



Komplementärmedizin und konventionelle Medizin

Frauen in der Naturheilkunde

Östrogendominanz

Im Fokus: Prämenstruelles Syndrom

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Therapie mit TCM und Akupunktur

Kinderwunsch & Schwangerschaft

Molekularer Wasserstoff als neue Medizin



Krebs – Warum die Gene nicht unser Schicksal sind

Die Rolle der Ernährung mit Augenmerk auf einen Olivenölextrakt

Die Epigenetik ist eine noch recht junge Forschungsdisziplin, die interessante Möglichkeit für die Prävention bzw. auch Behandlung chronisch-degenerativer Erkrankungen bietet. Krebserkrankungen werden – wie inzwischen bekannt ist – in ganz entscheidendem Maß von epigenetisch relevanten Faktoren mitbestimmt, wobei nutritive Einflüsse von wesentlicher Bedeutung sein können. Nahrungsfaktoren können in Wechselwirkung mit der DNA treten, dort genregulatorisch aktiv werden und zudem antiinflammatorisch und antioxidativ wirken, was für die Prävention von Tumorerkrankungen oder auch deren komplementär medizinischen Behandlung zusätzlich von Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang ist ein spezieller, an Polyphenolen besonders reicher Extrakt hervorzuheben, der aus dem Olivenvegetationswasser, welches bei der Olivenölherstellung anfällt, gewonnen werden kann. Wissenschaftlich begleitete Studien, die zu diesem (patentierten) Extrakt durchgeführt wurden, ergaben deutliche Hinweise auf eine antikanzerogene – insbesondere auch antiangiogenetische – Wirkung.

In unseren Zellen sind nur etwa 10 % aller Gene aktiv – der größte Teil ist also „stumm geschaltet“ – ihre Information kann nicht abgelesen und in Proteinstrukturen überführt werden. Die Regulation der Gene zählt noch



Spezielle Phytokomplexe aus Olivenvegetationswasser, das bei der Herstellung von Olivenöl anfällt, können eine Neovaskularisation von Tumoren unterbinden. © nito - stock.adobe.com

immer zu den faszinierendsten Phänomenen der Biologie und die noch immer nicht ganz verstanden ist. Inzwischen wissen wir allerdings aus zahlreichen Hinweisen aus der Forschung, dass unser Tun und Lassen von erheblichem Einfluss auf diese (enzymatisch katalysierte) Genregulation ist. Sowohl die Aktivierung als auch die Stilllegung der Gene unterliegen in erheblichem Umfang dem Einfluss von Lebensstilfaktoren. So können z. B. (negative und positive) Erfahrungen aus der Kindheit, Traumata und psychische Belastungen Veränderungen an diesem „Code des Lebens“ bewirken. Auch Stress und Gifte sind hier von Bedeutung.

Fehlmethylierungen

Eine ganz erhebliche Rolle spielt allerdings die Ernährung. Diese ist z. B. in Bezug auf Krebserkrankungen für die Genregulation von erheblicher Relevanz. So geht man davon aus, dass mindestens 40 % aller Krebserkrankungen ernährungsbedingt sind.

Hierbei sind epigenetisch bedingte Veränderungen an der DNA, wie zum Beispiel das Anfügen von funktionellen Gruppen (z. B. Methylgruppen) bedeutsam. Durch das Anhängen solcher Strukturen an die DNA können wichtige Gensequenzen nicht mehr abgelesen werden. In der Folge werden die entsprechenden Proteine nicht hergestellt. Davon können u. a. Immunbotenstoffe oder aber auch wichtige Signalfstoffe ebenso wie z. B. Tumorsuppressorgene betroffen sein, die im Rahmen der Tumorüberwachung einen erheblichen Stellenwert besitzen.

Andererseits kann die zugeführte Nahrung auch dazu beitragen, an der DNA platzierte funktionelle Gruppen zu entfernen und dadurch die unerwünschte Ablesbarkeit des zuvor verschlossenen Gens zu ermöglichen. Werden dadurch beispielsweise die Informationen von Onkogenen frei, dann steigt das Risiko an Krebs zu erkranken an.

Das nichtregelmäßige Anfügen bzw. Entfernen von Methylgruppen wird als Fehlmethylierung bezeichnet. Sie findet gerade bei Krebserkrankungen in der Forschung zunehmend Beachtung, wobei man weitaus häufiger von einer Hypermethylierung bei Krebserkrankungen ausgeht. Die Enzyme, die für die Anheftung der Methylgruppen an die DNA zuständig sind, heißen DNA-Methyltransferasen (DNMT). Insofern sind Naturstoffe von Interesse, die zu einer Hemmung der DNMT und einer Normalisierung dieser Strukturveränderungen beitragen können.

Modifizierung von Histonen

Ein weiterer „Schalter“, der am Erbgut im Rahmen der Epigenetik eine Rolle spielt, ist die Modifizierung der Histone. Diese Eiweiße sind ebenfalls ein wichtiger Teil unseres Erbgutes – der DNA-Faden ist auf den Histonen wie auf eine Spule aufgewickelt. Und auch dort können chemische Gruppen andocken, wie z. B. Acetylgruppen, und so die Zugänglichkeit der Erbinformation in entscheidendem Maß mitbestimmen. In diesem Fall sorgen diese „Anhänger“ dafür, dass Gene aktiv bleiben und nicht abgeschaltet werden.

Bei Krebszellen sind die Acetylgruppen an den Histonen häufig dezimiert. Die Enzyme, welche die Gruppen von der DNA entfernen, heißen Histondeacetylasen (HDAC). In der Forschung konzentriert man sich auf Naturstoffe, welche die HDAC hemmen und damit zur Erhaltung der Ablesbarkeit der Genabschnitte beitragen. In diesem Zusammenhang kommt den sekundären Pflanzeninhaltsstoffen – wie den Polyphenolen – eine wesentliche Bedeutung zu. Sie spielen bei der Genregulation – speziell der Anschaltung von „Schutzgenen“ – eine wichtige Rolle. Auch weitere bekannte protektive Wirkungen der Polyphenole wie beispielsweise antiphlogistische oder immunmodulierende Effekte werden über epigenetisch relevante Mechanismen erklärt.

Eine polyphenolreiche Ernährung gilt daher als wichtiger Baustein einer krebspräventiven Ernährung.

Angiogenese als entscheidender Schritt

Für die Entstehung manifester Tumore ist die Angiogenese von Tumorzellen von ausschlaggebender Bedeutung. Diese ermög-

licht letztlich den Krebszellen den Anschluss an das große Blutgefäßsystem um sich dort mit dem nötigen Nährstoffen für das weitere Wachstum zu versorgen. Krebsforscher bezeichnen diesen Prozess als ganz entscheidenden Schritt bei der Tumorentstehung. Man konnte zeigen, dass Tumore bei fehlender Versorgung über das neugebildete Blutnetz nicht über eine Größe von 1 mm³ hinauswachsen können. Diverse Forschungsvorhaben zielen daher darauf ab, den Prozess der Angiogenese zu unterbinden und dem Tumor die Versorgungszufuhr über die Blutgefäße abzuschneiden.

Interessanterweise gibt es Hinweise auf eine Reihe in unserer Nahrung vorkommenden sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, die in wissenschaftlichen Untersuchungen eine antiangiogenetische Wirkung gezeigt haben. Zu diesen gehören die Polyphenole, die z. B. in Oliven, im Olivenöl und im bei der Olivenölerstellung anfallendem Vegetationswasser reichlich vorhanden sind. Aus dem wässrigen Bestandteil (Vegetationswasser) von Oliven kann durch einfache mechanische Filtrierung ein Extrakt gewonnen werden, der Polyphenole in besonders hoher Konzentration enthält.

Die durchschnittliche Polyphenolkonzentration des Vegetationswassers ergab – im Vergleich zu derselben Menge eines guten Olivenöls Extravergine – eine um etwa Faktor 24 höhere Konzentration an Gesamtpolyphenolen. Hauptkomponente ist das Hydroxytyrosol, ein Phenolsäurederivat mit ausgeprägter antioxidativer Wirkung, die sich z. B. in einem extrem hohen ORAC-Wert (oxygen radical absorbance capacity) zeigt.

Hydroxytyrosol weist eine antiproliferative Wirkung auf Tumorzellen auf, wirkt antiinflammatorisch und hat einen günstigen Einfluss auf den Zellzyklusarrest. Auch im Bereich der Epigenetik gibt es inzwischen einige wissenschaftliche Erkenntnisse zu den protektiven Effekten von Hydroxytyrosol. In-vitro- und In-vivo-Studien belegen eine günstige Beeinflussung auf die DNA-Methylierung von Kolonkarzinomzellen, im Zuge derer die Apoptose der Tumorzellen begünstigt wurde. Weiterhin gibt es Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen, die auf eine Hemmung der Fettsäuresynthese, deren Aktivität mit der Aggressivität bestimmter Tumorarten (Kolonkarzinom) korreliert, schließen lassen.

Insgesamt wird Hydroxytyrosol daher als Bioaktivstoff mit antikanzerogenen Eigenschaften eingestuft, wobei ergänzenderwei-

se auch die gefäßprotektiven Eigenschaften (Blut rheologie, Tonus, Blutfettspiegel) des Polyphenols erwähnt werden sollten.

Olivenölwasser unterbindet Neovaskularisation

Zu einem speziellen wässrigen Auszug aus Olivenextrakt (*Olea europaea* L. fructus) liegen inzwischen zwei wissenschaftliche Untersuchungen vor, die in 2 Patenterteilungen mündeten. Dabei stand hier nicht die kardioprotektive, sondern die potentiell chemopräventive und antikanzerogene Wirkung im Vordergrund. Im Rahmen einer 2015 publizierten Arbeit wurde der aufbereitete, wässrige Extrakt (A009) hinsichtlich seiner Wirkung auf Wachstum, Entwicklung und Apoptose humaner Endothelzellen venösen Ursprungs (HUVECs) untersucht. Als Vergleichssubstanz diente Hydroxytyrosol. In vivo wurde weiterhin die Wirkung der beiden Untersuchungslösungen in Bezug auf eine Angiogenese hin überprüft. Es zeigte sich, dass das Olivenvegetationswasser ausgeprägte antiproliferative und antioxidative Eigenschaften aufweist. Bei Interferenz mit proangiogenetischen Faktoren konnte eine signifikante antiangiogenetische Wirkung beobachtet werden, die jene der Kontrollsubstanz Hydroxytyrosol deutlich überstieg.

In einer weiteren Studie, die 2016 veröffentlicht wurde, untersuchte ein wissenschaftliches Team unter der Führung der Krebsforscherin Dr. Adriana Albini (Mailand) die Wirkung von A009 auf die Proliferation und die Angiogenese von verschiedenen Kolonkarzinomzelllinien sowie im Tiermodell. Auch hierbei verglich man die Wirkung mit jener von Hydroxytyrosol sowie einer unbehandelten Testreihe. Das Olivenvegetationswasser führte in allen Fällen zu einer deutlichen Wachstumshemmung der Krebszellen. Sowohl die Zelladhäsion als auch die Migration, Invasion und Angiogenese waren signifikant reduziert, wobei die Wirkung zum Teil noch stärker ausgeprägt war als jene des Hydroxytyrosols. Ebenso wurden Hinweise auf eine antiinflammatorische Wirkung des Olivenvegetationswassers beobachtet. Diese Ergebnisse ermöglichten die Anmeldung zu zwei Patenten „zur antiangiogenetischen bzw. entzündungshemmenden Anwendung des flüssigen Phytokomplexes aus Oliven“.

In einer neueren Studie (2019) wurde die Antitumorwirkung des wässrigen Extraktes auch – in vitro – an drei unterschiedlichen Prostata-Tumorzelllinien gezeigt. Auch eine weitere In-vitro-Untersuchung (2020), die

mit Lungenkrebszelllinie durchgeführt wurde, ergab deutliche Hinweise auf eine chemopräventive Wirkung des Olivenvegetationswassers. In beiden Untersuchungen wurde gezeigt, dass dieser spezielle Auszug diverse Wachstumsfaktoren (z. B. VEGF), die das Tumorstadium (im Speziellen auch die Angiogenese) begünstigen, sowie proinflammatorische Zytokine hemmen kann.

Praktische Anwendungshinweise

Der Phytokomplex aus dem Olivenvegetationswasser (Oliphenolia, www.laviavilla.it, auch in Apotheken erhältlich) wird aus toskanischen, nach Demeter-Kriterien angebauten Oliven gewonnen. Angeboten wird das Nahrungsergänzungsmittel in kleinen Gläschen, die jeweils eine Tagesportion darstellen. Die Glasverpackung bietet u. a. den Vorteil der Vermeidung von luftbedingten oxidativen Prozessen durch häufiges Öffnen und Schließen. Das Produkt wird in zwei Geschmacksvarianten angeboten: Zum einen mit Traubensaft versetzt, wobei auch die dafür angebauten Trauben nach Demeter-Richtlinien kultiviert werden und zum anderen mit Zitronensaft – für jene geeignet, die bei der Ernährung auf einen niedrigen glykämischen Index achten müssen. Die zuletzt genannte Variante hat einen höheren Anteil am Olivenvegetationswasser und schmeckt etwas bitterer (Oliphenolia Bitter). Ein Gläschen mit 25 ml (Oliphenolia Bitter) liefert soviel Polyphenole wie in 300 g frisch geernteten Oliven enthalten sind.

Empfohlen werden täglich 50 ml (2 Gläschen zu je 25 ml). Diese sollten morgens und abends, in zeitlichem Abstand zu den Mahlzeiten getrunken werden. Die bittere Variante kann auch mit etwas Wasser verdünnt zugeführt werden. In Abhängigkeit von der persönlichen Gesundheit ist eine kurmäßige Anwendung von etwa 2 bis 3 Wochen empfehlenswert. Diese kann mehrfach im Jahr wiederholt werden. Vor allem ist eine adjuvante Unterstützung mit dem Olivenvegetationswasser auch bei bestehenden Krebserkrankungen empfehlenswert.

Literatur:

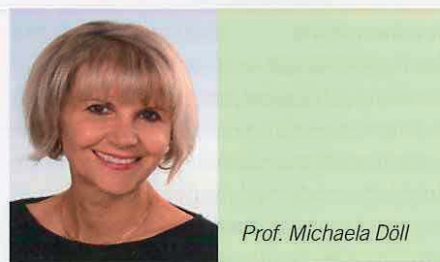
- 1] Albini, A.; DeCensi, A.; Cavalli, F.; Costa, A., *Cancer Prevention and Interception: A New Era for Chemopreventive Approaches*. *Clin Cancer Res* 2016, 22 (17), 4322–327.
- 2] Albini, A.; Cavuto, S.; Apolone, G.; Noonan, D. M., *Strategies to Prevent "Bad Luck" in Cancer*. *J Natl Cancer Inst* 2015, 107 (10), djv213.
- 3] Baci D., Matteo Gallazzi, Caterina Cascini, et al; *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 307; doi:10.3390/ijms20020307 www.mdpi.com/journal/ijms
- 4] Bernini, R.; Merendino, N.; Romani, A.; Velotti, F. *Naturally occurring hydroxytyrosol: Synthesis and anticancer potential*. *Curr. Med. Chem.* 2013, 20, 655–670.
- 5] Bruno, A.; Pagani, A.; Pulze, L.; Albini, A.; Dalgaglio, K.; Noonan, D. M.; Mortara, L., *Orchestration of angiogenesis by immune cells*. *Front Oncol* 2014, 4, 131.
- 6] El-Abbassi, A.; Kiai, H.; Hafidi, A. *Phenolic profile and antioxidant activities of olive mill wastewater*. *Food Chem.* 2012, 132, 406–412.
- 7] Escrich, E.; Moral, R.; Grau, L.; Costa, I.; Solanas, M. *Molecular mechanisms of the effects of olive oil and other dietary lipids on cancer*. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 1279–1292.
- 8] Gallazzi M., Festa M., Corradino P., Sansone C., Albini A., Noonan D., *Nutrients* 2020, 12, 903; doi:10.3390/nu12040903
- 9] Kreatsouli, K.; Fousteri, Z.; Zampakas, K.; et al. *A Polyphenolic Extract from Olive Mill Wastewaters Encapsulated in Whey Protein and Maltodextrin Exerts Antioxidant Activity in Endothelial Cells*. *Antioxidants* 2019, 8, 280.
- 10] Rafehi, H.; Smith, A.J.; Balcerzyk, A.; et al. *Investigation into the biological properties of the olive polyphenol, hydroxytyrosol: Mechanistic insights by genome-wide mRNA-Seq analysis*. *Genes Nutr.* 2012, 7, 343–355.
- 11] Vougiougiannopoulou, K.; Angelopoulou, M.T.; Pratsinis, H.; Grougnet, R.; Halabalaki, M.; Kletsas, D.; Deguin, B.; Skaltsounis, L.A. *Chemical and Biological Investigation of Olive Mill Waste Water—OMWW Secoiridoid Lactones*. *Planta Med.* 2015, 81, 1205–1212.
- 12] Yang, H.; Wang, X.; Zhang, Y.; Liu, H.; Liao, J.; Shao, K.; Chu, Y.; Liu, G., *Modulation of TSC-mTOR signaling on immune cells in immunity and autoimmunity*. *J Cell Physiol* 2014, 229 (1), 17–26.

Keywords: Epigenetik, Komplementäre Onkologie, Polyphenole, Olivenölpolyphenole, Methylierung, Histone, Antiangiogenese

Prof. Dr. rer. nat. Michaela Döll
www.prof.drmdoell.de

Buchtipp:

Michaela Döll: *Gute Gene sind kein Zufall: Mit Epigenetik das eigene Erbgut optimieren*. Südwest Verlag 2017.



Prof. Michaela Döll