

Chemoprävention von Krebs

Einleitung

Die Krebsentstehung ist ein langjähriger Prozess, der nach der Initiationsphase häufig über verschiedene Krebsvorstufen (intraepitheliale Neoplasien) bis zum Malignom verläuft. Chronische Entzündungen, Infektionen mit Bakterien und Viren, falsche Ernährung, Alkohol- und Nikotinabusus werden neben anderen Ursachen als Auslöser für die Karzinogenese angesehen (Abb. 1, modifiziert nach Kelloff, 2000; Meining et al., 2003; Michaud, 2004).

(Pharmaka), Naturstoffen und Nahrungsbestandteilen die Krebsentstehung in normalem Gewebe oder in gutartigen Krebsvorstufen zu verlangsamen, zu hemmen oder rückgängig zu machen.

In der Arbeitsgruppe Chemoprävention am Deutschen Krebsforschungszentrum verfolgen wir verschiedene Ziele zur Prävention von Brust-, Prostata-, und Darmkrebs:

- Identifizierung neuer effektiver Krebschemopräventiver Verbindungen, vorwiegend aus Nahrungsbestandteilen



► Dr. Clarissa Gerhäuser

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren

von Darmerkrankungen und Möglichkeiten von deren Prävention durch die Ernährung. Dieses Kapitel soll aktuelle Ergebnisse zur darmkrebspräventiven Wirkung von Apfelsaft zusammenfassen.

An apple a day ...

Mit einem durchschnittlichen Verbrauch von 21,5 kg pro Haushalt im Jahr 2006 sind Äpfel in Deutschland die beliebteste Fruchtart (Zentrale Markt und Preisberichtsstelle ZMP, 2007). Es gibt verschiedene Hinweise, dass Äpfel und Apfelsaft eine wichtige Quelle für potenzielle chemopräventive Verbindungen darstellen könnten (Boyer and Liu, 2004). Epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre deuten ein krebspräventives Potenzial von Äpfeln an, besonders in Bezug auf Lungen- und Darmkrebs. In der US-amerikanischen „Nurses' Health Study“ mit 77 000 Frauen wurde bei Erhöhung des Apfel- und Birnenkonsums ein signifikant um 37 Prozent reduziertes Risiko beobachtet, an Lungenkrebs zu erkranken, während bei Männern in der „Health Professionals Study“ kein Einfluss gezeigt werden konnte (Feskanich et al., 2000). In der holländischen „Zutphen Elderly Study“ mit 728 Männern führte die Aufnahme von Äpfeln als Quelle von Catechin nicht-signifikant zu einem reduzierten Lungenkrebsrisiko (Relatives Risiko (RR) für eine Erhöhung der Catechinaufnahme um 7,5 mg=0,67; 95 % Konfidenzintervall (CI)=0,38–1,17) (Arts et al., 2001). Auch in einer großen finnischen Kohorten-Studie mit 10 000 Männern und Frauen ließ sich das Lungenkrebsrisiko durch Äpfel senken (RR 0,4; 95 % CI=0,22–0,74) (Knekt et al., 2002). In einer Fall-Kontrollstudie, die in Hawaii durchgeführt wurde, wurde eine statistisch signifikante inverse Assoziation zwischen dem Lungenkrebsrisiko und dem Konsum von Äpfeln und Zwiebeln als Hauptquelle für das Flavonoid Quercetin nachgewiesen

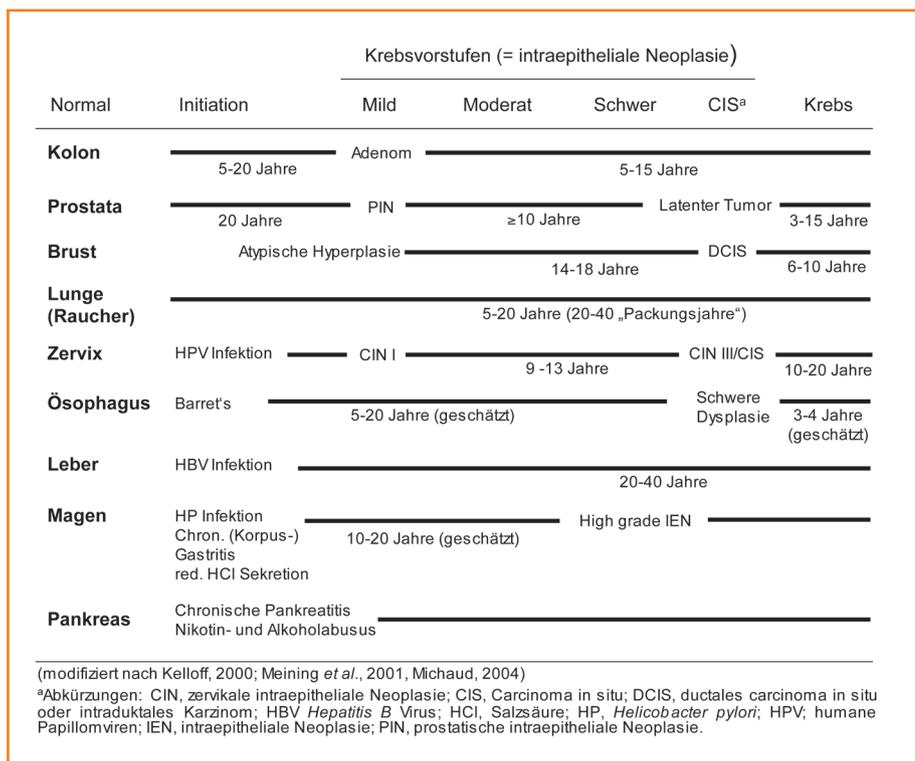


Abb. 1: Übersicht über bekannte Krebs-Vorstufen und der zeitliche Verlauf der Krebsentwicklung

Die schrittweise Entwicklung von einer normalen Zelle über Krebsvorstufen (Prä-Neoplasien) bis zum Tumor geht mit einer Akkumulation genetischer Veränderungen einher (Verlust von Tumorsuppressorgenen, Inaktivierung von Reperaturprozessen, Aktivierung von Oncogenen) (Kelloff et al., 2006). Als Beispiel ist die Mutation des Tumorsuppressorgens APC eine frühe genetische Veränderung bei der Darmkrebsentstehung. Ziel der Chemoprävention ist es, diesen Veränderungen entgegenzuwirken und durch den Einsatz von synthetischen Verbindungen

oder (Heil-) Pflanzen

- Aufklärung ihrer molekularer Wirkmechanismen
- Nachweis präventiver Wirksamkeit im Tiermodell
- Modulation von Biomarkern in humanen Interventionsstudien

Im Rahmen des BMBF-geförderten interdisziplinären Netzwerkprojekts „Nutrition Net“ untersuchen wir in enger Zusammenarbeit mit Partnern aus verschiedenen Universitäten und Forschungseinrichtungen die Rolle von Nahrungsbestandteilen in der Genese

(Le Marchand et al., 2000). Die Wahrscheinlichkeit, an Lungenkrebs zu erkranken, war zwischen der höchsten und der niedrigsten Aufnahme von Äpfeln um 40 Prozent (95 % CI=0,4–1,0; P für den Trend=0,03) und von Zwiebeln um 50 Prozent (95 % CI=0,3–0,9; P für den Trend=0,001) reduziert.

Aktuelle Literaturhinweise zeigen auch einen präventiven Einfluss von Äpfeln auf das Darmkrebsrisiko. Deneo-Pellegrini et al. berichten über eine Fall-Kontrollstudie mit Männern und Frauen aus Uruguay: Die Wahrscheinlichkeit, an Darmkrebs zu erkranken, war Dosis-abhängig bei einer 3-maligen oder häufigeren Aufnahme von Äpfeln pro Woche gegenüber einer Aufnahme von weniger als einem mal pro Woche signifikant um 60 Prozent verringert (95 % CI 0,25–0,66; P für den Trend <0,001) (Deneo-Pellegrini et al., 1996). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine kürzlich erschienene Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien aus Italien. Der Verzehr von mehr als einem Apfel pro Tag brachte dabei im Vergleich zu weniger als einem Apfel pro Tag ein deutlich geringeres Risiko für Mundhöhlen-, Pharynx-, Ösophagus, Kolorektal-, Larynx-, Brust-, Ovarial- und Prostatakrebs mit sich. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,8 (95 % CI 0,71–0,9) war das Darmkrebsrisiko um 20 Prozent verringert (Gallus et al., 2005). Auch in der „Nurses' Health Study“ (s. o.) mit 34 000 Frauen war bei den 20 Prozent der Frauen mit der höchsten Apfelaufnahme im Vergleich zu der Gruppe mit der geringsten Apfelaufnahme die Wahrscheinlichkeit für ein kolorektales Adenom um 13 Prozent reduziert (95 % CI=0,7–0,98; P für den Trend=0,05) (Michels et al., 2006).

Phytochemische Analyse

Äpfel sind reich an phenolischen Inhaltsstoffen. Der Gesamtphenolgehalt des Apfels macht ca. 0,01 bis 1 % seines Frischgewichtes aus. In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Sorte, Anbaugesbiet oder Erntejahr können die polyphenolischen Inhaltsstoffe in Qualität und Quantität stark variieren (Van Buren, 1970). Die im Apfel enthaltenen Verbindungen können im Wesentlichen in vier Substanzklassen eingeteilt werden. Neben den Phenolcarbonsäuren, wie z. B. Chlorogensäure, die auch in Kaffee vorkommt, sind die zur Gruppe der Flavonoide gehörenden Dihydrochalkone, Flavan-3-ole und Flavonole für den Apfel besonders charakteristisch. Zu

den Flavan-3-olen zählen neben den monomeren Catechinen auch die polymeren Proanthocyanidine, die einen Anteil von 40 bis 60 Prozent am Gesamtphenolgehalt von Äpfeln haben (Guyot et al., 1998; Alonso-Salces et al., 2004). Proanthocyanidine sind auch in dunkler Schokolade, Rotwein, verschiedenen Beeren und Nüssen in höheren Konzentrationen enthalten (Gu et al., 2004). Bei den Flavonolen sind besonders die Glykoside des Quercetins von Bedeutung. Quercetin kommt ubiquitär im Pflanzenreich vor und ist besonders reich in Zwiebeln enthalten. Bei der Apfelsaftherstellung gehen v. a. Stoffe aus dem Fruchtfleisch in den Saft über (Phenolcarbonsäuren, Dihydrochalconglykoside, Proanthocyanidine), während die Quercetin-Glykoside an die Zellwände gebunden sind und damit im Pressrückstand verbleiben. Durch enzymatische Behandlung des Tresters mit Cellulasen und Pektinasen kann der Anteil an Flavonolen im Tresterextraktionsaft und in daraus gewonnenen Extrakten erheblich gesteigert werden (Will et al., 2003). HPLC-Chromatogramme eines herkömmlichen Apfelsaft-Extrakts (Extrakt A) im Vergleich zu einem Tresterextraktionsaft-Extrakt (Extrakt B) sind in Abb. 2 gezeigt. Charakteristisch in Extrakt A ist die dominierend enthaltene Chlorogensäure (Peak 1).

Zu den weiteren Hauptkomponenten zählen die 4-Cumaroylchinasäure (Peak 5) sowie die Dihydrochalkonderivate Phloretin-2'-Xyloglukosid (Peak 10) und Phloridzin (Peak 12). Im Extrakt B überwiegen Phloridzin (Peak 10) und Quercetinderivate (Peaks 7–9 und 11), außerdem sind die freien Aglyka Quercetin und Phloretin in geringen Mengen detektierbar. Beide Extrakte enthalten ca. 40-prozentige oligo- und polymere Procyanidine, die mit dem dargestellten Trennsystem allerdings nicht nachweisbar sind.

Chemopräventives Potenzial in vitro

Zur Identifizierung aktiver Wirkkomponenten wurden verschiedene Apfelsaftextrakte in Zusammenarbeit mit der Forschungsanstalt in Geisenheim, der Universität des Saarlandes und der Universität Würzburg fraktioniert und in einer Reihe von *in-vitro*-Testsystemen auf potenzielle chemopräventive Aktivitäten getestet (Testsysteme in Gerhäuser et al., 2003). Die Ergebnisse der Extrakte A und B sind exemplarisch in Tabelle 1 gezeigt. Beide Extrakte zeigten in allen Testsystemen gute Wirkung.

In Bezug auf anti-oxidative Wirkungen war Extrakt A geringfügig aktiver als Extrakt B. Anti-radikalische Aktivität wurde der mengenmäßig überwiegenden Chlorogensäure,

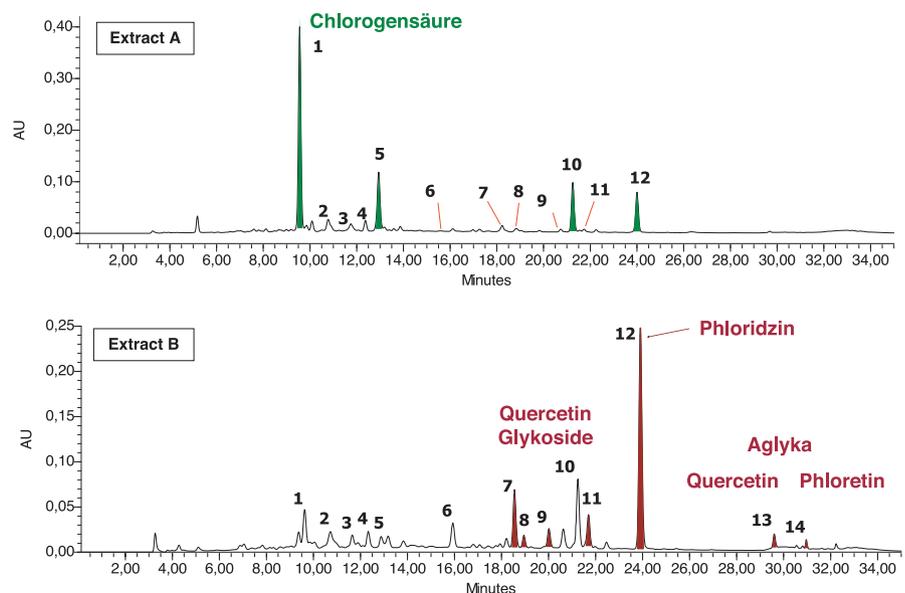


Abb. 2: RP-HPCL-Chromatogramme der Apfelsaftextrakte A (aus herkömmlichem Apfelsaft) und B (aus Tresterextraktionsaft). Folgende phenolische Inhaltsstoffe wurden spektroskopisch und durch Vergleich mit authentischen Referenzsubstanzen identifiziert (vgl. Barth et al., 2005): Peak 1, Chlorogensäure; 2, Procyanidin B2; 3, Kaffeesäure; 4, (-)-Epicatechin; 5, p-Cumarylchinasäure; 6, p-Cumarsäure; 7, Quercetin-3-Galaktosid; 8, Quercetin-3-Glucosid; 9, Quercetin-3-Xylosid; 10, Phloretin-2'-Xyloglukosid; 11, Quercetin-3-Rhamnosid; 12, Phloridzin (Detektion bei 280 nm). Die zu einem Anteil von ca. 40 % enthaltenen Procyanidine lassen sich mit dem gewählten Trennsystem nicht als Peaks darstellen.

Tabelle 1. Potenzielle chemopräventive Aktivitäten der Apfelsaftextrakte A und B^a

	Extrakt A	Extrakt B
<i>Mechanismen in der Initiationsphase</i>		
DPPH-Radikalfängereigenschaften (IC ₅₀) ^b	8.7 µg/ml	10.5 µg/ml
Peroxy-Radikalfängereigenschaften (ORACROO)(Einheiten) ^d	2.4	1.9
Superoxid Anion Radikalfängereigenschaften (IC ₅₀)	17.1 µg/ml	25.8 µg/ml
Hemmung der Cyp1A Aktivität (IC ₅₀) ^b	11.5 µg/ml	4.3 µg/ml
Induktion der NAD(P)H:Chinon-Reduktase-Aktivität in Hepa1c1c7-Maus-Hepatoma-Zellen (CD) ^c	200 µg/ml	39.2 µg/ml
Hemmung der Hepa1c1c7-Zellproliferation (IC ₅₀)	>200 µg/ml	>200 µg/ml
<i>Anti-Tumorpromovierende Mechanismen</i>		
Hemmung der Aromatase Aktivität (IC ₅₀)	5.9 µg/ml	5.0 µg/ml
Hemmung der Cox-1-Aktivität (% Hemmung bei 400 µg/ml)	62	74
<i>Anti-proliferative Mechanismen</i>		
Hemmung der Proliferation von humanen HCT116-Darmkrebszellen (IC ₅₀)	44.3 µg/ml	35.3 µg/ml

^a Beschreibung der Testsysteme in Gerhauser et al., 2003

^b IC₅₀: halbmaximale Hemmkonzentration

^c CD: Konzentration, die benötigt wird, um die spezifische Aktivität der NAD(P)H:Chinon-Reduktase zu induzieren

^d Eine ORAC-Einheit ist äquivalent zur Wirkung von 1 µM Trolox (wasserlösliches Vitamin-E-Derivat). Die Extrakte wurden bei einer Endkonzentration von 0.4 µg/ml getestet.

aber auch den Flavan-3-olen und Procyanidinen zugeschrieben. Auch die nur in geringen Mengen nachweisbaren Quercetinderivate zeigten gute anti-oxidative Wirkung, während das für Apfelsaft typische Dihydrochalcon Phloretin-2'-Xyloglukosid keine ausgeprägten Radikalfänger-Eigenschaften besitzt. Hemmung der metabolischen Aktivierung von Karzinogenen in der Phase 1 des Fremdstoffmetabolismus durch das Enzym Cytochrom P450 1A (Cyp1A) sowie vor allem die Induktion von Entgiftungsprozessen in der Phase 2 kann hauptsächlich den Aglyka Phloretin und Quercetin zugeschrieben werden, die allerdings nicht genuin im Apfel vorliegen. Auch einige Quercetin-Glykoside hemmen die Cyp1A-Aktivität, allerdings zu einem wesentlich geringeren Ausmaß als das Aglykon. Deshalb war Extrakt B ca. 3-fach aktiver als Extrakt A. Bei den Procyanidinen steigt die Cyp1A-hemmende Aktivität mit steigendem Polymerisationsgrad (5>4>3>2). Oligomere Procyanidine waren auch für anti-hormonelle Effekte durch die Hemmung des Enzyms Aromatase verantwortlich, das die Umwandlung von Testosteron zu Östrogen katalysiert. Da beide Extrakte einen gleichen Anteil an Procyanidinen enthalten, war die halbmaximale Hemmkonzentration bei beiden Proben ungefähr gleich. Entzündungshemmende Aktivität durch Hemmung der

Cyclooxygenase 1 (Cox-1) wird hauptsächlich den Flavan-3-ole (+)-Catechin und (-)-Epicatechin sowie in geringerem Ausmaß Phloretin, Quercetin und oligomeren Procyanidinen zugeschrieben. Diese Inhaltsstoffe liegen im Extrakt B in größeren Mengen vor als in Extrakt A. Flavonole und Procyanidine wiesen das höchste Potenzial auf, das Wachstum von Darmkrebszellen zu bremsen.

Zusammenfassend zeigte sich bei der Fraktionierung, dass fast alle phenolischen Apfelinhaltsstoffe sehr gute anti-oxidative Wirkungen zeigen, andere Wirkungen aber z. T. gezielt einzelnen Verbindungen zugeordnet werden können (Zessner et al., eingereicht). In Bezug auf die Wirkung der Gesamtextrakte können sich die verschiedenen Inhaltsstoffe ergänzen bzw. eventuell sogar verstärken.

Darmkrebs-Prävention durch Apfelsaft und -Extrakt im ApcMin/+ Maus Modell

Basierend auf den *in-vitro*-Ergebnissen sollte der Einfluss polyphenolischer Apfelinhaltsstoffe auf die Entstehung intestinaler Tumoren im Tirmmodell untersucht werden, um die Relevanz des chemopräventiven Potenzials dieser Verbindungen *in vivo* zu verifizieren. Im Rahmen einer Interventionsstudie wurde als natürliches Stoffgemisch trüber Apfelsaft (TAS) und zum Vergleich konzentrierte Polyphenole in Form eines polyphenolreichen

Apfelextraktes (PAE) eingesetzt. Bei dem Extrakt handelt es sich um eine Mischung der Extrakte A und B. Entsprechend den unterschiedlichen Ausgangsmaterialien (siehe oben) resultiert die 1:1-Mischung der beiden Extrakte in einer Ergänzung des Polyphenolspektrums, das im Endeffekt dem des kompletten Apfels entspricht, da die Mischung sowohl phenolische Verbindungen aus dem Fruchtfleisch als auch aus der Schale enthält. Das 1:1-Gemisch wurde in einer Konzentration von 0,2 % im Trinkwasser gelöst eingesetzt.

Das darmkrebspräventive Potenzial wurde im ApcMin/+ Maus Modell untersucht. Der Begriff ApcMin/+ beschreibt eine autosomal dominante Mutation des murinen Apc-Gens, die die Tiere für die Entwicklung multipler intestinaler Neoplasien (Min) prädisponiert. Der daraus hervorgehende Phänotyp entwickelt zahlreiche makroskopisch sichtbare Tumoren im gesamten Intestinaltrakt sowie eine mit dem Alter fortschreitende chronische Anämie, die sich in sinkenden Hämatokrit-Werten äußert und letztlich zum Tod führen kann (Moser et al., 1990). Die Tatsache, dass Mutation und Verlust des APC-Gens beim Menschen nicht nur in der erblich bedingten familiären adenomatösen Polyposis (FAP), sondern auch in 85 Prozent aller sporadischen Karzinome gefunden werden, macht das ApcMin/+ Maus Modell zu einem wichtigen Hilfsmittel in der Identifikation darmkrebspräventiver Wirkstoffe.

Männliche sieben Wochen alte ApcMin/+ Mäuse (in drei Gruppen von 12 Tieren) erhielten entweder naturtrüben Apfelsaft (TAS), polyphenolreichen Apfelextrakt (PAE, 0,2 % im Trinkwasser) oder Wasser *at libitum* über einen Zeitraum von 10 Wochen. Die tägliche Apfelsaftaufnahme war signifikant höher als der Wasser- oder Extraktkonsum, während gleichzeitig die Futteraufnahme bei beiden Interventionsgruppen leicht erniedrigt war. Die Zunahme an Körpergewicht wurde durch die Intervention nicht beeinflusst.

Innerhalb von 10 Wochen entwickelten die Kontrolltiere im Mittel 64.7 ± 7.1 Adenome im Dünndarm und 1.3 ± 0.3 Adenome im Kolon (Mittelwert ± Standardfehler des Mittels). Beide Interventionen hatten eine deutliche Reduktion der Tumorentstehung im Dünndarm der ApcMin/+ Mäuse zur Folge. Der Apfeltrübsaft führte insgesamt zu einer signifikanten Verminderung der Adenome

um 38 Prozent, wobei die Tumor-Multiplizität bei $40,3 \pm 5,0$ lag. Mit einer Tumorzahl von $39,8 \pm 2,8$ wurde durch den Extrakt eine signifikante Hemmung von 40 Prozent erzielt. Beide Interventionen hatten keinen Einfluss auf die Tumorzahl im Kolon. Unter Berücksichtigung der Größe der Adenome wurde durch beide Interventionen vor allem das Auftreten mittlerer und großer Tumoren (>3 mm) um 54 bis 61 Prozent im Vergleich zur Kontrolle reduziert (Abb. 3).

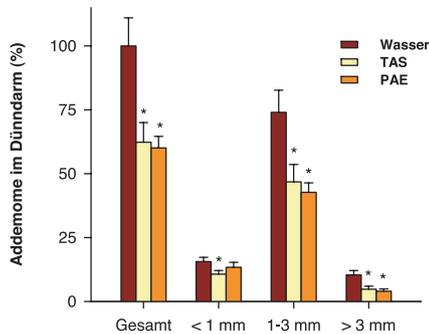


Abb. 3: Einfluss der Interventionen auf die Tumorentstehung in Dünndarm von ApcMin/+ Mäusen. In der Kontrollgruppe traten im Dünndarm insgesamt $64,7 \pm 7,1$ Adenome auf (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittels). Die Balken stellen den relativen Einfluss der Interventionen (TAS: naturtrüber Apfelsaft; PAE, Polyphenolreicher Apfelsaftextrakt) auf die Gesamtanzahl an Adenomen sowie auf die Anzahl an kleinen, mittleren und großen Adenomen dar (Durchmesser <1 mm, 1–3 mm, >3 mm). *Mittelwert \pm Standardfehler des Mittels signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich von der Kontrollgruppe ($n = 12$; One Way ANOVA oder Kruskal-Wallis One Way ANOVA für Ränge).

Einfluss der Intervention auf klinische Parameter

ApcMin/+ Mäuse entwickeln aufgrund intestinaler Blutungen zum Teil schwere Anämien, die sich in einer Verringerung des Hämatokritwertes äußern. Weiterhin kann eine Vergrößerung der Milz bei unverändertem Gewicht der übrigen Organe beobachtet werden. Beide Parameter scheinen in Abhängigkeit zur Tumorbelastung zu stehen und somit eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung zuzulassen (Orner et al., 2003).

Im vorliegenden Experiment lag der durchschnittliche Hämatokrit-Wert der Kontrollgruppe bei 21 Prozent. In der Apfelsaft-Interventionsgruppe war lediglich eine leicht steigende Tendenz der Hämatokrit-Werte auf im Mittel 23 Prozent zu beobachten. Im Gegensatz dazu führte die Extrakt-Intervention zu einer signifikanten Erhöhung des Wertes auf 29 Prozent (Abb. 4a). Zum Vergleich sind

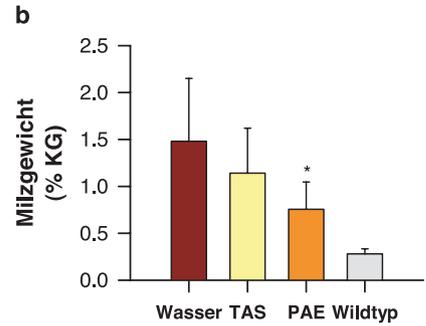
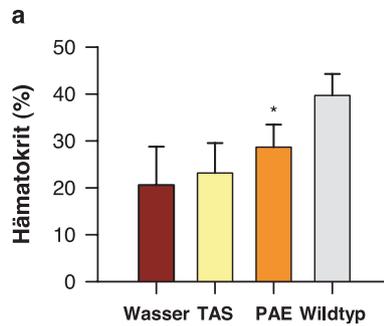


Abb. 4: Beeinflussung des Hämatokritwertes (a) und des Milzgewichts (b) durch die Interventionen. Zum Vergleich sind die Werte gesunder Wildtyp Tiere dargestellt. * Mittelwert signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich von der Wasser-Kontrollgruppe (jeweils $n = 12$; Kruskal-Wallis One Way ANOVA für Ränge).

die Werte gesunder Wildtyp-Tiere gezeigt, bei denen der Hämatokrit im Mittel bei 39 Prozent liegt.

Das durchschnittliche Milzgewicht betrug bei den gesunden Wildtypmäusen 0,3 Prozent des Körpergewichtes. Bei den unbehandelten ApcMin/+ Tieren kam es mit einem Mittelwert von 1,5 Prozent zu einer fünffachen Vergrößerung des Organs. Die Intervention mit trübem Apfelsaft ließ das Milzgewicht im Vergleich zur Kontrolle weniger stark auf einen mittleren Wert von 1,1 Prozent ansteigen. Durch Extraktbehandlung hingegen reduzierte sich das Milzgewicht auf 0,8 Prozent des Körpergewichtes. Dies stellte eine signifikante Verminderung im Vergleich zur Kontrolle dar (Abb. 4b).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl durch naturtrüben Apfelsaft als auch durch Apfelsaftextrakt im ApcMin/+ Maus Modell eine Verminderung der Anzahl an Adenomen im Dünndarm festgestellt werden konnte, die durch den Extrakt stärker ausgeprägt war als durch den Saft. Beide Interventionen verbesserten klinische Parameter, die sich in reduzierten Hämatokrit-Werten und einem vergrößerten Milzgewicht äußerten. Auch hier war der Extrakt effektiver als die Saftintervention. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass die Tiere der Extraktgruppe höhere Konzentrationen an Polyphenolen zu sich nahmen als die der Saftgruppe. Weiterführende Untersuchungen zum Mechanismus der präventiven Wirkung *in vivo* sind bisher noch nicht abgeschlossen. Unserer Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit Studien von Barth et al. (2005), die in einem Rattenmodell zur chemisch induzierten Kolon-Karzinogenese zeigten, dass naturtrüber Apfelsaft

Krebsvorstufen im Darm besser vorbeugen konnte (28 Prozent Hemmung) als klarer Saft (keine Hemmung). In einem ähnlichen Tiermodell konnte ferner gezeigt werden, dass eine Procyanidin-Fraktion (0,01% in Wasser) ebenfalls das Auftreten der Krebsvorstufen um 50 Prozent reduzieren konnte (Gosse et al., 2005).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Naturprodukten für die Prävention von Krebs. Apfelsaft ist wesentlicher Bestandteil unserer Ernährung und wird von einem Großteil der Bevölkerung einschließlich Kindern konsumiert. Basierend auf unserer und den zitierten Studien sollte naturtrüber Apfelsaft als Teil einer Präventionsstrategie von erblichem und sporadischem Darmkrebs auch in Humanstudien untersucht werden.

Danksagung

Meinen Mitarbeitern und Kollegen aus dem „Nutrition Net“, besonders Lydia Pan, Henriette Zessner, Frank Will, Helmut Dietrich, Karin Klimo, Jutta Knauff, Regina Niewöhner, Antonio Garreta-Rufas, Renate Steinle, Robert Owen, Norbert Frank, Hans Becker, Elke Richling, Wolfgang Hümmel und Peter Schreier sei herzlich für die gute Zusammenarbeit im Netzwerk gedankt. Dank gilt auch dem BMBF für die Finanzierung der Studie.

Literatur unter www.krebsgesellschaft.de/forum

Interessenkonflikt: Die Autorin versichert, dass kein Interessenkonflikt besteht, da weder finanzielle noch persönliche Beziehungen bestehen, die geeignet sind, die Inhalte des Manuskripts zu beeinflussen!

Kontakt:

Dr. Clarissa Gerhäuser
Deutsches Krebsforschungszentrum
Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren
Im Neuenheimer Feld 280 • 69120 Heidelberg
E-Mail: c.gerhauser@dkfz.de

Nur online:

Literatur

- Alonso-Salces RM, Barranco A, Abad B, Berrueta LA, Gallo B, Vicente F. Polyphenolic profiles of Basque cider apple cultivars and their technological properties. *J Agric. Food Chem.* 2004; 52: 2938-2952.
- Arts IC, Hollman PC, Bueno De Mesquita HB, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary catechins and epithelial cancer incidence: the Zutphen elderly study. *Int. J. Cancer* 2001; 92: 298-302.
- Barth SW, Fahndrich C, Bub A, Dietrich H, Watzl B, Will F, Briviba K, Rechkemmer G. Cloudy apple juice decreases DNA-damage, hyperproliferation and aberrant crypt foci development in the distal colon of DMH-initiated rats. *Carcinogenesis* 2005; 26, 1414-1421.
- Boyer J, Liu RH. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutr. J.* 2004; 3: 5 (doi: 10.1186/1475-2891-3-5).
- Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A. Vegetables, fruits, and risk of colorectal cancer: a case-control study from Uruguay. *Nutr. Cancer* 1996; 25: 297-304.
- Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, et al., Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1812-1823.
- Gallus S, Salamini R, Giocosa A, Montella M, et al., Does an apple a day keep the oncologist away? *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1841-1844.
- Gerhauser C, Klimo K, Heiss E, Neumann I, Gamal-Eldeen A, Knauff J, Liu GY, Sitthimonchai S, Frank N. Mechanism-based in vitro screening of potential cancer chemopreventive agents. *Mutat. Res.* 2003; 523-524: 163-172.
- Gosse F, Guyot S, Roussi S, Lobstein A, Fischer B, Seiler N, Raul F. Chemopreventive properties of apple proanthocyanidins on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1291-1295.
- Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G et al., Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J. Nutr.* 2004; 134: 613-617
- Guyot S, Marnet N, Sanoner P, Drilleau JF. Variability of the polyphenolic composition of cider apple (*Malus domestica*) fruits and juices. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 6240-6247.
- Kelloff GJ, Lippman SM, Dannenberg AJ, Sigman CC et al., AACR Task Force on Cancer Prevention. Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer—a plan to move forward. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3661-3697.
- Kelloff GJ. Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development. *Adv. Cancer Res.* 2000; 78: 199-334.
- Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, et al., Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 560-568.
- Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 154-160.
- Meining A, Morgner A, Miehke S, Bayerdorffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15: 983-998.
- Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* 2004; 59: 99-111.
- Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhanian R, et al., Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res.* 2006; 66: 3942-3953.
- Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990; 247: 322-324.
- Orner GA, Dashwood WM, Blum CA, Diaz GD, Li Q, Dashwood RH. Suppression of tumorigenesis in the Apc(min) mouse: down-regulation of beta-catenin signaling by a combination of tea plus sulindac. *Carcinogenesis* 2003; 24: 263-267.
- Van Buren J. Fruit phenolics. In: *The biochemistry of fruits and their products*. Vol. 1. Hulme A. C. (ed.). New York Academic Press, 1970, pp. 269-304.
- Will F, Mehrlander K, Dietrich H, Dongowski G, Sembries S. Enzymatic liquefaction of apple mash by a two step process. *Fruit processing* 2003; 6: 429-432.
- Zentrale Markt und Preisberichtsstelle ZMP GmbH, Bonn, <http://www.zmp.de>, 04.06.2007