

Ursolsäure und ihre Derivate mit Antitumoraktivität in Vaccinium-Beeren

Horst Schmandke, Bergholz-Rehbrücke

Die Ursolsäure selbst wurde bereits Mitte des 19. Jahrhunderts aus den Blättern der Bärentraube (*Arctostaphylos uva-ursi*) isoliert. Inzwischen wurde in Pflanzen Asiens (China, Pakistan, Indien) und Lateinamerikas (Peru, Chile), die in der Volksmedizin u. a. auch gegen entzündliche Prozesse und Krebs verwandt werden, Ursolsäure und/oder ihre Derivate identifiziert, wie z. B. in *Polylepis racemosa* („Quenual“) in Peru, *Psychotria serpens* („Khin Piah Leng“) und *Hypoxis capitata* („Pha Kut Siau“) in Taiwan sowie der Braunelle, *Prunella vulgaris* („Hsia Ku Tsao“) in China.

Im Lebensmittelbereich sind in dieser Hinsicht die Vaccinium-Früchte von Interesse. Dazu gehören die gewöhnliche Heidelbeere, Strauchheidelbeere, Preisel- und Moosbeere sowie die etwas größerfrüchtige rote Cranberry.

Verarbeitung von Cranberries

Von den Vaccinium-Arten wird die Strauchheidelbeere (*V. corymbosum*) weltweit angebaut.

Die in Nordamerika native Cranberry (*V. macrocarpon*) wird bereits seit Anfang des 19. Jahrhunderts in Massachusetts und seit Ende desselben Jahrhunderts in den nordwestlichen Staaten der USA kultiviert.

Neben der üblichen Weise der Obstverarbeitung werden die roten Cranberries auch zu gesüßten Trockenfrüchten verarbeitet. Zum Ausgleich von Aromaverlusten erfolgt vor der Trocknung eine Tränkung mit Fruchtsaftextrakt. So können nicht nur die originär roten Fruchtstückchen, sondern bei Verwendung von Saftextrakten der blauen Strauchheidelbeere auch „blaue Cranberry-Stückchen“ hergestellt werden. Diese standardisierten getrockneten Cranberries (15 000 Stückchen/450 g, Hersteller: Ocean Spray Ingredient Technology Group, Lakeville-Middleboro, Mass.) werden in den USA traditionell in Backwaren (Muffins, Bagels, Doughnuts und Cookies) eingesetzt [1].

Inzwischen werden diese Produkte auch in Europa immer mehr geschätzt; vor allem in Großbritannien, den Niederlanden, Frankreich und Spanien. Auch in Broten und Zwieback findet die Cranberry Eingang. So

werden in Schweden ein Vollkornbrot, in Großbritannien und Frankreich Hefebrote (Cranberry-Brioche) und in den Niederlanden Cranberry Crispbake angeboten.

Chemische Struktur und Vorkommen

Das Triterpen Ursolsäure (3- β -Hydroxy-12-ursen-28-carbonsäure) ist in Vaccinium-Arten erstmals in der

Strauchheidelbeere, und zwar gemeinsam mit der Pomolsäure (19- α -Hydroxy-ursolsäure) isoliert worden [2]; neuerdings auch die cis- und trans-Isomere 3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure in Cranberries [3], die gemeinsam mit 3- β -,19- α -,23-Trihydroxy-urs-12-en (in Ursolsäure ist in Position C-17 die Carboxyl- durch eine Methylgruppe und in Position C-4 eine Methyl- durch eine Hydroxymethylgruppe ausgetauscht) auch in *Mi-*



Foto: Cranberry Information Center

Die Cranberrypflanze mit ihren charakteristisch roten Beeren ist reich an Ursolsäure

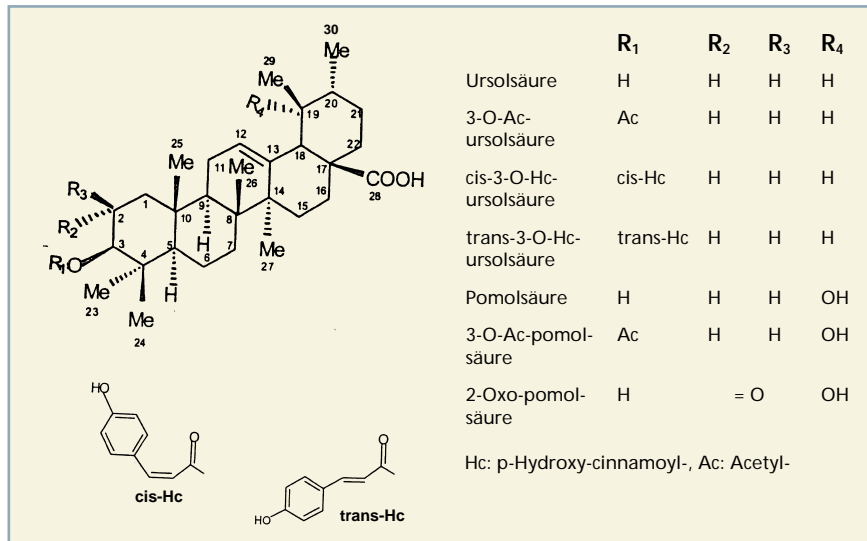


Abb. 1: Chemische Struktur der Ursolsäure und ihrer Derivate

musops elengi [4], einer in der Volksmedizin in Südindien, Burma und Pakistan genutzten Pflanze identifiziert wurden. Die trans-3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure wurde bereits 1973 mit der Ursolsäure im Holz von *Tripetaleia paniculata* nachgewiesen [5].

Die Ursolsäure findet sich beispielsweise auch in der Schale von Mandeln [6, 7], in den Wurzeln einer bestimmten Aralienart (*Aralia decaisneana*) [8], in den Fruchstacheln und Blüten der Braunelle (*Prunella vulgaris*), in *Hyp-tis capitata*, *Psychotria serpens* [9] und im Holz von *Polylepis racemosa*. In *Polylepis racemosa* wurden auch Pomolsäure, 3-O-Acetyl- und 2-Oxo-pomolsäure nachgewiesen [10], die bereits zuvor in der Wachsschicht von Äpfeln,

in mit dem Pilz *Chondrostereum purpureum* infiziertem Holz und den Blättern des Apfelbaumes (2-Oxo-pomolsäure) [11] sowie in den Blättern des Stachelnübchens (*Acaena pinnatifida*) (Pomolsäure und 3-O-Acetyl-pomolsäure) identifiziert worden waren [12]. Die letzt genannte Pflanze wird in der chilenischen Volksmedizin genutzt („Pimpinella cimarrona“, „Caddillo“ oder auch „Amor seco“).

Zur Bioverfügbarkeit

Die bisher genannten chemischen Verbindungen sind in Wasser schwer löslich. So sind in einem wässrigen Extrakt von Cranberries nur Spuren von 3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure gefunden worden. Somit können diese

Verbindungen nur mit der gesamten Frucht oder mit entsprechenden Verarbeitungsprodukten über den Verzehr in den Organismus gelangen.

Normalerweise erfolgt die Extraktion der Substanzen aus pflanzlichem Material mit Methanol, aber auch mit Ethanol. Daraus kann man auf ihre Bioverfügbarkeit aus Likören, hergestellt beispielsweise mit Heidelbeeren oder Cranberries, schließen.

Bemerkenswert ist, dass bisher in der Literatur für diese Pflanzen keine Glykoside der hier aufgeführten Verbindungen beschrieben worden sind, obwohl in Früchten der Stechpalme (*Ilex crenata*) Pomolsäure-Glykoside nachgewiesen worden sind. In diesen so genannten Ilexosiden erfolgt die Verknüpfung mit Arabinose, Xylose, Rhamnose und Glukose mit der Hydroxylgruppe in C-3-Position und/oder der Carboxylgruppe in C-17-Position. Diese Verbindungen, wie z. B. 3-O- $[\beta$ -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- $[\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl]-pomolsäure-28-O- $[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- $[\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glucopyranosid, sind mit heißem Wasser aus pflanzlichem Material gut extrahierbar [13].

Cytotoxische Wirkung

In In-vitro-Tests ist die Hemmkapazität von Ursolsäure und deren Derivaten gegenüber dem Wachstum von menschlichen Krebszellen bestimmt worden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1–3 zusammengefasst. Daraus geht hervor, dass Pomolsäure (Tab. 1) und cis-3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure (Tab. 2) die höchste Antitumoraktivität aufweisen. Die Aktivität von trans-Isomeren ist geringer als die von cis-Isomeren. Für die Pomolsäure ist die hohe Wirkung gegenüber Gebärmutterkrebszellen und Melanomzellen hervorzuheben, für die cis-3-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure gilt das für Brustkrebszellen.

Entsprechend Tabelle 1 ist für die Ursolsäure eine hohe Wirkung gegenüber Lungenkrebs und Leukämien gefunden worden.

Die Acetylierung der Hydroxylgruppe in C-3-Position in Ursol- und Pomolsäure führt zu einer Abnahme der Antitumoraktivität (Tab. 2 u. 3).

Ursolsäure hemmt auch das Wachstum von Lungenepithelzellen (Nerz). Damit gelang der Nachweis einer Zytokinhemmung (TGF- β) durch Ursolsäure [14].

Zusammenfassung

Ursolsäure und ihre Derivate mit Antitumoraktivität in Vaccinium-Beeren

H. Schmandke, Nuthetal

In der Strauchheidelbeere (*V. corymbosum*) sind Ursolsäure sowie 19- α -Hydroxy-ursolsäure (Pomolsäure) und in Cranberries (*V. macrocarpon*) die cis- und trans-Isomere der 3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure isoliert und identifiziert worden.

In In-vitro-Cytotoxizitätstests weisen alle Verbindungen Hemmkapazität gegenüber dem Wachstum von menschlichen Krebszellen auf. Diese Antitumoraktivität nimmt in der Reihenfolge Pomolsäure > cis-3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure > trans-3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure > Ursolsäure ab.

Pomolsäure wirkt spezifisch gegenüber Gebärmutterkrebszellen und Melanomen, cis-3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure gegen Brustkrebs- und Ursolsäure gegenüber Lungenkrebs- und Leukämiezellen.

In China werden die Extrakte der „Fruchstacheln“ von *Prunella vulgaris* (Braunelle) und in Peru die der Rinde und des Stammes von *Polylepis racemosa* in der traditionellen Medizin bei Krebserkrankung eingesetzt. Sie enthalten Ursol- und Pomolsäure.

Ernährungs-Umschau 51 (2004), S. 235–237

Tab. 1: In-vitro-Cytotoxizität von Ursolsäure und ihrer Derivate: benötigte Konzentrationen in µg/ml für eine 50%ige Wachstumshemmung von Tumorzellen [10]

Tumorzellen	Ursol-säure	Pomol-säure	2-Oxo-pomol-säure	3-O-Acetyl-pomolsäure
Gebärmutter (ME 180)	114	8	>250	68
Melanom (M-14)	43	7	44	58
Brust (MCF-7)	103	14	184	70
Lunge (H 460)	117	15	207	55
Dickdarm (HAT-29)	113	13	192	70
Prostata (PC 3)	102	13	114	68
Myeloische Leukämie (K 562)	75	18	210	21

Tab. 2: In-vitro-Cytotoxizität von Ursolsäure und ihrer 3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-Derivate: benötigte Konzentrationen in µM für eine 50%ige Wachstumshemmung von Tumorzellen [3]

Tumorzellen	Ursol-säure	3-O-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure		Quercetin
		cis-	trans-	
Gebärmutter (ME 180)		23	42	
Melanom (M-14)	93	46	25-100	
Brust (MCF-7)		19	25-100	38
Lunge (H 460)	230	27	84	
Dickdarm (HAT-29)		33	40	62
Prostata (PC 3)		24	25-100	
Myeloische Leukämie (K 562)		29	25-100	

Tab. 3: In-vitro-Cytotoxizität von Ursolsäure und dessen 3-O-Acetyl-Derivat: benötigte Konzentrationen in µg/ml für eine 50%ige Wachstumshemmung von Tumorzellen [9]

Tumorzellen	Ursolsäure	3-O-Acetyl-ursolsäure
Lymphotische Leukämie (P-388)	3,2	4,2
Lymphoide Leukämie (L-1210)	4,0	5,0
Lunge (A-549)	4,0	6,5
Ileozökal (HCT-8)	4,5	7,6
Brust (MCF-7)	4,9	> 10,0

Schlussfolgerungen

Die Ursolsäure und ihre Derivate weisen gegenüber menschlichen Krebszellen eine Cytotoxizität auf, wobei die Aktivität ausgeprägter ist als die des in Obst weit verbreiteten Flavonoids Quercetin. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass Vaccinium-Beeren in der Ernährung einen Beitrag zur Krebsprävention leisten. Bis zu einer möglichen therapeutischen Nutzung dieser Terpene ist noch hoher Forschungsaufwand erforderlich. So sind die Bioverfügbarkeit und der Stoffwechsel im lebenden Organismus noch ungeklärt.

Eine Bestimmungsmethode und quantitative Angaben zum Gehalt der Verbindungen in Vaccinium-Beeren liegen ebenfalls nicht vor. Basierend auf Ausbeuteangaben bei der Isolierung von cis- und trans-3-O-p-Hydroxy-cinnamoyl-ursolsäure lassen sich Gehalte je Isomer von etwa 20 mg/kg Cranberries vermuten.

Literatur:

1. Girard K: Backen mit Beeren. *Food Design* 4, 12-16 (2003)
2. Wang M, Li J, Shao Y, Huang T-C, Chin C-K, Rosen RT, Ho C-T: Antioxidative and cytotoxic components of highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.). In: *Phytochemicals and Phytopharmaceuticals*. AOCS Press, Champaign (IL) 2000, S. 271-277

3. Murphy BT, MacKinnon SL, Yan X, Hammond GB, Vaisberg AJ, Neto CC: Identification of triterpene hydroxycinnamates with in vitro antitumor activity from the whole cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem* 51, 3541-3545 (2003)
4. Jahan N, Malik A, Afza N, Choudhary MI, Shahzad-ul-Hassan S: Triterpenes from *Mimusops elengi*. *Z Naturforsch* 55b, 1206-1210 (2000)
5. Yasue M, Sakakibara J, Ina H: Studies on the constituents of *Tripetaleja paniculata* Sieb. et Zucc. III. On the constituents of the wood. *Yakugaku Zasshi* 93, 687-691 (1973)
6. Sang S, Lapsley K, Rosen RT, Ho C-T: New prenylated benzoic acid and other constituents from almonds hulls (*Prunus amygdalus Batsch*). *J Agric Food Chem* 50, 607-609 (2002)
7. Takeoka G, Dao L, Teranishi R, Wong R, Flessa S, Harden L, Edwards R: Identification of three triterpenoids in almond hulls. *J Agric Food Chem* 48, 3437-3439 (2000)
8. Miyase T, Shiokawa KI, Zhang DM, Ueno A: Araliasaponins I-XI, triterpene saponins from the roots of *Aralia decaisneana*. *Phytochem* 41, 1411-1418 (1996)
9. Lee K-H, Lin Y-M, Wu TS, Zhang D-C, Yamagishi T, Hayashi T, Hall ICH, Chang J-J, Wu R-Y, Yang T-H: The cytotoxic principles of *Prunella vulgaris*, *Psychotria serpens*, and *Hyptis capitata*: Ursolic acid and related derivatives. *Planta Med* 54, 308-310 (1988)
10. Neto CC, Vaisberg AJ, Zhou B-N, Kingston DG, Hammond GB: Cytotoxic triterpene acids from the peruvian medicinal plant *Polylepis racemosa*. *Plant Med* 66, 483-484 (2000)
11. Kemp MS, Holloway PJ, Burden RS: 3β, 19α-dihydroxy-2-oxours-12-en-28-oic acid: a pentacyclic triterpene induced in the wood of *Malus pumila* Mill. infected with *Chondrostereum purpureum* (Pers. ex Fr.) Pouzar., and a constituent of the cuticular wax of apple fruits. *J Cem Res (S)*, 154-155 (1985)
12. Valcic S, Wächter GA, Montenegro G, Timmermann BN: Triterpenoids from *Acaena pinatifida* R. et P. *Z Naturforsch* 52c, 264-266 (1997)
13. Kakuno T, Yoshikawa K, Arihara S: Triterpenoid saponins from *Ilex crenata* fruit. *Phytochem* 31, 3553-3557 (1992)
14. Murakami S, Takashima A, Sato-Watanabe M, Chonan S, Yamamoto K, Sartoh M, Saito S, Yoshimura H, Sugawara K, Yang J, Gao N, Zhang X: Ursolic acid, an antagonist for transforming growth factor (TGF)-β₁. *FEBS Let* 566, 55-59 (2004)

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Horst Schmandke
 Eichhörnchenweg 22a
 OT Bergholz-Rehbrücke
 14558 Nuthetal



Schon angeklickt?
www.ernaehrungs-umschau.de