

Inhibition of Tumor-Induced Angiogenesis and Matrix-Metalloproteinase Expression in Confrontation Cultures of Embryoid Bodies and Tumor Spheroids by Plant Ingredients Used in Traditional Chinese Medicine*

**PD Dr. Maria Wartenberg, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie
Universität zu Köln, Prof. Dr. Heinrich Sauer, Justus-Liebig-Universität Gießen
Fachbereich II Medizin**

ABSTRACT

Die Heilwirkung traditioneller chinesischer Phytomedizin ist seit vielen Generationen bekannt und unbestritten, die der Heilwirkung unterliegenden molekularen Mechanismen sind jedoch bisher kaum untersucht. Die vorliegende Arbeit erforscht die Wirkung verschiedener Pflanzenextrakte der traditionellen chinesischen Medizin auf die Tumor-induzierte Angiogenese. Für die Untersuchungen wurde ein von uns kürzlich entwickeltes *in vitro* Modellsystem verwendet. Dieses Modellsystem besteht aus der Konfrontationskultur eines Tumorsphäroids und eines aus pluripotenten embryonalen Stammzellen kultivierten „Embryoid body“ (Wartenberg et al., 2001). Bei beiden Objekten handelt es sich um multizelluläre, kugelige Gebilde einer Größe von 0,5 – 1,5 mm, die bei Kultivierung in einem hängenden Tropfen zu einem hantelförmigen Gewebe verschmelzen. Im Embryoid body findet Gefäßbildung statt (Wartenberg et al., 1998), wodurch sich die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen verbessert. Ausgehend vom Embryoid body tritt im Zuge der Konfrontationskultur eine Tumor-induzierte Angiogenese auf. In der Kontaktregion zwischen dem Tumorsphäroid und dem Embryoid body kommt es zu einer verstärkten Expression des Endothel-Wachstumsfaktors VEGF (= vascular endothelial growth factor). Dementsprechend finden sich erste endotheliale Differenzierungen in der Kontaktregion zwischen den beiden Kulturobjekten. Im Verlauf weniger Tage kommt es zu einer Gefäßversorgung des zunächst avaskulären Tumors, zum Verschwinden der Tumor-typischen zentralen Nekrose und zu einer Wachstumsstimulation des Tumors.

In unserer Studie wurden die Substanzen Baicalein, Acteosid, Berberin und Epicatechin untersucht. Baicalein kommt in den getrockneten Wurzeln von *Scutellaria baicalensis Georgi* (chinesisch: Huangqin); Acteosid, in Blättern von *Eremophila alternifolia* und *Ligustrum purpurascens*; Berberin in Blättern von *Arcangelisia flava (L.) Merr.* und Epicatechin u.a. in Blättern der Teepflanze (*Camedlia sinensis*) vor.

Es konnte gezeigt werden, dass alle verwendeten Substanzen die Tumor-induzierte Angiogenese signifikant inhibieren. Gleichzeitig wurde eine Herunterregulation der Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) beobachtet, einer Klasse von Enzymen, die für den Invasionsvorgang von Endothelzellen ins Tumorgewebe vonnöten sind. Die Expression der MMPs wird durch freie Sauerstoffradikale reguliert. In unseren Experimenten konnte für die untersuchten Substanzen eine deutliche Radikalfängereigenschaft nachgewiesen werden. Die beobachtete anti-angiogene Wirksamkeit der Pflanzenextrakte lässt sich daher wahrscheinlich auf deren anti-oxidative Eigenschaften zurückführen,