

Prävention bei epithelialen Hauttumoren: von Lichtschutz bis Grüntee

Vortrag von Dr. med. Christian Mnich anlässlich der Fortbildungsveranstaltung der Universität Zürich «Epitheliale Hauttumoren – Neues zur Prävention und Therapie» vom 31. Januar 2008

Da Grüntee antioxidativ, antiinflammatorisch und antikarzinogen wirkt, bietet er sich als fotochemoprotektiver Wirkstoff in Sonnenschutzmitteln an. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Grüntee UV-B-induzierte Erytheme, DNA-Schäden sowie die Bildung freier Radikale reduziert und in Mechanismen eingreift, welche die Apoptose, Entzündung, Differenzierung und Karzinogenese betreffen. Im Folgenden werden die Resultate einer Studie über einen kosmetisch verwendbaren topischen Grünteeextrakt präsentiert.

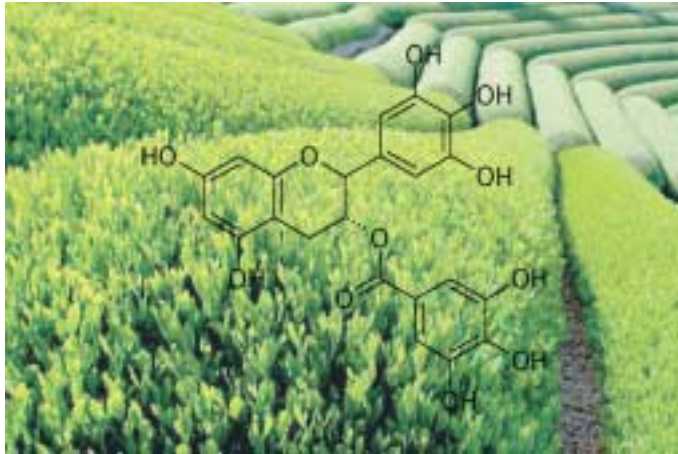
Die wirksamste Fotoprotektion ist nach wie vor, UV-Strahlung zu vermeiden oder diese zumindest mit adäquater Bekleidung und unter Verwendung geeigneter Sonnencreme zu minimieren. Ziel ist es dabei, die negativen Auswirkungen einer UV-Exposition zu verhindern, insbesondere die Tumorentstehung, die ein schneller irreversibler Prozess im Sinne einer

UV-induzierten genetischen Alteration ist. Der Begriff Fotochemoprävention kann wie folgt definiert werden: Es ist der Gebrauch natürlicher oder synthetischer Agenzien, um molekulare, histologisch prä-maligne oder In-situ-Läsionen zu verhindern, zu unterdrücken oder davon abzuhalten, sich in eine maligne Form zu transformieren.

Es gibt eine ganze Reihe von Substanzen mit fotochemopräventiven Eigenschaften. Hierzu gehören die Polyphenole in Grüntee, Weinbeeren, Kakao, Pinienarten, Soja sowie das Curcumin im Curry und Vitamine, ebenso Retinoide oder nichtsteroidale Antirheumatika.

Grüntee

Tee wird von zwei Dritteln der Weltbevölkerung getrunken. 80 Prozent davon wird als Schwarztee konsumiert, der aus den Blättern des Teestrauchs *Camellia sinensis* durch Fermentation (enzymatische Oxidation) gewonnen wird. Grüntee hingegen ist nicht fermentiert und enthält sehr viele Polyphenole, die 20 bis 40 Prozent des Trockengewichts der Blätter ausmachen. Das häufigste und wirksamste Polyphenol ist das Epigallocatechingallate (EGCG) (*Abbildung*). Ebenso in den Blättern enthalten ist das Enzym Polyphenoloxidase, das für die Entstehung von Schwarztee und der darin enthaltenen Tee-flavine und Teerubigine verantwortlich ist, die ihm Farbe und Geschmack verleihen.



Epigallocatechingallate (EGCG) ist das häufigste und wirksamste Polyphenol in Grüntee. (Foto: www.chinese-culture.net.)

Wirkung von Grüntee

Es gibt eine Reihe von grünteinduzierten UV-Schutzeffekten. Als Antioxidans eliminiert Grüntee nicht nur freie Radikale, sondern beeinflusst auch verschiedene Enzyme günstig, die für die Produktion und den Abbau von freien Radikalen verantwortlich sind. Dazu kommt ein *antiinflammatorischer Effekt*. Dabei werden verschiedene Interleukine inhibiert sowie die Infiltration von Makrophagen und Neutrophilen in die Haut verhindert. Zudem zeigt Grüntee auch zahlreiche *antikarzinogene Effekte*, welche in Zellkulturen und Mausmodellen nachgewiesen wurden. Dazu gehören antiproliferative und proapoptische Effekte auf Karzinom- und Melanomzellen, wohingegen diese bei normalen Keratinozyten und Melanozyten nicht beobachtet wurden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mithilfe von Grüntee die Tumorpromotion über verschiedene Mechanismen gehemmt werden kann. Dieser hat eine inhibierende Wirkung auf die Aufregulierung verschiedener Faktoren, welche die Apoptose, Entzündung, Differenzierung und Karzinogenese betreffen.

Bei Mäusen, die Grüntee zu trinken erhielten, konnten nach einer PUVA-Exposition Erytheme verhindert und ebenso die Expression von Proliferationsmarkern und des Tumorsuppressorgens p53 reduziert werden.

In einer klinischen Studie mit 5 Prozent Grüntee konnte die Reduktion eines Erythems nachgewiesen werden, welches durch UV-B/UV-A-Strahlung ausgelöst worden war. Dieser Effekt war jedoch dosisabhängig. Die Bildung von Sonnenbrandzellen (apoptotische Keratinozyten) konnten um etwa 70 Prozent, die Langerhans-Zellen-Depletion um 60 Prozent und die DNA-Schäden um etwa die Hälfte reduziert werden.

Es gibt zahlreiche Daten zur Anwendung von Grüntee. Diese stammen aber meist aus präklinischen Studien. Am Menschen ist topischer Grünteeextrakt nur in ganz wenigen Studien getestet worden. Dabei kamen unter experimentellen Bedingungen grosse Dosierungen mit kleinen Probandenzahlen über nur kurze Zeitperioden zum Einsatz. Die Extrakte wurden in einer alkoholischen Lösung angerührt, aufgetragen und bestrahlt. Langzeitdaten zur topischen Anwendung von Grünteeextrakten unter Alltagsbedingungen, vor allem in einer Konzentration, die kosmetisch akzeptabel ist, also ohne Grünfärbung der Kleidung, gibt es kaum. Interessant ist dabei die Frage, wie sich ein in eine

Creme eingearbeiteter Extrakt unter Alltagsbedingungen verhält, insbesondere auch, wie stabil die sehr empfindlichen Polyphenole sind.

Studie zur Fotochemoprotektion

In einer plazebokontrollierten Seitenvergleichsstudie haben *Mnich und Autoren* (1) den Nutzen einer topisch applizierten Creme¹ getestet, die kleine Dosen eines kosmetisch verwendbaren topischen Grünteeextrakts (OM24) enthielt. Ziel war es zu überprüfen, ob sich dieser Extrakt als alltäglich einzusetzender fotochemopräventiver Wirkstoff eignet. 18 gesunde Probanden trugen während 34 Tagen dreimal täglich auf UV-geschützter Haut am Gesäss sowohl Wirkstoff in Form einer Wasser-in-Öl-Creme mit 0,4 Prozent des zu untersuchenden Grünteeextrakts als auch Plazebo auf. Bei der Dosierung von 0,4 Prozent handelt es sich um eine Konzentration, die maximal eingearbeitet werden kann, ohne die Kleider zu verfärben. Ein Erythem lässt sich bei dieser Konzentration aber nicht reduzieren. Der Gehalt an Katechinen beträgt dabei 0,2 Prozent, also die Hälfte. Am Tag 5 und 33 wurde die Haut einer UV-B-Strahlung mit einer Dosis von 100mJ/cm² ausgesetzt. 24 Stunden nach Bestrahlung, also an den Tagen 6 und 34, wurden Biopsien entnommen, einerseits in einem nicht bestrahlten Areal und andererseits in einem Hautareal, das mit UV-B-Licht bestrahlt und entweder mit Plazebo oder dem zu untersuchenden Grünteeextrakt behandelt worden war. Im Paraffinschnitt wurden immunohistochemisch die Thymidindimere und das Tumorsuppressorgen p53 bestimmt. Zur Bestimmung der Apoptose wurden zwei Methoden angewandt: die Zählung der Sonnenbrandzellen und das TUNEL-Verfahren, bei

¹ Sonnenschutzprodukt Antidry sun

welchem sich beim Tod einer Zelle entstehende DNA-Strangbrüche durch Anfärbung nachweisen lassen.

Der topisch verwendbare Grünteeextrakt (OM24) reduzierte signifikant die UV-B-medierte Induktion von p53 und Apoptose ohne Tachyphylaxie und kumulativen Effekt. Die Verträglichkeit und Sicherheit des Präparats war exzellent. Keine Veränderungen konnten bei den thymidindimerpositiven Keratinozyten gefunden werden. Die genauen molekularen Mechanismen, die hinter dem Einfluss dieses Extrakts auf p53 nach UV-B-Strahlung stehen, sind nicht klar. Um die Resultate besser interpretieren zu können, sind sicherlich noch weitere klinische Studien erforderlich, beispielsweise hinsichtlich freier Radikale, Induktion von Prostaglandinen und NF- κ B-Signalweg, welche alle ebenso zu zellulären Schäden führen. Der untersuchte

Grünteeextrakt wird als interessanter fotochemopräventiver Wirkstoff bewertet, der sich täglich gut anwenden lässt. ●

Gisela Stauber-Reichmuth

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Mnich

Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

Gloriastrasse 31, 8091 Zürich

E-mail: Christian.Mnich@usz.ch

Literatur:

Mnich CD, Hoek KS, Virkki L, Urošević M, Farkas A, Dudli C, Dummer R. Green tea extract reduces p53 expression in UVB-irradiated human skin independent from transcriptional controls. *Exp. Derm.* 2008 (accepted for publication)

Die Vortragsreihe wurde von den Firmen Meda Pharma GmbH, Merz Pharma AG und Roche AG unterstützt. Die Firma Merz hatte keinen Einfluss auf den Inhalt des Artikels.
