

Tee in der Krebsprävention – Wirkungen und Mechanismen

*Barbara Bertram, Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren,
Deutsches Krebsforschungszentrum, 69120 Heidelberg*

Einführung

Krebs – ein Thema, das jeden angeht, denn 330.000 Menschen erkranken in Deutschland jährlich an Krebs und 210.000 Menschen sterben an dieser Krankheit.

Zu den drei klassischen Säulen der Krebsbekämpfung - Operation, Strahlenbehandlung und Chemotherapie - kamen in den letzten Jahren Anstrengungen hinzu, die Krankheit gentherapeutisch zu behandeln. Ebenso gibt es Überlegungen, mittels vorbeugender Maßnahmen (Prävention) Krebs zu bekämpfen, d. h. nicht erst bei bestehender Krankheit einzugreifen, sondern bereits die Entstehung von Tumorerkrankungen zu verhindern. Dies kann durch Vermeiden von krebsauslösenden Agenzien (Asbest, Rauchen) erreicht werden bzw. durch Einnahme bestimmter Substanzen.

Auch Überlegungen zu Impfprogrammen gegen Krebs gehören zu den präventiven Maßnahmen. Sie sind in greifbare Nähe gerückt, vornehmlich solche, die gegen krebsassoziierte Viren gerichtet sind (Jochmus 1999).

Entgegen landläufiger Meinung ist der Grund für die Entstehung von Tumorerkrankungen nicht primär auf unvermeidliche Umweltfaktoren zurückzuführen, sondern liegt im Verhalten des einzelnen Mensch selbst begründet. Was heißt das?

Etwa 35 % aller Tumorerkrankungen werden durch falsche Ernährung ausgelöst. Zu viel tierisches Fett, zu viele Kalorien und zu viel Alkohol stehen hier an erster Stelle. Weitere 30 % aller Tumoren sind auf das Rauchen zurückzuführen. Das bedeutet, dass bei Befolgen ärztlichen Rats mit einem Schlag der Prozentsatz an Krebserkrankungen um über 60 % gesenkt werden könnte (Williams 1993).

Die Ernährung stellt aber nicht nur einen Risikofaktor dar, sondern birgt auch beachtliche Mittel zur Vorbeugung (Ohigashi 1997). Besonders die Inhaltsstoffe von Kohlsorten, von grünem und schwarzem Tee, von Olivenöl und von gelbem und rotem Gemüse (z. B. Karotten und Paprika) können einen Schutz vor Krebserkrankungen darstellen (Surh 1999). In bescheidenen Maßen konsumiert, enthält auch Rotwein Schutzfaktoren nicht nur gegen Herz-Kreislaferkrankungen, sondern auch gegen Krebs (Mathé 1999). In diesem Zusammenhang spielt die Mittelmeer-Küche eine bedeutende Rolle.

Grüner und schwarzer Tee waren in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen zur Prävention von Krankheiten. Eine Übersicht über die wichtigsten gesundheitsrelevanten Wirkungen von Tee ist im W.I.T vom Mai 1998 gegeben. Ein im September 1998 in Washington abgehaltenes Symposium stand ganz im Zeichen der biomedizinischen Wirkungen von Tee, wobei die krebshemmende Wirkung von Tee klar im Mittelpunkt stand (Lit. 15).

Im Folgenden sollen in Form einer Übersicht die wichtigsten präventiven Wirkungen und die zugrundeliegenden Mechanismen aufgezeigt werden. Aus Platzgründen kann diese Beschreibung natürlich nur unvollständig sein. Für ausführlichere Darstellungen dieser Punkte wird auf die zitierten Übersichtsarbeiten verwiesen.

Vorbeugende Wirkungen von Tee

Da die Herz-Kreislauf- und die Krebserkrankungen in Industrieländern an erster und zweiter Stelle der Todesursachen stehen, gelten die Effekte von Tee auf diese Erkrankungen mit Sicherheit als die wichtigsten Wirkungen. Tee hat einen positiven Effekt auf das Total-Cholesterin im Blut, indem das schädliche LDL gesenkt, HDL jedoch erhöht wird (Hertog 1993). Tee und seine Inhaltsstoffe, allen voran das Epigallocatechingallat (EGCG), zeigten sich in zahlreichen *Tierversuchen* als sehr effektiv bei der Hemmung experimentell ausgelöster Tumoren (Übersicht in Yang 1999). Dabei reicht die Art der durch Tee reduzierten Tumoren von Spontantumoren über Tumoren der Haut, der Lunge und der Brust bis hin zu solchen des Magen-Darmtrakts und der Leber. Die Interpretation von Beobachtungen beim Menschen ist zwar schwieriger als diejenige von Tierversuchen, lässt aber den Schluss auf den Schutz einiger Organe, insbesondere den Magen-Darmtrakt, zu. Auch das Auftreten von Brustkrebs kann durch Tee gehemmt werden, wie neueste Erkenntnisse von Fujiki nahe legen. Nach seinen Erkenntnissen wirkt Tee nicht nur vorbeugend, sondern schützt auch noch nach dem Auftreten der Tumoren. So wiesen Frauen, innerhalb von sieben Jahren nach der Diagnose Brustkrebs im Stadium 1 – 2 und nachfolgender Behandlung, die täglich unter 5 Tassen Tee tranken, eine Rückfallquote von 24,3 % auf, während die Frauen, die täglich über 5 Tassen Tee tranken, eine Rückfallquote von nur 16,7 % aufwiesen (Fujiki 1999).

Eine 1986 begonnene Studie an über 8500 Menschen in Japan ergab, dass bei Genuss von über 10 Tassen Tee / Tag das Krebsrisiko deutlich niedriger war. Das Auftreten von Tumoren war um 3 bzw. 6 Jahre hinausgezögert. Schließlich wurde bei Vielteetrinkern eine lebensverlängernde Wirkung um rund viereinhalb Jahre beobachtet (Nakachi 2000).

Als sehr wahrscheinlich wird die Möglichkeit eingeschätzt, dass auch darüber hinaus noch nicht aufgedeckte Wirkungen von Tee vorhanden sind. Erst kürzlich beschrieb die Arbeitsgruppe von J. Chen, dass die als Krebsvorformen der Haut geltenden Leukoplakien der Mundhöhle nach 6-monatiger Behandlung mit Tee, eingenommen oder auf die Schleimhaut aufgebracht, um etwa 38 % zurückgehen (Li 1999).

Bei den epidemiologischen Studien stellte man fest, dass Teetrinker eine gesündere Lebensweise befolgen, dass sie weniger rauchen und mehr Sport treiben als Nichtteetrinker.

Der Gegenstand der aufgeführten Untersuchungen war in den meisten Fällen der grüne Tee. Neuerdings widmen sich jedoch immer mehr Arbeitsgruppen auch der Erforschung des schwarzen Tees. Dabei stellte sich sehr oft heraus, dass der schwarze Tee vor allem in seinen antioxidativen Eigenschaften dem grünen Tee nicht nachstand. Daraus könnte der Schluss gezogen werden, dass beide Sorten die Gesundheit gleichermaßen günstig beeinflussen. Eine eindeutige Beurteilung ist jedoch aufgrund der geringeren Anzahl von Studien zu schwarzem Tee noch nicht möglich.

Für die biomedizinischen Wirkungen von Tee werden vor allem seine polyphenolischen Inhaltsstoffe verantwortlich gemacht. Aber auch das Coffein, welches zu den Purinalkaloiden gehört, scheint hier eine Rolle zu spielen. Entcaffeinierter Tee zeigte hinsichtlich der Entstehung von Lungenkrebs, welcher durch einen Tabakinhaltsstoff in Mäusen hervorgerufen wurde, eine schwächere Krebshemmung als der natürliche, coffeinhaltige Tee (Chung 1999). Die Besonderheiten der Coffeinwirkung aus Tee ist im W.I.T 1/99 wiedergegeben (Schröder 1999).

EGCG war bei vielen Studien Gegenstand der Untersuchung. Dieser Inhaltsstoff kommt sowohl im schwarzen als auch im grünen Tee vor. Bislang ging die Fachwelt davon aus, dass EGCG in durchschnittlich 5fach höherer Menge in grünem Tee vorkommt als in schwarzem. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen zeigten jedoch, dass dieser Unterschied nicht immer gegeben ist. Nach Engelhardt liegt die Konzentration von EGCG im schwarzen Tee zwischen 4.38 % - 6.87 % in der Trockenmasse, während sie bei grünem Tee zwischen durchaus vergleichbaren Werten von 4.84 % - 6.24 % liegt (Engelhardt, W.I.T 1/1999).

Mechanismen der Wirkung

Bezüglich der Mechanismen, die den oben beschriebenen Wirkungen zugrunde liegen, hat die Krebsforschung in den letzten Jahren entscheidende Erkenntnisse gewonnen. Dazu zählen die Hemmung von Enzymen, die chemische Stoffe zu krebserzeugenden Stoffen aktivieren, die verminderte Entstehung von krebserzeugenden Nitrosoverbindungen, die Aktivierung entgiftender Enzyme sowie die Hemmung proteolytischer Enzyme, die eine wichtige Rolle bei der Verringerung der Metastasierung von Tumoren spielen.

Neuere Befunde sollen hier genauer dargestellt werden; im einzelnen sind dies die Aufhebung von Störungen in der Signalübertragung, wie sie bei Krebszellen zu beobachten ist; die Hemmung von Enzymen, die die Zellteilung regulieren; die Wiederherstellung von Vorgängen, die in Tumorzellen außer Kraft gesetzt sind. Dazu gehört die Wiederherstellung des programmierten Zelltods und des krebserdrückenden Gens p53.

1. Hemmung der Signalübertragung

Die Signalübertragung ist für lebenswichtige Vorgänge in der Zelle von Bedeutung, z. B. Stoffwechsel, Wachstum und Teilung. Sie wird durch die Reaktion eines Botenstoffs mit einem spezifischen Rezeptor in der Zellmembran in Gang gesetzt. Der Weg eines Signals ist in Abb. 1 schematisch wiedergegeben. Für EGCG ist beschrieben, dass es das bei der Signalübertragung wichtige Enzym Proteinkinase C hemmt (Huang et al. 1992). Weiterhin kann der Transkriptionsfaktor NF- κ B gehemmt werden (Okabe 1999) (Erläuterungen zur Transkription in Abb. 2). Da NF- κ B direkt in die Expression des Tumornekrosefaktors TNF- α eingreift, überrascht es nicht, dass auch TNF- α durch EGCG gehemmt wird. Die beschriebenen Effekte wurden in einer Darmkrebszelllinie beobachtet, was insofern von Bedeutung ist, als vor allem der Magen-Darmtrakt als Zielorgan für die Krebshemmung durch Tee diskutiert wird (Bushman 1998). Ein weiterer Angriffspunkt für EGCG in der Signalübertragungskette ist die sogenannte MAP-Kinase (Yu 1997).

2. Hemmung der Krebszellteilung

Krebszellen unterscheiden sich von gesunden Zellen vor allem darin, dass sie sich fortwährend teilen. Die Hemmung von Enzymen, die Zellteilungsprozesse steuern, z. B. die Hemmung der Telomerase, ist daher bei der Krebsprävention von besonderer Bedeutung. Kürzlich wurde gezeigt, dass EGCG die Telomerase *in vitro* um 80 % hemmen kann (Naasani 1998).

3. Krankhaft veränderte Zellen

In Krebszellen funktionieren einige Vorgänge, die für die Funktion der Zelle bedeutsam sind, nicht mehr. Dazu gehören zum Beispiel das Gen p53 und der programmierte Zelltod, auch als Apoptose bezeichnet. Die Apoptose führt zum Absterben von Zellen und trägt so zum Gleichgewicht lebender Systeme bei. Das Gen p53 unterdrückt die Umwandlung gesunder Zellen in Krebszellen. EGCG kann sowohl die Apoptose als auch das Gen p53 wiederherstellen (Yang 1998, Liu 1998).

4. „Aushungern“ der Tumore

Tumoren können Stoffe ausschütten, die die Gefäßneubildung anregen. Über diese neugebildeten Gefäße werden die Tumoren mit Blut und Nahrungsstoffen versorgt. Diesen Vorgang, auch bezeichnet als Angiogenese, kann EGCG unterbinden. Dadurch wird der Tumor quasi ausgehungert (Cao 1999).

Zusammenfassung

Experimentelle und epidemiologische Daten belegen die Bedeutung von Tee für die Vorbeugung von Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen. Der für seine Effekte verantwortliche Hauptbestandteil von Tee ist das Epigallocatechingallat (EGCG), daneben sind aber auch andere Inhaltsstoffe bedeutsam. Tee erfüllt alle Bedingungen eines idealen präventiven Mittels: seine Wirksamkeit und seine Wirkmechanismen sind in großen Zügen bekannt. Er ist oral verfügbar, ungiftig und preiswert. Im Gegensatz zu den ebenfalls stark präventiven Lebensmitteln Knoblauch und Zwiebeln, ist er für die meisten Konsumenten eher wohlschmeckend.

Literatur:

1. Bushman, J. L.: Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutrition and Cancer* 31 (1998) 151 - 159
2. Cao, Y. H., Cao, R., H.: Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature* 398 (1999) 381
3. Chung, F. L.: The prevention of lung cancer induced by a tobacco-specific carcinogen in rodents by green and black tea. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Medicine* 220, (1999) 244 - 248
4. Hertog, M. G. L., Feskens, E. J. M., Hollman P. C. H., Katan, M. B., Kromhout, D.: Dietary antioxidant flavonoids and the risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342 (1993) 1007 - 1011
5. Jochmus, I., Schafer, K., Faath, S., Muller, M., Gissmann, L.: Chimeric like particles of the human papilloma virus type 16 (HPV16) as a prophylactic and therapeutic vaccine. *Arch. Med. Res.* (1999) 30: 269 – 74
6. Katiyar, S.K., Mukhtar, H.: Tea in chemoprevention of cancer: epidemiologic and experimental studies (review). *Int. J. Oncol.* (1996) 8: 221 - 238
7. Li, N., S. Zheng, C. Han, J. Chen: The chemopreventive effects of tea on human oral precancerous mucosa lesions. In: *Lit 15*), S. 218 - 224
8. Liu, Q., Wang, Y., Crist, K. A. et al.: Effect of green tea on p53 mutation distribution in ultraviolet B radiation-induced mouse-skin tumors. *Carcinogenesis* 19 (1998) 1257 - 1262,
9. Mathé, G.: Red wine, green tea and vitamins: do their antioxidants play a role in immunologic protection against cancer or even AIDS? *Biomed. & Pharmacother.* 53 (1999) 165 – 167
10. Mukhtar, H., Ahmad, N.: Mechanism of cancer chemopreventive activity of green tea. In *Lit. 15*
11. Naasani, I., Seimiya, H., Tsuruo, T.: Telomerase inhibition, telomere shortening and senescence of cancer cells by tea catechins. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 249 (1998) 391 – 396
12. Nakachi, K., Matsuyama, S., Miyake, S., Suganuma, M., Imai, K.: Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors* in press (2000)
13. Ohigashi, H., Osawa, T., Terao, J., Watanabe, S., Yoshikawa, T. (Hrsg.): *Food Factors for Cancer Prevention*. Springer, Tokyo 1997



14. Okabe, S., Ochiai, Y., Aida, M, Park, K., Kim, S.-J., Nomura, T., Suganuma, N. and Fujiki, H. : Mechanistic aspects of green tea as a cancer preventive: effects of components on human stomach cancer cell lines. *Jpn. J. Cancer Res.* 90 (1999) 733 – 739
15. Second International Symposium on Tea and Human Health. In: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 220 (1999) 193 – 275
16. Surh, Y.-J.: Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Research* 428 (1999), 305 – 327
17. Williams, G.M.: Food: its role in the etiology of cancer. In: *Food and Cancer Prevention. Chemical and biological aspects.* Waldron, K.W., Johnson, I.T. and Fenwick, G.R.(eds.), Royal Soc. Chem. 1993, S. 3 - 11
18. Yang, G. Y., Liao, J., Kim, K., Yurkow, E. J., Yang, C. S.: Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis* 19 (1998) 611 - 616
19. Yang, C. S., Chen, L., Lee, M.-J., Balentine, D., Kuo, M. C., Schantz, S. P.: Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7 (1999) 351 – 354