

Verzögert Fischölverabreichung die Tumorentstehung?

Die n-3-Fettsäuren als wichtige Hemmstoffe

von Dr. Wolfgang Rothe

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 44/1998, Seite 23 - 26

Daß Ernährungsgewohnheiten eine wichtige Rolle bei der Cancerogenese spielen, ist seit langem bekannt [1]. Nicht nur mit der Nahrung zugeführte Cancerogene, wie z.B. Aflatoxine oder Nitrosamine, spielen dabei eine Rolle. Auch die Zusammensetzung der die Darmflora beeinflussende Faktoren wie Ballaststoffe sind von Bedeutung. Insgesamt haben schätzungsweise mindestens ein Drittel aller Tumoren ernährungsbedingte Ursachen [1]. Dabei wird die Fettzufuhr als ein Hauptrisikofaktor angesehen; insbesondere wurden positive Korrelationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Brust-, Kolon- und Prostatacarcinomen gefunden [2-4].

In diesem Zusammenhang zeigten epidemiologische Daten, daß die Zufuhr hoher Mengen mehrfach ungesättigter Fettsäuren, z.B. Linolsäure, das Risiko an Brust- und Koloncarcinomen zu erkranken, insbesondere dann deutlich erhöht, wenn gleichzeitig wenig n-3-Fettsäuren aufgenommen wurden [5, 6].

Neuere Untersuchungen haben Licht in das Dunkel der bis dahin unbekannteren Zusammenhänge gebracht. Es scheint sich herauszustellen, daß n-3-Fettsäuren die Proliferation entarteter Zellen verzögern [5, 6]. Gleichzeitig fördern n-6-Fettsäuren aufgrund der aus Arachidonsäure über den Cyclooxygenaseweg hervorgehenden Mediatoren direkt die Proliferation von Tumoren. Die verstärkte Entstehung cancerogener Metaboliten, die über das normale Maß hinausgeht, wurde kürzlich durch die Ergebnisse einer multizentrischen Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg

bei Peroxidationsreaktionen von n-6-Fettsäuren direkt nachgewiesen. Oxidativer Streß und eine erhöhte Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren in den Zellmembranen und Hydroxylradikale sind hypothetische Cancerogene [7].

Es erhebt sich also die Frage, ob der Prozeß der Cancerogene durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren ausgelöst werden kann, z.B. durch Veränderungen der DNS [8, 9]. Neuere Studien berichten über das Vorhandensein derartiger DNS-Veränderungen und konnten entsprechende Reaktionsprodukte direkt nachweisen [10-13]. Andererseits können entsprechende DNS-Schäden durch eigens für diesen Zweck vorhandene Reparaturenzyme beseitigt werden. Ferner können die beschriebenen Oxidationsprodukte durch sogenannte Radikalfänger, deren wichtigste Vertreter die Tocopherole sind, unschädlich gemacht werden. Bei ausreichender Vitamin-E-Zufuhr kann daher die Entstehung derartiger potentiell toxischer Oxidationsprodukte prinzipiell verhindert werden.

Wichtig ist auch die Affinität der ungesättigten Fettsäuren zu den oxidierenden Enzymen. Hier wurden zwischen n-3- und n-6-Fettsäuren bemerkenswerte Unterschiede entdeckt. Bild 1 zeigt den Mechanismus der Entstehung der Cancerogene durch Lipidperoxidation und die Entstehung der modifizierten Basen Adenin und Cytosin der DNS.

4-Hydroxy-2-noneal (= HNE) ist eines der Hauptprodukte der Lipidperoxidation [14] und entsteht aus Linolsäure und Arachidonsäure [15].

Es wird leicht durch Fettsäurehydroperoxide [16] zu 2,3-Epoxy-4-hydroxy-noneal oxidiert. Dieses alkylierende Agens hat eine hohe Affinität zu den Basen der DNS und reagiert mit ihnen zu den gefürchteten Addukten. Die Bedeutung der drei Addukte ϵ dA (= Ethenodeoxyadenosin), ϵ dC (= Ethenodeoxycytidin)

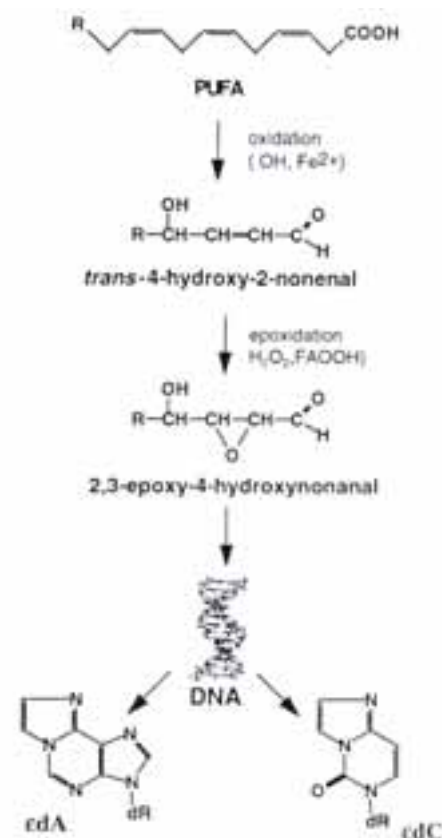


Bild 1: Schema der Entstehung von Addukten aus n-6-Fettsäuren, z.B. für 4-Hydroxy-2-noneal (R = C₉H₁₁). Abkürzung: FAOOH = Fettsäurehydroperoxid, dR = Deoxyribose. Analoge Addukte können durch andere En-Aldehyde (= Enale) entstehen, die bei der Lipidperoxidation gebildet werden. Die Addukte sind: ϵ dA = Ethenodeoxyadenosin und ϵ dC = Ethenodeoxycytidin.



und ädG (= Ethenodeoxyguanosin) wurde im Tierversuch nachgewiesen [17, 18].

In einer multizentrisch kontrollierten Studie [19] wurde die Wirkung hoher Dosen von n-6-Fettsäuren auf die Bildung mutagener und cancerogener DNS-Addukte untersucht. Die Verumgruppe erhielt 12,7% der Energie in Form von n-6-Fettsäuren; 12% gesättigte Fettsäuren; 23% einfach ungesättigte Fettsäuren (65% mehrfach ungesättigte n-6-Fettsäuren des Fettanteils). Die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls 12,7% der Energie in Form von pflanzlichem Öl, das aber nur 24% mehrfach ungesättigte n-6-Fettsäuren enthielt. Statt dessen wurden zusätzlich 13% n-3-Fettsäuren zugesetzt.

Ergebnisse der Untersuchung

Als Folge der Lipidperoxidation entstanden reaktive Aldehyde wie *trans*-4-Hydroxy-2-noneal und Malonaldehyd, die mit der DNS zu mutagenen Addukten, wie z.B. Ethenodeoxyadenosin und Ethenodeoxycytidin sowie Malonaldehyddeoxyguanosin reagieren. Letztere konnte im Gewebe bei beiden Diätformen nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei offensichtlich um unvermeidliche Reaktionsprodukte aller essentiell ungesättigten Fettsäuren. Sie werden bei ausreichender Vitamin-E-Zufuhr ungeschädlich gemacht.

Im Gegensatz dazu waren die beiden Addukte des 4-Hydroxy-2-noneals bei den weiblichen Probanden der Gruppe, die n-6-Fettsäuren erhielten, um durchschnittlich das 40fache des Wertes der Kontrollgruppe erhöht. Die Autoren führen diesen Effekt auf eine erhöhte Affinität der n-6-Fettsäuren zu hormonellen Oxidationssystemen für Östrogene zurück, durch den der Metabolismus dieser Fettsäuren zu alkylierenden Agenzien begünstigt wird. So ist es sogar möglich, durch eine hohe Aufnahme von n-6-Fettsäuren die Detoxifikation von Östrogenen durch 2-Hydroxylierungsreaktionen zu hemmen [19].

Während die bisher beschriebenen Effekte durch eine ausreichende Vitamin-E-Zufuhr verhindert werden können und insofern nur eine relative Gefährdung durch n-6-Fettsäuren wahrscheinlich machen, zeigt der folgende Effekt der Proliferationsbeeinflussung durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren eine eindeutige Verzögerung der Cancerogenese durch n-3-Fettsäuren, während n-6-Fettsäuren das Wachstum beschleunigen.

Grundlage dieser Erkenntnis war die Aufklärung der molekularen Vorgänge bei der Zellentartung im Zusammenhang mit einer erblichen Veranlagung für Darmkrebs. Bei Patienten mit familiärer Veranlagung für adenomatöse Polyposis (FAP), die sich durch zahlreiche zunächst gutartige Wucherungen an der Darmwand manifestiert, können einige dieser Polypen im Laufe der Jahre zunächst schneller wachsen und schließlich zu Carcinomen entarten. Bei diesen Patienten ist, erblich bedingt, eines der beiden Exemplare der als APC-Gen (adenomatous polyposis coli) bezeichneten Erbanlage verstümmelt. Dieser DNS-Schaden führt zwar nicht zwangsläufig zur Zellentartung; die Patienten erkranken aber, statistisch betrachtet, weit häufiger an Darmkrebs als die Normalbevölkerung.

Wird in einer dieser Polypenzellen auch ein zweites Allel für ein normales Zellwachstum durch eine Mutation zerstört, fällt auch die Funktion dieses Gens aus und die Zellentartung beginnt. Bei höheren, sogenannten diploiden Organismen werden die Merkmale immer durch zwei analoge Gene, sogenannte allele Gene, codiert. Ähnliche Vorgänge spielen sich auch in geringerem Umfang, aber prinzipiell in gleicher Weise, bei nichterblichen Formen von Darmkrebs ab.

Wie zwei unterschiedliche Arbeitskreise an Mäusestämmen, die ebenfalls eine erbliche Veranlagung für Koloncarzinome haben, unabhängig

voneinander feststellten [20, 21], ist eine der ersten Veränderungen der noch gutartigen Polypen eine gesteigerte Biosynthese des an der Prostaglandinsynthese beteiligten Enzyms Cyclooxygenase-2 (Cox-2). Das entsprechende Enzym katalysiert den zweiten Schritt der Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen (Bild 2).

Die Arachidonsäure wiederum kann aus kürzeren n-6-Fettsäuren (Linolensäure) durch Kettenverlängerung gebildet werden (Bild 3).

Japanische Wissenschaftler haben nun Mäuse gezüchtet, bei denen sowohl eines der beiden APC-Gene verstümmelt war, als auch die Erbanlage für die Cyclooxygenase-2 [21]. Bei reinerbigen Exemplaren mit diesem Gendefekt (beide Allele waren deletär verändert) war eine regelrechte Proteinbiosynthese der beiden Enzymproteine nicht mehr möglich. Als Folge der fehlenden Cyclooxygenase-2-Gene und, daraus folgend, eines Fehlens des Enzyms selbst,

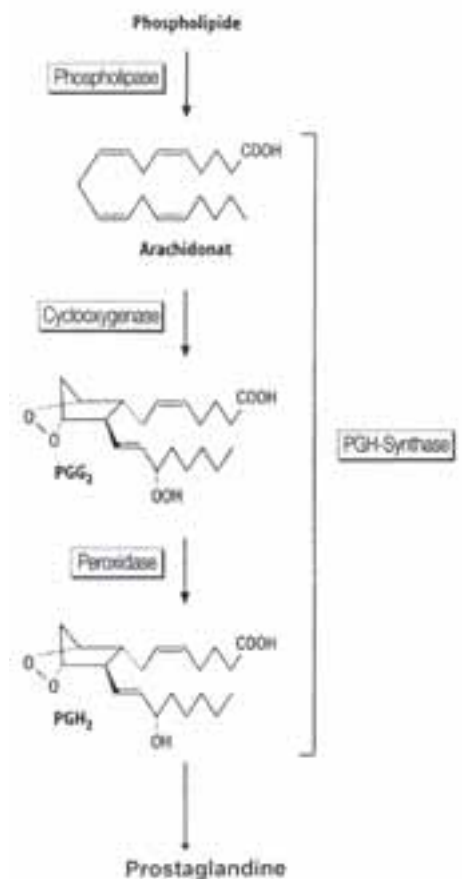


Bild 2

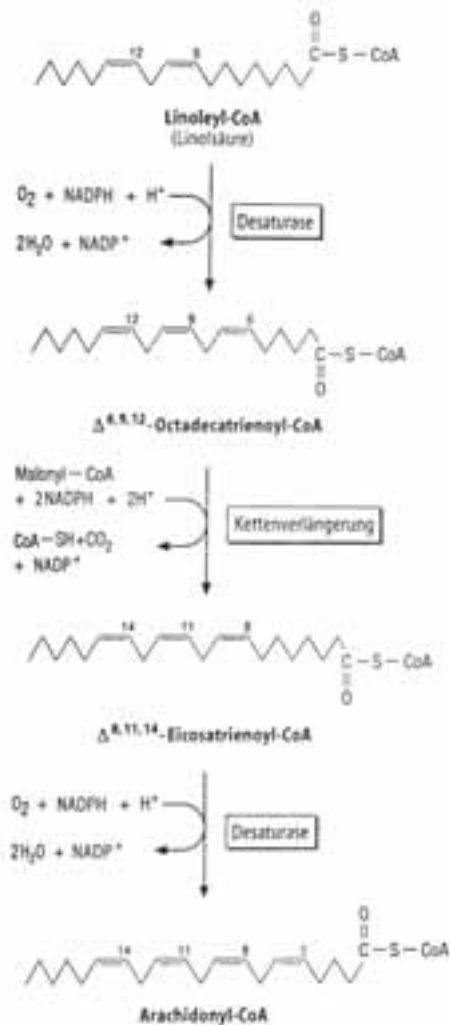


Bild 3: Biosynthese von Arachidonyl-CoA aus Linoleyl-CoA.

ging die Zahl der Darmpolypen überraschenderweise deutlich zurück. Ferner waren die Wucherungen der gutartigen Polypen viel weniger ausgeprägt und die Polypen blieben kleiner.

Hohe Bedeutung des Enzyms Cyclooxygenase

Derselbe Antitumoreffekt ließ sich auch erzielen, wenn man bei Tieren mit intakten Genen die Aktivität des Enzyms Cyclooxygenase durch die Gabe entsprechender Hemmstoffe reduzierte. Damit war der kausale Zusammenhang von Cyclooxygenase-2-Aktivität und Tumorstadium nachgewiesen.

Es gibt zusätzliche Hinweise darauf, daß aus Prostaglandinen ähnliche erbutschädigende Stoffe entstehen

können, wie eingangs beschrieben, etwa der mutagene Malondialdehyd. Das Enzym wandelt ferner auch natürliche Noxen, wie das Schimmelpilzgift Aflatoxin, in Mutagene um. Ferner scheint ein Überschuß an Cyclooxygenase den programmierten Zelltod (Apoptose) in der sich laufend erneuernden Darmschleimhaut zu verhindern. Als Folge davon können leicht präcanceröse Zellen angereichert werden, die normalerweise abgetötet würden. Weitere Mutationen können bei ihnen dann schrittweise zur Entartung führen.

Die Cyclooxygenase kommt in zwei verschiedenen Formen als Cox-1 und als Cox-2 vor. Das Cox-1 ist in zahlreichen Geweben ständig aktiv, das Cox-2 wird hingegen nur bei Bedarf gebildet, wenn bestimmte immunologische Botenstoffe oder andere Mediatoren gebildet werden. Gesunde Zellen der Darmwand enthalten normalerweise kein Cox-2. In übermäßig proliferierenden Enterozyten ist jedoch das entsprechende Gen exprimiert und die Biosynthese von Cyclooxygenase läuft mit einer unnatürlich hohen Geschwindigkeit ab.

Offensichtlich besteht also zwischen dem Ausfall des APC-Gens und der Zunahme der Cyclooxygenase-2-Aktivität ein deutlicher Zusammenhang. Möglicherweise löst das defekte Gen über verschiedene innerzelluläre Kontaktmoleküle, etwa das Beta-Catenin, die Synthese von Signalstoffen aus, die das Cyclooxygenasegen direkt oder indirekt zu aktivieren vermögen. Inzwischen ist bekannt, daß Patienten, die viele Jahre lang - etwa im Rahmen einer Rheumatherapie - regelmäßig entzündungshemmende Medikamente, sogenannte Prostaglandinsynthesehemmstoffe, einnahmen, nur halb so häufig an Darmkrebs erkrankten wie Personen, die nicht mit derartigen Arzneimitteln behandelt wurden.

Die neuen Erkenntnisse über die Funktion der Cyclooxygenase erklären die beobachtete tumorhemmen-

de Wirkung. Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure und andere nichtstereoidale Antirheumatika wirken entzündungshemmend, weil sie die Cyclooxygenase inhibieren. Sie unterdrücken also die Aktivität des Enzyms, das bei Darmpolypen die Entartung fördert. Auch die krebsfördernde Rolle einer fettreichen Ernährung kann nun differenzierter betrachtet werden.

Ein weiteres Enzym der Prostaglandinsynthese, die Phospholipase A₂, spielt bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle. Tiere, denen das Gen fehlt, welches die Biosynthese der Phospholipase A₂ codiert, können weniger Arachidonsäure für die Bildung der krebsfördernden Prostaglandine bilden, was alle weiteren Schritte dieses Stoffwechselweges beeinträchtigt. Dadurch nimmt die Tumorraten ab. Inzwischen versucht man, durch die medikamentöse Hemmung der Cyclooxygenase die Entstehung von Darmtumoren durch andere Hemmstoffe, zum Beispiel das Mesalazin, zu verhindern.

Es ist nun schon länger bekannt, daß die n-3-Fettsäuren des Fischöls ebenfalls Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese sind. Sie wirken allerdings nicht durch die direkte Hemmung der Enzymsysteme der Prostaglandinsynthese, wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure. Statt dessen verdrängen sie die n-6-Fettsäuren von den entsprechenden Enzymsystemen.

Dadurch wird einerseits die Synthese der problematischen Derivate der n-6-Fettsäuren verhindert, andererseits entstehen Mediatoren, die die toxischen Produkte antagonisieren, somit nicht entzündungs- und proliferationsfördernd wirken. Insgesamt könnten durch die hier beschriebenen, in jüngster Zeit publizierten Ergebnisse die bisher nicht erklärbare Schutzfunktion der n-3-Fettsäuren auf plausible biochemische Effekte zurückgeführt werden.



Schrifttum

- [1] Doll, R.; Peto, R.: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J. Nat. Cancer Inst. (Bethesda)* 66: 1191-1308 (1981).
- [2] Lipworth, L.: Epidemiology of breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 4: 7-30 (1995).
- [3] Potter, L. D.: Risk factors for colon neoplasia: epidemiology and biology. *Eur. J. Cancer* 31A: 1033-1038 (1995).
- [4] Key, T.: Risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv.* 23: 63-77 (1995).
- [5] Bueno-de-Mesquita, H. B.: Highlights of the International conference on food factors (ICoFF): chemistry and prevention, Hamamatsu, Japan. *Eur. J. Cancer Prev.* 5: 209-215 (1995).
- [6] Noguchi, M.; Rose, D. P.; Earashi, M.; Miyazaki, I.: The role of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors in breast carcinoma. *Oncology (Basel)* 52: 265-271 (1995).
- [7] Dreher, D.; Junod, A. F.: Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur. J. Cancer* 31 A: 30-38 (1996).
- [8] Vaca, C. E.; Wilhelm, J.; Harms Ringdahl, M.: Interaction of lipid peroxidation with DNA. A review. *Mutat. Res.* 195: 137-149 (1988).
- [9] Eckl, P. M.; Ortner, A.; Esterbauer, H.: Genotoxic properties of 4-hydroxyalkenals and analogous aldehydes. *Mutat. Res.* 290: 183-192 (1993).
- [10] Chaudhary, A. K.; Nokubo, M.; Reddy, G. R.; Yeola, S. N.; Morrow, J. D.; Blair, I. A.; Marnett, L. J.: Detection of endogenous malondialdehydedeoxyguanosine adducts in human liver. *Science (Washington DC)* 265: 1580-1582 (1994).
- [11] Nair, J.; Barbin, A.; Guichard, Y.; Bartsch, H.: 1,N⁶-ethenodeoxyadenosine and 3,N⁴-ethenodeoxycytidine in liver DNA from humans and untreated rodents detected by immunoaffinity/³²P-postlabeling. *Carcinogenesis (London)* 16: 613-617 (1995).
- [12] Nath, R. G.; Ocando, J. E.; Chung, F. L.: Detection of 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts as potential endogenous DNA lesions in rodent and human tissues. *Cancer Res.* 56: 452-456 (1996).
- [13] Vaca, C. E.; Fang, J. L.; Mutanen, M.; Valsta, L.: ³²P-postlabeling determination of DNA adducts of malonaldehyde in humans: total white blood cells and breast tissue. *Carcinogenesis (London)* 16: 1847-1851 (1995).
- [14] Poli, G.; Dianzani, M. U.; Cheeseman, K. H.; Slater, T. F.; Lang, J.; Esterbauer, H.: Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by carbon tetrachloride or ADP-iron in isolated rat hepatocytes and rat liver microsomal suspensions. *Biochem. J.* 227: 629-638 (1985).
- [15] Wu, H. Y.; Lin, J. K.: Determination of aldehydic lipid peroxidation products with dabsylhydrazine by high-performance liquid chromatography. *Anal. Chem.* 67: 1603-1612 (1996).
- [16] Chen, H.-J. C.; Chung, F. L.: Epoxidation of trans-4-hydroxy-2-nonenal by fatty acids hydroperoxides and hydrogen peroxide. *Chem. Res. Toxicol.* 9: 306-312 (1996).
- [17] Nair, J.; Sone, H.; Nagao, M.; Barbin, A.; Bartsch, H.: Copper-dependent formation of miscoding etheno-DNA adducts in the liver of Long Evans cinnamon (LEC) rats developing hereditary hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 56: 1267-1271 (1996).
- [18] Nair, J.; Carmichael, P. L.; Fernando, R. C.; Philips, D. H.; Bartsch, H.: Elevated 1,N⁶-ethenodeoxyadenosine (âdA) and 3-N⁴-ethenodeoxycytidine (âdC) in liver with Wilson's disease and primary hemochromatosis. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 37: 813 (1996).
- [19] Nair, J.; Vaca, C. E.; Velic, I.; Mutanen, M.; Valsta, L. M.; Bartsch, H.: High dietary- ω -6-polyunsaturated fatty acids drastically increase the formation of etheno-DNA base adducts in white blood cells of female subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 6: 597-601 (1997).
- [20] Du Bois, R.: *Gastroenterology* 111: 1134.
- [21] Masanobu, O.: *Cell* 87:804.