

Antitumoraktivität von Amygdalin

Die Natursubstanz blockiert die metastatische Ausbreitung von **Nierenzellkarzinomzellen** in vitro

FRANKFURT Amygdalin vermag im Zellkulturmodell, unter anderem über die Regulation der Integrin-Subtypen $\alpha 5$ und $\alpha 6$, relevante Schritte der metastatischen Ausbreitung der Tumorzellen zu inhibieren.

Die Entwicklung und Zulassung der Targeted Therapies hat die Aussichten für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) deutlich verbessert. Dennoch bleibt die Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate zwischen fünf und zwölf Prozent schlecht. Viele Patienten wünschen sich eine aktive Beteiligung an ihrer Behandlung. Die meisten der Patienten greifen dabei auf alternative Mittel zurück und wenden diese häufig parallel zur kommerziellen Therapie an. Verwendung findet unter anderem die Natursubstanz Amygdalin. Diese ist ein cyanogenes Glykosid aus Aprikosen- und Apfeln, bitteren Mandeln und Samen anderer Steinfrüchte. Die vielfache Einnahme Amygdalins durch die Tumorkranken steht dabei im Gegensatz zu dem Mangel an fundierten wissenschaftlichen Daten. Amygdalin wird daher äußerst kontrovers diskutiert. Gegenstand der Diskussion ist hierbei sowohl die antitumorale Aktivität als auch eine mögliche Toxizität.

Untersuchungen

Um zu evaluieren, ob Amygdalin eine antitumorale Aktivität auf NZK-Zellen ausübt, hat unsere Arbeitsgruppe in vitro den Einfluss von Amygdalin auf die metastatischen Eigenschaften von

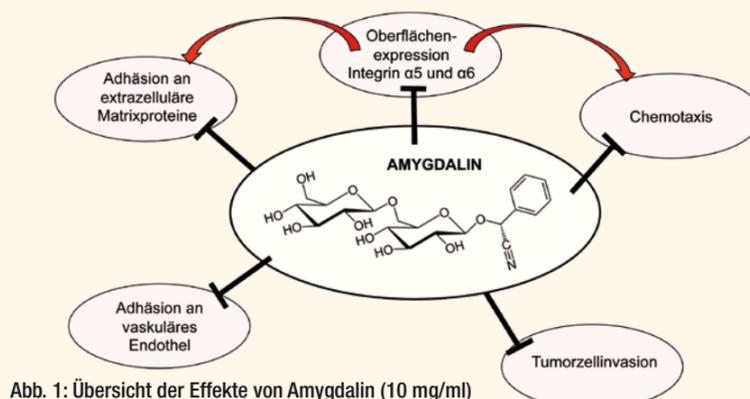


Abb. 1: Übersicht der Effekte von Amygdalin (10 mg/ml) auf relevante Schritte der metastatischen Ausbreitung und die Expression von Adhäsionsrezeptoren in Nierenzellkarzinom-Zellen.

NZK untersucht. Dazu wurden den NZK-Zellen Caki-1, KTC-26 und A498 für 24 Stunden oder zwei Wochen lang (3-mal/Woche) 10 mg/ml Amygdalin verabreicht. Unbehandelte Zellen dienten als Kontrollen. Mittels funktioneller Assays wurde die Anheftung der Tumorzellen an vaskuläres Endothel, immobilisiertes Kollagen und Fibronectin untersucht. Im Zweikammer-System wurde zudem die chemotaktische und invasive Aktivität der NZK-Zellen nach Amygdalin-Behandlung gemessen. Die Oberflächenexpression relevanter Adhäsionsrezeptoren, der Integrine, wurde mittels Durchflusszytometrie untersucht. Die intrazelluläre Expression der Integrine und nachgeschalteter Signalproteine wie der „Integrin-linked“ Kinase (ILK) und der fokalen Adhäsions-Kinase (FAK) wurde mittels Western Blot analysiert. Weiterfüh-

den Studien mit funktionsblockierenden Antikörpern dienten der Evaluation der funktionellen Relevanz durch Amygdalin veränderter Integrine in dem Metastasierungsprozess.

Ergebnisse

Nach 24 Stunden Amygdalin-Gabe konnten in A498-Zellen eine signifikante Inhibition der adhären Zellen an vaskuläres Endothel und in allen NZK-Zellen eine signifikante Hemmung der Anzahl anhaftender Zellen an Kollagen und Fibronectin im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollzellen gemessen werden. Die zweiwöchige Behandlung mit Amygdalin resultierte in allen Tumorzellen, Caki-1, KTC-26 und A498, in einer signifikanten Reduktion der Adhäsion an vaskuläres Endothel, Kollagen und Fibronectin. Auch die chemotaktische Aktivität nahm in allen untersuchten

NZK-Zellen nach Applikation mit Amygdalin, über 24 Stunden wie für zwei Wochen, signifikant ab. In Caki-1 und A498 galt dies ebenfalls für die Tumorzellinvasion.

Die funktionellen Veränderungen der NZK-Zellen durch Amygdalin korrelierten mit distinkten Modulationen der Integrin-Expressionsprofile, insbesondere der Oberflächenexpression der Integrin-Subtypen $\alpha 5$ und $\alpha 6$. Die Oberflächenexpression der Integrine $\alpha 5$ und $\alpha 6$ ging mit der Amygdalin-Behandlung auf allen Tumorzellen im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen signifikant zurück. Auch Integrin $\beta 1$ erfuhr durch die zweiwöchige Applikation mit Amygdalin in den drei Zell-Linien eine signifikante Reduktion. In Caki-1 und KTC-26 wurden zudem sowohl nach 24 Stunden als auch nach zwei Wochen Amygdalin-Behandlung Integrin $\alpha 3$ und $\beta 4$ signifikant gehemmt. In allen NZK-Zellen wurde durch 24-stündige Amygdalin-Gabe das den Integrinen nachgeschaltete Signalmolekül FAK deaktiviert. In KTC-26 war die pFAK-Reduktion auch noch nach zwei Wochen detektierbar.

Da Integrin $\alpha 5$ und $\alpha 6$ durch Amygdalin in allen drei untersuchten Tumorzell-Linien eine signifikante Reduktion aufwiesen, wurden diese Integrine auf ihre Relevanz in dem Metastasierungsprozess hin überprüft. Die funktionale Blockade von Integrin $\alpha 5$ führte zu einer signifikant verminderten Anheftung von KTC-26 und A498 an Kollagen und verringerte die

chemotaktische Aktivität der drei NZK-Zell-Linien. Auch die Blockade des Integrin $\alpha 6$ resultierte in einer signifikanten Reduktion der Chemotaxis in allen NZK-Zellen.



Eva Jüngel

Schlussfolgerung

Aufgrund unserer In-vitro-Daten schließen wir, dass Amygdalin antitumorale Eigenschaften beim NZK aufweisen könnte. Weiterführende Studien im Tiermodell werden derzeit durchgeführt, um die gewonnenen Ergebnisse in vivo zu überprüfen. ■

► **Autoren:** Eva Jüngel, Masud Afschar, Jasmina Makarevic, Jochen Rutz, Igor Tsaur, Axel Haferkamp, Roman A. Blaheta
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Frankfurt

Korrespondenz:
PD Dr. phil. nat. Dr. med. habil. Eva Jüngel
Universitätsklinikum Frankfurt
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Chirurgische Forschungslabore
E-Mail: Eva.Juengel@kgu.de

Vortragssitzung 32: Nierenzellkarzinom – Forschung, 25.09.2015, 08:30–10:00 Uhr, Saal C 2.1

Partielle Nephrektomie versus radikale Nephrektomie

Nach Propensity Score Matching profitieren vor allem die **älteren Hypertoniker** deutlich von einem **Organerhalt**

HOMBURG Die partielle Nephrektomie (PN) ist die Standardtherapie für kleine Nierentumoren. Das Ziel unserer Studie ist, den Einfluss der PN im Vergleich zur radikalen Nephrektomie (RN) auf das Gesamt- und tumorspezifische Überleben in angeglichenen Patientengruppen zu untersuchen und im speziellen herauszuarbeiten, ob sich das Gesamtüberleben bei vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der arteriellen Hypertonie, in den beiden Operationsgruppen unterscheidet.

Daten von Patienten des Universitätsklinikums des Saarlandes, die zwischen Januar 1990 und Dezember 2010 an einem Nierentumor operiert wurden, konnten mithilfe einer prospektiv angelegten Datenbank einer retrospektiven Studie unterzogen werden. Die Daten wurden einem Propensity Score Matching unterzogen, womit der Selection Bias reduziert und eine bessere Abschätzung des Behandlungseffekts erreicht werden konnte.

Es konnten 1264 Patienten eingeschlossen werden. Die zwei Studiengruppen umfassten je 632 Patienten. Die Behandlungsgruppen wurden nach Propensity Score Matching in den Parametern Patientengeschlecht, Patien-

tenalter, Tumorgöße und Hypertonie-Status angeglichen. Die beiden Operationsarten wurden nach diesen Parametern stratifiziert und verglichen.

Das Durchschnittsalter betrug 61,9 Jahre, 54,4 Prozent der Patienten wiesen einen Hypertonus auf. Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 4,88 cm (Standardabweichung: 2,94 cm; Median: 4,0 cm) und 92,6 Prozent der Tumoren waren primär maligne Nierentumoren. Im tumorspezifischen Überleben konnte in keiner Unter-

gruppe ein Unterschied zwischen der PN und der RN gezeigt werden. Signifikante Unterschiede ergaben sich im Gesamtüberleben: Die Fünf-Jahres-Überlebensraten betragen 78,5 beziehungsweise 69,7 Prozent für die PN beziehungsweise RN ($p=0,015$).

Unsere Daten ergeben, dass das Vorhandensein der arteriellen Hypertonie zum Zeitpunkt der OP als eigenständiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben angesehen werden kann. In unserer Studie profitierten Patienten,

die bereits kardiovaskulär vorbelastet waren, deutlich von einer nierenerhaltenden Operation.

Unsere Analyse ergab weiter, dass vor allem ältere Patienten von einer PN profitieren. In unserem Patientenkollektiv waren – mit 67,8 Prozent aller Über-60-Jährigen – ältere Patienten häufiger von einem Hypertonus betroffen als die Patienten unter 60 Jahren (36,5%).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die PN bei gleichwertiger



David Pop

Tumorkontrolle ein verbessertes Gesamtüberleben im gesamten Patientenkollektiv ermöglichte. Vor allem ältere Patienten und Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie profitierten von einer Einsparung an Nierengewebe.

Unter diesem Gesichtspunkt sollten das Vorhandensein von kardiovaskulären Komorbiditäten und vor allem die arterielle Hypertonie wichtige präoperative Entscheidungskriterien darstellen. ■

► **Autor:** David Pop
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
E-Mail: davidpp@t-online.de

Vortragssitzung 39: Nierentumorchirurgie: Technik und Outcome. 25.09.2015, 13:30–15:00 Uhr, Saal E

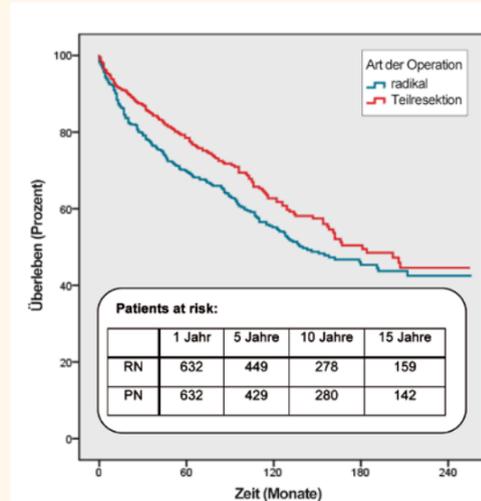


Abb. 1: Gesamtüberleben RN versus PN.

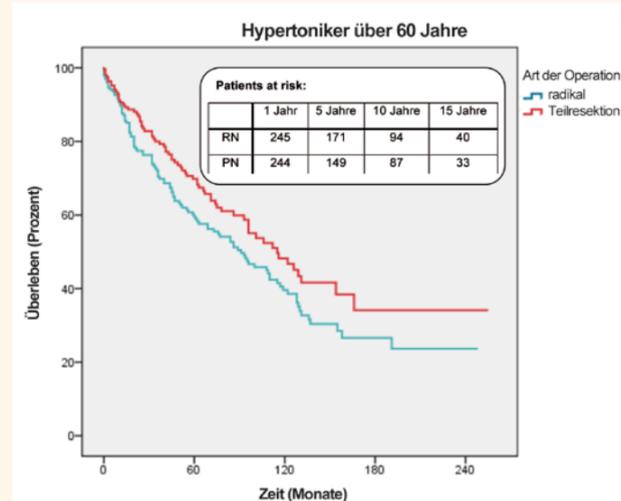


Abb. 2: Gesamtüberleben von RN versus PN bei Hypertonikern über 60 Jahren.