

Lykopen für eine gesunde Prostata

Erkenntnisse zum möglichen Wirkmechanismus

Karin Wertz, Angelika Herzog und
Regina Goralczyk

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass der Verzehr von Tomaten und Tomatenprodukten mit einem reduzierten Prostatakrebsrisiko einhergeht. Lykopen, der rote Farbstoff von Tomaten, ist als potentes Antioxidans bekannt und gilt als Hauptwirkstoff der Tomaten. In verschiedenen präklinischen Studien zeigte sich, dass Lykopen nicht nur den körpereigenen Schutz vor oxidativem Stress stärkt und Phase-II-Fremdstoff-metabolisierende Enzyme induziert, sondern auch die Zell-Zell-Kommunikation über Gap Junctions verbessert. Durch Modulation intrazellulärer Signaltransduktionswege wie der IGF-I- und Androgen-Signalwege hemmt es zudem die Proliferation normaler und karzinogener Prostataepithelzellen. Die vorliegenden Daten geben Einblick in die möglichen Wirkmechanismen, die dem Schutzeffekt von Lykopen zugrunde liegen könnten.

Die Häufigkeit von Prostatakrebs variiert je nach geographischer Region stark (1, 2). Studien bei Auswanderern haben in beeindruckender Weise gezeigt, dass das Risiko für Prostatakrebs hauptsächlich durch Umwelteinflüsse bestimmt wird (3, 4). Insbesondere bei Prostatakrebs-erkrankungen von jüngeren Männern spielen jedoch auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle (3). Insgesamt gesehen ist allerdings der Einfluss des Lebensstils, zum Beispiel durch Ernährungsgewohnheiten, deutlich grösser für die Prostatakrebsentwicklung als der von genetischen Faktoren.

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass eine an Tomaten reiche Nahrung mit einem niedrigeren Prostatakrebsrisiko gekoppelt ist (5). Dabei ist der Einfluss des Tomatenkonsums grösser auf die sporadische als auf die familiär bedingte Prostatakrebsentwicklung (6). Tomaten und Tomatenprodukte sind die Hauptnahrungsquelle für Lykopen und enthalten je nach Sorte, Jahreszeit und Produkt bis zu 100 µg Lykopen/g Nassgewicht (7–9). Tomatenmark enthält bis zu 1500 µg Lykopen/g. Lykopen (Ψ , Ψ -Karinotin) ist das Hauptkarotinoid in Tomaten und gibt Tomaten ihre rote Farbe. Andere Nahrungsquellen sind die Gac-Frucht (*Momordica cochinchinensis* SPRENG; 380 µg/g in der Samenmembran; [10]), Wassermelone (23–72 µg/g Nassgewicht), Pink Guave (~ 54 µg/g), Pink Grapefruit (3–33 µg/g) und Papaya (20–53 µg/g). Eine Reihe von Nahrungsergänzungsmitteln dienen ebenfalls als Lykopenquelle (z.B. Redivivo™).

In der Health Professionals Follow-up-Studie war die Aufnahme von Lykopen (in Form von Tomatenprodukten), nicht aber die von anderen Karotinoiden, mit einem reduzierten Prostatakrebsrisiko verknüpft (11), was auch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden konnte. Nicht nur die Lykopenaufnahme (12), sondern auch der Lykopen-Blutspiegel (13) ist mit dem Prostatakrebsrisiko umgekehrt

korreliert (14, 15). So bewirkte ein hoher Lykopenkonsum eine signifikante Verringerung des Prostatakrebsrisikos um 16 Prozent (p für den Trend = 0,003). Interessanterweise war der Konsum von Tomatensauce, der Hauptquelle für gut bioverfügbares Lykopen, mit einer noch stärkeren Risikoabsenkung verbunden. Männer, die mehr als zwei Tomatengerichte pro Woche zu sich nahmen, hatten ein um 23 Prozent geringeres Prostatakrebsrisiko im Vergleich zu jenen, die weniger als ein Tomatengericht pro Monat assen (12).

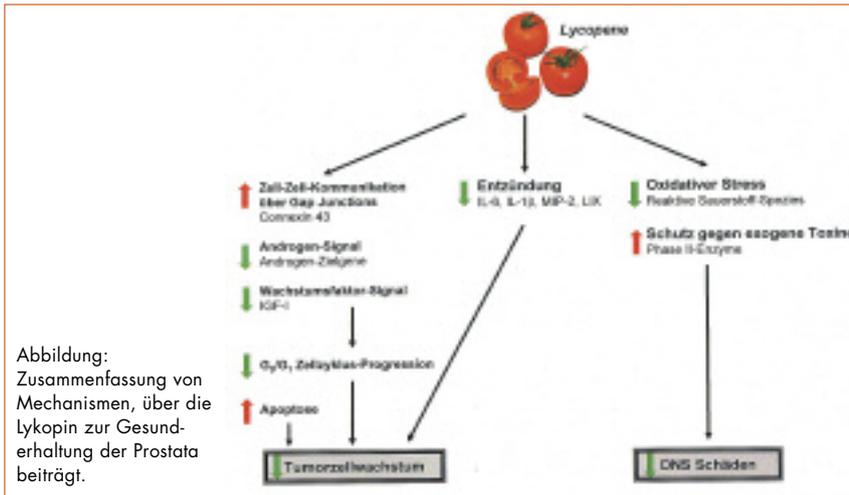
Die Bioverfügbarkeit von Lykopen ist abhängig von der Pflanzenmatrix, mit der es konsumiert wird. Erhitzen und Pürieren verbessern die Freisetzung von Lykopen und erhöhen damit auch seine Bioverfügbarkeit (16, 17). Obwohl Lykopen leicht isomerisiert (v.a. zu 5-cis-Lykopen), ist es beim Kochen gegen oxidativen Zerfall relativ stabil (18), wobei die All-trans-Konfiguration thermodynamisch am stabilsten ist. All-trans-Lykopen ist auch das Isomer, das am häufigsten in Rohkost vorkommt (19).

Die Lykopen-Blutspiegel variieren aufgrund der unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und in Abhängigkeit der geographischen Region erheblich (20). Bei der Bevölkerung der Mittelmeerländer findet man Lykopen-Blutspiegel um 1 µM; in Nordeuropa und Japan sind die Lykopen-Blutspiegel zwei- bis achtmal niedriger. In der US-Bevölkerung kann man sowohl sehr niedrige (z.B. 0,01 µM) als auch sehr hohe (z.B. 1,8 µM) Lykopen-Blutspiegel finden (20).

Mechanismen der Lykopen-Wirkung

Oxidationsschutz

Karotinoide sind als hocheffiziente Fänger von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) und anderen angeregten Spezies bekannt (21–23). Das Quenchen von $^1\text{O}_2$ bewirkt eine Energieübertragung von $^1\text{O}_2$ auf das Lykopenmolekül, das dadurch in den energiereichen Triplettzustand überführt wird. Lykopen kann aus dem Triplettzustand in den Grundzustand zurückkehren, indem es die Energie als Hitze abgibt. Das Lykopen-



molekül bleibt dabei intakt und steht für das Abfangen von weiteren reaktiven Spezies zur Verfügung. Lykopen ist auch in biologischen Membranmodellen, zum Beispiel in Liposomen, ein exzellenter $^1\text{O}_2$ -Quencher (24, 25). Wenn Lykopen eine andere reaktive Sauerstoffspezies abfängt, wie OH^\bullet , NO_2^\bullet oder Peroxonitrit, wird das Molekül durch Oxidation zerstört (26). In organischen Lösungen ist Lykopen das Karotinoid, das nach einer Reaktion mit Peroxylradikalen am schnellsten zerstört wird (27, 28). Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass Lykopen als sehr effektiver Radikalfänger agiert.

Angesichts dieser starken antioxidativen Wirkung von Lykopen in vitro könnte es auch in vivo als Schutz gegen die Oxidation von Lipiden, Proteinen und DNS dienen. Oxidative DNS-Schädigung verursacht DNS-Mutationen und ist somit beteiligt an der Entstehung von Krebs. Die Prävention oxidativer DNS-Schäden ist also für eine primäre Krebsvorsorge von besonderer Bedeutung, da bereits die Entstehung des Karzinoms bekämpft wird und nicht erst ein fortgeschrittenes Tumorstadium oder gar ein Rezidiv. Experimentelle Versuche haben sowohl in Zellkulturen als auch in Ratten gezeigt, dass Lykopen tatsächlich den Grad an oxidativen DNS-Schäden vermindern konnte (29, 30). Ausserdem konnten durch den Verzehr von Tomaten in mehreren klinischen Studien menschliche Leukozyten ex vivo gegen oxidative DNS-Schäden geschützt werden (31–33). Bowen et al. haben den ersten Beweis erbracht, dass Lykopenreiche Nahrung auch in vivo in der Prostata die oxidativen DNS-Schäden reduziert (34).

Zusätzlich zu seiner Funktion als Antioxidans beeinflusst Lykopen mehrere biologische Prozesse, die bei der Regulierung des Zellwachstums, der Zellkommunikation sowie bei der Signaltransduktion von Entzündungsmediatoren, Hormonen und Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle spielen. Es ist bisher unklar, ob Lykopen diese Effekte über seine antioxidative Funktion oder über andere, bisher unbekannte Mechanismen vermittelt.

Reduziertes Zellwachstum

Lykopen hat gezeigt, dass es das Zellwachstum verschiedener Krebszelllinien, darunter auch Prostatakrebszelllinien, hemmen kann (35–39). Dieser wachstumshemmende Effekt basiert unter anderem auf einer verringerten Zyklin-D1-Proteinexpression und resultiert in einem Zellzyklusarrest in der G0/G1-Phase des Zellzyklus.

Lykopen hemmt nicht nur – abhängig von der Dosis – das Wachstum von Prostatakrebszellen, sondern auch das von normalen Prostataepithelzellen (36): Bei einer Konzentration von $\geq 2 \mu\text{M}$ wurden normale Prostataepithelzellen in ihrem Wachstum um bis zu 80 Prozent gehemmt. Dieser Befund ist besonders relevant, denn er weist darauf hin, dass Lykopen in der Primärprävention des Prostatakrebses, aber möglicherweise auch bei der benignen Prostatahyperplasie eine Rolle spielen könnte. Lykopen zeigte keinen Einfluss auf das normale Prostatawachstum in jungen gesunden Ratten (40).

Reduzierte lokale IGF-I-Expression

Ein Grund für das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen ist die gesteigerte Sekretion von autokrinen

und parakrinen Wachstumsfaktoren. Insbesondere Insulin-like growth factors (IGFs) sind potente autokrine Wachstumsfaktoren (41): Erhöhte IGF-I-Blutspiegel sind mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko verbunden (42). Lykopen reduzierte die lokale IGF-I-Expression in Prostataatomen (43) sowie in normalem Prostatagewebe (40). Diese Beobachtung ist ein Hinweis dafür, dass Lykopen mit dem endokrinen/parakrinen IGF-I-Signal im Prostatagewebe interferiert.

Apoptose-Induktion

Lykopen könnte auch durch Apoptose-Induktion das Prostatakrebsrisiko senken. Eine dreiwöchige Intervention mit 30 mg Lykopen pro Tag in Form eines Pasta-Gerichts mit Tomatensauce erhöhte den Apoptose-Index in hyperplastischen und neoplastischen Zellen im Prostataresektat von Prostatakrebspatienten (34). Ausserdem induzierte Lykopen Apoptose in der Prostatakrebszelllinie LNCaP (44).

Verbesserung der Zell-Zell-Kommunikation über Gap Junctions

Mehrere Studien berichten, dass die chemopräventive Wirkung von Karotinoiden mit ihrer Fähigkeit korreliert, die Zell-Zell-Kommunikation, die ein Schlüsselfaktor für die Gewebshomöostase ist, über Gap Junctions (Gap Junctional Communication; GJC) zu stimulieren (45). Gap Junctions sind Kanäle, die von Connexinen gebildet werden, zwei benachbarte Zellen miteinander verbinden und so den Austausch von niedermolekularen Verbindungen wie Nährstoffen oder intrazellulären Signalmolekülen (46) ermöglichen. Durch eine experimentell erzwungene Expression von Connexin 43, dem Hauptprotein der Gap Junctions, liess sich das neoplastische Potenzial von Prostatakarzinomzellen reduzieren (47). Lykopen verstärkte die GJC in menschlichen fötalen Hautfibroblasten (48) sowie in menschlichen Krebszellen oraler Herkunft (49). Diese Wirkung war mit einer erhöhten Expression von Connexin 43-mRNA und -protein verbunden. In weiteren Zellkulturexperimenten hemmte Lykopen die Karzinogen-induzierte neoplastische Transformation (50), wobei gleichzeitig die Connexin 43-Expression erhöht und die GJC verbessert war (51). Dieser Effekt war unabhängig von einer antioxidativen oder Provitamin-A-Wirkung (45). Erste Daten beim Menschen deuten darauf hin, dass Lykopen die Ex-

pression von Connexin 43 auch in der Prostata steigern kann (52).

Entzündungshemmung

Es gibt Hinweise darauf, dass die chronische Prostatitis mit einem höheren Prostatakrebsrisiko verknüpft ist (53). Ausserdem sind so genannte fokale atrophische Läsionen im Prostataepithel oft mit chronischen Entzündungsprozessen und erhöhtem Zellturnover (proliferative inflammatorische Atrophie, PIA) assoziiert. Man nimmt an, dass es sich hierbei um präkanzeröse Läsionen handelt, die sich zu einer prostaticen intraepithelialen Neoplasie (PIN) und/oder zu einem Adenokarzinom entwickeln können (54, 55).

Lykopen reduzierte die Expression von Interleukin-6 in Rattenprostata-tumoren (43). IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, das Entzündungen fördert und das als prognostischer Faktor für Prostatakrebs betrachtet wird (56). Übereinstimmend damit reduzierte Lykopen auch in normalem Prostata-gewebe von Ratten die Expression einer Reihe von Entzündungsmarkern, wie den Zytokinen IL-1 β , MIP-2 und LIX (40). Diese Daten weisen darauf hin, dass Lykopen das Prostatakrebsrisiko auch über einen antientzündlichen Mechanismus reduzieren könnte.

Reduziertes Androgen-Signaling

Androgene sind die Steroidhormone, die für den männlichen Habitus verantwortlich sind (Übersicht in [57]). Androgene Einflüsse erhöhen jedoch über längere Zeit auch das Prostatakrebsrisiko (58). Lykopen hat bei Ratten sowohl in Prostata-tumoren als auch in normalem Prostata-gewebe die Expression wichtiger Enzyme des Androgenstoffwechsels gesenkt (Steroid-5 α -Reduktase I in Prostata-tumoren; Steroid-5 α -Reduktase II und 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase IV in normalem Prostata-gewebe). Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass Lykopen die Androgenaktivierung reduziert. Entsprechend erniedrigte Lykopen sowohl in Prostata-tumoren als auch in normalem Prostata-gewebe die Expression mehrerer Androgen-Zielgene (Cystatin-related Protein 1 und 2, prostatices Spermin-bindendes Protein, prostatices Steroid-bindendes Protein C1, C2 und C3 Kette, und Probasin in Prostata-tumoren; prostatices Steroid-bindendes Protein C1 und C3, Cystatin-related Protein 2, und Seminal Vesicle Secretion Protein IV in normalem Prostata-gewebe [40, 43]).

Androgenentzug ist die Therapie der Wahl bei Prostatakrebs. Antiandrogene gehören zu den vielversprechenden chemopräventiven Substanzen (59), da epidemiologische Studien gezeigt haben, dass eine Kastration vor dem 40. Lebensjahr sowohl die benigne Prostatahyperplasie als auch Prostatakrebs verhindert (60). Daher ist eine Hemmung des Androgensignals eine plausible mechanistische Erklärung für den günstigen Effekt von Lykopen in der Prostatakrebsprävention.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass Lykopen- oder Tomatenkonsum konsistent die Blutspiegel von Prostata-spezifischem Antigen (PSA) verringern (34, 52, 61). Das Gen, das für das PSA-Protein kodiert, ist ein Androgen-Zielgen (62). Ein reduzierter PSA-Spiegel ist daher ein Indiz für einen Antiandrogen-Effekt von Lykopen auch in der Prostata des Menschen.

Induktion von Phase II-Enzymen

Phase-II-Enzyme schützen gegen toxische niedermolekulare Verbindungen, einschliesslich exogener Karzinogene (63). Das Phase-II-Enzym Glutathion-S-Transferase (GSTP1) wird in Prostata-tumoren oft durch Promotormethylierung abgeschaltet (64). Dieselbe Beobachtung wurde in einzelnen Zellen bei proliferativen inflammatorischen Atrophie (PIA)-Läsionen gemacht (65).

Lykopen steigerte die Aktivität von drei Phase-II-Enzymen – Glutathion-Peroxidase (GP), Glutathion-S-Transferase (GST) und Glutathion-Reduktase (GR) – in mehreren Tiermodellen (66, 67). Die Induktion der Phase-II-Enzyme wurde von einer unterdrückten Tumorbildung im DMBA (7,12-dimethylbenzanthracen)-induzierten Backentaschen-Karzinogenese-Modell bei Hamstern begleitet (68). Gleichzeitig wurden auch Schutzenzyme gegen oxidativen Stress induziert (66), und die Lipidperoxidation war verringert (67, 69, 70). Es ist noch unklar, auf welche Weise Lykopen Phase-II-Enzyme induziert, doch es ist vorstellbar, dass es auf einem antioxidativen Effekt basiert.

Schlussfolgerung

Lykopen ist in verschiedene Mechanismen involviert, die dazu führen, dass der Schutz gegen oxidativen Stress verbessert, das Zellwachstum verlangsamt und DNS-Schäden redu-

ziert werden. Diese Mechanismen sind eine plausible Erklärung für die epidemiologischen Beobachtungen, dass Lykopen zu einem verringerten Prostatakrebsrisiko beiträgt. Es ist unklar, ob Lykopen diese Effekte allein durch seine antioxidativen Eigenschaften bewirkt oder ob bisher unbekannt Mechanismen ebenfalls eine Rolle spielen. Die Gene/Proteine, die durch Lykopen reguliert werden, könnten in einer Kaskade organisiert sein, in der sich die beobachteten molekularen Veränderungen gegenseitig beeinflussen und in den beobachteten zellulären Veränderungen resultieren. Daten in der publizierten Literatur deuten in der Tat auf mechanistische Verbindungen zwischen IGF-I, IL-6, GJC und Androgensignalen hin (71-76). Die Reihenfolge der molekularen Ereignisse, die durch Lykopen in Gang gesetzt werden, muss in zukünftigen Studien gezeigt werden. ■

Kontakt:

Karin Wertz, VMD
DSM Nutritional Products – VFF
Postfach 3255, 4002 Basel
Tel. 061-68 71066
Fax 061-68 81640
E-Mail: karin.wertz@dsm.com

Literatur: Auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.