

Paradigmenwechsel in der Krebstherapie

WAS LEHRT DAS INVASIVE UND AUSSERGWÖHNLICH RASCHE WACHSTUM VON TROPHOBLAST BZW. PLAZENTA?

Das bis dato verfolgte Paradigma in der Krebstherapie ist mit „Destroy and Kill“ zu umschreiben. Angeregt durch die Beschäftigung mit der Physiologie von Plazenta und Schwangerschaft, sind wir auf Steroidhormone gestoßen, deren Aktivierung bei Patientinnen/Patienten mit Krebserkrankungen deren Überlebensrate steigert, aber auch die Heilung großer Wunden und die Reparatur von Organschäden bewirkt, wie in ersten Studien festzustellen war.

Was sagte bereits Rudolf Virchow vor mehr als 100 Jahren

Von dem großen Berliner Pathologen Rudolf Virchow (1821-1902) und dessen Schüler Ernst Crounberg sind zum Thema „Krebs“ zwei Lehrsätze überliefert, wie in jüngerer Zeit J. Blech im Magazin „Der Spiegel“ bestätigte (15.6.2007). Diese beiden Lehrsätze wurden von den Wissenschaftlern des Nationalen Krebs-Instituts der USA F. Balkwill und A. Montavani wie folgt formuliert:

- Bei Krebs handelt es sich um Wunden, die nicht heilen.
- Krebs entsteht aus embryonalen Zellen, die bei der Organogenese übrig geblieben sind.

Reparatur der Blutkapillaren in einem malignen Tumor verwandt (R.K. Jain, 2008). Entsprechend der viel weiter gefassten Auffassung von Rudolf Virchow sollte unter diesem Begriff jedoch nicht nur der Spezialfall „Reparatur der Tumorkapillaren“ verstanden werden, sondern sehr viel umfassender auch die Verhinderung des invasiven Weiterwachstums eines Tumors und dessen Metastasierung sowie die tödliche Kachexie infolge Appetitlosigkeit etc. Unseren bisherigen Erfahrungen nach kann eine solche „allgemeine Organreparatur“, d.h. die Mobilisierung der Selbstheilungskräfte des Organismus durch die Aktivierung „blockierter“ Steroidhormone erreicht werden.

Stammzellen die Entwicklung von Krebs auslösen können.

Die Wirksamkeit von Isoflavonen hinsichtlich der Aktivierung der Steroidhormone Adiol und ZME konnte erstmals in einer multizentrischen, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit 284 Krebs-Patientinnen/Patienten registriert werden, da deren durch Chemotherapie verursachte Kachexie weitgehend behoben werden konnte (U.D. Rohr et al., 2012). Es war dies ein Hinweis darauf, dass die Wände der Tumorgefäße durch die aktivierten Steroidhormone soweit stabilisiert werden können, dass der Austritt von Kachexie-auslösenden Entzündungsfaktoren aus dem Tumor weitgehend verhindert wird (TNF α , IL12, IFN- γ u.a.).



Abb. 1: Vergleich von normalen Blutkapillaren und Blutkapillaren in Tumoren (schematisch, nach R.K. Jain, 2008): Die normalen Kapillaren (li.) weisen definierte Arteriolen und Venolen auf, sind nicht erweitert, schlecht permeabel und ausdifferenziert (mit normalem Endothel); der Blutfluss in ihnen ist bei geringem osmotischen Innendruck normal. Die Tumorkapillaren (re.) sind erweitert und stark permeabel, zeigen undefinierte Arteriolen und Venolen und sind nicht ausdifferenziert; der Blutfluss in ihnen ist bei hohem osmotischen Innendruck stark reduziert.

Neuere experimentelle Befunde sprechen dafür, dass Rudolf Virchow mit seiner Auffassung Recht hatte, was heißt, dass die erfolgreiche Therapie bei Krebs und die Reparatur von Organschäden miteinander in Beziehung stehen (S. Goel et al., 2012; U.D. Rohr et al., 2010; D. Thomasova et al., 2013). Da Krebszellen die Fähigkeit verloren haben, sich in funktionale Epithelzellen zu wandeln, gilt es somit, diese Umwandlung zu bewirken, ein therapeutischer Eingriff, der mit „Modify and Repair“ charakterisiert werden kann. Dieser Begriff wurde ursprünglich an der Harvard Medical School sowie am MIT in Boston im Zusammenhang mit der

Wodurch wird rasches Wachstum in der Schwangerschaft kontrolliert?

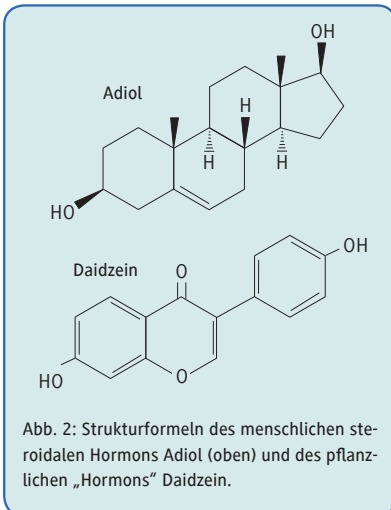
Im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft sind im Serum der Schwangeren hohe Konzentrationen der Steroidhormone Androstenediol (Adiol) und 2-Methoxy-Estradiol (ZME) zu beobachten. Diese Hormone haben die Funktion, die zunächst invasiven und in der Folge raschen Wachstumsvorgänge in Trophoblast bzw. Plazenta zu kontrollieren und sowohl den Feten als auch die Schwangere vor verschleppten embryonalen wie insbesondere fetalen Zellen mit hoher Sicherheit zu schützen, da sonst fetale Zellen aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit

Welche Funktion haben Isoflavone in der Welt der Pflanzen?

Die Isoflavone gelten – wie auch manche anderen pflanzlichen Substanzen – als Alternative zu den Estrogenen in der Therapie bei peri- und postmenopausalen Beschwerden und werden dementsprechend auch als Phytoestrogene bezeichnet. Verkannt wird allerdings von Apothekern wie Ärzten nicht selten, dass die Isoflavone weit überwiegend ausschließlich über die Aktivierung der Estrogen- β -Rezeptoren wirken und daher im Hinblick auf Hitzewallungen lediglich eingeschränkt, d.h. lediglich Stress-mindernd wirksam sind.

Gesichert sind hingegen die anti-resorptive, stabilisierende Wirkung der Isoflavone am Knochen und deren regenerativen Anti-Aging-Wirkungen (T. Schilling et al. 2013).

Weniger bekannt ist, dass die Isoflavone in manchen Pflanzen, zumal in den Pflanzen, aus denen sie gewonnen werden (Soja, Rotklee etc.), als Modulatoren der Stammzellen fungieren, eine Wirkung die sie offensichtlich auch im menschlichen Organismus entfalten können (T. Schilling et al., 2013). Mit dieser Wirkung ist wahrscheinlich auch zu erklären, warum Menschen, die lebenslang – wie im fernen Osten – reichlich Sojaprodukte verzehren, deutlich seltener Mamma- bzw. Prostatakarzinome entwickeln.



Was unterscheidet „Destroy and Kill“ von „Modify and Repair“?

Das seit Jahrzehnten mit begrenzten Erfolgen umgesetzte Paradigma „Destroy and Kill“ steht im Wesentlichen für Chemo- und Strahlentherapien, deren Nachteil darin besteht, dass die absterbenden Krebszellen Interleukin 8 abgeben (B. Liang-Kuan et al., 2014), d.h. einen Faktor, der im betroffenen Gewebe ankommende gesunde Stammzellen daran hindert, sich in gesunde funktionale Zellen zu wandeln und Membranen undurchlässig zu machen. Zudem wird die Einkapselung des Tumors durch gesundes Gewebe verhindert, so dass die Ausbreitung von Krebszellen und die Ausbildung von Metastasen begünstigt wird (U.D. Rohr et al., 2010). Diese Nachteile sind bei „Modify and Repair“ nicht in Kauf zu nehmen.

Das Paradigma „Destroy and Kill“ umfasst auch die (irrtümliche) Vorstellung, dass eine angeblich priorisierte Reduktion des Wachstums von Blutkapillaren im Bereich des Tumors für die betroffene Krebspatientin bzw. den betroffenen Krebspatienten von Vorteil sei. Wie sich erwiesen hat, ist eher das Gegenteil der Fall: Die Blockade des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) führt zu zellulärem Stress infolge Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks mit der Folge, dass die Aggressivität des Tumors und die Angiogenese im Tumor verstärkt sowie auch die Endothelial-Mesenchymale Transition (EMT) mit Bildung von Tumor-Stammzellen begünstigt wird, d.h. die Absterberate von Tumorzellen sowie die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten gemindert wird. Ganz abgesehen davon ist aufgrund neuerer Untersuchungen davon auszugehen, dass die Zahl an Blutkapillaren in Tumoren à priori ohnehin reduziert ist.

Sinnvoller als eine Anti-VEGF-Therapie wäre somit eine Stabilisierung der Kapillaren, um die Abgabe von inflammatorischen Th1-Zytokinen aus dem Tumor in die Zirkulation zu unterbinden und dadurch u.a. auch die charakteristischen Nebenwirkungen einer jeden Anti-Krebs-Therapie (Appetitlosigkeit, Depression, Stress, Entzündun-

gen) zu vermeiden (R.K. Jain, 2008; U.D. Rohr et al., 2010).

Wie „Modify and Repair“ funktioniert, ist an den Vorgängen sehr raschen kontrollierten Wachstums in der Schwangerschaft zu beobachten. Denn in der Schwangerschaft bewirken dieselben Androgen- bzw. Estrogen-Metaboliten (Adiol und 2-Methoxy-Estradiol), die die Stabilität von Membranen bewirken, die Umwandlung von Stammzellen in differenzierte funktionale Zellen (N. Tagawa et al., 2004; U.D. Rohr et al., 2010; S. Kobayachi et al., 2012).

Die Plazenta dient als massive „Membran“ auch der Verhinderung von Krebs im Organismus der Mutter, da sie embryonale bzw. fetale Zellen (= Stammzellen) davon abhält, in den Kreislauf der Mutter überzutreten (S.O. Jobe et al., 2013). Angenommen wird daher, dass Frauen, die bereits in jungen Jahren eine Schwangerschaft voll ausgetragen haben, späterhin aus diesem Grund seltener Brust- und Eierstock-Krebserkrankungen entwickeln als Spätgebärende bzw. Nulliparae, da ihre Hormonkompetenz und damit ihre Kompetenz, potentielle Krebszellen zu eliminieren, noch nicht gemindert ist (S. Kobayachi et al., 2012).

Inwieweit ist die Biologie der Schwangerschaft mit der Tumorbiologie vergleichbar?

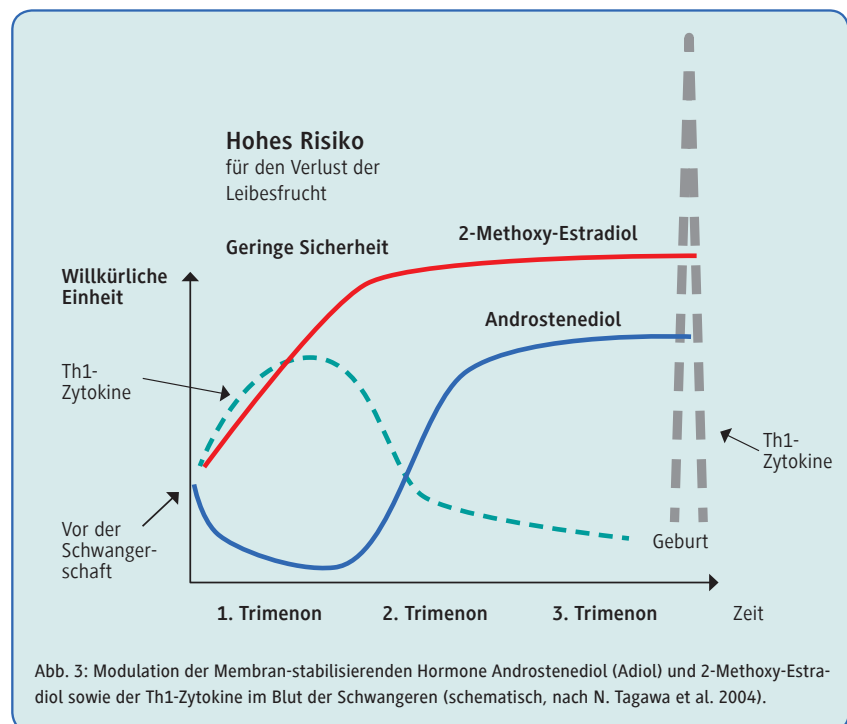
Die zunächst rasch wachsende, mechanisch relativ feste und gut durchblutete Plazenta (bzw. deren Vorläufer: der Trophoblast) stellt u.a. eine außerordentlich wichtige „Membran“ dar, weil sie einerseits – hinsichtlich einer Reihe von Funktionen – Mutter und Kind miteinander verbindet, andererseits aber auch – hinsichtlich anderer Funk-

tionen – zwei differente Menschen voneinander trennt. Als wesentliche Funktionen der Plazenta sind dementsprechend zu nennen:

- Aufrechterhaltung der differenzierten Mutter-Kind-Schranke;
- Unterdrückung spezifischer immunologischer Reaktionen;
- Austausch von Gasen und Stoffen, d.h. Versorgung des Kindes mit Nährstoffen und Entsorgung der Abfallprodukte des Kindes;
- Synthese von Steuerungsfaktoren, d.h. u.a. von Wachstumsfaktoren und Hormonen;
- Stabilisierung von Gefäßen, um die Perfusion großer Blutmengen zu gewährleisten;
- Prävention des Übertritts von fetalen Zellen in den Organismus der Mutter.

Im Einzelnen ist von besonderer Bedeutung:

- Nach Befruchtung der in der Tube transportierten, sich bereits teilenden Eizelle und nach Einnistung der Blastozyste in das Endometrium des Uterus bildet sich die Vorstufe des Organs zur Versorgung des Embryos bzw. in der Folge des Feten, d.h. der Trophoblast. Dieser zeigt ein enorm rasches, tumorähnliches Wachstum, was ein ungewöhnliches, wenn auch nicht unkontrolliertes Wachstum von Gefäßen voraussetzt (M. Cervar und G. Desoye, 2013).
- Gegen Ende des 1. Trimenoms der Schwangerschaft müssen dann jedoch sowohl die mütterlichen als auch die fetalen Gefäße stabilisiert werden, um die Entwicklung des Feten und die Gesundheit der Mutter nicht zu gefährden (Abb. 3).
- Um die Permeabilität des Trophoblasten in ausreichendem Umfang zu gewährleisten, schüt-



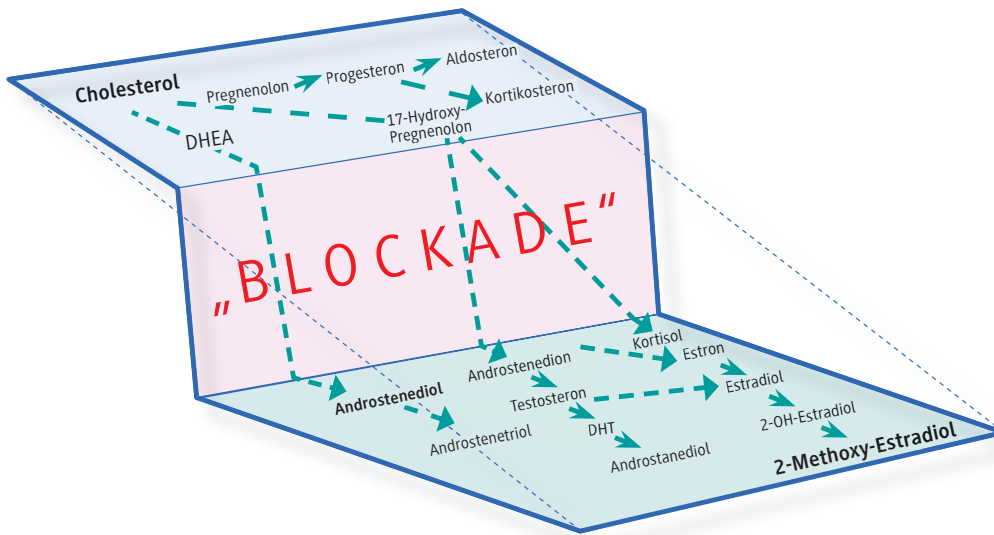


Abb. 4: Kaskade der Steroidhormone, die bei massiven psychischen wie körperlichen Belastungen des menschlichen Organismus infolge Stress und Störungen des kardiovaskulären sowie des Immunsystems „blockiert“ sein kann – mit der Folge, dass es zu schwerwiegenden Defiziten bei Organreparatur und Immunabwehr kommen kann.

tet die Mutter Th1-Zytokine (insbesondere Interleukin 1b, Tumor-Nekrose-Faktor α) aus, die wirksam werden können, da gleichzeitig die Konzentration des Steroidhormons Androstenediol (Adiol) abfällt. – Der Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der Th1-Zytokine und des Adiols besteht auch hinsichtlich anderer immunologischer Konstellationen, z.B. hinsichtlich der Sepsis (N. Tagawa et al., 2004; U. Brunner et al., 2011; R.M. Loria, 2002). Auch ist bekannt, dass die Konzentration von Adiol im Nabelschnurblut (d.h. am Ende der Schwangerschaft) im Vergleich zur Konzentration im venösen Blut der Schwangeren enorm erhöht ist (A.E. Schindler und H. Sparke, 1975).

Welche klinische Bedeutung kommt den Th1-Zytokinen, dem Adiol und dem ZME zu?

Die Erhöhung der inflammatorisch wirkenden Th1-Zytokine zu Beginn der Gravidität führt zu den charakteristischen Schwangerschaftsbeschwerden im 1. Trimenon: Neigung zu Unwohlsein und Erbrechen, Schwindel und Müdigkeit – ähnlich den Beschwerden von Krebspatientinnen/-patienten (N. Tagawa et al., 2004). Nahezu schlagartig hören diese Beschwerden hingegen auf, wenn das Hormon Adiol wieder ansteigt und die Plazenta-Gefäße stabilisiert werden.

Zu einer Gefährdung der Schwangerschaft kommt es, wenn die Th1-Zytokine im 1. Trimenon auf anormale Konzentrationen ansteigen.

Der Th1/Adiol-Zusammenhang hat sich im Übrigen auch an Mäusen bei der Heilung von größeren Wunden erwiesen: Durch die Gabe von Adiol konnte die Diffusion von pro-inflammatorischen Zytokinen in die Blutbahn sowie die betroffenen Gewebe gestoppt und eine beschleunigte Wundheilung bewirkt werden (U. Brunner et al., 2011).

Für den normalen Verlauf der Schwangerschaft ist ab dem 2. Trimenon zudem die ausreichende Bildung des Estradiol-Metaboliten 2-Methoxy-Estradiol (ZME) entscheidend. Denn wenn aus 2-Hydroxy-Estradiol – anstatt ZME – 16-Hydroxy-Estradiol entsteht (S.B. Lee et al., 2010; S.O. Jobe et al., 2013), kommt es zur Präeklampsie bzw. Eklampsie, d.h. einer funktionell pulmonal-arteriellen Hypertonie. Der Grund dafür ist, dass ZME fünfmal stärker antihypertensiv wirksam ist als Estradiol und zudem die Angiogenese anregt (S.P. Tofovic, 2010). Bemerkenswert ist ferner, dass 2-Methoxy-Estradiol zytostatische Eigenschaften hat (U.D. Rohr et al., 2010).

Was haben die ersten klinischen Studien ergeben?

Beim „Modify and Repair“ steht die Anwendung von Substanzen im Vordergrund, die anti-angio-

genetische und Membran-stabilisierende Eigenschaften haben und die Wandlung von Stammzellen in funktionale differenzierte Zellen induzieren, d.h. die Reparatur von Geweben in Gang setzen. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Isoflavone wie Daidzein, die sich – wie erste Tests ergeben haben – dadurch auszeichnen, dass sie auf vorteilhafte Weise die Bildung von Estradiol- und Androgen-Metaboliten aus deren Vorstufen erhöhen. Die Applikation dieser Metaboliten im Sinne eines klassischen „drug delivery“ ist daher nicht notwendig, da der Organismus die Synthese der im Krankheitszustand erniedrigten Hormone „in eigener Regie“ erhöht, d.h. seine Selbstheilungskräfte aktiviert.

Nach ersten Einzelfall-Untersuchungen an der Harvard Medical School in Boston (A. Klein et al., 2006) konnten in Deutschland zwei Pilotstudien (U. Jacob et al., 2009; A.G. Gocan et al., 2011) und in der Folge eine multizentrische Langzeitstudie mit Krebs-Patientinnen/Patienten durchgeführt werden, in denen das neue Konzept umgesetzt wurde (U.D. Rohr et al., 2012): Bei den Kranken handelte es sich um Brust- und Ovarialkrebs-Patientinnen sowie um Prostatakrebs-Patienten, die als „austherapiert“ eingestuft worden waren. Wie sich zeigte, konnte unter der Anwendung von Daidzein die Überlebensrate der Kranken signifikant erhöht werden. Als Bestätigung des Wirkprinzips wurde gewertet, dass bei den meisten Patientinnen/Patienten die Konzentration von VEGF im Blut erhöht war – und im Harn die Konzentration von 2-Methoxy- und 2-Hydroxy-Estradiol.

In der Langzeitstudie konnte nicht nur die Cachexie der Krebskranken weitgehend behoben werden, sondern auch die bei chemotherapierten bzw. bestrahlten Patientinnen/Patienten charakteristische Leukopenie. Dieser Effekt der Anwendung von Daidzein ist dahingehend zu interpretieren, dass inflammatorische Prozesse gestoppt werden und die Zelldifferenzierung normalisiert wird.

Die Verhinderung von inflammatorischen Prozessen bzw. die weitgehende Gewährleistung einer normalen Zelldifferenzierung im Knochenmark unter Anwendung einer ähnlichen Formulierung pflanzlicher Substanzen (Genistein und Captopril) wurde auch im Auftrag der US-Regierung getestet, und zwar zur Beantwortung der Frage, inwieweit

AUTOREN:



Dr. med. univ. Dipl.-Ing., Claus D. Volko, BSc, Wien, E-Mail: cdvolko@gmail.com



PD Dr. rer. nat. Dr. rer. med. Uwe D. Rohr, Wien, E-Mail: uwerohr@gmail.com



PD Dr. med. Pedro-Antonio Regidor, München, E-Mail: regidor@t-online.de



Dr. med. H.U. Feldmann, Essen, E-Mail: hansuwe.feldmann@t-online.de



Prof. em. Dr. med. Adolf E. Schindler, Essen, E-Mail: adolf.schindler@uni-due.de

Schädigungen des menschlichen Organismus durch eine atomare Strahlung gemindert werden können (R.M. Day et al., 2013).

Literatur:

1. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357(9255): 539-545;
2. Blech J. Magazin „Der Spiegel“, 15.6.2007;
3. Brunnemer U, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Mommsen P, van Griensven M, Andruszkow H, Krettek C, Barkhausen T. Androstenediol exerts salutary effects on chemokine response after trauma-hemorrhage and sepsis in mice. *J Orthop Trauma* 2011; 25(8): 511-515;
4. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Human Reproduction* 2011; 27: 1-9;
5. Cervar M, Desoye G. Physiologie der Plazenta. *Gynäkologie* 2013; 46: 760-768;
6. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF III, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 2: 206-215;
7. Day RM, Davis TA, Barshishat-Kupper M, McCart EA, Tipton AJ, Landauer MR. Enhanced hematopoietic protection from radiation by the combination of genistein and captopril. *Int Immunopharmacol* 2013; 15(2): 348-356;
8. Gocan AG, Bachg D, Schindler AE, Rohr UD. Managing immunity in resistant cancer patients correlates to survival: results and discussion of a pilot study. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2011; 8(2): 455-469;
9. Goel S, Wong AH, Jain RK. Vascular normalization as a therapeutic strategy for malignant and nonmalignant disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(3): 6486;
10. Goslin K, Schindler AE, Rohr UD. Prolonged Stabilization of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) with a specially fermented Soy Product (FSWW08): Case Report and Discussion. *J Nutritional Therapeutics* 2013; 2: 1-8;
11. Jacob U, Gocan AG, Rohr UD. Applikation von fermentierter Soja bei Krebspatienten zur Verminderung von Kachexie und Erhöhung der Apoptose – eine prospektive Pilotstudie. *J Gynäkol Endokrinol* 2009; 16(3): 18-28;
12. Jain RK. Taming vessels to treat cancer. *Sci Am* 2008; 298(1): 56-63;
13. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension* 2013; 61(2): 480-487;
14. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, Toyama T. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer* 2012; 19(4): 302-308;
15. Klein A, He X, Roche M, Mallett A, Duska L, Supko JG, Seiden MV. Prolonged stabilization of platinum-resistant ovarian cancer in a single patient consuming a fermented soy therapy. *Gynecol Oncol* 2006; 100(1): 205-209;
16. Lee SB, Wong AP, Kanasaki K, Xu Y, Shenoy VK, McElrath TF, Whitesides GM, Kalluri R. Preeclampsia: 2-methoxyestradiol induces cytotrophoblast invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions. *Am J Pathol* 2010; 176(2): 710-720;
17. Liang-Kuan B, Nan Z, Cheng L, Fu-Ding L, Tian-Xin L, Xu-Jun X, Chun J, Jin-Li H, Hai H, Cai-Xia Z, Wen D, Hao L, Jian H, Ke-Wei X. Kidney cancer cells secrete IL-8 to activate Akt and promote migration of mesenchymal stem cells. *Urol Oncol* 2014; 32(5): 607-612;
18. Loria RM. Immune up-regulation and tumor apoptosis by androstene steroids. *Steroids* 2002; 67(12): 953-966;
19. Rohr UD, Gocan AG, Bachg D, Schindler AE. Cancer protection of soy resembles cancer protection during pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010; 3(2): 391-409;
20. Rohr UD, Li WW, Ziqiang H, Wainright W, Schindler AE. The effect of fermented soy on blood hematology and cachexia in cancer patients. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2012; 12: 407-418;
21. Schilling T, Ebert R, Raaijmakers N, Schütze N, Jakob F. Effects of phytoestrogens and other plant-derived compounds on mesenchymal stem cells, bone maintenance and regeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 252-261;
22. Schindler AE, Aymar M. Metabolism of ¹⁴C-dehydroepiandrosterone in female adipose tissue and venous blood. *Endocrinol Exp* 1975; 9: 215-222;
23. Schindler AE, Sparke H. Steroids in umbilical cord plasma from normal term deliveries. *Endokrinologie* 1975; 65: 80-90;
24. Tagawa N, Hidaka Y, Takano T, Shimaoka Y, Kobayashi Y, Amino N. Serum concentrations of androstenediol and androstenediol sulfate, and their relation to cytokine production during and after normal pregnancy. *Steroids* 2004; 69(10): 675-680;
25. Thomasova D, Mulay SR, Bruns H, Anders HJ. p53-independent roles of MDM2 in NFκB signaling: implications for cancer therapy, wound healing, and autoimmune diseases. *Neoplasia* 2012; 14(12): 1097-1101;
26. Tofovic SP. Estrogens and development of pulmonary hypertension: interaction of estradiol metabolism and pulmonary vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(6): 696-708. ■