenzt. Vorausgegangene Studien an Melanomzellen haben gezeigt, dass Curcumin in Verbindung mit einer Lichtbestrahlung eine Wirksteigerung erfährt. Es sollte nun analysiert werden, ob die Aussage auch auf Nierenzellkarzinom (RCC)-Zellen übertragbar ist. An A498-, Caki1- und KTCTL-26-Zellen löste die Behandlung mit Curcumin (0,1-0,4 µg/mL), kombiniert mit einer anschließenden Bestrahlung (1,65 J/cm²) eine Verlangsamung des Tumorwachstums und der Proliferation aus. Die Zellen wurden dabei in der G0/G1-Phase des Zellzyklus arretiert. Die Aktivität der Zellzyklusregulatoren CDK1 und 2 nahm ab, der Expressionsspiegel der Gegenrezeptoren Cyclin B und A verringerte sich. Die Akt-mTOR-Signalaktivität wurde unterdrückt, das pro-apoptotische Protein Bcl-2 wurde erhöht, und das anti-apoptotische Protein Bax nahm ab. Die H3-Acetylierung war erhöht, wenn die Zellen mit Curcumin plus Licht behandelt wurden, was auf einen epigenetischen Mechanismus hindeutet. Die vorliegenden Ergebnisse belegen das Potenzial der Kombination von niedrigen Curcumin-Konzentrationen und Licht als neues therapeutisches Konzept zur Steigerung der Wirksamkeit von Curcumin auf RCC-Zellen.

5) Roos F, Binder K, Rutz J, Maxeiner S, Bernd A, Kippenberger S, Zöller N, Chun FK, Juengel E, Blaheta RA. The Antitumor Effect of Curcumin in Urothelial Cancer Cells Is Enhanced by Light Exposure In Vitro. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Mar 11;2019:6374940. doi: 10.1155/2019/6374940. PMID: 30984278; PMCID: PMC6432698.

Deutsche Zusammenfassung: Die Antitumor-Wirkung von Curcumin auf das Urothelkarzinom *in vitro* wird durch Lichtexposition verstärkt.

Ziel dieser Untersuchung war es festzustellen, ob eine Lichtexposition die Wirksamkeit von Curcumin auf Blasenkrebszelllinien verbessern kann. RT112-, UMUC3- und TCCSUP-Zellen wurden mit niedrigen Curcumin-Konzentrationen (0,1-0,4 µg/ml) behandelt und dann 5 Minuten mit sichtbarem Licht bestrahlt. Es folgten Untersuchungen zu Zellwachstum und -Proliferation, der Zellzyklusprogression und dem Expressionsmuster zellzyklusregulierender Proteine sowie epigenetischer Mechanismen (Acetylierung der Histone H3 und H4). Obwohl Curcumin alleine die Zellproliferation nicht veränderte, wurden das Wachstum und die Proliferation von Tumorzellen stark blockiert, wenn Curcumin mit sichtbarem Licht kombiniert wurde. Curcumin-Licht führte dazu, dass die Blasenkrebszellen in verschiedenen Zellphasen angehalten wurden. Wachstumsproteine der CDK-Cyclin-Achse waren in der Regel vermindert detektierbar. Es konnte gleichzeitig eine vermehrte H3- und H4-Acetylierung nachgewiesen werden, was auf einen epigenetischen Mechanismus deutet. Die Lichtexposition scheint somit die Bioverfügbarkeit von Curcumin zu verstärken. Weitere Studien sind notwendig, um zu beurteilen, ob die intravesikale Anwendung von Curcumin in Kombination mit sichtbarem Licht ein innovatives Mittel zur Bekämpfung des Blasen Tumors werden könnte.

Sonstiges

1) Mani J, Juengel E, Arslan I, Bartsch G, Filmann N, Ackermann H, Nelson K, Haferkamp A, Engl T, Blaheta RA. Use of complementary and alternative medicine before and after organ removal due to urologic cancer. Patient Prefer Adherence. 2015 Oct 1;9:1407-12. doi: 10.2147/PPA.S90061. PMID: 26491269; PMCID: PMC4599187.

Deutsche Zusammenfassung: Die Anwendung komplementärer und alternativer Medizinverfahren vor und nach Entfernung eines Organs im Rahmen einer Tumoroperation.

Retrospektiv sollte das Verhalten von Patienten vor und nach chirurgischer Entfernung eines tumortragenden Organs untersucht werden. Ausgewertet wurden Fragebögen zur komplementären und alternativen Medizin (CAM), die an 350 Patienten ausgeteilt und verschickt wurden, die sich im Zweitraum von 2007-2011 an der Goethe-Universitätsklinik Frankfurt einer Operation unterzogen. Daten von 172 Patienten (49%) konnten abschließend evaluiert werden. Von diesen hatten 56 (33%) CAM-Methoden sowohl vor als auch nach der Operation angewendet. 116 Patienten (67%) hatten CAM noch nie genutzt. Von den 56 CAM-Nutzern gaben 30 Patienten (54%) an, CAM schon vor der Operation eingesetzt zu haben, 53 Patienten (95%) verwendeten CAM sowohl vor als auch nach der Operation, was auf eine veränderte Einstellung zum CAM-Gebrauch hinweist. Deutsche Nationalität und hoher Ausbildungsstatus korrelierten mit der Anwendung. Alternative medizinische Systeme (63/49%), manipulative und Körpertherapien (50/19%) und biologische Therapien (37/32%) wurden als häufigste Anwendungsformen genannt. Informationen zu CAM waren die Hauptgründe, warum Patienten sich für CAM entschieden oder nicht. Eine große Anzahl von Patienten nutzt CAM. Eine bessere Wahrnehmung und Verständnis für die CAM-Anwendung könnte wesentlich zu einer optimierten Beratung des Patienten durch den Kliniker beitragen.

2) Tsaor I, Thurn K, Juengel E, Oppermann E, Nelson K, Thomas C, Bartsch G, Oremek GM, Haferkamp A, Rubenwolf P, Blaheta RA. Evaluation of TKTL1 as a biomarker in serum of prostate cancer patients. Cent European J Urol. 2016;69(3):247-251.

Deutsche Zusammenfassung: Bewertung von TKTL1 als Biomarker im Serum von Prostatatumorpatienten.

Um das Ansprechen eines Tumors auf eine komplementärmedizinische Behandlung zu bewerten, wird als Biomarker of das Enzym TKTL1 gemessen. Angeblich soll das Enzym sehr genau den Verlauf der Erkrankung widerspiegeln, wobei ein Anstieg mit einem progressiven Verlauf korrelieren soll. Um das zu überprüfen, wurde der TKTL1-Spiegel von Prostatatumorpatienten mit demjenigen von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die Datenauswertung verwies auf einen signifikant erniedrigten TKTL1-Spiegel im Serum der Tumorpatienten. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen TKTL1, PSA-Spiegel, Gleason-Score und Tumorstadium. Die Resultate sprechen nicht für TKTL1 als potentieller Biomarker.