

# Phyto-Targets in der Onkologie



**Karl Lingenfelder**

Die Onkologie erlebt in den letzten Jahren einen Paradigmenwechsel. Molekularbiologische und -genetische Untersuchungen, wachsende Erkenntnisse der Tumor-Pathways und Entwicklung spezifischer Tumor-Target-Therapien verändern stark die altherkömmlichen Optionen. Die personalisierte Krebsmedizin mit zielgerichteten Therapien (Targeted Therapien) wie monoklonale Antikörper (mit Namens-Endung „-mab“) und sog. „small molecules“ (mit Namens-Endung „-mib“ oder „-nib“) ergänzen die unspezifische Chemotherapie und lösen sie teilweise auch ab. Personalisierte Krebsmedizin, Immuntherapie, etc. rücken in den Fokus, während Chemotherapien in vielen Bereichen eine ähnliche Zukunft wie die Verbrennungsmotoren haben dürften.

Mit den Naturstoffen erleben wir eine ähnliche Entwicklung in der Onkologie. Pflanzen und ihre sekundären Pflanzenstoffe (Phytochemicals) gewinnen zunehmend an Interesse. Sie werden in Kombination mit diversen Onkologika oder auch begleitend, z. B. zur Radiatio eingesetzt. Ebenso finden sie in der



*Die Kraft der Natur*

Tumorprävention, in der Nachsorge und bei palliativen Patienten im Zuge individueller Heilversuche Anwendung. Mittlerweile sind die Blockbuster der Phytochemicals in der Onkologie als Infusionen erhältlich.

Neben den komplementären Säulen orthomolekulare Medizin, Ernährungstherapie, Psychotherapie, Immunmodulation und Bewegungstherapie hat der Einsatz von Phytochemicals eine hohe Relevanz im Kampf gegen den Krebs.

## Diagnostik

Für Patient wie Behandler ist es von Vorteil über zelluläre Analytik prospektiv die individuellen Tumortargets und die richtige Wahl der Phytotherapeutika zu bestimmen. Dies ist vor allem über drei in der Praxis bewährte Analysemethoden möglich. Angeboten werden diese Untersuchungen vom Nachfolger des verstorbenen Prof. Bojar, MU Dr. Martin Luzbetak, M. Sc. über das Labor NextGen Oncology Group in Düsseldorf ([www.prof-bojar.de](http://www.prof-bojar.de)).

## TCBA [1] (Tumor-Chemo/Biologika-Assay)

Wegen der ausgeprägten Individualität der Tumoren kann ein Arzt/Therapeut aus klinischer Sicht nur raten, ob der Patient auf eine Chemotherapie oder naturkundliche Heilmittel (Biologika) ansprechen wird. Abhilfe bietet hier der ATP-TCA (Tumor-Chemosensitivitäts-Assay). Es handelt sich um einen Ex-vivo-Test der Chemo-/Biologika-Sensitivität. Bei der Untersuchung werden isolierte Tumorzellen in einer Zellkultur über einige Tage mit denjenigen Zytostatika/Biologika (allein oder in Kombination mit anderen) behandelt, die für die geplante Therapie in Frage kommen. Bei diesem Test wird die Reaktion der Tumorzellen auf die Behandlung durch Messung von ATP (Indikator für lebende Zellen) bestimmt, dessen Spiegel ein Maß dafür darstellt, in welchem Umfang die Tumorzellen von den Medikamenten vernichtet worden sind. Der Test hat sich seit Jahren bei soliden Tumoren, wie z. B. Eierstockkrebs, Brustkrebs, Dickdarmtumoren, Lungenkrebs, Hirntumoren, Sarkomen, malignen Melanomen, Tumoren der Bauchspeicheldrüse etc. bewährt.

In den Fällen, in denen keine Biopsie oder OP ansteht bzw. möglich ist und man daher kein vitales Tumorgewebe erhalten kann, ist die Gewinnung zirkulierender Tumorzellen (CTC) eine Option. Der CTC-Test ist dann die Basis für den TCBA-Test.

## CTCs [2] (Circulating Tumor Cells)

Die Detektion und Analyse zirkulierender Tumorzellen (CTCs) im peripheren Blut von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Die Quantifizierung solcher CTCs hat sich bereits bei metastasierten Krebserkrankungen von Brust, Dickdarm und Prostata als nützlich erwiesen. Inzwischen gilt das Interesse nicht nur der Quantifizierung solcher CTCs, sondern darüber hinaus einer genaueren molekularen Charakterisierung dieser Tumorzellen, vor allem auch unter dem Aspekt einer maßgeschneiderten Behandlung. Eine genetische Analyse der CTCs und ihrer Subpopulationen eröffnet die Möglichkeit, nach neuen Angriffspunkten für die Therapie von Behandlungsresistenzen zu suchen. CTCs sind damit eine besonders wertvolle biologische Probe, falls Gewebeproben nicht verfügbar sind. Man spricht deshalb auch von „flüssigen Biopsien“ (liquid biopsy). Sie ermöglichen wiederholte Kontrollen des Krankheitsverlaufs, um die aktuelle Tumorbiologie zu überprüfen (Real-time-Analysen).

Die CTC-Nachweismethoden sind sehr unterschiedlich. Die Auswahl des Verfahrens hängt von der Art

des Ausgangstumors und von der gewünschten Untersuchung ab. Für CTCs von epithelialen Tumoren wird zur molekularen Quantifizierung ein von Prof. Bojar entwickelter und validierter Real-time PCR-Test angewandt. Dieses Testverfahren schließt eine vorhergehende Anreicherung der epithelialen Tumorzellen über ein Verfahren ein, bei dem die CTCs über paramagnetische Beads angereichert werden (Magnetic Cell Sorting). Diese Beads sind mit Antikörpern gegen eines der häufigsten Oberflächenantigene (EpCAM) von CTCs epithelialen Ursprungs beschichtet. Sollen die CTCs weitergehend molekular charakterisiert werden (z. B. Genamplifikationstests (FISH) oder Mutationsanalysen) werden andere Anreicherungsverfahren angewandt, wie z. B. Filtration.

### **THERASIGHT® Expression Profiler**

Dieser High-Tech-Test (früher PANTHER Assay (PAN-genomic THERapy-focused gene expression analysis) ermöglicht es, die Aktivität aller mehr als 20.000 menschlichen Gene gleichzeitig zu messen (Transkriptom). Ergänzend werden Marker, die eine Schlüsselrolle in wichtigen Signalwegen spielen, durch quantitative PCR und Immunhistochemie ermittelt.

Er bietet eine universell (unabhängig von der Art des Tumors) einsetzbare analytische Plattform für eine Vielzahl von klinisch hochrelevanten, genaktivitätsbasierten Analysen der Tumorbiologie.

Die Kombination aus Universalität und relativ niedrigen Kosten pro Gen bietet eine Fülle wertvoller Informationen nicht nur für aktuelle Therapieentscheidungen, sondern möglicherweise auch für zukünftige innovative, zielgerichtete Therapien.

Wesentlich ist auch, dass der THERASIGHT® Expression Profiler Report über den Immunstatus des Tumorgewebes informiert, einschließlich der Ansprechbarkeit auf Checkpoint-Inhibitoren, das Ansprechen auf verschiedene chemotherapeutische Therapien und auf natürliche Substanzen. Darüber hinaus ist der Assay ein Eckpfeiler für die Auswahl potentieller Krebsimpfstoffpeptide auf Transkriptomebene.

Der behandelnde Onkologe/Arzt/Therapeut (bzw. der Patient) erhält einen umfassenden molekularmedizinischen Bericht mit einer kritischen Bewertung und Behandlungsempfehlung, sowie auf Wunsch eine Excel-Datei mit dem gesamten Transkriptom-Datensatz für mögliche zukünftige Fragestellungen und Therapien.

Diese zwei bzw. drei Untersuchungen sind für den Therapeuten die Basis für einen absolut individualisierten Therapieplan für seinen Patienten.

Es werden mit dem Tool THERASIGHT® Expression Profiler unter anderem folgende Targets beleuchtet: Artesunat, Curcumin, Salvestrol®/Resveratrol, 6-Sho-

gaol, Weihrauch (Bosvene AKBA, Frankincense). Des Weiteren werden Targets wie Metformin, Methadon, CBD, Koffein, Vitamin D, DCA, 2DDG u.v.m. beleuchtet.

Ebenso erhält man Auskunft über wichtige Pathways des Tumors, wie ARG1, ALDH1, E-Selectin, Glucose, Adenosin, IDO, Telomerase, etc.

Immunologisch werden Targets wie MDSC, CD8-Exhaustion, M1-M2-Makrophagen-Verhältnis, TIL u.v.m. ermittelt.



*Weihrauchbaum*

### **Phyto-Onkotherapie**

Pflanzen resp. deren Wirkstoffe wie Curcuma (Curcumin), Artemisia annua (Artesunat), Grüntee (EGCG), Polyphenole (Resveratrol, Quercetin), Ingwer (Gingerol) etc. sind sowohl in der Traditionellen Medizin als auch in der modernen Literatur gut vertreten. Wissenschaftliche Daten zu den Naturstoffen kommen vor allem aus dem asiatischen Raum. Dort findet man diese Pflanzen und setzt sie seit Jahrhunderten ein. Das „natürliche“ Interesse in Deutschland hingegen ist die „Chemie“.

Pflanzen bedienen wissenschaftlich untermauert viele Targets in der Tumorthherapie. Neben den parenteral zur Verfügung stehenden Phytotherapeutika sind viele weitere Substanzen von onkologischem Interesse. Besonders zu erwähnen sind Mistelpräparate, Cannabis, Genistein, Sulforaphane, Berberin, Silibinin, Graviola, Magnolie, Lycopin, Melisse, Christrose u.v.m. Diese sollen hier aber nicht beleuchtet werden.

Bewährt sind auch die intravenöse Applikation von Hypericin und seine photodynamischen Effekte. Da hier aber eine zusätzliche lokale oder systemische photodynamische Therapie mit einem Laser der Wellenlänge 589 nm notwendig erscheint, wird auch dieser Stoff hier nicht näher beleuchtet.

Vorgestellt werden in diesem Artikel Pflanzen, die auch als Infusionen erhältlich sind und somit eine gute Bioverfügbarkeit bzw. hohe therapeutische Wirkspiegel zu erwarten ist.

Auch hier lassen sich manche Stoffe zusätzlich photodynamisch verstärken. Sie wirken aber auch als reine Infusionen schon sehr potent.

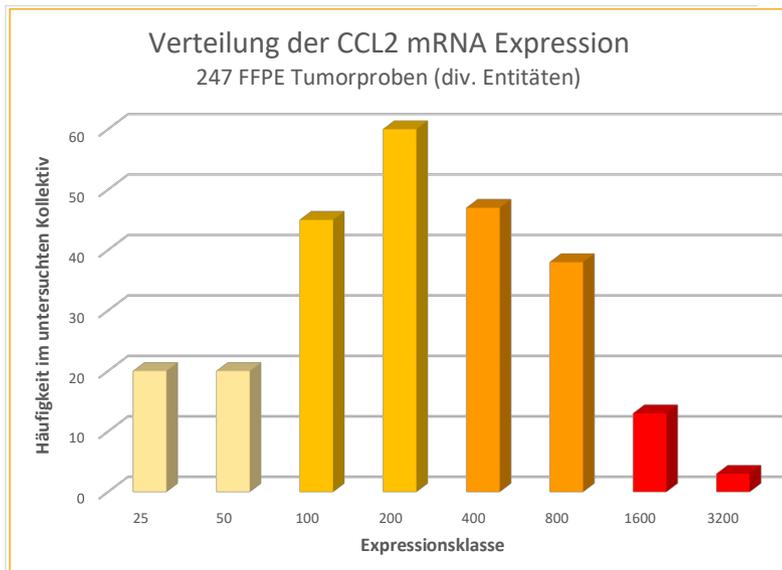


*Artemisia annua*

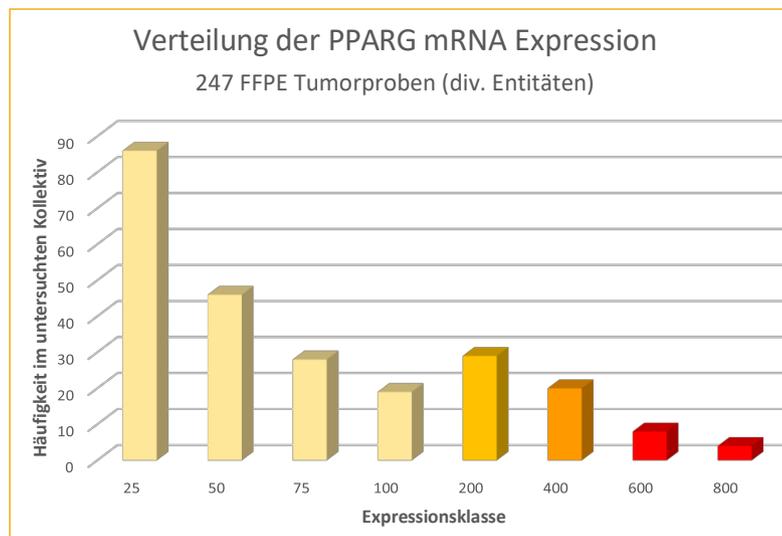
## Die „Big 8“ parenteralen Multi-Target Phytos in der Onkologie

### Apigenin

Der Wirkstoff ist ein hellgelber Pflanzenstoff aus der Gruppe der Flavone. Er kommt in vielen Kräutern (Basilikum, Estragon, Petersilie, Rosmarin, Thymian, Dill, Koriander, Minze, Salbei etc.), Gemüse (Artischocke, Sellerie, Karotten, Zwiebeln etc.), Heilkräutern (Kamille, Weißdorn, Mariendistel, Süßholz, etc.) und in geringen Mengen auch im Obst vor. Apigenin wirkt positiv epigenetisch, zytostatisch, antioxidativ, antiinflammatorisch (senkt NF $\kappa$ B), antimutagen (steigert p53) antiviral, antiangiogenetisch, antimetastatisch und antiproliferativ.



**Abb. 1** Der inflammatorische Marker CCL2 steuert die Infiltration von Tumor- und Metastasen-assoziierten Makrophagen sowie weitere regulatorische Abwehrzellen in den Tumor. Die Verteilungsgrafik zeigt die heterogene Verteilung. Durch die antiinflammatorische Wirkung des Apigenin kann CCL2 gesenkt werden [31].



**Abb. 2** Die Expression des PPAR $\gamma$ -Rezeptors, über welchen Apigenin als Ligand wirksam ist, wird in Tumorproben ebenfalls heterogen exprimiert. Hohe Expressionen fanden sich häufiger in Colon- und Pankreas-Karzinomen.

Außerdem wirkt Apigenin angstlösend, beruhigend und schlaffördernd. Es dockt an den Benzodiazepin-Rezeptor im Gehirn an und steigert GABA und Serotonin.

Apigenin kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden.

Es ist photosensibel und lässt sich mit einem Blaulaser mit einer Wellenlänge von 405 nm verstärken.

Apigenin steigert die Wirkung von Doxorubicin und Doxetaxel beim Kolonkarzinom und hebt die MDR (Multi-Drug-Resistance) bei ALL (Akute Lymphatische Leukämie) und beim Mammakarzinom auf. Apigenin-Infusionen haben sich besonders beim kolorektalen Karzinom, Mammakarzinom, Prostatakrebs, Hautkrebs und bei Lungentumoren bewährt. Zur Interaktion mit Tamoxifen gibt es kontroverse Arbeiten. Apigenin bindet an den ER- $\beta$ -Rezeptor. PubMed listet aktuell über 1.000 Papers zum Thema Apigenin und Krebs. Es fehlen allerdings klinische Studien. Daher finden Apigenin-Infusionen nur im Rahmen individueller Heilversuche Einsatz. Der TCBA-Test, bei dem Apigenin sehr individuell und heterogen getestet, hilft hier deutlich bei der Indikation. Es werden in der Regel 1–2 x wöchentlich 100 mg infundiert.

### Artesunat

Dieses Artemisinin-Derivat aus dem einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*) ist ein bewährtes Medikament in der Malariabekämpfung. Artesunat wurde 2002 in die Liste der unentbehrlichen Arzneistoffe aufgenommen. Frau Youyou Tu (Japan) wurde 2015 für ihre Artemisinin-Forschung der Medizin-Nobelpreis verliehen. Die Wirkung von Artesunat auf Krebszellen wurde durch Zufall entdeckt, indem man Frauen behandelte, die an Malaria erkrankten und gleichzeitig auch Brustkrebs hatten. Bei Kontrolluntersuchungen konnte man teilweise rückläufige Tumore und sogar vollständige Remissionen beobachten.

In Deutschland hat vor allem Prof. Thomas Efferth aus Mainz die Artesunat-Forschung vorangebracht. Er konnte durch In-vitro-Studien die antitumorale Wirkung der Artemisinin-Derivate an zahlreichen humanen Krebszelllinien nachweisen. Unter anderem für Mamma-, Prostata-, Kolon- und Pankreaskarzinom, Glioblastom, Leukämie, Melanom- und Bronchialkarzinom-Zellen. Im Tiermodell erhöht Artesunat beim Glioblastom die Wirkung der Radiatio ebenso wie die Wirkung von Temozolomid. Durch die erhöhte Artesunat-Affinität zur Leber ist der Einsatz bei Lebermetastasen auch erfolgsversprechend.

Artesunat wirkt im Gegensatz zu einer Chemotherapie selektiv. Es schädigt durch Spaltung der vorhandenen Endoperoxid-Brücke über Bildung von ROS die Tumorzelle. Dazu wird Eisen benötigt, welches in Tumoren meist in höheren Konzentrationen vorliegt. Eventuell sind auch Eisengaben zur Wirkungssteigerung sinnvoll. Es kommt zur Schädigung der

Autophagie der Krebszelle. Ebenso zur oxidativen Schädigung der entarteten DNA. Artesunat kann gut die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ist daher auch bei Hirntumoren und -metastasen einsetzbar. Es wirkt antiangiogenetisch, proapoptotisch, zytostatisch, antiinflammatorisch (senkt COX und NFκB), proliferationshemmend, prooxidativ und antimetastatisch. Artesunat verstärkt Radiatio- und Chemotherapien und verhindert verschiedene Resistenzen.

Es kann oral und parenteral verabreicht werden. Oral haben sich 150–200 mg über 3–4 Tagesdosen à 50 mg bewährt. Als Infusion 1–3x wöchentlich 250–500 mg. Die Wochendosis sollte 1,5 g nicht überschreiten, da sonst verstärkt Nebenwirkungen wie Leukopenie, Neutropenie und Anämie auftreten können. Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg hat 2011 eine Studie mit Artesunat durchgeführt. Die Publikation dazu trägt den Titel: Malaria-Medikament Artesunat aktiviert Krebszell-spezifischen lysosomalen Zelltod. PubMed listet zum Artesunat aktuell über 400 Papers im Kontext Krebs. Artesunat wird über CYP 3A4 metabolisiert. Die orale Gabe erhöht die Magensäure. Die parenterale Artesunat-Trockensubstanz wird hingegen mit Bicarbonat in Lösung gebracht.

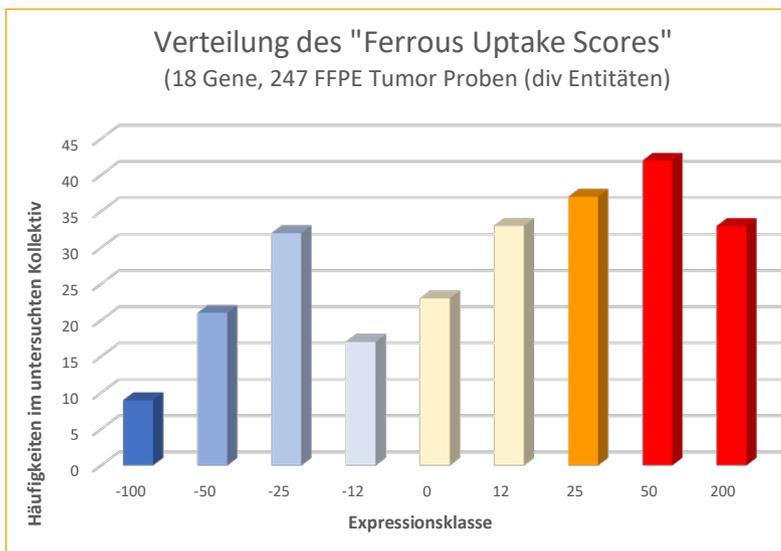
Artesunat-Interaktionen:

- verstärkt Radiatio
- verstärkt Cyclophosphamid und Cisplatin beim Lungenkarzinom
- verstärkt Carboplatin beim Ovarialkarzinom
- verhindert Resistenz von Gemcitabin und verstärkt Wirkung bei Pankreastumoren
- wirkt additiv in Kombination mit Gemcitabin bei Leberkrebs (45% Zellreduktion)
- hemmt die Wirkung von Doxorubicin bei Kolonkarzinom
- verstärkt die Wirkung von Doxorubicin und Pirarubicin bei Leukämie
- verstärkt bei Glioblastom die Radiatio, die Temozolomid-Wirkung und senkt Survivin

Da Vitamin C wie Artesunat die Fenton-Reaktion (Eisensalz-katalysierte Oxidation unter Bildung von Wasserstoffperoxid) in der Krebszelle auslösen, sollten die beiden Stoffe nicht unmittelbar kombiniert werden.

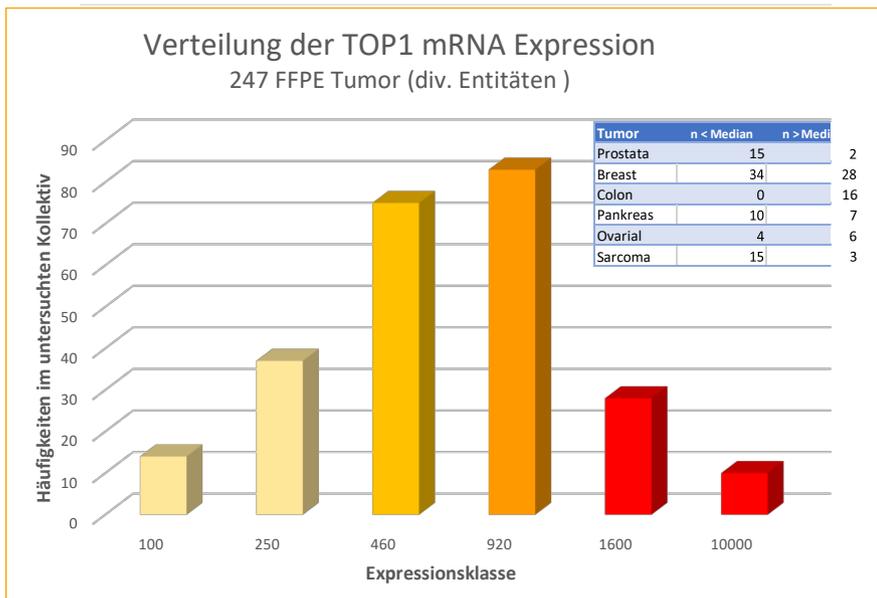
**Boswellia**

Weihrauch (engl. Frankincense) bzw. Olibanum ist das Harz des Weihrauchbaumes. Der Baum gehört zur Familie der Balsamgewächse. Die drei Regionen, in denen etwas unterschiedliche Weihrauchbäume wachsen, sind Indien (*Boswellia serrata*), Afrika (*Boswellia papyrifera*) und Südarabien (*Boswellia sacra*). *Boswellia serrata* aus Indien ist am besten untersucht. Der afrikanische Weihrauch ist 10-mal stärker antiin-



**Abb. 3** Durch Wertung verschiedener Gene, die an der Eisenaufnahme, -speicherung und -freisetzung beteiligt sind, entsteht ein Genprofil aus 18 Genen, welches zur Prädiktion von Tumoren mit erhöhtem Eisenmetabolismus und damit einer wahrscheinlicheren Artesunat-Sensitivität herangezogen werden kann.

flammatorisch wie der indische. Die biologisch wirksamen Bestandteile sind vor allem die Beta-Boswelliasäuren KBA und AKBA. Zur Verfügung stehen neben vielen oralen Anbietern mit unterschiedlicher Qualität das Infusionskonzentrat Bosvene AKBA. Weihrauch hat als antiinflammatorischer Stoff in mehreren klinischen Studien seine Wirksamkeit bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoider Arthritis und Asthma belegt. Ebenso belegt ist die positive Wirkung bei peritumoralem Gehirnödem. Die antiinflammatorischen Eigenschaften laufen über verschiedene Pathways.



**Abb. 4** Zielmoleküle von *Boswellia* sind u.a. Topoisomerase-1 und 2 (TOP1, TOP2A) und der Inhibitor für NFκB (IGKB). Im Diagramm ist die Verteilung der Expression von TOP1 dargestellt, welche vor allem bei Colon-Karzinom erhöht detektiert wurde. Bei Sarkomen- und Prostata-Karzinom-Proben war die Expression häufig eher niedriger.

Es kommt zur Senkung von 5-Lipoxygenase, NF $\kappa$ B und TNF- $\alpha$ . Durch die TNF- $\alpha$ -Senkung werden die wachstums- und Angiogenese-fördernden MMPs (Matrix-Metall-Proteinasen) und weitere Adhäsionsmoleküle gehemmt. Der zelluläre Calcium-Einstrom wird gesenkt. Boswellia wirkt antipyretisch. Antitumoral wirkt Weihrauch über eine Apoptose-Induktion und Senkung der Topoisomerase (Wirkprinzip von Irinotecan). Boswellia ist oral schlecht bioverfügbar. 1.600 mg Boswellia generieren Plasmakonzentrationen von 0,3  $\mu$ mol KBA und 0,1  $\mu$ mol AKBA im steady state. Für die antitumorale Wirkung scheinen höhere Konzentrationen notwendig zu sein. Diese realisiert man besser mit Bosvene AKBA-Infusionen in Dosierungen von 5–10 mg, 1–3 x wöchentlich. Der Apoptose-Nachweis wurde in folgenden Zelllinien bestätigt: Glioblastom, Leukämie, in Krebszellen von Leber, Kolon, Prostata und Fibrosarkomen. Im Tiermodell zeigt Boswellia zusätzlich eine angstlösende und antidepressive Wirkung. Dies bedeutet bei Tumorkranken einen zusätzlichen positiven Effekt. PubMed bietet aktuell im onkologischen Kontext 137 Boswellia- bzw. Frankincense-Papers.



Curcuma

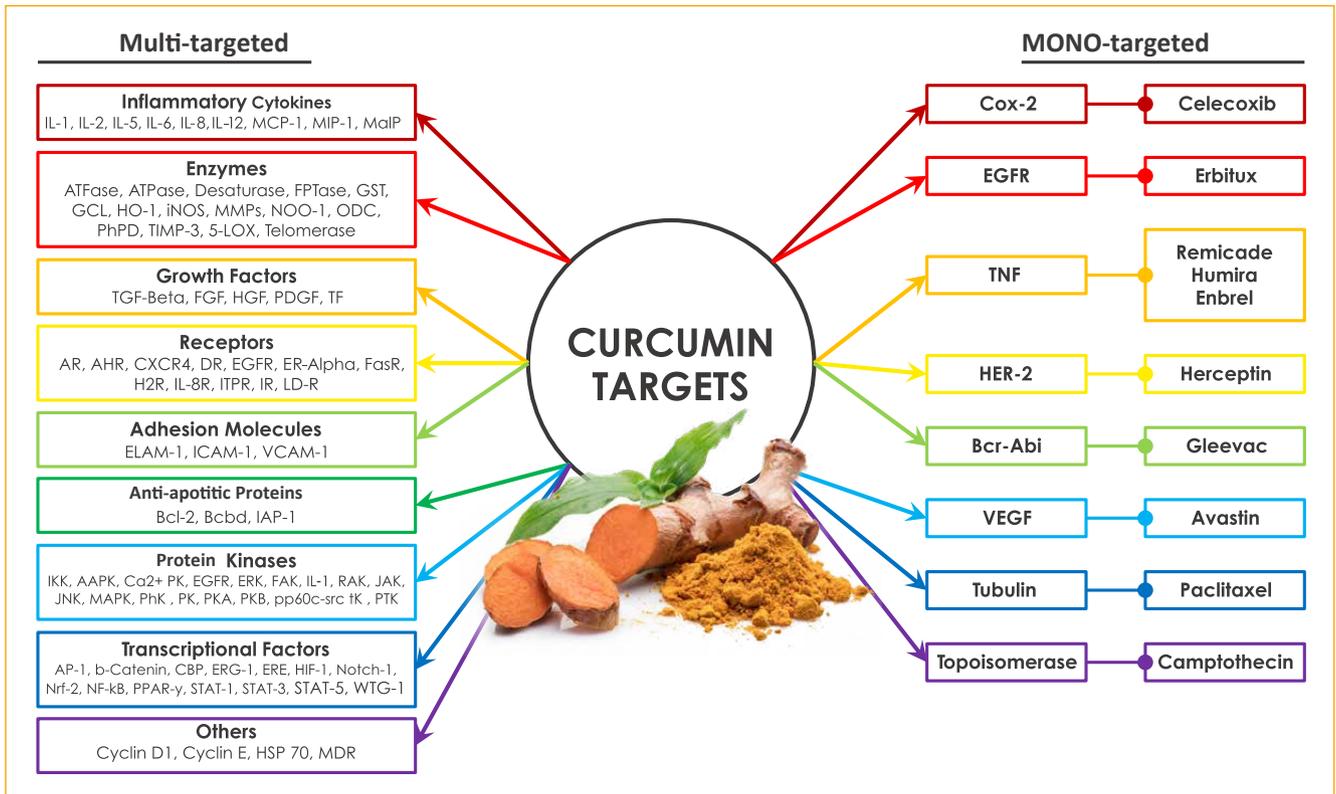
mit dem Schwerpunkt Kolonkarzinome und ihrer Vorstufen (z.B. Polypen). Curcumin ist im Gegensatz zu Artesunat lipophil und somit schlecht resorbierbar [4]. Lediglich 2% werden über den Darm aufgenommen. Ein weiteres Problem ist die niedrige Konzentration der eigentlich wirksamen Stoffe, allen voran das Diferuloylmethan. Die Herstellung von intravenös applizierbarem Curcumin ist aufgrund der hydrophoben Reaktion herausfordernd.

Curcumin bedient eine Vielzahl von Tumortargets. Gut untersucht sind die antiinflammatorischen, antioxidativen, anti-angiogenetischen und proapoptotischen Eigenschaften. Gleiches gilt für die Wirkung auf Krebsstammzellen und die Hemmung der tumorigenen Telomerase. Spannend ist der Curcumin-Einsatz auch unter Radiatio, da Curcumin hier als Photosensitizer agiert [5].

**Curcumin**

Die Studienlage zu diesem Phytochemical im Kontext Tumorerkrankungen ist sehr groß.

Für Patienten empfiehlt sich z.B. das fünfminütige Video von Prof. Bharat B. Aggarwal [3]. Die klinische Studienlage konzentriert sich vor allem auf die orale Einnahme in der Prävention gastrointestinaler Tumore



© Karl Lingensfelder 2021

Curcumin selbst ist photosensibel und lässt sich mit einem Blaulaser mit einer Wellenlänge von 405 nm zusätzlich aktivieren. Die begleitende Curcumin-Gabe während einer Radiatio erhöht die Tumorzellreduktion bei gleichzeitiger besserer Verträglichkeit durch Schutz der gesunden Zellen [6]. Gut untersucht ist auch die Eigenschaft von Curcumin, eine Paclitaxel-Chemotherapie zu unterstützen, indem die gefürchtete Arzneimittelresistenz (MDR) durch Curcumin verhindert wird [6].

Curcumin wirkt zudem protektiv auf Nerven, Herz, Leber, Niere und Lunge.

Orale Resorptionssteigerungen werden über verschiedene Wege versucht, wobei sich Phospholipide und Sprays am ehesten bewährt haben. Die kleinen Partikel im oral applizierbaren Spray von 70–200 nm werden gut über die Mukosa resorbiert. Bei Curcumin-Infusionen haben sich 150–450 mg 1–3x wöchentlich bewährt.

Auch die Curcumin-Bindung an Humanalbumin (Albumin-Carrier-Therapie) ist eine spannende Option. PubMed listet aktuell gut 6.000 Papers zum Thema Curcumin bei Krebs.

In 2018 wurde in Armenien eine randomisierte, doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie in Kombination mit Paclitaxel bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs durchgeführt [8].

#### Curcumin-Interaktionen:

- synergistisch mit Paclitaxel, Cisplatin, Gemcitabin, Mitoxantron, Taxane, 5-FU, Temodal, Herceptin
- nicht synergistisch mit Brentuximab, Dacarbazin, Daunorubicin, Docetaxel, Doxorubicin, Etoposid, Everolimus, Irinotecan, Methotrexat, Paclitaxel, Pemetrexed, Temozolomid, Topotecan, Trabectedin, Vinblastin, Vincristin.
- sollte auch nicht kombiniert werden mit den sog. „small-molecules-Antikörpern“, die mit -nib enden.

#### EGCG

Grüntee ist in der asiatischen Medizin tief verankert. Sein Hauptwirkstoff EGCG (Epigallocatechingallat) wird nur über längeres Kochen freigesetzt und schmeckt entsprechend der Namensgebung gallebiter.

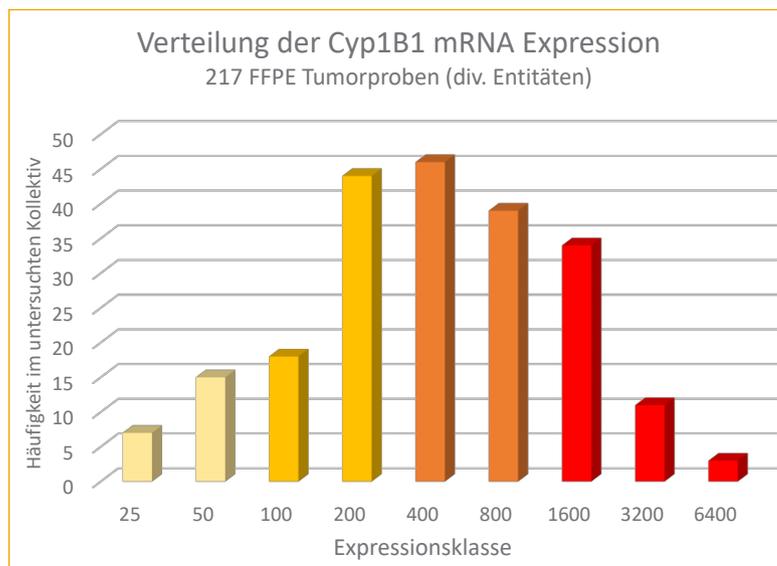
EGCG verhindert die Bildung von Amyloidfibrillen und ist daher ein interessanter Ansatz in der Prävention und Früh-Therapie des M. Alzheimer. Auch andere neurodegenerative Erkrankungen, wie Parkinson und Multiple Sklerose, sind Targets von EGCG. Immunologisch wirkt EGCG stark antiviral. Es verhindert die HI-Viren-Invasion in die T-Lymphozyten, indem es die CD4-Rezeptoren besetzt. Auch gegen Influenza-A-Viren ist EGCG effektiv. Es moduliert TNF-Alpha und

senkt so IL-6 und 8. Dieser Effekt ist sowohl bei MS als auch bei Krebs interessant. Onkologisch wirkt EGCG über die VEGF-Inhibition antiangiogenetisch. Über die Hochregulierung des Tumorsuppressorproteins P27 wirkt es proapoptotisch. Es hemmt Wachstumsfaktoren, wie EGFR und HGF. Über mehrere Pathways wirkt EGCG antioxidativ und antiinflammatorisch (Senkung von NF $\kappa$ B und IDO). EGCG verhindert die Resistenz von Tamoxifen und von Temozolamid bei Glioblastom-Stammzellen. Die Telomerase wird bei Tumorzellen inhibiert, bei gesunden Zellen hingegen induziert. Auch verschiedene epigenetische Pathways sind für EGCG belegt. Es bindet an den Cannabinoid-Rezeptor 1. Dieser Rezeptor ist an den Tumorzellen häufig hochreguliert.

Milchprodukte senken die Aufnahme von oralem Grüntee deutlich. Bei höheren Dosierungen (ab 800 mg/d) können in einzelnen Fällen erhöhte Transaminasen mit Leberschäden auftreten. Infundiert wird in der Regel 500 mg, 2–3x wöchentlich.

Cave: nicht gleichzeitig mit dem Proteasom-Hemmer Bortezomib (Velcade) bei Plasmozytom/multiplem Myelom geben (Total-Inhibition).

Die PubMed-Datenbank listet aktuell knapp 2.000 Papers zu EGCG bei Krebs.



**Abb. 6** Cyp1B1 Expression als potentieller prädiktiver Marker für den Einsatz von Resveratrol

#### Quercetin

Der Begriff leitet sich vom lateinischen Quercus, der Eiche, ab. Es handelt sich um einen gelben Naturfarbstoff aus der Gruppe der Polyphenole und Flavonoide. Es sind 179 verschiedene Glycoside dieses Stoffes bekannt. Quercetin ist in der Natur weit verbreitet. Größere Mengen sind in Zwiebeln, Äpfeln, Broccoli und grünen Bohnen enthalten. Die farbigen Schalen von Obst und Gemüse und Weintraubenschalen sind ebenfalls reich an Quercetin. Es ist antioxidativ,

antiinflammatorisch (senkt NF $\kappa$ B), antimutagen und proapoptotisch (reguliert p53, senkt Telomerase) Es wirkt gegen Krebsstammzellen und hemmt Chemotherapie-Resistenzen. Außerdem wirkt Quercetin antiödematös und immunstimulierend. In Tierstudien zeigt es eine analgetische Wirkung. In der Begleittherapie von Diabetes hat sich Quercetin ebenfalls bewährt.

Quercetin sollte nicht mit Bortezomib kombiniert werden. In vitro wurden zudem auch Interaktionen mit Taxol gezeigt. Als Infusion haben sich 50–100 mg, 1–3x wöchentlich bewährt. PubMed listet aktuell fast 3.300 Papers im Krebs-Kontext.

### Resveratrol

Gehört als organische Verbindung zur Gruppe der Polyphenole. Es zählt zu den Phytoalexinen mit antioxidativen Eigenschaften. Resveratrol findet sich in vielen Lebensmitteln, vor allem Weintrauben, Himbeeren, Maulbeeren, Pflaumen und Nüssen. Es ist das am besten untersuchte Salvestrol<sup>®</sup>. Diese wirken in der Leberentgiftung als Präkursor auf CYP 1B1. Dieses Cytochrom wirkt krebshemmend. Salvestrol<sup>®</sup> wirkt über CYP1B1 selektiv apoptotisch in der Krebszelle. CYP 1B1 kann die Krebszelle vor der Zytostase schützen und so zur Chemotherapie-Resistenz, z. B.

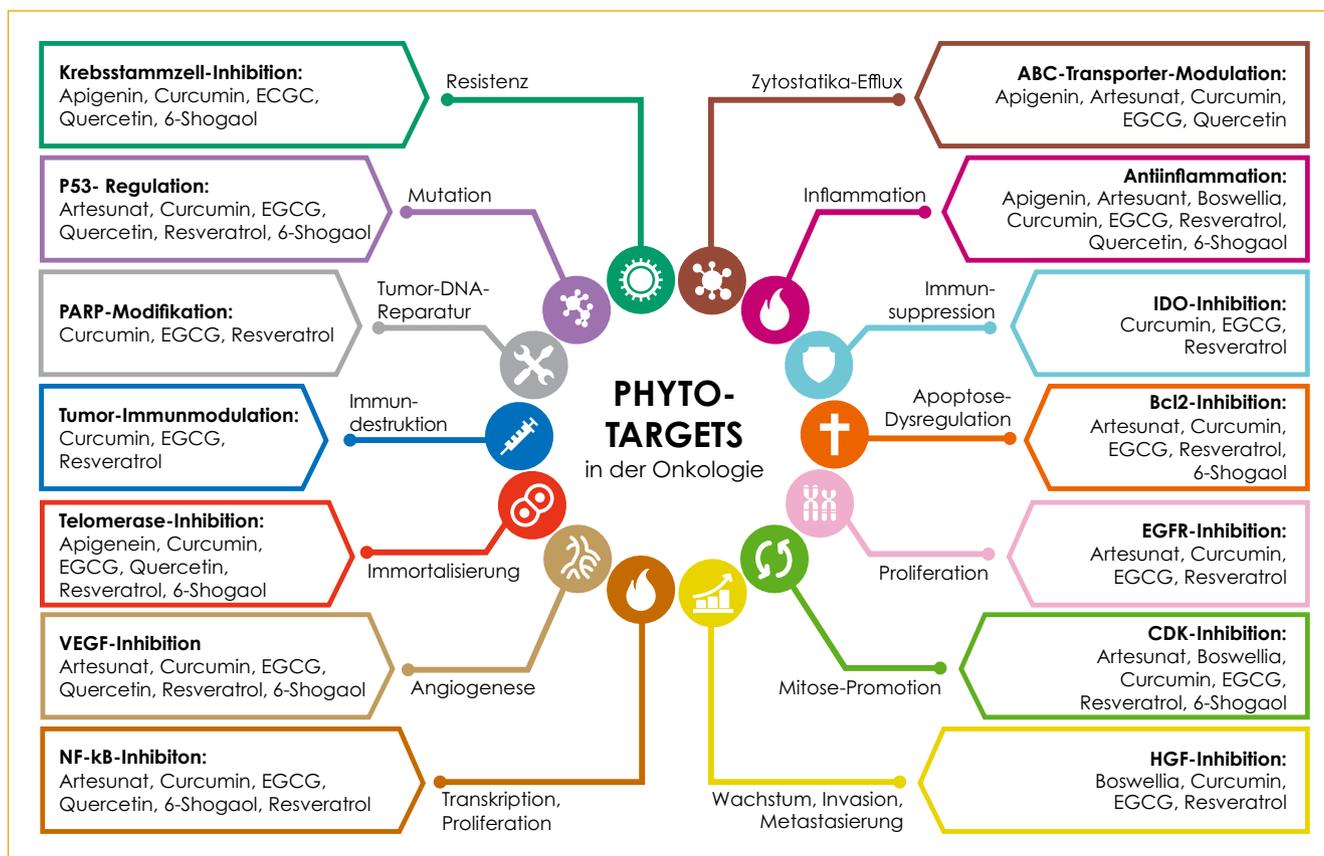
von Docetaxel, führen. CYP 1B1 wird ausschließlich in Tumorzellen und Metastasen überexprimiert. Belegt ist die CYP 1B1-Überexpression in Tumoren von Prostata, Brust, Kolon, Gehirn, Speiseröhre, Haut, Ovarien, Hoden und Lunge.

Resveratrol wirkt ähnlich wie Tamoxifen, indem es den ER-Rezeptor  $\beta$  besetzt. Es wirkt antioxidativ, antiinflammatorisch (senkt NF $\kappa$ B), antimutagen, antibakteriell, proapoptotisch (senkt Bcl-2) und krebspräventiv. Außerdem wirkt Resveratrol antidiabetisch und senkt (antikarzinogen) den Blutzucker. Es ist hydrophob und entsprechend gering bioverfügbar. Daher ist auch hier die Verabreichung parenteraler Gaben via Infusion die Option, um solide Plasmaspiegel zu generieren. Üblich sind 100–300 mg 1–3x wöchentlich.

In der PubMed-Datenbank findet man aktuell über 3.800 Papers zu Resveratrol und Krebs.

Die Abb. 6 zeigt, dass von 217 mit THERASIGHT<sup>®</sup> Expression Profiler untersuchten Patienten 25% eine starke Überexpression von CYP 1B1 haben. Diese Patienten sollten von Salvestrolen<sup>®</sup>, respektive Resveratrol profitieren. Weitere 37% haben auch noch eine Überexpression mit milderer Indikation für Resveratrol.

Targets der „Big 8“ parenteralen Multi-Target Phytos in der Onkologie	
<b>Epigenetisch wirksame Pflanzen</b>	
<b>Histon-Modifikation</b>	Apigenin [10], Curcumin [11], EGCG [12], Quercetin [13], Resveratrol [14]
<b>DNA-Methylierung</b>	Artesunat [15], Apigenin [16], Curcumin [17], EGCG [18], Quercetin [19], Resveratrol [20]
<b>mRNA-Modifikation</b>	Apigenin [21], Curcumin [22], EGCG [23], Quercetin [24], Resveratrol [25]
<b>Weitere Tumor-Targets</b>	
<b>ABC-Transporter-Modulation</b>	Apigenin [26], Artesunat [27], Curcumin [28], EGCG [29], Quercetin [30]
<b>Antiinflammation</b>	Apigenin [31], Artesunat [32], Boswellia [33], Curcumin [34], EGCG [35], Resveratrol [36], Quercetin [37], 6-Shogaol [38]
<b>Bcl2-Inhibition</b>	Artesunat [39], Curcumin [40], EGCG [41], Resveratrol [42], 6-Shogaol [43]
<b>CDK-Inhibition</b>	Artesunat [44], Boswellia [45], Curcumin [46], EGCG [47], Resveratrol [48], 6-Shogaol [49]
<b>EGFR-Inhibition</b>	Artesunat [50], Curcumin [51], EGCG [52], Resveratrol [53]
<b>HGF-Inhibition</b>	Boswellia [54], Curcumin [55], EGCG [56], Resveratrol [57]
<b>IDO-Inhibition</b>	Curcumin [58], EGCG [59], Resveratrol [60]
<b>Krebsstammzell-Inhibition [61]</b>	Apigenin [62], Curcumin [63], EGCG [64], Quercetin [65], 6-Shogaol [66]
<b>PARP-Inhibition</b>	Curcumin [67], EGCG [68], Resveratrol [69]
<b>Telomerase-Inhibition [70]</b>	Apigenin [71], Curcumin [72], EGCG [73], Quercetin [74], Resveratrol [75], 6-Shogaol [76]
<b>NF-<math>\kappa</math>B-Inhibition [77]</b>	Artesunat [78], Curcumin [79], EGCG [80], Quercetin [81], Resveratrol [82], 6-Shogaol [83]
<b>VEGF-Inhibition</b>	Artesunat [84], Curcumin [85], EGCG [86], Quercetin [87], Resveratrol [88], 6-Shogaol [89]
<b>Tumor-Immunmodulation [90]</b>	Curcumin, EGCG, Resveratrol
<b>P53-Regulation</b>	Artesunat [91], Curcumin [92], EGCG [93], Quercetin [94], Resveratrol [95], 6-Shogaol [96]



## 6-Shogaol

Ingwer zählt zu den ältesten Gewürzen und Heilpflanzen der Welt. Ingwer enthält den Wirkstoff Gingerol und die Ingwerwurzel das 6-Shogaol. Der Wirkstoff ist wie Curcumin vollkommen wasserunlöslich. Für die Infusion sind daher relativ hohe Konzentrationen an Ethanol erforderlich. Daher sollte die Infusion nicht bei Leberschäden eingesetzt werden. Der Patient reagiert eventuell mit einem Pruritus. Dieser lässt sich durch eine Antihistaminikum-Prämedikation verhindern. Es gibt Arbeiten zur Inhibition von Krebsstammzellen bei Mammakarzinomen (beste Studiensituation), aber auch bei kolorektalem Krebs, Bronchialkarzinomen, Leber- und Prostatakrebs und bei Leukämie. 6-Shogaol wirkt antiinflammatorisch (NF- $\kappa$ B-Senkung), proapoptotisch (Telomerase-Inhibition) und antiangiogenetisch (VEGF-Senkung).



Ingwer

genetisch (VEGF-Senkung). Epigenetisch senkt es p53. Der Wirkstoff 6-Shogaol wirkt bereits in geringen Dosen zytostatisch auf verschiedene Krebszelllinien, ohne dabei die gesunden Zellen zu schädigen. Der antiinflammatorische Effekt wird neben der Krebstherapie auch z. B. bei der Behandlung von Colitis ulcerosa genutzt. Für gesunde Zellen hat 6-Shogaol Anti-Aging-Effekte. Die Substanz findet auch bei Erkrankungen wie Diabetes und bei Infektionen Anwendung. Die Stärke von 6-Shogaol ist vor allem die Wirkung auf die sonst häufig therapieresistenten und für Rezidive verantwortlichen Krebsstammzellen. 6-Shogaol ist gut kombinierbar mit EGCG und Hochdosis-Vitamin C. Zusätzlich kann 6-Shogaol photodynamisch mit einem UV-Laser (Wellenlänge 360 nm) aktiviert werden. Bewährt haben sich 20 mg pro Infusion, 1–2x wöchentlich.

PubMed bietet zu Gingerol 220 und zu 6-Shogaol 125 Papers im Kontext Krebs.

## Interaktionen

Beim Einsatz der Phytochemicals parallel zu anderen Interventionen müssen die Interaktionen und Kontraindikationen unbedingt beachtet werden.

Bezüglich der Interaktionen zwischen Pflanzen und Chemotherapie empfehle ich die Broschüre der Eisai GmbH in Frankfurt. Diese kann man als PDF downloaden. Sie ist auch als übersichtliches Falblatt erhältlich: <https://www.eisai.de/fachkreise/onkologie/service/>

Karl Lingenfelder, B.Sc.  
 Universitätsplatz 7  
 36037 Fulda | Deutschland  
 T +49 (0)661.2500 9790  
 info@praxis-lingenfelder.de  
 www.praxis-lingenfelder.de

#### Literatur

- [1] Christian M Kurbacher, Ian A Cree. Chemosensitivity testing using microplate adenosine triphosphate-based luminescence measurements. *Review. Methods Mol Med.* 2005;110:101–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901931>
- [2] E Bölke, K Orth, P A Gerber, G Lammering, R Mota, M Peiper, C Matuschek, W Budach, E Rusnak, S Shaikh, B Dogan, H B Prisack, Hans Bojar. Gene expression of circulating tumour cells in breast cancer patients. *Eur J Med Res.* 2009 Sep 28; 14(10):426–32. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-10-426>
- [3] <https://youtu.be/OI5Z6tA4o1Q>
- [4] Brad J. Douglass, Dallas L. Cloutre: Beyond Yellow Curry: Assessing Commercial Curcumin Absorption Technologies. In: *Journal of the American College of Nutrition.* Band 34, Nr. 4, 2015, S. 347–358. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.950392>
- [5] Ricky A Sharma, William P Steward, Andreas J Gescher. Review. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:453–70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17569224/>
- [6] Amir Abbas Momtazi-Borojeni, Faezeh Ghasemi, Amirreza Hesari, Muhammed Majeed, Michele Garaglia, Amirhossein Sahebkar. Anti-cancer and radio-sensitizing effect of Curcumin in nasopharyngeal carcinoma. *Review. Curr Pharm Des.* 2018;24(19):2121–2128. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180522105202>
- [7] Yumeng Wei, Xinlin Pu, Ling Zhao. Preclinical studies for the combination of paclitaxel and curcumin in cancer therapy (Review). *Oncol Rep.* 2017 Jun;37(6):3159–3166. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5593>
- [8] Armine Haroyan, Vahan Mukuchyan, Nana Mkrtchyan, Naira Minasyan, Srubhi Gasparyan, Aida Sargsyan, Mikael Narimanyan, Areg Hovhannisyanyan. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Trial. BMC Complement Altern Med.* 2018 Jan 9;18(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2062-z>
- [9] Ajaikumar B Kunnumakkara, Preetha Anand, Bharat B Aggarwal. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.* 2008. *Review.* <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.009>
- [10] Mitali Pandea, Parminder Kaur, Sanjeev Shukla, Ata Abbas, Pingfu Fu, Sanjay Gupta. Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: In vitro and in vivo study. *Mol Carcinog.* 2012.Dec;51(12):952–962. <https://doi.org/10.1002/mc.20866>
- [11] Simone Reuter, Subash C. Gupta, Byoungduck Park, Ajay Goel, Bharat B. Aggarwal. Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. *Genes Nutr.* 2011 May; 6(2):93–108. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs12263-011-0222-1>
- [12] Oskar Ciesielski, Marta Biesiekierska, Aneta Balcerzyk. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Alters Histone Acetylation and Methylation and Impacts Chromatin Architecture Profile in Human Endothelial Cells. *Molecules.* 2020 May; 25(10):2326 <https://dx.doi.org/10.3390%2Fmolecules25102326>
- [13] Wei-Jiunn Lee, Yun-Ru Chen, Tsui-Hwa Tseng. Quercetin induces FASL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells. *Oncology Reports* 2011Feb;25(2):583–91. <https://doi.org/10.3892/or.2010.1097>
- [14] Biji Chatterjee, Krishna Ghosh, Santosh R. Kanade. Resveratrol modulates epigenetic regulators of promoter histone methylation and acetylation that restores BRCA1, p53, p21CIP1 in human breast cancer cell lines. *BioFactors / Vol. 45, Issue 5.* <https://doi.org/10.1002/biof.1544>
- [15] Paul C H Li, Elena Lam, Wynand Paul Roos, Malgorzata Z Zdzienicka, Bernd Kaina, Thomas Efferth. Artesunate Derived from Traditional Chinese Medicine Induces DNA Damage and Repair. *Cancer Res Jun 2008;68(11):4347–51.* <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-2970>
- [16] Ximena Paredes-Gonzalez, Francisco Fuentes, Zheng-Yuan Su, and Ah-Ng Tony Kong. Apigenin Reactivates Nrf2 Anti-oxidative Stress Signaling in Mouse Skin Epidermal JB6 P + Cells Through Epigenetics Modifications. *AAPS J.* 2014 Jul;16(4):727–735. <https://dx.doi.org/10.1208%2Fs12248-014-9613-8>
- [17] Alexander Link, Francesc Balaguer, Yan Shen, Juan Jose Lozano, Hon-Chiu E Leung, C Richard Boland, Ajay Goel. Curcumin modulates DNA methylation in colorectal cancer cells. *PLoS One.* Feb 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057709>
- [18] Eugenia C Yiannakopoulou. Targeting DNA methylation with green tea catechins. *Review Pharmacology.* 2015;95(3–4):11–6. <https://doi.org/10.1159/000375503>
- [19] Madhumitha Kedhari Sundaram, Arif Hussain, Shafiu Haque, Ritu Raina, Nazia Afroze. Quercetin modifies 5 CpG promoter methylation and reactivates various tumor suppressor genes by modulating epigenetic marks in human cervical cancer cells. *J Cell Biochem.* 2019 Oct;120(10):18357–18369. <https://doi.org/10.1002/jcb.29147>

- [20] Biji Chatterjee, Krishna Ghosh, Santosh R. Kanade. Resveratrol modulates epigenetic regulators of promoter histone methylation and acetylation that restores BRCA1, p53, p21CIP1 in human breast cancer cell lines. *BioFactors / Volume 45, Issue 5*. <https://doi.org/10.1002/biof.1544>
- [21] Ying-Wei Li, Jian Xu, Guo-Yuan Zhu, Zhu-Juan Huang, Yan Lu, Xian-Qian Li, Neng Wang, Feng-Xue Zhang. Apigenin suppresses the stem cell-like properties of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity. *Nature. Cell death discovery*. 20.Nov 2018. <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0124-8>
- [22] Faiz-ul Hassan, Muhammad Saif-ur Rehman, Muhammad Sajjad Khan, Muhammad Amjad Ali, Aroosa Javed, Ayesha Nawaz, Chengjian Yang. Curcumin as an Alternative Epigenetic Modulator: Mechanism of Action and Potential Effects. *Front Genet* 10;2019. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffgene.2019.00514>
- [23] Dong-Li Hu, Guo Wang, Jing Yu, Li-Hua Zhang, Yuan-Fei Huang, Dan Wang, Hong-Hao Zhou. Epigallocatechin-3-gallate modulates long non-coding RNA and mRNA expression profiles in lung cancer cells. *Mol Med Rep*. 2019 Mar; 19(3):1509–1520. <https://dx.doi.org/10.3892%2Fmmr.2019.9816>
- [24] Fazlullah Khan, Kamal Niaz, Faheem Maqbool, Fatima Ismail Hassan, Mohammad Abdollahi, Kalyan C. Nagulapalli Venkata, Seyed Mohammad Nabavi, Anupam Bishayee. Molecular Targets Underlying the Anticancer Effects of Quercetin: An Update. *Nutrients*.2016 Sep; 8(9):529. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu8090529>
- [25] P Fustier, L Le Corre, N Chalabi, C Vissac-Sabatier, Y Communal, Y-J Bignon, D J Bernard-Gallon. Resveratrol increases BRCA1 and BRCA2 mRNA expression in breast tumour cell lines. *Nature, BJC* 01 July 2003; 89, 168–172. <https://www.nature.com/articles/6600983#article-info>
- [26] Mohamed Saeed, Onat Kadioglu, Hassan Khalid, Yoshikazu Sugimoto, Thomas Efferth. Activity of the dietary flavonoid, apigenin, against multidrug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking. *J Nutr. Biochem*. 2015 Jan;26(1):44–56. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.09.008>
- [27] Gerhard Kelter, Daniel Steinbach, Venkata Badireenath Konkimalla, Tsuyoshi Tahara, Shigeru Taketani, Heinz-Herbert Fiebig, Thomas Efferth. Role of transferrin receptor and the ABC transporters ABCB6 and ABCB7 for resistance and differentiation of tumor cells towards artesunate. *PLoS One* 2007 Aug 29;2(8):e798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000798>
- [28] Chunjie Wen, Lijuan Fu, Jiafeng Huang, Yi Dai, Bin Wang, Ge Xu, Lanxiang Wu, Honghao Zhou. Curcumin reverses doxorubicin resistance via inhibition the efflux function of ABCB4 in doxorubicin-resistant breast cancer cells. *Molecular Medicine Reports* Apr. 22, 2019; 5162–5168. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10180>
- [29] Hanmei Li, Sonja Krstin, Michael Wink. Modulation of multidrug resistant in cancer cells by EGCG, tannic acid and curcumin. *Phytomedicine*. 2018 Nov 15;50:213–222. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.169>
- [30] Chen Z, Huang C, Ma T, Jiang L, Tang L, Shi T, Zhang S, Zhang L, Zhu P, Li J, Shen A. Reversal effect of quercetin on multidrug resistance via FZD7/ $\beta$ -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine*. 2018 Apr 1;43:37–45. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.040>
- [31] David Bauer, Natalie Redmon, Elizabeth Mazzio, Karam F Soliman . Apigenin inhibits TNF $\alpha$ /IL-1 $\alpha$ -induced CCL2 release through IKK $\epsilon$ -epsilon signaling in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *PLoS One*. 2017 Apr 25;12(4):e0175558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175558>
- [32] Z Yang, J Ding, C Yang, Y Gao, X Li, X Chen, Y Peng, J Fang, S Xiao. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of artesunate in experimental colitis. *Curr Med Chem*. 2012;19(26):4541–51. <https://doi.org/10.2174/092986712803251575>
- [33] Thomas Efferth, Franz Oesch. Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: Targets, treatments and toxicities. *Semin Cancer Biol*. 2020 Feb 4 Review. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.01.015>
- [34] Antonio Giorano, Giuseppina Tommonaro. Curcumin and Cancer. *Nutrients*. 2010 Oct; 11(10):2376. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu11102376>
- [35] E Navarro-Perán, J Cabezas-Herrera, L Sánchez-Del-Campo, F García-Cánovas, J N Rodríguez-López. The anti-inflammatory and anti-cancer properties of epigallocatechin-3-gallate are mediated by folate cycle disruption, adenosine release and NF-kappaB suppression. *Inflamm Res*. 2008 Oct;57(10):472–8. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8013-x>
- [36] Diego de Sá Coutinho, Maria Talita Pacheco, Rudimar Luiz Frozza, Andressa Bernardi. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights. *Int J Sci*. 2018 Jun;19(6):1812 Review. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms19061812>
- [37] Wang L, Wu H, Xiong L, Liu X, Yang N, Luo L, Qin T, Zhu X, Shen Z, Jing H, Chen J. Quercetin Downregulates Cyclooxygenase-2 Expression and HIF-1 $\alpha$ /VEGF Signaling-Related Angiogenesis in a Mouse Model of Abdominal Aortic Aneurysm. *Biomed Res Int*. 2020 Aug 22;2020:9485398. <https://doi.org/10.1155/2020/9485398>
- [38] Prasad S, Tyagi AK. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:142979. Review. <https://doi.org/10.1155/2015/142979>
- [39] Ping Zhang, He-Sheng Luo, Ming Li, Shi-yun Tan. Artesunate inhibits the growth and induces apoptosis of human gastric cancer cells by downregulating COX-2. *Oncol Targets Ther*.2015;8: 845–854. <https://dx.doi.org/10.2147%2FOtt.S81041>

- [40] Jia Rao, Duo-Rong Xu, Fei-Meng Zheng, Zi-Jie Long, Sheng-Shan Huang, Xing Wu, Wei-Hua Zhou, Ren-Wei Huang, Quentin Liu. Curcumin reduces expression of Bcl-2, leading to apoptosis in daunorubicin-insensitive CD34+ acute myeloid leukemia cell lines and primary sorted CD34+ acute myeloid leukemia cells. *Journal of Translation Medicine* 9(71), 2011. <https://link.springer.com/article/10.1186%2F1479-5876-9-71>
- [41] Huang CY, Han Z, Li X, Xie HH, Zhu SS. Mechanism of EGCG promoting apoptosis of MCF-7 cell line in human breast cancer. *Oncol Lett.* 2017 Sep;14(3):3623–3627. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6641>
- [42] Jong-Wook Park, Yun-Jung Choi, Seong-Il Suh, Won-Ki Baek, Min-Ho Suh, Ing- Nyoal Jin, Do Sik Min, Ju-Hyung Woo, Jong-Soo Chang, Antonino Passaniti, Young Han Lee, Taeg Kyu Kwon. Bcl-2 overexpression attenuates resveratrol-induced apoptosis in U937 cells by inhibition of caspase-3 activity. *Oxford Academic Carcinogenesis, Volume 22, Issue 10 oct. 2001, Pages 1633–1639.* <https://doi.org/10.1093/carcin/22.10.1633>
- [43] Sahedo Prasa, Amit K. Tyag0. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:142979. <https://doi.org/10.1155/2015/142979>
- [44] Lisa Steinbrück, Gislene Pereira, Thomas Efferth. Effects of artesunate on cytokinesis and G<sub>2</sub>/M cell cycle progression of tumour cells and budding yeast. *Cancer Genomics Proteomics.* Nov-Dec 2010;7(6):337–46. PMID: 21156967
- [45] Nand Kishor Roy, Dey Parama, Kishore Banik, Devivasha Bordoloi, Amrita Khwairakpam Devi, Krishan Kumar Thakur, Ganesan Padmavathi, Mehdi Shakibaei, Lu Fan, Gautam Sethi, Ajaikumar B. Kunnumakkara. An Update on Pharmacological Potential of Boswellic Acids against Chronic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep;20(17):4101. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms20174101>
- [46] Myung-Jin Park, Eun-Hee Kim, In-Chul Park, Hyung-Chan Lee, Sang-Hyeok Woo, Jae-Young Lee, Young-Joon Hong, Chang Hun Rhee, Seung-Hoon Choi, Bum-Sang Shim, Seung-Hoon Lee, Seok-Il Hong. Curcumin inhibits cell cycle progression of immortalized human umbilical vein endothelial (ECV304) cells by up-regulating cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, p27KIP1 and p53. *Int J Oncol.* 2002 Aug;21(2):379–83. <https://doi.org/10.3892/ijo.21.2.379>
- [47] Sanjay Gupta, Tajamul Hussain, Hasan Mukhtar. Molecular pathway for (-)- epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys.* 2003 Feb 1;410(1):177–85. [https://doi.org/10.1016/s0003-9861\(02\)00668-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9861(02)00668-9)
- [48] Bin Liu, Zhongyou Zhou, Wei Zhou, Jie Liu, Qingyu Zhang, Juan Xia, Juntao Liu, Nianping Chen, Mingyi Li, Runzhi Zhu. Resveratrol inhibits proliferation in human colorectal carcinoma cells by inducing G1/S-phase cell cycle arrest and apoptosis through caspase/cyclin-CDK pathways. *Molecular Medicine Reports* July 21, 2014, 1697–1702. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2406>
- [49] Qi LW, Zhang Z, Zhang CF, Anderson S, Liu Q, Yuan CS, Wang CZ. Anti-Colon Cancer Effects of 6-Shogaol Through G2/M Cell Cycle Arrest by p53/p21- cdc2/cdc25A Crosstalk. *Am J Chin Med.* 2015;43(4):743–56. Epub 2015 Jun 28. <https://doi.org/10.1142/s0192415x15500469>
- [50] Hu Ma, Quan Yao, An-Mei Zhang, Sheng Lin, Xin-Xin Wang, Lei Wu, Jian-Guo Sun, Zheng-Tang Chen. The Effects of Artesunate on the Expression of EGFR and ABCG2 in A549 Human Lung Cancer Cells and a Xenograft Model. *Mol* 2011, 16(12):10556-10569. <https://doi.org/10.3390/molecules161210556>
- [51] Demin Jiao, Jian Wang, Wei Lu, Xiali Tang, Jun Chen, Hao Mou, Qing-yong Chen. Curcumin inhibited HGF-induced EMT and angiogenesis through regulating c-Met dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in lung cancer. *Molecular Therapy – Oncolytics.* 2016;3:16018. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fmto.2016.18>
- [52] Sharifi-Rad M, Pezzani R, Redaelli M, Zorzan M, Imran M, Ahmed Khalil A, Salehi B, Sharopov F, Cho WC, Sharifi-Rad J. Preclinical Pharmacological Activities of Epigallocatechin-3-gallate in Signaling Pathways: An Update on Cancer. *Molecules.* 2020 Jan 22;25(3):467. Review. <https://doi.org/10.3390/molecules25030467>
- [53] Jubilee R. Stewart, Catherine A. O'Brian. Resveratrol Antagonizes EGFR- Dependent Erk1/2 Activation in Human Androgen-Independent Prostate Cancer Cells with Associated Isozyme-Selective PKC Inhibition. *Investigational New Drugs* 22, 107–117 (2004). <https://doi.org/10.1023/b:drug.0000011787.75522.ec>
- [54] Christian Parr, Ahmed Y Ali. Boswellia frereana suppresses HGF-mediated breast cancer cell invasion and migration through inhibition of c-Met signalling. *Journal of Translation Medicine* 16, Article Number:281 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1660-y>
- [55] Demin Jiao, Jian Wang, Wei Lu, Xiali Tang, Jun Chen, Hao Mou, Qing-yong Chen. Curcumin inhibited HGF-induced EMT and angiogenesis through regulating c-Met dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in lung cancer. *Mol Ther Oncolytics.* 2016; 3:16018. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fmto.2016.18>
- [56] Yoon Woo Koh, Eun Chang Choi, Sung Un Kang, Hye Sook Hwang, Mi Hye Lee, JungHee Pyun, RaeHee Park, YoungDon Lee, Chul-Ho Kim. Green tea (-)- epigallocatechin-3-gallate inhibits HGF-induced progression in oral cavity cancer through suppression of HGF/c-Met. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.09.005>
- [57] Feng Gao, Gang Deng, Wenbin Liu, Kechao Zhou, Ming Li. Resveratrol suppresses human hepatocellular carcinoma via targeting HGF-c-Met signaling pathway. *Oncol Rep.* 2017 Feb;37(2):1203–1211. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5347>

- [58] Young-II Jeong, Sang Woo Kim, In Duk Jung, Jun Sik Lee, Jeong Hyun Chang, Chang-Min Lee, Sung Hak Chun, Man-Soo Yoon, Geun Tae Kim, Seok Woo Ryu, Jong-Suk Kim, Yong Kyoo Shin, Won Suk Lee, Hwa Kyoung Shin, Jae-Dong Lee, Yeong-Min Park. Curcumin suppresses the induction of indoleamine 2,3- dioxygenase by blocking the Janus-activated kinase-protein kinase Cdelta-STAT1 signaling pathway in interferon-gamma-stimulated murine dendritic cells. *J Biol Chem*. 2009 Feb 6;284(6):3700–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.m807328200>
- [59] Arumuggam N, Bhowmick NA, Rupasinghe HP. A Review: Phytochemicals Targeting JAK/STAT Signaling and IDO Expression in Cancer. *Phytother Res*. 2015 Jun;29(6):805–17. <https://doi.org/10.1002/ptr.5327>
- [60] Guido A Gualdoni, Dietmar Fuchs, Gerhard J Zlabinger, Johanna M Gostner. Resveratrol intake enhances indoleamine-2,3-dioxygenase activity in humans. *Pharmacol Rep*. 2016 Oct;68(5):1065–8. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.008>
- [61] Heron F.V. Torquato, M.rcia I. Goettert, Giselle Z. Justo, Edgar J. Paredes-Gamero. Anti-Cancer Phytometabolites Targeting Cancer Stem Cells. *Current Genomics*; 2017 Apr;18(2):156–174 Review. <https://dx.doi.org/10.2174%2F1389202917666160803162309>
- [62] Li YW, Xu J, Zhu GY, Huang ZJ, Lu Y, Li XQ, Wang N, Zhang FX. Apigenin suppresses the stem cell-like properties of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity. *Nature. Cell Death Discov*. 2018 Nov 20;4:105. <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0124-8>
- [63] Shufei Zang, Tao Liu, Junping Shi, Liang Qiao. Curcumin: a promising agent targeting cancer stem cells. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(6):787–92. Review. <https://doi.org/10.2174/1871520614666140521114735>
- [64] EGCG, Sulforaphan, Resveratrol, Genistein, Curcumin: Naujokat C, McKee DL. The "Big Five" Phytochemicals Targeting Cancer Stem Cells: Curcumin, EGCG, Sulforaphane, Resveratrol and Genistein. *Curr Med Chem*. 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200228110738>
- [65] Rong Wang, Laixiu Yang, Shen Li, Dongmei Ye, Lihong Yang, Qingyan Liu, Zibo Zhao, Qing Cai, Junzhen Tan, Xiuli Li. Quercetin Inhibits Breast Cancer Stem Cells via Downregulation of Aldehyde Dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1), Chemokine Receptor Type 4 (CXCR4), Mucin 1 (MUC1), and Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM). *Med Sci Monit* 2018; LBR412–420 <https://dx.doi.org/10.12659%2FM5M.908022>
- [66] 6-Shogaol: Ray A, Vasudevan S, Sengupta S. 6-Shogaol Inhibits Breast Cancer Cells and Stem Cell-Like Spheroids by Modulation of Notch Signaling Pathway and Induction of Autophagic Cell Death. *PLoS One*. 2015 Sep 10;10(9):e0137614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137614>
- [67] Young Eun Choi, Eunmi Park. Curcumin enhances poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor sensitivity to chemotherapy in breast cancer cells. *J Nut Biochem*. 2015 Dec;26(12):1442–7. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.07.015>
- [68] Juanjuan Wang, Chenggang Zhu, Dan Song, Ruiqi Xia, Wenbo Yu, Yongjun Dang, Yiyan Fei, Long Yu, Jiaxue Wu. Epigallocatechin-3-gallate enhances ER stress- induced cancer cell apoptosis by directly targeting PARP16 activity. *Cell Death Discov*. 2017 Jul 10;3:17034. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.34>
- [69] Riham Soliman Said, Ebtehal El-Demerdash, Ahmed Shafik Nada, Mohamed M Kamal. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation- induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1). *Biochem Pharmacol*. 2016 Mar 1;103:140–50. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.01.019>
- [70] Kumar Ganesan, Baojun Xu. Telomerase Inhibitors from Natural Products and Their Anticancer Potential. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 21;19(1):13. Review. <https://doi.org/10.3390/ijms19010013>
- [71] Jayasooriya RG, Kang SH, Kang CH, Choi YH, Moon DO, Hyun JW, Chang WY, Kim GY. Apigenin decreases cell viability and telomerase activity in human leukemia cell lines. *Food Chem Toxicol*. 2012 Aug;50(8):2605–11. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.024>
- [72] Chakraborty S, Ghosh U, Bhattacharyya NP, Bhattacharya RK, Roy M. Inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis by curcumin in K-562 cells. *Mutat Res*. 2006 Apr 11;596(1–2):81–90. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.12.007>
- [73] Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3- gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2011 Dec 15;82(12):1807–21. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.093>
- [74] Avci CB, Yilmaz S, Dogan ZO, Saydam G, Dodurga Y, Ekiz HA, Kartal M, Sahin F, Baran Y, Gunduz C. Quercetin-induced apoptosis involves increased hTERT enzyme activity of leukemic cells. *Hematology*. 2011 Sep;16(5):303–7. <https://doi.org/10.1179/102453311x13085644680104>
- [75] Zhai XX, Ding JC, Tang ZM, Li JG, Li YC, Yan YH, Sun JC, Zhang CX. Effects of resveratrol on the proliferation, apoptosis and telomerase ability of human A431 epidermoid carcinoma cells. *Oncol Lett*. 2016 May;11(5):3015–3018. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4351>
- [76] Kaewtunjai N, Wongpoomchai R, Imsumran A, Pompimon W, Athipornchai A, Suksamram A, Lee TR, Tuntivechapakul W. Ginger Extract Promotes Telomere Shortening and Cellular Senescence in A549 Lung Cancer Cells. *ACS Omega*. 2018 Dec 27;3(12):18572–18581. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02853>

- [77] Mi Hee Park, Jin Tae Hong. Roles of NF- $\kappa$ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016 Mar 29;5(2):15. Review. <https://doi.org/10.3390/cells5020015>
- [78] Jessica J. Nunes, Swaroop K. Pandey, Anjali Yadav, Sakshi Goel, and Bushra Ateeq. Targeting NF- $\kappa$ B Signaling by Artesunate Restores Sensitivity of Castrate-Resistant Prostate Cancer Cells to Antiandrogens. *Neoplasia*. 2017 Apr;19(4):333–345. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neo.2017.02.002>
- [79] Jens U. Marquardt, Luis Gomez-Quiroz, Lucrecia O. Arreguin Camacho, Federico Pinna, Yun-Han Lee, Mitsuteru Kitade, Mayrel Palestino Domínguez, Darko Castven, Kai Breuhahn, Elizabeth A. Conner, Peter R. Galle, Jesper B. Andersen, Valentina M. Factor, Snorri S. Thorgeirsson. Curcumin effectively inhibits oncogenic NF- $\kappa$ B signaling and restrains stemness features in liver cancer. *J Hepatol* 2015 Sept; 63(3):661–669. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jhep.2015.04.018>
- [80] Aide Negri, Valeria Naponelli, Federica Rizzi, Saverio Bettuzzi. Molecular Targets of Epigallocatechin—Gallate (EGCG): A Special Focus on Signal Transduction and Cancer. *Nutrients*. 2018 Dec; 10(12):1936. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu10121936>
- [81] Xiang-An Zhang, Shuangxi Zhang, Qing Yin, Jing Zhang. Quercetin induces human colon cancer cells apoptosis by inhibiting the nuclear factor- $\kappa$ B Pathway. *Pharmacogn Mag*. Apr-Jun 2015;11(42)404–9. <https://doi.org/10.4103/0973–1296.153096>
- [82] Luyao Xu, Benson O. A. Botchway, Songou Zhang, Jingying Zhou, Xuehong Liu. Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway by Resveratrol Improves Spinal Cord Injury. *Front Neurosci*. 2018; 12:690. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffnins.2018.00690>
- [83] Achinto Saha, Jorge Blando, Eric Silver, Linda Beltran, Jonathan Sessler, John DiGiovanni. 6-Shogaol from Dried Ginger Inhibits Growth of Prostate Cancer Cells Both In Vitro and In Vivo through Inhibition of STAT3 and NF- $\kappa$ B Signaling. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Jun;7(6):627–38. <https://doi.org/10.1158/1940–6207.capr-13–0420>
- [84] Huan-Huan Chen, Hui-Jun Zhou, Guo-Dong Wu, Xiao-E Lou. Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor KDR/flk-1. *Pharmacol*. 2004;71:1–9. <https://doi.org/10.1159/000076256>
- [85] Da W, Zhang J, Zhang R, Zhu J. Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan- Dec; 33:2058738419861600. <https://doi.org/10.1177/2058738419861600>
- [86] Romano A, Martelb F. The Role of EGCG in Breast Cancer Prevention and Therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2020 Dec 11. <https://doi.org/10.2174/1389557520999201211194445>
- [87] Wang L, Wu H, Xiong L, Liu X, Yang N, Luo L, Qin T, Zhu X, Shen Z, Jing H, Chen J. Quercetin Downregulates Cyclooxygenase-2 Expression and HIF-1 $\alpha$ /VEGF Signaling-Related Angiogenesis in a Mouse Model of Abdominal Aortic Aneurysm. *Biomed Res Int*. 2020 Aug 22;2020:9485398. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/9485398>
- [88] Hu WH, Chan GK, Duan R, Wang HY, Kong XP, Dong TT, Tsim KW. Synergy of Ginkgetin and Resveratrol in Suppressing VEGF-Induced Angiogenesis: A Therapy in Treating Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Nov 20;11(12):1828. <https://doi.org/10.3390/cancers11121828>
- [89] Wang D, Jiang Y, Yang X, Wei Q, Wang H. 6-Shogaol reduces progression of experimental endometriosis in vivo and in vitro viaregulation of VEGF and inhibition of COX-2 and PGE2-mediated inflammatory responses. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018 Nov;22(6):627–636. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.6.627>
- [90] Rhiane Moody, Kirsty Wilson, Anthony Jaworowski and Magdalena Plebanski. Natural Compounds with Potential to Modulate Cancer Therapies and Self-Reactive Immune Cells. *MDPI Cancers (Basel)*. 2020 Mar 13;12(3):673. Review. <https://doi.org/10.3390/cancers12030673>
- [91] Peng Longxi, Fang Buwu, Wang Yuan, Gao Sinan. Expression of p53 in the Effects of Artesunate on Induction of Apoptosis and Inhibition of Proliferation in Rat Primary Hepatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26500. <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0026500>
- [92] Wamidh H Talib, Sonia A Al-hadid, Mai B Wild Ali, Intisar Hadi AL-Yasari, Mohammed R Abd Ali. Role of curcumin in regulating p53 in breast cancer: an overview of the mechanism of action. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2018;10:207–217. Review. <https://dx.doi.org/10.2147%2FBCTT.S167812>
- [93] Longyu Jin, Cui Li, Yan Xu, Li Wang, Jianxin Liu, Dianjun Wang, Cao Hong, Zhibing Jiang, Yuchao Ma, Qian Chen, Fenglei Yu. Epigallocatechin gallate promotes p53 accumulation and activity via the inhibition of MDM2-mediated p53 ubiquitination in human lung cancer cells. *Oncol Rep*. 2013 May;29(5):1983–90. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2343>
- [94] Shunsuke Tanigawa, Makoto Fujii, De-Xing Hou. Stabilization of p53 is involved in quercetin-induced cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008 Mar;72(3):797–804. <https://doi.org/10.1271/bbb.70680>
- [95] Danielly C. Ferraz da Costa, Nathali P.C. Campos, Ronimara A. Santos, Francisca Hildemagna Guedes-da-Silva, Mafalda Maria D.C. Martins-Dinis, Leticia Zanphorlin, Carlos Ramos, Luciana P. Rangel, Jerson L. Silva. Resveratrol prevents p53 aggregation in vitro and in breast cancer cells. *Oncotarget*. 2018 Jun 26; 9(49):29112–29122. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.25631>
- [96] Uddin Md Nazim, Sang-Youel Park. Attenuation of autophagy flux by 6-shogaol sensitizes human liver cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via p53 and ROS. *Int J Mol Med*. 2019 Feb;43(2):701–708. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3994>