

# Resveratrol

## Resveratrol: Zellschutz aus der blauen Traube

Resveratrol findet sich in einer Anzahl von Pflanzen bzw. pflanzlichen Lebensmitteln, vor allem in Weintrauben, Himbeeren, Maulbeeren und Erdnüssen. Im Rahmen eines Screening-Programmes des National Cancer Institute, bei dem mehrere tausend Pflanzen auf antikanzerogene Inhaltsstoffe untersucht wurden, hat man Resveratrol in 72 Pflanzenarten gefunden. Besonders vorherrschend ist es in der Haut von roten Weintrauben. In frischem weißen Traubensaft hat man bis zu 200 µg/l, in frischem roten bis zu 1100 µg/l der Substanz nachweisen können. In Rotwein ist die Konzentration wesentlich höher und liegt bei ca. 30 bis 50 mg/l. Weißwein und Rosé enthalten niedrigere Konzentrationen an Resveratrol.

Die Aufgabe des Resveratrols in der Natur ist, als Phytoalexin, Pflanzen in feuchten Perioden vor Parasiten und Pilzinfektionen zu schützen. So wird es von den Rebstöcken hauptsächlich in den Blättern und Beerenschalen bei Befall durch falschen Mehltau oder Botrytis gebildet. Stress, wie beispielsweise ultraviolettes Licht, führt ebenfalls zu erhöhter Resveratrolbildung.

## Aufseherregende Studien

Versuche am lebenden Organismus stehen jedoch noch aus. Andere Studien haben positive Effekte der Substanz bei Krankheiten wie Arteriosklerose, Herzkrankheiten, Arthritis und manchen Autoimmunkrankheiten zeigen können.

Resveratrol fördert, genauso wie eine kalorienarme Diät, die Expression der Sirtuin-Gene wie Sir2. Dadurch wurde bei verschiedenen Versuchstieren eine lebensverlängernde, Anti-Aging-Wirkung beobachtet.

In einer Tierversuchsstudie bekamen Mäuse eine besonders fettreiche Diät. Die gleichzeitige Gabe von Resveratrol verringerte dabei deutlich die Gewichtszunahme. Unter besonders hohen Resveratrol-Dosen konnte eine Verdoppelung der Ausdauerleistung beobachtet werden.

## Die Wirkungen von Resveratrol

Resveratrol hilft bei der Abtötung von Krebszellen, indem es hemmend auf ein Protein einwirkt, welches für das Überleben von Krebszellen entscheidend ist. Dieses als NF-κB (Nukleärer Faktor kappa B) bezeichnete Schlüsselprotein findet sich in den Kernen aller Zellen. Dort ist es verantwortlich für die Aktivierung von Genen, die für das Überleben der Zellen verantwortlich sind. Resveratrol wirkt so auf NF-κB ein, dass diese ihre überlebensfördernde Wirkung nicht mehr entfalten können. Dies wiederum leitet bei den betroffenen Krebszellen einen Apoptose genannten Selbstzerstörungsmechanismus ein. Forscher hoffen, dass der Einsatz von NF-κB-Inhibitoren wie Resveratrol die Wirksamkeit bereits etablierter Therapieansätze gegen Krebs deutlich steigern kann.

Darüber hinaus spielt die Aktivierung von NF-κB eine Rolle im Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose, so dass NF-κB-Inhibitoren in Zukunft auch hier eine mögliche Therapeutische Option darstellen.

## **Resveratrol schützt vor Alterskrankheiten und zerstört Krebszellen:**

Resveratrol ist ein Pflanzenstoff, der antioxidativ und genregulierend wirkt und mittlerweile bekannt dafür ist, vor Alterskrankheiten zu schützen. Im Tierversuch konnte eine Verlängerung der Lebensdauer nachgewiesen belegt werden. Resveratrol kommt vor allem im Wein und in roten Weintrauben vor. Die durchschnittlich gute Gesundheit der französischen Bevölkerung im Alter trotz regelmäßigen Rotweinkonsums, das sogenannte "französische Paradox", ist wahrscheinlich zum Teil auf Resveratrol zurückzuführen. Die meisten Wissenschaftler haben bisher die Idee lebensverlängernder Medikamente abgelehnt, nun wurde aber mit Resveratrol ein erster Schritt in diese Richtung gemacht.

## **Resveratrol ist ein akademischer Star unter den Naturstoffen**

Viele medizinische Veröffentlichungen schreiben der Substanz, die vor allem in der Schale roter Weintrauben vorkommt, mannigfache gesundheitsfördernde Wirkungen zu. Jetzt haben Ulmer Forscher eine weitere Anwendung entdeckt, die den guten Ruf der Substanz mehren dürfte. Das Forscherteam um Klaus-Michael Debatin, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, und Privatdozentin Simone Fulda, Leiterin des Landesforschungsschwerpunktes Apoptose der Universität Ulm, fand heraus, dass Resveratrol die Resistenz von Tumorzellen gegenüber Krebstherapien aufhebt.

Die Erkenntnis gewannen die Forscher in vitro an Tumorzelllinien und primären Tumorzellen. Grundlagenforschung zwar, aber „mit direkten Implikationen für eine potenzielle klinische Anwendung“, wie Simone Fulda die Tragweite des Projektes erläutert. Das Vorhaben förderte die Wilhelm-Sander-Stiftung mit über 200.000 Euro.

Trotz aggressiver Behandlungsmethoden haben viele Krebspatienten weiterhin eine schlechte Prognose, weil das zelleigene Selbstmordprogramm (Apoptose) in vielen Tumoren blockiert ist. Diese Blockade ist „eine der Voraussetzungen, die das Entstehen von Tumoren überhaupt erst ermöglicht“, erläutert Fulda. Die meisten Krebsmedikamente wirken vor allem dadurch, dass sie in Tumorzellen den Selbstzerstörungsmechanismus auslösen. Herkömmliche Therapien bleiben bei solchen Geschwülsten wirkungslos.

## **Die Idee, Resveratrol krebsvorbeugend einzusetzen, besteht schon länger**

Nach den Worten der Ulmer Medizinerin gibt es „überzeugende Daten in Xenograft Mausmodellen, die die chemopräventive Wirkung von Resveratrol belegen.“

„Unsere Entdeckung aber“, so Simone Fulda weiter, „bestand vor allem darin, dass Resveratrol in der Kombination mit zytotoxischen Stoffen Zelltod auslöst und somit möglicherweise in der Krebstherapie eingesetzt werden könnte. Und zwar als „Sensitizer“ in Kombinationstherapien mit konventionellen Krebsmedikamenten, beziehungsweise in Kombination mit anderen experimentellen Substanzen wie dem zytotoxischen Zytokin TRAIL, um resistente Tumorzellen wieder sensitiv für eine Chemotherapie zu machen. Resveratrol wirkt dabei sozusagen als „Weichmacher“, indem die Blockade in bestimmten Apoptoseprogrammen wieder aufgehoben wird und somit die Tumorzellen wieder ungeschützt sind gegenüber der Chemotherapie.“

Auf molekularer Ebene fanden die Ulmer heraus, dass Resveratrol über transkriptionelle und posttranskriptionelle Vorgänge das Apoptose-hemmende Protein Survivin außer Kraft setzt. Untersucht wurden Glioblastom, Neuroblastom,

Medulloblastom, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Nierenkarzinom, Leukämien und Melanom.

## **Warum könnte Resveratrol wichtig für den Menschen sein?**

Seit langer Zeit ist bekannt, dass eine Niedrig-Kalorien-Diät in vielen Organismen dazu führt, dass Alterungsprozesse verlangsamt werden und dass die Lebensspanne verlängert werden kann. Die molekularen Mechanismen sind in höheren Organismen immer noch nicht ganz klar. Es gibt jedoch gute Gründe für die Annahme, dass die Prinzipien überall sehr ähnlich sind. Und genau das macht einige Ergebnisse mit der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) so interessant, denn diese Hefe wird häufig als Modell-System verwendet, an dem generell Alterungsprozesse untersucht werden (offensichtlich ist das experimentell am Menschen nicht so gut möglich).

Wenn man diesen Zellen wenig Nahrung gibt (ein bisschen "Hungerdiät"), dann werden bestimmte Gene aktiviert, die im Endeffekt zu längerem Leben der Zellen führen. Dazu gehört z.B. dass DNA-Schäden effektiver als in "vollgefressenen" Zellen repariert werden. Der aufregende neue Befund ist, dass die gleichen Effekte wie durch eine Niedrig-Kalorien-Diät durch bestimmte Stoffe in Pflanzen erreicht werden können. Dazu gehören z.B. Quercetin und einige andere Flavonoide, aber am wirkungsvollsten war Resveratrol (Lebensverlängerung bei Hefe: 70% !!). Das Prinzip funktioniert auch in anderen Organismen (z.B. Fruchtfliegen, und Versuche mit Rhesus-Affen laufen schon eine ganze Weile), aber bei Säugetieren sind diese Wirkungen nicht so einfach zu zeigen, und schon gar nicht beim Menschen (wer kann schon warten, ob das Leben auf 120 Jahre verlängert werden kann?). Die Brisanz liegt in Folgendem: Es ist eine häufig zitierte Zahl, dass in Deutschland fast jeder zweite eigentlich übergewichtig ist, und in den U.S.A. sind es noch mehr. Die gesundheitlichen Konsequenzen sind besorgniserregend, und man kann absehen, dass alleine dadurch eine riesige Kostenwelle auf uns zukommt. Wäre es nicht toll, wenn man all unsere schlechten Essgewohnheiten durch Einnahme einer Pille ausgleichen könnte? Ohne dass man seine falschen Ernährungsgewohnheiten ändern muss? Gibt es tatsächlich einen solchen leichten Weg zu einem langen gesunden Leben?

## **Resveratrol gibt es nur in Pflanzen, und auch hier nicht überall**

Die wichtigsten Nutzpflanzen (Reis, Mais, Roggen, Weizen, Kartoffeln, usw.) enthalten es nicht. Bemerkenswerte Ausnahmen sind Erdnüsse (aber auch nur unter bestimmten Bedingungen) und vor allem Weintrauben und Wein (vor allem Rotwein). Tatsächlich ist das Vorhandensein in Wein zur Zeit die beste Erklärung für das sogenannte "französische Paradox": Der statistische Befund ist, dass Franzosen signifikant weniger Herzprobleme haben als z.B. Amerikaner, obwohl ihre Durchschnitts-Ernährung auch nicht besser ist in bezug auf Fett und Cholesterin. Dazu kommt, dass es in der medizinischen Literatur eine große Zahl von Publikationen gibt, welche Resveratrol geradezu wunderbare Wirkungen zuschreiben: Schutz gegen Herzkrankheiten, Erhöhung des "guten" HDL-Cholesterins, Hemmung von Blutverklumpungen, Hemmung von Viren-Vermehrung, Hemmung und Blockade von Krebs auf jeder Stufe seiner Entwicklung, inklusive Verhinderung von Anfang an, und so weiter (Link zu einigen Publikationen). Man muss natürlich anmerken, dass alle diese Schlussfolgerungen aus Studien an Modell-Systemen stammen, aber anders ist es ja auch kaum möglich, jedenfalls bei der Neuartigkeit dieser Entdeckungen.