



Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee

Inhibierung extra- und intrazellulärer Proteasen durch Tee-Polyphenole: Mechanismen der Krebsprävention?

Korrespondierender Autor: Prof. Dr. Ralf Stohwasser, Fachbereich Bio-, Chemie- und Verfahrenstechnik, Fachhochschule Lausitz, Senftenberg

Koautorin: Dr. Ina Oehme, AG Intrazelluläre Proteolyse

Einleitung

Polyphenolischen Substanzen in Tee, Obst und Gemüse werden aufgrund epidemiologischer Studien sowie experimenteller Arbeiten in Zell- und Tiermodellen protektive Eigenschaften hinsichtlich verschiedener Erkrankungen zugeschrieben [1-3]. So wurden anti-inflammatorische, anti-virale, anti-neoplastische und anti-atheriosklerotische Effekte von Teepolyphenolen beschrieben. Die molekularen Wirkungsmechanismen der Teepolyphenole und anderer Flavonoide sind bisher nur in Ansätzen verstanden. Dieser Übersichtsartikel befasst sich mit der Frage, ob neben antioxidativen Wirkungen – und spezifischen Interaktionen mit Proteinkinasen, Topoisomerasen und anderen Enzymen – auch Proteasen¹ an den protektiven Mechanismen beteiligt sein könnten. Im Wesentlichen werden aktuelle Entwicklungen an jeweils einem Beispiel für intra- und extrazelluläre Proteasen erläutert.

Das Ubiquitin Proteasom System (UPS)

Das Proteasom² ist das bedeutendste intrazelluläre, eiweißspaltende Enzym, da es 80-90% des in der Zelle erforderlichen Proteinabbaus (intrazelluläre Proteolyse) bewältigt. In Zusammenarbeit mit einer Vielzahl regulatorischer Komponenten baut das Proteasom vorwiegend zytosolische³ und nukleäre⁴ Proteine zu Peptidfragmenten ab. Das Proteasom ist ein multikatalytisches Enzym mit drei verschiedenen Präferenzen für die Spaltung von Aminosäureketten – carboxyterminal von hydrophoben, basischen und sauren Aminosäureseitenketten. Entsprechend der Bezeichnung prototypischer, monospezifischer Proteasen (Chymotrypsin, Trypsin,

¹ Protease: eiweißspaltendes Enzym; unter physiologischen Aspekten unterscheidet man zwischen extra- und intrazellulären Proteasen. Zu den extrazellulären Proteasen gehören Verdauungsproteasen, Proteinase der Blutgerinnung und Metalloproteasen. Ein Beispiel für intrazelluläre Proteasen ist die multikatalytische zytosolische Protease (Proteasom).

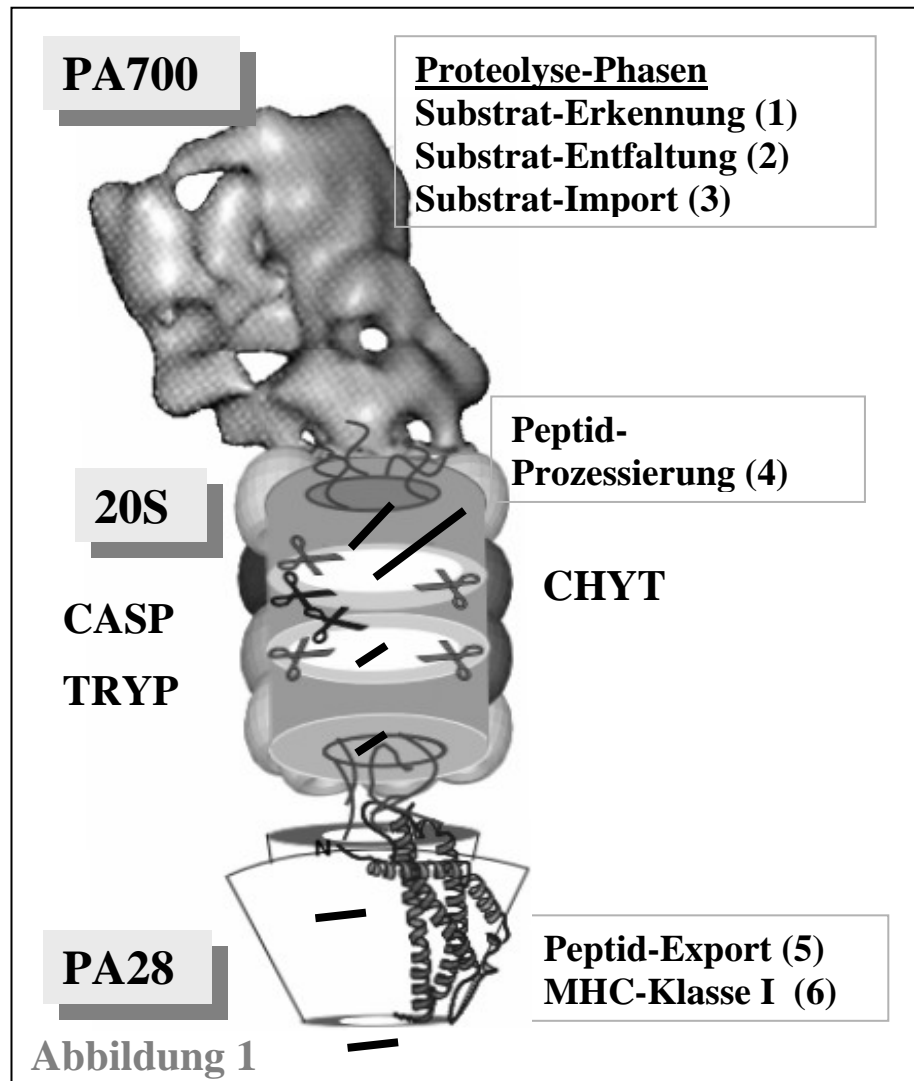
² Proteasom: multikatalytische Protease, d.h. eiweißspaltendes Enzym, dass über verschiedene Spezifitäten verfügt; 0,1-1% der zellulären Proteine sind Proteasomen, eine Relation, die die Bedeutung dieses Enzyms für den Proteinabbau unterstreicht.

³ Zytosol: flüssiger Teil den Zellplasmas

⁴ nukleär: den Zellkern betreffend

Caspase), werden diese Aktivitäten als chymotrypsin-ähnlich, (CHYT), trypsin-ähnlich (TRYP) oder caspase-ähnlich (CASP)⁵ bezeichnet (Abbildung 1) [4].

Abbildung 1: Das Proteasom und seine assoziierten Aktivatoren



⁵ Caspase-ähnliche Aktivität (CASP), d.h. eine katalytische Präferenz wie in den an der Apoptose beteiligten Caspasen; Spaltung hinter sauren Aminosäureresten wie Asparaginsäure und Glutaminsäure. Chymotrypsin-ähnliche Aktivität (CHYT), eine Proteaseaktivität wie in der extrazellulären Protease Chymotrypsin (Verdauungsprotease); spaltet Eiweiße hinter (d.h. carboxyterminal) hydrophoben Aminosäuren, wie Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Valin etc. Trypsin-ähnliche Aktivität (TRYP), eine Proteaseaktivität wie in extrazellulären Proteasen Trypsin oder Thrombin ; spaltet Eiweiße hinter (d.h. carboxyterminal) basischen Aminosäuren wie Arginin, Lysin oder Histidin.

Die im Inneren des 20S Proteasoms⁶ gelegenen katalytisch aktiven Zentren spalten in Proteinen hinter hydrophoben (CHYT), basischen (TRYP) und sauren (CASP) Aminosäureseitenketten. Die Proteasomaktivatoren PA700 und PA28 regulieren die Öffnung der Kanäle und ermöglichen so die Zuführung von Substraten in das Innere des Proteasoms. Spezifische Funktionen des PA700-Proteinkomplexes bestehen in der Erkennung und Entfaltung von ubiquitin-markierten Proteinsubstraten. Der Proteasomaktivator PA28 ist für das Zuschneiden von Peptidfragmenten erforderlich. Diese so genannten MHC-Klasse-I-Epitope sind innerhalb der zellulären Immunantwort für Erkennungsvorgänge an der Zelloberfläche bedeutsam.

Die sechs aktiven Zentren des Proteasoms sind im Inneren einer tonnenförmigen Struktur vom zellulären Milieu gut abgeschirmt. Hierdurch wird ein unerwünschter, konstitutiver Abbau von zytosolischen und nukleären Proteinen unterbunden. Der regulierte Proteinabbau durch das 26S Proteasom⁷ erfordert, wie im Folgenden erläutert, die Markierung (Fachbegriff: kovalente Modifikation) der abzubauenen Proteine mit einem kleinen Protein, dem Ubiquitin⁸ [5].

Ubiquitin ist ein Protein von 76 Aminosäuren, das über seine endständige Aminosäure Glycin an bestimmte Aminosäurereste der Proteinsubstrate (Lysinreste) gekoppelt wird. Dieser Vorgang, in der Fachsprache Ubiquitylierung⁹ genannt, wird von Enzymen vorgenommen, die Ubiquitin unter ATP-Verbrauch zunächst aktivieren (E1-Enzyme) und in einem weiteren Schritt dann auf die Proteinsubstrate übertragen (E2- und E3-Enzyme). Eine weitere Enzymklasse, die Ubiquitin-Hydrolasen sind für die Bereitstellung von Ubiquitin aus Protein-Ubiquitinkonjugaten erforderlich [5]. Diese Enzymkaskade, auch Ubiquitin-Proteasom-System¹⁰ (UPS) genannt, ist der zentrale

⁶ 20S Proteasom: die Grundeinheit der Protease, die die aktiven Zentren des Enzyms beherbergt. Das besondere am Proteasom ist die Vereinigung verschiedener Substratspezifitäten (Schnittpräferenzen) in einem Enzym; andere Proteasen besitzen nur eine Präferenz, z.B. Chymotrypsin für hydrophobe Aminosäuren; Proteasomen können hinter hydrophogen, basischen und sauren Aminosäuren schneiden.

⁷ 26S Proteasom: eine größere Variante des Enzyms, die durch Verbindung des 20S Proteasoms mit anderen Proteinen (regulatorischen Komplexen wie PA700) entsteht. Diese Erweiterung des Enzymkomplexes ist für die Erkennung, Bindung, Entfaltung von ubiquitylierten Proteinen, und damit für den Abbau durch das Proteasom erforderlich.

⁸ Ubiquitin: ein Eiweiß aus 76 Aminosäuren, das in Zellen verwendet wird, um Proteine für den Abbau zu markieren.

⁹ Ubiquitylierung: die Gesamtheit der zellbiologischen Vorgänge, die zur Markierung eines Proteolysesubstrates mit Ubiquitin führt; kovalente Bindung von Ubiquitin über den C-terminalen Glycin-aminosäurerest an Lysin-Aminosäurereste in Proteinen, die durch das Proteasom abgebaut werden.

¹⁰ Ubiquitin-Proteasom-System: das wichtigste intrazelluläre System des regulierten Proteinabbaus. Für die Erforschung des UPS-vermittelten Proteinabbaus wurde 2004 der Nobelpreis an Aron Ciechanover, Avram Hersko und Ian Rose verliehen.

Weg des Abbaus regulatorischer Schalter-Proteine, die auch für die Tumorbilogie und -therapie von erheblicher Bedeutung sind, wie im Folgenden dargelegt wird.

Krebszellen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie permanent Wachstumssignale empfangen und dabei resistent gegenüber wachstumshemmenden Signalen sind. Sie zeigen eine nahezu unbegrenzte Teilungsfähigkeit, besitzen die Fähigkeit, Metastasen zu bilden und sich mit Blutgefäßen zu versorgen. Was zusätzlich maßgeblich zur Tumorentwicklung beiträgt, ist der Verlust der Apoptosesensitivität¹¹ in Krebszellen, d.h. mutierte Zellen werden nicht eliminiert [6]. So wurde beispielsweise gezeigt, dass besonders aggressiv wachsende Kolontumore niedrige Konzentrationen des Zellzyklusinhibitors¹² p27^{Skp1/Kip1} enthalten, und dies auf eine erhöhte Abbaurate über das UPS zurückzuführen ist [7]. Die Übertragung von Ubiquitin auf das p27-Protein wird von E3-Enzymen vorgenommen, die eine Proteinuntereinheit enthalten, die Skp2 genannt wird. Dieses Skp2-Protein erkennt, bindet und ubiquitinyliert das p27-Protein in bestimmten Phasen des Zellzyklus. Die Folge der Ubiquitinylierung von p27 ist der Abbau dieses Proteins, und damit eine Aufhebung der Blockade (Arretierung) des Zellzyklus. Verminderte p27-Spiegel haben einen ungebremsten Zellzyklus zur Folge, was zur Vermehrung dieser entarteten Zellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Skp2 in aggressiv wachsenden Tumoren überexprimiert¹³ wird – eine Beobachtung, die mit der erhöhten Abbaurate des p27-Proteins korreliert [8].

Dies ist nur eines von vielen Beispielen, das die Bedeutung des UPS für neoplastische¹⁴ Prozesse illustriert. Somit ist der Ubiquitin-Proteasom-Abbauweg für den Abbau regulatorischer Proteine in nahezu allen zellulären Grundprozessen¹⁵ von zentraler Bedeutung. Seine Fehlregulierung bedingt damit nicht nur die Pathogenese von Tumorerkrankungen [9].

Einige neurodegenerative Erkrankungen¹⁶ wie der Morbus Parkinson und der Morbus Huntington, aber auch die Alzheimersche Erkrankung, sind durch Apoptoseinduktion in

¹¹ Apoptose: der programmierte Zelltod oder ein Selbstmordprogramm der Zelle, das der Kontrolle der Zellzahl in Geweben dient; bei der Tumorentstehung ist die Apoptose gestört, d. h. es akkumulieren Zellen, die nicht benötigt werden und für den Organismus schädlich sind.

¹² Inhibitor: Hemmer

¹³ übermäßig stark ausgebildet

¹⁴ Neoplastisches Wachstum: Wachstum gutartiger (benigner) und bösartiger (maligner) Tumore

¹⁵ wie Zellzykluskontrolle (p27, Cycline), Apoptose (Bax, Bad, IAPs), Transkriptionskontrolle (p53, NFκB) und Signaltransduktion (Tyrosinkinase Rezeptor Her-2)

¹⁶ Neurodegenerative Erkrankungen: charakterisiert durch Absterben von Neuronen durch Apoptose; typisch: die Anhäufung ubiquitinylierter Proteine, hervorgerufen durch ein Abbaufizit – ob Ursache oder Konsequenz der Erkrankung ist unklar.

bestimmten Neuronen charakterisiert, die mit einer Akkumulierung ubiquitinylierter Proteine und verminderten Proteolyseraten¹⁷ für die akkumulierten Proteine einhergeht [10]. Patienten mit cystischer Fibrose¹⁸ weisen ebenfalls verminderte Abbauraten eines mutierten Proteins auf, das als Chlorid-Ionen-Kanal (CFTR) für wichtige Funktionen im Lungenepithel steht [11].

Somit wird deutlich, dass die Regulation des Umsatzes von Proteinen, also des Verhältnisses von Proteinabbau zu Neusynthese, gerade dann, wenn es sich um Proteine mit molekularer Schalterfunktion im Zellgeschehen handelt, ein zentraler Angriffspunkt für pathogenetische Prozesse, wie auch therapeutische oder präventivmedizinische Intervention, sein kann.

Das Ubiquitinylierungssystem der Zelle, wie auch das Proteasom selbst, unterliegen komplexen Regulationsmechanismen, d.h. sie können aktiviert oder gehemmt werden. So werden z.B. der Substrateintritt ins Proteasom, wie auch der Produktaustritt aus der katalytischen Kammer dieser Protease, durch hochorganisierte Proteinstrukturen reguliert, die die Substraterkennung, Bindung und Entfaltung der Proteinsubstrate als Voraussetzung für den Abbau erst ermöglichen. Darüber hinaus unterliegt das Proteasom einer hohen strukturellen und funktionellen Dynamik [12-14]. Botenstoffe der Entzündungsantwort (Interferone) bewirken einen Austausch der aktiven Zentren des Proteasoms und die Ankurbelung der Genexpression¹⁹ von Proteasomaktivatoren. Dadurch wird die Bildung von Peptiden für die zelluläre Immunantwort beeinflusst. [12-13]. Subtypen des Proteasoms sind am passgenauen Zuschneiden von Peptiden beteiligt, die an der Zelloberfläche präsentiert werden. Die zugeschnittenen Peptide, so genannte immundominante Epitope, offenbaren z.B. ob eine Zelle mit einem Virus infiziert wurde oder ob in einer Tumorzelle ein verändertes Protein vorhanden ist. Die Beteiligung des Proteasoms an der zellulären Immunantwort gestattet die Eliminierung von Zellen, die von viralen Pathogenen oder tumorfördernden Fehlsteuerungen betroffen sind [14].

¹⁷ Proteolyse: Eiweißabbau, Eiweißspaltung; extrazelluläre Proteolyse: Eiweißabbau außerhalb/ zwischen von Zellen, intrazelluläre Proteolyse: eiweißabbauende Vorgänge in Zellen

¹⁸ Cystische Fibrose: Die Mukoviszidose wird durch eine Proteinmutation ($\Delta 508\text{Phe}$) hervorgerufen. Die Veränderungen im CFTR-Protein führen dazu, dass ein abnorm zäher Schleim produziert wird, der vor allem die Lunge, die Bauchspeicheldrüse, die Leber und den Darm verstopft. Das CFTR-Protein fördert in der Zellmembran den Chloridtransport zwischen Zellinnerem und Zelläußeren. Bei dem mutierten Protein ist dieser Transport gestört, da das mutierte Protein die Zelloberfläche nicht erreicht und vorher vom UPS abgebaut wird [11].

¹⁹ Ausbildung der durch ein Gen übertragenen Information

Proteasom-Inhibitoren: Vielversprechende Werkzeuge in der Tumorthherapie

In klinischen Studien werden derzeit synthetische Proteasom-Inhibitoren²⁰ erfolgreich bei verschiedenen Krebsformen eingesetzt [16]. Grundlage dieser aktuellen Entwicklung ist die Tatsache, dass Proteasom-Inhibitoren in ausgewählten Konzentrationsbereichen sehr selektiv den Wachstumsstillstand von schnell proliferierenden²¹ Tumorzellen bewirken und den programmierten Zelltod (Apoptose) begünstigen. Der Proteasom-Inhibitor PS-341 besitzt derartige Eigenschaften und wird derzeit in klinischen Studien bei verschiedenen Tumorerkrankungen eingesetzt [17].

Hinweise verdichten sich, dass polyphenolische Substanzen aus Nahrungsmitteln wie Tee, Obst, Gemüse, Kräutern und Wein ihre protektiven Wirkungen ebenfalls über eine Modulation von Proteasen wie z.B. dem Proteasom entfalten. Dies ist derzeit ein hochaktuelles Forschungsgebiet, das auch von unserer Arbeitsgruppe bearbeitet wird [18-20]. Polyphenolische Naturstoffe oder niedrig dosierte, synthetische Inhibitoren, die einzelne Proteasomaktivitäten hemmen und andere aktivieren, verändern das Spektrum der an der Zelloberfläche präsentierten MHC-Klasse-I-Epitope. Die Eliminierung viral infizierter oder neoplastisch transformierter Zellen könnte über diesen Mechanismus beeinflusst werden. Dies würde die postulierten immunmodulatorischen und tumorprotektiven Wirkungen [2] einiger Polyphenole erklären. Zu den polyphenolischen Substanzen die durch Teegenuss zugeführt und denen positive bioaktive Eigenschaften zugeschrieben werden, zählen hauptsächlich die Flavan-3-ole.

Teepolyphenole – Flavan-3-ole mit geringer Bioverfügbarkeit und großer Bioaktivität

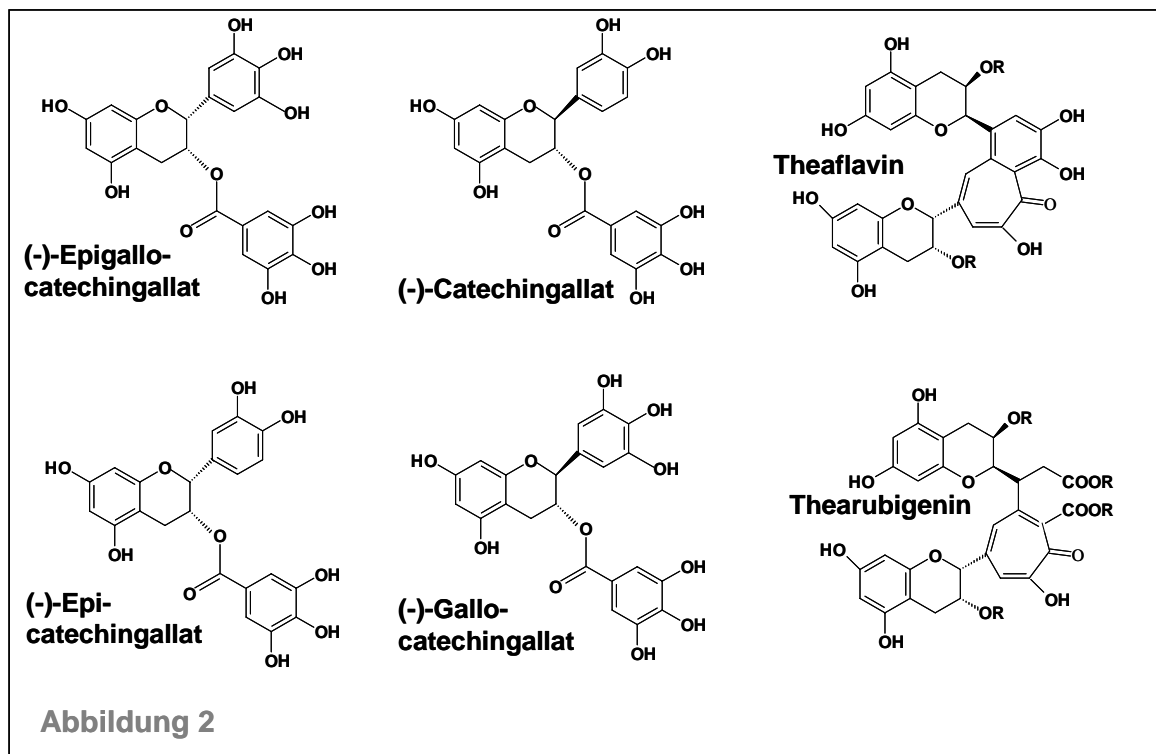
Aufgebrühter grüner Tee enthält ungefähr 30-40 Trockengewichts-% Catechine. Hierzu gehören neben EGCG, das Epicatechin (EC), das Epigallocatechin (EGC) und das Epicatechin-3-gallat (ECG). Durch Fermentationsprozesse bei der Herstellung von schwarzem Tee wird ein großer Teil der Catechine zu oligomeren Theaflavinen und Thearubiginen konvertiert. Schwarztee enthält jedoch immerhin noch 3-10% Catechine, sowie 2-6% Theaflavine und >20% Thearubiginine. Wie Untersuchungen an Zellkultur- und Tiermodellen implizieren, sind bioaktive und möglicherweise protektive Wirkstoffe also auch in schwarzem Tee enthalten [21-25].

²⁰ Protease-Inhibitoren: synthetische Substanzen oder Naturstoffe, die eiweißspaltende Enzyme hemmen; werden in der Krebstherapie eingesetzt, da sie Apoptosevorgänge verstärken/auslösen.

²¹ schnell wuchernden

Durch den Genuss von 2-3 Tassen grünen Tees können im Plasma Konzentrationen von 0,1-0,6 μM Epigallocatechingallat (EGCG) erreicht werden [25]. EGCG – ein hochwirksames, bioaktives Polyphenol – gehört zur Gruppe der Catechine, die als Flavan-3-ole eine Untergruppe der Flavonoide bilden. Teepolyphenole unterliegen vier biotransformatorischen Reaktionstypen, die von Enzymsystemen der Leber (Methylierung, Glukuronidierung, Sulfatierung), des Gastrointestinaltraktes (Methylierung, Glukuronidierung, Sulfatierung) oder gastrointestinalen Mikrobiota (Ringspaltungsreaktionen) katalysiert werden. Einige Metabolite²², wie beispielsweise die Valerolactone, verfügen möglicherweise selbst über bioaktive Eigenschaften, die jedoch noch nicht ausreichend untersucht wurden [21].

Abbildung 2: Bioaktive Bestandteile des Tees – Teepolyphenole



²² Stoffwechselprodukte

Der Hauptanteil der Polyphenole des grünen Tees wird den Catechinen zugerechnet. Die Strukturen von (-)-Epicatechin (EC), (-)-Epicatechingallat (ECG), (-)-Epigallocatechin (EGC), (-)-Epigallocatechingallat (EGCG) und (+)-Catechin sind dargestellt. Durch Fermentationsprozesse bei der Herstellung von schwarzem Tee wird ein großer Teil der Catechine zu oligomerem Theaflavin und Thearubiginin umgesetzt.

Die Bedeutung von Untersuchungen zur Pharmakinetik und Bioverfügbarkeit von Flavonoiden im Allgemeinen [24] und Tee-Polyphenolen im Besonderen [25] lässt sich aus Schlussfolgerungen ersehen, die Jankun aus seiner Arbeit²³ zog [26]. Jankun et al. beobachteten die Inhibierung der Urokinase, einer extrazellulären Metalloprotease durch EGCG und folgerten eine Beteiligung von EGCG an anti-angiogenetischen²⁴ Mechanismen, die über Urokinasehemmung vermittelt werden sollten. Yang [1997] wies ebenfalls in Nature darauf hin, dass eine Plasmakonzentration des EGCG von 0,1-0,6 µM sowie die von Jankun eingesetzte hohe inhibitorische Dosis von 4 mM diese Schlussfolgerungen keineswegs als gerechtfertigt erscheinen lassen [20]. Die triviale Schlussfolgerung daraus sollte sein, dass alle enzymkinetischen und zellbiologischen Daten zur Inhibierung/Modulation zellulärer Funktionen stets im Kontext der physiologischen Konzentrationen der entsprechenden Metabolite zu prüfen und interpretieren sind.

Flavan-3-ester inhibieren die chymotrypsin-ähnliche Aktivität des 20S Proteasomes *in vitro*

Im Jahre 2001 konnte die Arbeitsgruppe um Q. Ping Dou (Tampa, Florida) erstmals zeigen, dass EGCG spezifisch die CHYT-Aktivität des 20S-Proteasoms *in vitro* inhibiert (IC₅₀ = 86-194 nM), andere Catechine wie EGC hingegen wirkungslos sind [27]. Die genauere Untersuchung des Mechanismus deutete auf eine besondere Rolle der Esterbindung für die inhibitorische Wirkung des EGCG hin [27]. Wir konnten zeigen, dass Catechine ohne Esterbindung die Subtypen des Proteasoms nicht inhibieren, während Epicatechingallat (ECG) ein ähnlich effizienter Proteasominhibitor ist wie EGCG. Inzwischen wurden synthetische Analoge der natürlichen Teepolyphenolester entwickelt, die das Proteasom *in vitro* und *in vivo* inhibieren [28].

²³ wurde 1997 in der Zeitschrift „Nature“ publiziert

²⁴ Angiogenese: Neubildung von Blutgefäßen

Stabilisierung von Proteasomsubstraten in Tumorzelllinien

Epigallocatechin und Tanninsäuren sind nicht nur *in vitro* effektive Proteasominhibitoren. In Tumorzelllinien wurde auch die Stabilisierung nativer Proteasomsubstrate durch 1-10 μM EGCG beobachtet. So stabilisiert EGCG das p27-Protein, den eingangs erwähnten Zellzyklusinhibitor. In Konsequenz arretieren die Zellen in einer spezifischen Phase des Zellzyklus ($G_0/G1(S)$) und werden durch Apoptose eliminiert [27]. Die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B wird durch EGCG ebenfalls verhindert, da das I κ B α -Protein stabilisiert wird [27]. Die Bindung des Inhibitorproteins I κ B α verhindert die Wanderung des Transkriptionsfaktors NF κ B in den Zellkern, wodurch die Transkriptionsaktivierung von Zielgenen dieses Faktors verhindert wird. Aktives NF κ B-Protein begünstigt hingegen u.a. die Expression des antiapoptotischen Proteins Bcl-x $_L$. Eine Inhibierung von NF κ B durch die Hemmung des Proteasoms begünstigt daher die Apoptose. Die zellulären Konsequenzen dieser inhibitorischen Effekte können sicherlich, in Abhängigkeit vom zellulären Kontext, sehr unterschiedlich sein und von Entzündungshemmung bis hin zur Tumorstillung reichen.

Es ist zu beachten, dass Flavonoide über ihre Proteaseinhibierende Wirkung hinaus auch als Proteinkinaseinhibitoren wirken können, die in Konkurrenz zum ATP in zelluläre Signalwege eingreifen und daher indirekt auf verschiedenen Ebenen mit dem UPS interferieren. Hinsichtlich der kinetischen Effizienz der Proteasominhibierung sind die mit EGCG beobachteten Effekte bisher einzigartig. Auf die Diskussion um die physiologische Relevanz der Daten zur Inhibierung der Urokinase wurde schon hingewiesen.

Inhibierung extrazellulärer Proteasen durch Teepolyphenole – Rolle in der Tumörprävention

Eine kritische Rolle der Tumorangio-genese für die Progression von Tumoren wurde schon früh von Folkman et al. postuliert [29-30]. Die Kapillarisation ist eine Voraussetzung für das Wachstum größerer Tumore, die durch die Zufuhr von Sauerstoff limitiert ist. Inzwischen hat sich das Konzept der „Angioprävention“ [31] etabliert. Dieses postuliert, dass die Angio-genese einer der Hauptangriffspunkte protektiver Substanzen in der Tumor-Chemoprävention sein könnte. So konnte gezeigt werden, dass die Angio-genese durch den Konsum von Tee gehemmt wird [32]. Als wirksame Substanz erwies sich das EGCG, das nicht nur ein effektiver Inhibitor intra-, sondern auch extrazellulärer Proteasen ist [33-35]. Garbisa und Mitarbeiter konnten zeigen, dass EGCG die Tumorzellinvasion und die Aktivität der Metalloproteasen MMP-2 und MMP-9 im IC50-Bereich von 20 bzw. 50 μM inhibiert. Beide Proteasen werden häufig in metastasierenden Tumoren und bei der Tumor-Angio-genese überexprimiert.

Sie sind essenziell für den Durchtritt der Tumorzellen durch die Basalmembran (Tumorzellinvasion) und helfen bei der Nährstoffversorgung des Tumors über das Blutsystem. Metalloproteasen wie MMP-3,-7,-9,-12 leisten neben essenziellen Funktionen bei der Tumorzellinvasion jedoch auch einen Beitrag zur Synthese von bioaktiven Peptiden [35].

Perspektive

In diesem Artikel wurden bioaktive Interaktionen des Tee-Polyphenols Epigallocatechingallat mit intra- und extrazellulären proteolytischen Systemen erläutert und die Bedeutung in der Chemo-Prävention von Tumorerkrankungen dargestellt. Die bisherigen Erkenntnisse zeigen, dass sowohl intrazelluläre Proteasen wie das Proteasom als auch extrazelluläre Proteasen wie Metalloproteasen Ziele von bioaktiven Polyphenolen sein können. In Zukunft werden weitere Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit dieser Substanzen und ihrer möglicherweise ebenfalls bioaktiven Metabolite ein zentrales Thema sein. Aufgrund der zentralen Funktionen des Proteasoms bei zellbiologischen Vorgängen ist dieser makromolekulare Proteasekomplex ein bevorzugtes Ziel therapeutischer Intervention bei verschiedenen inflammatorischen und neoplastischen Erkrankungen.

Literatur:

1. Yang CS, Maliakal P, Meng X: Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002, 42:25-54.
2. Middleton E, Jr., Kandaswami C, Theoharides TC: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000, 52:673-751.
3. Goldberg AL: Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature* 2003, 426:895-899.
4. Groll M, Bajorek M, Kohler A, Moroder L, Rubin DM, Huber R, Glickman MH, Finley D: A gated channel into the proteasome core particle. *Nat Struct Biol* 2000, 7:1062-1067.
5. Glickman MH, Ciechanover A: The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 2002, 82:373-428.
6. Hanahan D & Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57 - 70.
7. Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M: Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997, 3:231-234.
8. Gstaiger M, Jordan R, Lim M, Catzavelos C, Mestan J, Slingerland J, Krek W: Skp2 is oncogenic and overexpressed in human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98:5043-5048.
9. Ohta T, Fukuda M: Ubiquitin and breast cancer. *Oncogene* 2004, 23:2079-2088.
10. Mandel S, Youdim MB: Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 2004, 37:304-317.
11. Ward CL, Omura S, Kopito RR: Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell* 1995, 83:121-127.
12. Stohwasser R, Standera S, Peters I, Kloetzel PM, Groettrup M: Molecular cloning of the mouse proteasome subunits MC14 and MECL-1: reciprocally regulated tissue expression of interferon-gamma-modulated proteasome subunits. *Eur J Immunol* 1997, 27:1182-1187.
13. Kloetzel PM, Soza A, Stohwasser R: The role of the proteasome system and the proteasome activator PA28 complex in the cellular immune response. *Biol Chem* 1999, 380:293-297.
14. Stohwasser R, Soza A, Eggers M, Koszinowski UH, Kloetzel PM: PA28alpha/beta double and PA28beta single transfectant mouse B8 cell lines reveal enhanced presentation of a mouse cytomegalovirus (MCMV) pp89 MHC class I epitope. *Mol Immunol* 2000, 37:13-19.
15. Herrmann F, Lehr HA, Drexler I, Sutter G, Hengstler J, Wollscheid U, Seliger B: HER-2/neu-mediated regulation of components of the MHC class I antigen-processing pathway. *Cancer Res* 2004, 64:215-220.

16. Goldberg AL, Rock K: Not just research tools: proteasome inhibitors offer therapeutic promise. *Nat Med* 2002, 8:338-340.
17. Adams J: The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs. *Cancer Cell* 2004, 5:417-421.
18. Almond JB, Cohen GM: The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2002, 16:433-443.
19. Stohwasser, R.: Structure-Function Relations of Proteasome Inhibition by Polyphenols. Polyphenols Communications 2004 (XXII International Conference on Polyphenols): 49-50. A. Hoikkala, O. Soidinsalo, & K. Wähälä (Eds.) [ISBN 952-10-1977-8].
20. Yang CS: Inhibition of carcinogenesis by tea. *Nature* 1997, 389:134-135.
21. Lambert JD, Yang CS: Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. *J Nutr* 2003, 133:3262S-3267S.
22. Yang GY, Liu Z, Seril DN, Liao J, Ding W, Kim S, Bondoc F, Yang CS: Black tea constituents, theaflavins, inhibit 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Carcinogenesis* 1997, 18:2361-2365.
23. Steele VE, Kelloff GJ, Balentine D, Boone CW, Mehta R, Bagheri D, Sigman CC, Zhu S, Sharma S: Comparative chemopreventive mechanisms of green tea, black tea and selected polyphenol extracts measured by in vitro bioassays. *Carcinogenesis* 2000, 21:63-67.
24. Hollman PC, Katan MB: Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Toxicol* 1999, 37:937-942.
25. Yang CS, Kim S, Yang GY, Lee MJ, Liao J, Chung JY, Ho CT: Inhibition of carcinogenesis by tea: bioavailability of tea polyphenols and mechanisms of actions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, 220:213-217.
26. Jankun J, Selman SH, Swiercz R, Skrzypczak-Jankun E: Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature* 1997, 387:561.
27. Nam S, Smith DM, Dou QP: Ester bond-containing tea polyphenols potently inhibit proteasome activity in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2001, 276:13322-13330.
28. Smith DM, Wang Z, Kazi A, Li LH, Chan TH, Dou QP: Synthetic analogs of green tea polyphenols as proteasome inhibitors. *Mol Med* 2002, 8:382-392.
29. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G: Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971, 133:275-288.
30. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971, 285:1182-1186.
31. Tosetti F, Ferrari N, De Flora S, Albini A: Angioprevention': angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. *Faseb J* 2002, 16:2-14.31 Cao & Cao, 1999
32. Garbisa S, Biggin S, Cavallarin N, Sartor L, Benelli R, Albini A: Tumor invasion: molecular shears blunted by green tea. *Nat Med* 1999, 5:1216

33. Benelli R, Vene R, Bisacchi D, Garbisa S, Albini A: Anti-invasive effects of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a natural inhibitor of metallo and serine proteases. *Biol Chem* 2002, 383:101-105.
34. Garbisa S, Sartor L, Biggin S, Salvato B, Benelli R, Albini A: Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer* 2001, 91:822-832.
35. Sartor L, Pezzato E, Dell'Aica I, Caniato R, Biggin S, Garbisa S: Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design. *Biochem Pharmacol* 2002, 64:229-237.