

Indol-3-Carbinol – ein Blockbuster in der Prävention und Behandlung von Brustkrebs?

M. Kraft, B. Pfeifer

Die ständig steigende Krebsinzidenz weltweit und etwa 10 Millionen Krebstote im Jahr 2020 zwingen uns zu neuen Denkansätzen in der Krebsprävention, Früherkennung und Behandlung. Brustkrebs ist die häufigste Krebsart der Frau und jährlich sterben weltweit fast 700.000 Patientinnen an der metastasierten Erkrankung. Trotz verbesserter Therapien ist die mediane Überlebenszeit bei fernmetastasiertem Brustkrebs immer noch viel zu kurz. Vor diesem Hintergrund suchen Ärzte und Betroffene gleichermaßen nach effektiven Zusatzbehandlungen, die mit weniger toxischen Nebenwirkungen eine bessere Tumorkontrolle und ein längeres Überleben mit guter Lebensqualität ermöglichen. Gute Kandidaten in dieser Hinsicht scheinen die sekundären Pflanzenstoffe aus Kreuzblütler-Gemüsesorten zu sein, allen voran das Indol-3-Carbinol. Dieses schwefelhaltige Glucosinolat-Derivat und seine Metaboliten sind seit langem für ein breites Wirkungsspektrum in der Krebsbekämpfung bekannt und sollen im Weiteren näher erläutert werden.

Die Inzidenz von Krebserkrankungen steigt weltweit kontinuierlich an. Inzwischen gehören Tumorerkrankungen zur zweithäufigsten Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und werden diese in Zukunft eventuell sogar überholen. Die von der *American Cancer Society* (ACS) und der Weltgesundheits-Organisation im Rahmen des GLOBOCAN-Projekts publizierten Daten schätzen übereinstimmend, dass im Jahr 2020 etwa 19,3 Millionen neue Krebsfälle und etwa 10,0 Millionen Krebstote weltweit aufgetreten sind [1, 2].

Brustkrebs ist dabei die häufigste Krebsart bei Frauen [3] und eine der Hauptursachen für die vorzeitige Sterblichkeit, gemessen an der Gesamtzahl verlorener Lebensjahre im Vergleich zur durchschnittlichen Lebenserwartung. Für Brustkrebs wurden verschiedene Subtypen definiert [4], die sich durch subtile genetische Variationen voneinander unterscheiden. Die Auswirkungen dieser feinen genetischen Unterschiede auf die Signal- und Regulationswege hinsichtlich der Wachstumshemmung der Brustkrebszelle therapeutisch auszunutzen, war in den letzten 10 Jahren Gegenstand

umfangreicher Forschung. Und natürlich gleichzeitig die große Hoffnung für erfolgreiche zielgerichtete Therapien [5]. Infolge dessen wurde eine große Anzahl hoffnungsvoller Moleküle entwickelt und klinisch getestet. Einige davon haben es inzwischen geschafft, den Weg zum registrierten Medikament gegen Brustkrebs zu finden. Allerdings liegen die Behandlungserfolge leider meistens unter 30 %, je nach Blickwinkel. Eine plausible Erklärung hierfür sind die inhärenten wachstumsfördernden und onkogenen Signalwege, die mit anderen aktivierenden Faktoren in Wechselwirkung treten. Dies macht es schwierig, das Tumorstadium zu stoppen. Zudem beeinflussen epigenetische Faktoren die DNA hinsichtlich bestimmter Methylierungs-/Acetylierungs-Reaktionen und führen somit zu einem mannigfaltigen und unübersichtlichen Einfluss auf die therapeutische Effektivität. Das große Problem ist, dass beim metastasierten Brustkrebs und vielen anderen Krebsarten dies leider nicht ausreicht. Die Krebszellen passen sich der medikamentösen Beeinflussung nur eines Signalweges oft mühelos an. Die Folge ist ein weiteres Fort-

schreiten der Erkrankung, trotz wissenschaftlich belegter Hinweise auf die Effektivität der Therapie. Somit muss es Ziel unserer Bemühungen sein, einen breiteren Therapieansatz zu finden, der unter Einbeziehung mehrerer Angriffspunkte in den komplexen Signaltransduktionswegen eine deutliche Proliferationshemmung in den Tumorzellen generieren und das Krebswachstum dauerhaft stoppen kann. Hierzu gehört auch das Wissen um den Tumormetabolismus und die Interaktion mit dem Immunsystem. Grundlage ist, dass es so viele Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem gibt, welche sich uns eben erschließen aber im Zusammenhang mit der Tumorthherapie gesehen werden müssen. Hintergrund dessen ist, dass man heute (auch unvoreingenommen) feststellen muss, dass trotz maßgebender Fortschritte in Genomik und Molekularbiologie die Entwicklung von Multiresistenz und Medikamentennebenwirkungen nach wie vor die Hauptursache für das Scheitern der gegenwärtigen Tumorthherapie darstellen [6]. Unsere Hoffnung, durch Manipulation einzelner molekularer Ziele in, oder an der Krebszelle, die kom-