

Cucurbitacine mit Antikrebswirkung in Gurken- und Kürbisgewächsen

Die Wurzeln, Blätter, Früchte und deren Samen von Gurke, Zucchini, Kürbis und Melone (Cucurbitaceae) enthalten tetrazyklische Triterpenoide. Diese sog. Cucurbitacine sind auch in einigen Cruciferae, z. B. in den Samen der Schleifenblume, sowie in Scrophulariaceae wie dem Gnadenkraut (*Gratiola officinalis*) vorhanden [1]. Vor allem die Cucurbitacine B, D, E, I und Q werden gegenwärtig wieder hinsichtlich ihrer Wirkung auf Krebszellen untersucht.

Einleitung

Wegen ihrer blutdrucksenkenden und entzündungshemmenden Wirkung werden Cucurbitacine enthaltende Pflanzen schon lange in der Volksmedizin verwendet. Das ist beispielsweise der Fall für den Fruchtsaft der Spritzgurke (*Ecballium elaterium*) in der Türkei [2], für den Blätterextrakt der Koloquite (*Citrullus colocynthis*), auch Sherry oder Handal in Saudiarabien und Israel [3] genannt, oder für die Wurzeln von Wil-

brandia ebracteata, in Brasilien als Taiuia [4] bezeichnet.

Einige Cucurbitacine sind Bitterstoffe. Das gilt z. B. für Cucurbitacin E der Gurke (*Cucumis sativa*), für B, D und I in Kürbis (*Cucurbita* spp.) sowie für das Glukosid des Cucurbitacin E der Wassermelone (*Citrullus lanatus*). Die Bitterstoffe Cucurbitacin B und D schützen die Pflanzen vor Insektenfraß und gleichzeitig wirken sie antagonistisch gegenüber Steroidhormonen von Insekten und hemmen so deren Entwicklung. So sind z. B. die Samen

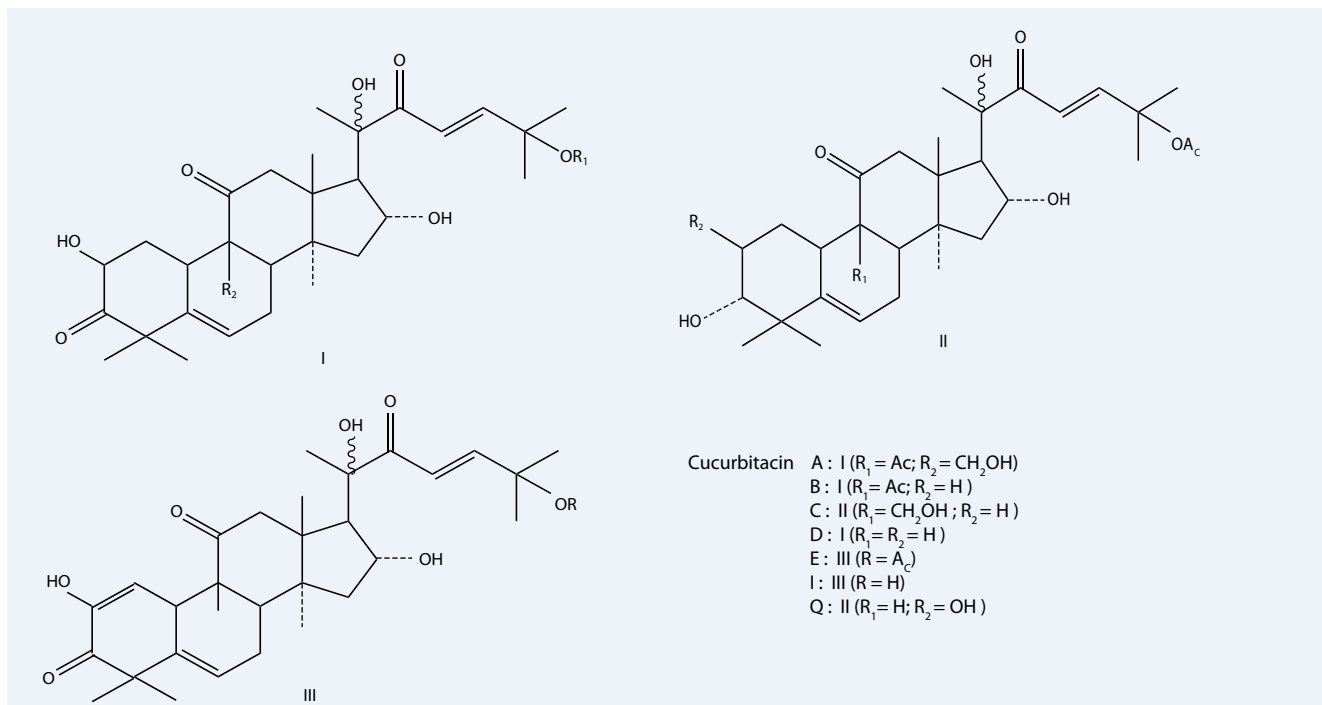


Abb. 1 ▲ Chemische Struktur einiger Cucurbitacine (Ac = Acetyl)

der Schleifenblumen (*Iberis umbellata*) gut gegen Insektenfraß geschützt [5].

Darüber hinaus sind die Cucurbitacine in letzter Zeit wegen ihrer potenziell antikanzerogenen Wirkung weiter untersucht worden. Im Folgenden soll darüber ein Überblick gegeben werden.

Chemische Struktur und Eigenschaften

Die chemische Struktur der hier abgehandelten Cucurbitacine ist **Abb. 1** zu entnehmen. Die Cucurbitacine B, E und I werden in alkalischem Milieu abgebaut. Dabei erfolgt zum einen am A-Ring eine Umorientierung des Benzolringes zu einem Cyclopentanring mit Bildung einer α -Hydroxysäure. Zum anderen findet in der Seitenkette eine Hydrolyse statt, die zur Freisetzung der Acetylgruppe und Aufspaltung der Doppelbindung führt. Dabei bildet sich zunächst Ecballsäure, die durch Ringschluss (E-Ring) letztendlich Elaterinsäure ergibt [1]. Diese Instabilität des A-Ringes und der Doppelbindung in der Seitenkette könnte bei künftigen Stoffwechseluntersuchungen eine Rolle spielen.

Die Cucurbitacine B und I sowie eine Mischung aus Cucurbitacin-B- und -E-glucosid (1 : 1) bewirken im Gegensatz zu den Cucurbitacinen D und E bei Linolensäure eine Hemmung der Oxidation um 59 bzw. 23% ($c = 100 \mu\text{g/ml}$) sowie 55% ($c = 0,16 \text{ mM}$) [6].

Gehaltsangaben in Gemüse

Angaben über die Gehalte der unterschiedlichen Cucurbitacine in Gemüse sind rar. In Zucchini und einem bitteren gelben Kürbis wurden 60 und 310 mg Cucurbitacin-E-glucosid pro 100 g Feuchtsubstanz gemessen [7].

Absorption und Ausscheidung

Bisher liegen lediglich Angaben zur Verteilung und Ausscheidung von Cucurbitacin-E-methylether nach intraperitonealer Dosierung an Mäuse vor. Demnach werden 24 h nach der Verabfolgung von Cucurbitacin-E-2- C^{14} -methylether 4,4% mit dem Harn und 50,5% mit den Fäzes ausgeschieden [8].

Zusammenfassung · Abstract

Ernährung 2008 · 2:222–226 DOI 10.1007/s12082-008-0179-7
© Springer Gesundheits- und Pharmazieverlag 2008

H. Schmandke

Cucurbitacine mit Antikrebsaktivität in Gurken- und Kürbisgewächsen

Zusammenfassungen

In Lebensmitteln kommen die Cucurbitacine in den Früchten und deren Samen von Gurke, Zucchini, Kürbis und Melone vor, teilweise auch als Glucosid.

Nach intraperitonealer Applikation von Cucurbitacin-E-2- C^{14} -methylether an Mäuse werden 4,4% der Radioaktivität mit dem Harn und 50,5% mit den Fäzes ausgeschieden.

Von den bisher untersuchten Cucurbitacinen weisen außer Cucurbitacin A die von B, D, E, I und Q in vitro gegenüber einer Reihe menschlicher Krebszelllinien (z. B. Dickdarm,

Brust, Lunge und Zentrales Nervensystem) Antikrebswirkung auf (Apoptose und Hemmung der Proliferation).

Für menschliche Brust- und Lungenkrebszellen, die Mäusen subkutan eingepflanzt wurden, konnte durch intraperitoneale Verabfolgung der Cucurbitacine I und Q eine Hemmung des Wachstums der gebildeten Tumore nachgewiesen werden.

Schlüsselwörter

Cucurbitacine · i.p. Absorption · Ausscheidung · Antikrebswirkung

Cucurbitacins with anticancer activity from cucumber and squash plants

Abstract

Fruits and seeds of cucumber, zucchini, squash and melon contain cucurbitacins, partially also as glucosides. After the intraperitoneal administration of cucurbitacin E-2- C^{14} -methylether into mice about 4,4% of the radioactivity are excreted in the urine and about 50,5% in the feces.

Cucurbitacins B, D, E, I and Q exhibit in vitro anticancer activity by apoptosis and inhibition of proliferation on a series of human cn-

cer cell lines (e.g. colon, breast, lung, central nervous system).

Intraperitoneal administered cucurbitacin I and Q inhibit the tumor growth of subcutan implanted human lung and breast cancer cells in mice.

Keywords

Cucurbitacins · i.p. Absorption · Excretion · Anticancer activity

Tab. 1 Einfluss verschiedener Cucurbitacine (Cuc) auf die Hemmung der Proliferation einiger menschlicher Krebszellen (KZ) nach 48 h Einwirkungszeit [nach 11]

KZ	Cuc B	Cuc D	Cuc E	Cuc I
Dickdarm (HCT-116), c = 0,4 µM	82	80	77	65
Brust (MCF-7), c = 0,4 µM	88	78	67	12
Lunge (NCI-H460), c = 0,1 µM	96	43	37	2
Zentrales Nervensystem (SF-268), c = 0,05 µM	92	25	24	4

Tab. 2 Einfluss von verschiedenen Cucurbitacinen (Cuc) und Cuc B + E (1 : 1)-glucosid (Gluc) auf Apoptose (AP) und Hemmung der Proliferation (HP) von menschlichen Krebszellen (KZ) in vitro sowie auf die Hemmung des Wachstums von Tumoren (HTW, die in Nacktmäusen durch subkutan eingepflanzte Krebszellen gebildet wurden)

Cuc	KZ	HP (%) (in vitro; 10 µM Cuc; 4h)	AP (%)	pSTAT3	HTW (%) (in vivo; 1 mg Cuc/kg KG/d; 25d)
I	Lunge (A549)	73	14	↓ ^a	76 [nach 14]
	Lunge (Calu-1)	70	1	= ^b	0
	Brust (MDA-MB468)	80	14	↓ ^a	86
A	Lunge (A549)		5	= ^a	11 (nicht signifikant) [nach 15]
B			16	↓ ^a	54
E			19	↓ ^a	49
I			10	↓ ^a	55
Q			28	↓ ^a	73
B + E (Gluc)	Brust (MDA-MB-231), 8 µM Cuc; 48h	50	40	↑ ^b	[nach 16]

^ahoher Ausgangswert; ^bniedriger Ausgangswert

Daten über den Stoffwechsel, auch unter Beteiligung der Darmflora, sind sowohl in vitro als auch in vivo bisher nicht bekannt.

Biochemische Wirkungen

Bereits in den 60iger Jahren sind am Mausmodell In-vitro- und In-vivo-Experimente zur Wachstumshemmung von Krebszellen (Sarkome S-180 und SBL1 sowie Ehrlich-Ascites-Karzinom) mit den Cucurbitacinen D, I, E und Cucurbitacin-E-methylether durchgeführt worden. Dabei hat sich letztere Verbindung als am wirksamsten erwiesen [8, 9]. Auch die relativ hohe Zytotoxizität der Cucurbitacine ist lange bekannt [1, 10].

In neueren Untersuchungen ist der Einfluss der Cucurbitacine auf menschliche Krebszellen in vitro und in vivo (Nacktmäus) untersucht worden [11, 12, 13].

Wie in **Tab. 1** ausgewiesen, hemmen Cucurbitacine das Wachstum von menschlichen Krebszellkulturen sehr unterschiedlich. Während Cucurbitacin B gegenüber Krebszellen von Dickdarm, Brust, Lunge und Zentralem Nervensys-

tem hochaktiv ist, ist das für Cucurbitacin D und E nur für die Zellen des Dickdarms und der Brust der Fall. Cucurbitacin I weist nur noch gegenüber der Brustkrebszellkultur eine erwähnenswerte Hemmaktivität auf [11].

Weitere Experimente verbinden die Wachstumshemmung von menschlichen Krebszellen durch Cucurbitacine in vitro und in vivo mit Aspekten ihres Wirkmechanismus. Die Cucurbitacine wirken u. a. über Aktivitätsänderungen einiger Signalübertragungsproteine. In **Tab. 2** wird das z. B. für den tyrosinphosphorylierten Transkriptionsfaktor pSTAT3 – signal transducer and activator of transcription – gezeigt. Man erkennt, dass es nur bei hoher Ausgangsaktivität von pSTAT3 in den Lungen-(A549) und Brustkrebszellkulturen (MDA-MB-468) durch Senkung der Aktivität von pSTAT3 zur Apoptose (AP) und zur Hemmung der Proliferation (HP) durch Cucurbitacin I kommt. Gleichzeitig werden die an Mäusen durch subkutan verpflanzte Krebszellen gebildeten Tumore mittels intraperitoneal verabfolgtem Cucurbitacin I in ihrem Wachstum erheblich gehemmt (HTW) [14].

Bei niedriger Ausgangsaktivität von pSTAT3 in der Lungenkrebszellkultur (Calu-1) ist durch Cucurbitacin I bei unveränderter pSTAT3-Aktivität nur eine Hemmung der Proliferation gegeben, eine Apoptose findet praktisch nicht statt. Unter diesen Bedingungen wird auch das Wachstum des entsprechend gebildeten Tumors in der Maus nicht gehemmt [14].

Bei Lungenkrebszellen (A549) sind diese für Cucurbitacin B, E und Q bestätigt worden. Cucurbitacin A weist keine entsprechende Wirkung auf, die Ausgangsaktivität von pSTAT3 bleibt konstant [15].

In menschlichen Brustkrebszellkulturen (MDA-MB-231, MCF-7) wurden mit Glucosiden von Cucurbitacinen ebenfalls gute Effekte erzielt. Gemäß **Tab. 2** führt eine Mischung aus Cucurbitacin-B- und Cucurbitacin-E-glucosiden (1 : 1) zur Apoptose und zu einer Hemmung der Proliferation, und das bei Zunahme der pSTAT3-Aktivität [16]. Letzterer Befund steht aber im Widerspruch zu den weiter oben in **Tab. 2** ausgewiesenen Ergebnissen. Allerdings fällt auf, dass die analysierten Zellproben von MDA-MB-231 im Gegensatz zu den A549- und MDA-MB-468-Krebszellen offenbar keine bzw. nur eine geringe Ausgangsaktivität an pSTAT3 aufwiesen. Die Klärung dieses Widerspruchs muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Fazit

Einige Cucurbitacine und ihre Derivate weisen in In-vitro- und In-vivo-Experimenten (Maus) Antikrebswirkung auf. Da sich die bisherigen Untersuchungen immer noch in einem relativ frühen Stadium befinden, darf man auf weitere Forschungsergebnisse gespannt sein. Dazu gehören auch Daten zur Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung nach oraler Verabfolgung der Substanzklasse. Auch die Kenntnisse zur Toxizität sind nicht ausreichend [17].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Horst Schmandke

Eichhörnchenweg 22a
14558 Bergholz-Rehbrücke /
Nuthetal



Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lavie D, Glotter E (1971) The Cucurbitanes, a group of tetracyclic triterpenes. In: Zechmeister (ed) Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe. Vol. 29, Springer-Verlag, New York 307–362
2. Yesilada E et al. (1988) Isolation of an anti-inflammatory principle from the fruit juice of *Ecballium elaterium*. *J Nat Prod* 51: 504–508
3. Ageel AM et al. (1987) Plants used in Saudi Folk Medicine. King Saud University Press, Riyadh
4. Peters RR et al. (1999) Anti-inflammatory effects of the products from *Wilbrandia ebracteata* on carrageenan-induced pleurisy in mice. *Life Sci* 64: 2429–2437
5. Dinan L et al. (1997) Cucurbitacins are insect steroid hormone antagonists acting at the ecdysteroid receptor. *Biochem J* 327: 643–650
6. Tannin-Spitz T et al. (2007) Cucurbitacin glucosides: Antioxidant and free-radical scavenging activities. *Biochem Biophys Res Commun* 364: 181–186
7. Terne W et al. (2005) Lebensmittel-Lexikon, Behr's Verlag, Hamburg 9, 362
8. Gallily R et al. (1962) Further studies on the antitumor effect of cucurbitacins. *Cancer Res.* 22: 1038–1045
9. Gitter S et al. (1961) Studies on the antitumor effect of cucurbitacins. *Cancer Res* 21: 516–521
10. Bartalis J, Halaweish FT (2005) Relationship between cucurbitacins reversed-phase high-performance liquid chromatography hydrophobicity index and basal cytotoxicity on HepG2 cells. *J Chromatogr B* 818: 159–166
11. Jayaprakasam B et al. (2003) Anticancer and anti-inflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana*. *Cancer Lett* 189: 11–16
12. Duncan KLK et al. (1996) Cucurbitacin E-induced disruption of the actin and vimentin cytoskeleton in prostate carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 52: 1553–1560
13. Duncan MD et al. (1997) Cucurbitacin E targets proliferating endothelia. *J Surg Res* 69: 55–60
14. Blaskovich MA et al. (2003) Discovery of JSI-124 (cucurbitacin I), a selective janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway inhibitor with potent antitumor activity against human and murine cancer cells in mice. *Cancer Res* 63: 1270–1279
15. Sun J et al. (2005) Cucurbitacin Q: aselective STAT3 activation inhibitor with potent antitumor activity. *Oncogene* 24: 3236–3245
16. Tannin-Spitz T et al. (2007) Growth inhibitory activity of cucurbitacin glucosides isolated from *Citrullus colocythis* on human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 73: 56–67
17. Adam SEI et al. (2001) Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocythis* fruits, *Nerium oleander* leaves or their mixture. *Small Ruminant Res* 40: 239–244

Kürbisgewächse

(kig) Cucurbitaceae sind weltweit heimisch und vielfältig nutzbar. Im Laufe der Jahrtausende wählte der Mensch aus den bitteren Wildpflanzen die weniger bitteren Sorten aus und vermehrte sie. Zu der Pflanzenfamilie zählen unter anderem die Gurke (*Cucumis sativus* L.), der Gartenkürbis (*Cucurbita pepo* ssp. *pepo*) sowie die Honig- (*Cucumis melo* L.) und die Wassermelone (*Citrullus lanatus* var. *lanatus* (Thunb.) Matsum. et Nakai). Diese Vertreter der Cucurbitaceae werden im Folgenden hinsichtlich Herkunft, Biologie sowie Anbau und Ernte näher vorgestellt.

Cucumis sativus L.

Die Salatgurke wurde bereits 3000 v. Chr. in Nordindien kultiviert und war auch den alten Griechen und Römern schon bekannt. In Mitteleuropa gibt es sie aber erst seit Ende des Mittelalters. Heute werden Gurken sowohl im Freiland als auch in Gewächshäusern weltweit in zahlreichen Varianten angebaut.

Die Gurke ist ein einjähriges Kraut, dessen Sprosse auf dem Boden liegen oder mit Blattranken klettern. Die Frucht erscheint im Querschnitt auf den ersten Blick wie in drei Fächer geteilt. Aller-

dings ist der Fruchtknoten nicht durch echte Scheidewände, sondern durch Plazentagewebe unterteilt. Die scheinbaren Fruchtfächer sind mit zahlreichen Samen gefüllt. Die Gurkensamen keimen bei Temperaturen über 10 °C.

Gurken werden in physiologisch unreifen Zustand (grün) geerntet. Die Samen sind dann noch nicht voll entwickelt. Man unterscheidet zwischen Salatgurke und Einlegegurke, je nachdem, ob die Früchte zum Frischeverzehr verwendet werden oder als Konservengemüse (z. B. Senf- oder Essiggurke). Salatgurken stammen in Europa meist aus Gewächshäusern; die kleineren Einlegegurken hingegen in aller Regel aus dem Freilandanbau.

Das typische Aroma der Salatgurke entsteht durch Abbauprodukte ungesättigter Fettsäuren, die nach der Gewebeschädigung, also nach dem Anschneiden, durch enzymatische Prozesse entstehen. Tritt ein bitterer Geschmack auf, meist am Stielende, so sind hierfür Cucurbitacine verantwortlich. Heute werden zwar hauptsächlich cucurbitacinfreie Sorten produziert, aber auch diese können unter ungünstigen Wachstumsbedingungen in seltenen Fällen Bitterstoffe bilden.

Die Gurke ist eine der wasserreichsten (97%) und kalorienärmsten (12 kcal/100 g) Früchte überhaupt und wird in der Volks-

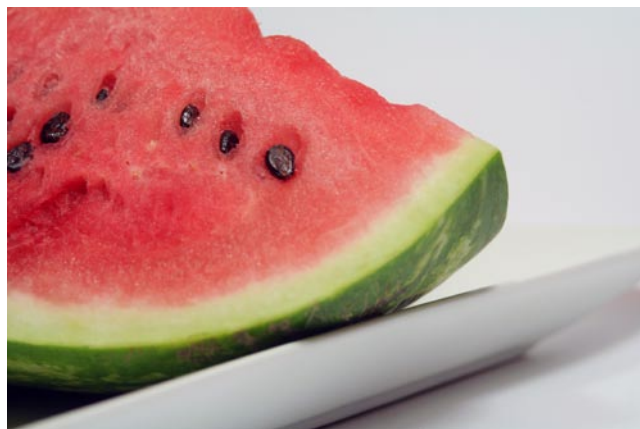


Abb. ◀ Die Wassermelone, ein Kürbisgewächs (Foto: Bilderbox)



Abb. ▲ Kürbisse gibt es in den vielfältigsten Formen (Foto: Bilderbox)

medizin bei Verdauungs- und Hautproblemen eingesetzt.

Cucurbita pepo L. und C. pepo ssp. pepo

Der Gartenkürbis ist eine der ältesten Arznei-, Kultur- und Nahrungspflanzen. Archäologische Funde lassen vermuten, dass er schon 5000 v. Chr. von den Indios in Peru und Mexiko angebaut wurde. Nach der Entdeckung Amerikas 1492 gelangte er nach Europa und etablierte sich hier.

Die Unterart *pepo*, die Zucchini, ist deutlich jünger als der Gartenkürbis. Zwar wurde sie in Italien bereits im 17. Jahrhundert angebaut, in Deutschland kennt man sie hingegen erst seit weniger als 20 Jahren. Heute ist die Zucchini allerdings das wohl weltweit bedeutendste Gewächs der Gattung Cucurbita.

Die über 10 m langen, kantigen Sprosse der Kürbisarten kriechen am Boden oder klettern mit Blattranken. Diese sind im Unterschied zur Gurke verzweigt und gehen von Rankenträgern aus. Die unterständigen Fruchtknoten der weiblichen Blüten wachsen zu riesigen runden, häufig schwach gefurchten, gelbfleischigen Panzerbeeren aus. Diese können beispielsweise wie beim Gartenkürbis bis zu 25 kg wiegen.

Kürbispflanzen sind empfindlich gegenüber Frost. Die in Mitteleuropa produzierten Zucchini werden daher in Ge-

wächshäusern vorgezogen und Mitte Mai ins Freiland ausgebracht. Sie werden unreif geerntet, so dass die Samen noch nicht von einer harten Samenschale umgeben sind. Ließe man sie bis zur Reife an der Pflanze, so würden sie zu großen, länglichen Kürbissen heranwachsen.

Sowohl der Gartenkürbis als auch Zucchini sind in der Küche vielfältig verwendbar, zum Beispiel als Bestandteil von Gemüseintöpfen. Kürbisse, vor allem die Zucchini, zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an Beta-Carotin, Vitamin B₁ und Mineralstoffen aus.

Cucumis melo L.

Die Honigmelone stammt aus den Tropen und Subtropen: Aus Mittel- und Vorderasien gelangte sie vermutlich schon im Altertum über Indien ins Mittelmeergebiet. Heute wächst sie in allen wärmeren Ländern der Erde in zahlreichen Varietäten, die sich in Struktur und Farbe der Fruchtoberfläche sowie des Fruchtfleisches unterscheiden.

Alle Varietäten bilden Beeren aus. Diese sind kopfgroß und oval bis rund. Sie gehen aus dem Fruchtknoten der weiblichen Blüten hervor, die wiederum an einem einjährigen, mit Ranken versehenen und meist kriechenden Spross stehen.

Die süß schmeckenden Früchte gibt es sowohl mit grünem Fruchtfleisch als auch mit gelbem oder rötlichem. Neben der glatten und nur schwach längsripigen sehr süßen Honigmelone (var. *melo*) ist in Deutschland vor allem die Netzmelone (var. *reticulata*) von wirtschaftlicher Bedeutung. Auf deren Oberfläche bildet eine hellbräunliche Korkleiste die namensgebende Netzstruktur.

Honigmelonen enthalten zu 85% Wasser und sind daher in heißen Ländern vor allem zum Durstlöschen beliebt. Ernährungsphysiologisch sind sie wegen des hohen Gehalts an Beta-Carotin von 4,5 bis 20 mg pro 100 g interessant.

Citrullus lanatus var. lanatus (Thunb.) Matsum. et Nakai

Die Wassermelone ist eine extrem wasserreiche, einjährige Pflanze und stammt aus den Steppengebieten des südlichen Afrikas. Auch sie gelangte bereits frühzeitig ins Mittelmeergebiet und wird heu-

te weltweit in den Tropen und Subtropen angebaut.

Wassermelonen sind botanisch einer anderen Gattung zuzuordnen als die Honigmelonen, dennoch gleichen sie diesen im Blüten- und Fruchtbau weitestgehend. Jedoch ist bei den Wassermelonen die Fruchtmittel von Fruchtfleisch ausgefüllt.

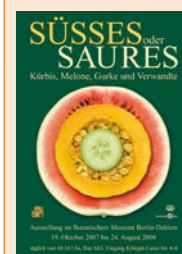
Die dunkelgrünen Früchte mit glatter Schale haben ein kirschrotes, mild-süßliches Fruchtfleisch. Sie werden nur roh gegessen. Mittlerweile gibt es sowohl samenfreie Varietäten auf dem Markt als auch gelbfleischige.

Quelle

1. Lieberei R, Reisdorff Ch. (2008) Nutzpflanzenkunde. 7. Aufl. Thieme Stuttgart

Ausstellung: Kürbis, Melone, Gurke & Co.

Im Botanischen Museum Berlin-Dahlem findet zurzeit eine Sonderausstellung über Cucurbitaceae statt. Elf Porträts informieren über bekannte und weniger bekannte



Kürbisgewächse wie Zaanrube, Wackskürbis und Schwammgurke. Die Besucher erfahren neben der Botanik auch Wissenswertes zur Historie sowie zum medizinischen Nutzen. Gezeigt werden nicht nur seltene Alkoholpräparate aus der Kolonialzeit, einzigartige Herbar-Belege und bizarr geformte Wurzeln, sondern auch die als Kalebassen bekannten Flaschenkürbisse und ihre vielfältige Anwendung in alten und gegenwärtigen Kulturen der ganzen Welt.

Die Ausstellung „Süßes oder Saures – Kürbis, Melone, Gurke und Verwandte“ findet bis zum 24. August 2008 im Botanischen Museum Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Straße 6–8, 14195 Berlin, statt. Sie hat täglich von 10 bis 18 Uhr geöffnet. Weitere Informationen sind erhältlich unter www.bgbm.org/BGBM.

(Quellen: Informationsdienst Wissenschaft / Botanischer Garten und Botanisches Museum Berlin-Dahlem)