

Erkan Aktas
Dr.med.

Interaktion von Flavonoiden mit Gefäßendothelzellen: Effekte *in vitro* und *in vivo*

Geboren am 30.08.1968 in Istanbul
Reifeprüfung am 25.04.1989 in Bretten
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1997/98
Physikum am 27.03.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg)
Staatsexamen am 13.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. K.-M. Debatin

Zahlreiche Erkrankungen des Kindes- und Erwachsenenalters gehen mit pathologischer Angiogenese einher. Offensichtlich ist dabei das physiologische Gleichgewicht aus Stimulatoren und Inhibitoren der Angiogenese zugunsten ihrer Stimulatoren verschoben. Daraus resultiert eine überschießende und ungebremste Neubildung von Blutgefäßen. Insbesondere im Falle solider, maligner Tumoren ist Tumorwachstum, -progression, und -metastasierung auf das Engste mit der Neubildung von Blutgefäßen verknüpft. Sie wird dann als *Tumorangiogenese* bezeichnet. Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen gewinnt die Suche nach neuen *Inhibitoren pathologischer Angiogenese* in beinahe allen medizinischen Fachrichtungen immer mehr klinisches Interesse. Eine Vielzahl epidemiologischer Studien weist darauf hin, daß pflanzenreiche Ernährung präventiv auf die Entstehung bestimmter Tumorarten wirkt. Um diese Hypothese zu untersuchen, hat unsere Arbeitsgruppe in der Vergangenheit eine Methode zur Reinigung von humanem Urin entwickelt, mit deren Hilfe sich aus der Nahrung aufgenommene Substanzen in humanem Urin nachweisen lassen. Wir fragten uns, ob denn solche mit der Nahrung assoziierten Substanzen die für das Tumorwachstum notwendige Angiogenese hemmen und dadurch vielleicht tumorprotektiv wirken könnten.

Dazu untersuchten wir zunächst den Effekt von fraktioniertem Urin auf Teilprozesse der Angiogenese, d.h. auf die Migration und Proliferation von Gefäßendothelzellen. Dabei fanden wir in einer Fraktion potente inhibitorische Aktivität. Diese Fraktion enthielt vornehmlich *Flavonoide*, sekundäre Pflanzenmetaboliten, welche ubiquitär im Pflanzenreich vorkommen und über ein vielseitiges pharmakologisches Potential verfügen. Wir konnten zeigen, daß eine Reihe von Flavonoiden die Proliferation verschiedener Zellspezies endothelialer und nicht-endothelialer Herkunft *in vitro* zu hemmen vermochte. Strukturelle Unterschiede der verschiedenen Flavonoide scheinen für selektive antiproliferative Effekte an Endothelzellen verantwortlich zu sein.

Sehr potente antiproliferative Effekte konnten bei den *Flavonen* beobachtet werden. Sie besitzen jedoch keine Selektivität für Endothelzellen. *Flavonole* und *Flavanone* zeigten dagegen ein gewisses Maß an Selektivität. Das zur Gruppe der *Flavanole* gehörende Catechin war praktisch unwirksam. Strukturelle Eigenschaften, die im Zusammenhang mit

antiproliferativen Effekten eine Rolle spielen, lassen sich demnach folgendermaßen zusammenfassen: Ein intakter *heterozyklischer Aufbau in Ring C* mit einer *Ketogruppe in Position 4* (g-Pyronring), wie es bei den Flavonen der Fall ist, geht mit guten antiproliferativen Eigenschaften einher. Ebenso korreliert das Vorhandensein *freier Hydroxylgruppen in den Positionen 5,7, 3' und 4'* mit guten antiproliferativen Aktivitäten. Der Verlust der *C2-C3 Doppelbindung* und die Substitution der freien Hydroxylgruppen an oben genannten Positionen haben dagegen eine drastische Abnahme antiproliferativer Effekte zur Folge.

Ein Vergleich zwischen unseren Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und jenen, die von anderen Arbeitsgruppen in Zusammenhang mit antiproliferativen Effekten beschrieben wurden, zeigt (neben einigen Gemeinsamkeiten) deutliche Unterschiede. Daraus wird ersichtlich, daß der Wirkungs-mechanismus der Flavonoide weiterhin einer genaueren Untersuchung bedarf.

Anhand von Untersuchungen Am Modell der *in vitro* Angiogenese konnte demonstriert werden, daß Flavonoide neben der *Proliferation* auch weitere Teilfunktionen von Endothelzellen inhibieren können, die im Rahmen angiogener Prozesse von Bedeutung sind: namentlich die *Invasion* und die *Migration*. Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß Flavonoide in der Lage sind, die Angiogenese *in vitro* strukturspezifisch und z.T. selektiv zu hemmen. *In vivo* Experimente mit Luteolin und 3-Hydroxyflavon am Modell der Tumorangiogenese führten jedoch zu keiner statistisch signifikanten Abnahme der Tumervaskularisation und des Tumorwachstums. Es ist anzunehmen, daß die Substanzen nach ihrer oralen Applikation metabolisiert und inaktiviert werden, obwohl in anderen Studien *in vivo* Effekte nach oraler Applikation gezeigt werden konnten.

Zukünftige Untersuchungen zur Metabolisierung und Experimente mit neuen Flavonoiden könnten eine Grundlage für die *Synthese stabiler Analoga* liefern, die auch *in vivo* wirksam sind. Flavonoide könnten dann in pharmakologisch wirksamen Konzentrationen ihre zellulären bzw. biochemischen Ziele erreichen und *in vivo* antiproliferative bzw. antiangiogene Effekte ausüben.