
Gisela Jacobasch und Katrin Schmehl

Prävention und Therapie intestinaler Tumore durch Meloxicam und Flavonoide

1960, als ich meine Ausbildung als junger Assistent bei Prof. Rapoport aufnahm, erfuhr ich zum ersten Mal von der Existenz eines Atmungs-hemmstoffes. Die Identifizierung und Charakterisierung dieses Enzyms und des dazugehörigen Gens bildeten in den nachfolgenden Jahren einen Schwerpunkt in den Arbeiten, die Prof. Rapoport leitete. An ihnen war ich trotz intensiver Zusammenarbeit nie beteiligt. Gegen Ende meiner beruflichen Laufbahn, näherte ich mich jedoch nun den Eicosanoiden und Prostaglandinen im Zusammenhang mit spezifischen Fragen der Ätiopathogenese kolorektaler Karzinome.

Lipoxygenasen katalysieren die Umsetzung von Arachidonsäure zu Hydroxyeicosatetraensäureverbindungen und Leukotrienen; Cyclooxygenasen wandeln die 4-fach ungesättigte Fettsäure unter Sauerstoffaufnahme zu Ausgangsprodukten der Prostaglandine um (Abb. 1). Für die Katalyse der Zyklooxygenasereaktion existieren zwei Isoenzyme, die konstitutive COX-1 und die induzierbare COX-2, die durch zwei unterschiedliche Gene kodiert werden (1). Die COX-1 wird unter anderem in Niere, Magen, Thrombozyten und Gefäßendothel exprimiert und ist dort an der Regulation physiologischer Wirkungen beteiligt. Die COX-2-Induktion tritt bei Gewebsschäden, Entzündungen, kolorektalen Karzinomen und in degenerativen Gehirnarealen bei der Alzheimerschen Krankheit auf. Sie wird durch den Tumornekrosefaktor α , Interleukin-1 und andere Zytokine und Mitogene initiiert.

Die Struktur beider COX-Isoenzyme wurde durch röntgenkristallographische Untersuchungen aufgeklärt (1,2). Aus ihnen ist ableitbar, daß beide Enzymproteine durch einen hydrophoben Kanal charakterisiert sind, an dessen Ende das aktive Zentrum lokalisiert ist. In der Anordnung dieses Kanals existieren zwischen beiden Isoenzymen strukturell faßbare Unterschiede.

Die Hypothese unserer experimentellen Studie basiert auf der Annahme, daß die Induktion der COX-2 relativ früh in der Kaskade der kolorektalen Kanzerogenese erfolgt, vermutlich vor dem Entstehen von Adenomen (Abb. 2). Daraus leitete sich die Frage ab, ob es möglich ist, durch COX-2 Inhibitoren die klinische Manifestation von Kolonkarzinomen in Risikogruppen zu verhindern. Spezifische COX-2 Inhibitoren existieren bisher für den klinischen Einsatz noch nicht. Die Entwicklung selektiv wirksamer Hemmstoffe ist jedoch anhand der bekannten Kristallstruktur beider Isoenzyme durch targetorientiertes Drug Design realistisch. Eine relativ hohe Selektivität für COX-2 weist der Inhibitor Meloxicam auf (Abb. 3), den wir für unsere tierexperimentelle Studie und erste Humanversuche einsetzten. Meloxicam ist seit 1996 in Deutschland zur Therapie der rheumatischen Arthritis und aktivierten Arthrose zugelassen.

Primäre Ursachen der kolorektalen Kanzerogenese sind:

- Mutationen des *apc*-Gens (3, 4)
- Mutationen der DNA-Reparaturenzyme (5, 6) und
- Mutationen des TGF β II Rezeptors (7).

Unter den somatischen Mutationen, die überwiegend ernährungsbedingt sind, dominieren mit ca. 70% *apc*-Genmutationen (8). Deshalb konzentrierten sich unsere experimentellen Studien auf Träger von *apc*-Genmutationen: das Tiermodell der Min-Maus (9) und heterozygote Merkmalsträger der familiären, adenomatösen Polyposis. Dieses Krankheitsbild wird durch eine Keimbahnmutation des *apc*-Gens, das auf dem Chromosom 5q21 lokalisiert ist, hervorgerufen. Häufig auftretende Mutationen betreffen vorrangig das letzte, sehr große Exon 15 (3). Unabhängig davon, ob es sich um Punktmutationen, Deletionen oder Insertionen handelt, ist das Resultat immer die Synthese eines APC-Proteins, dem ein mehr oder weniger großer Anteil des C-terminalen Abschnitts fehlt.

APC hat die Funktion eines Tumorsuppressors, der die Signalübertragung in der Zelle dadurch beeinflußt, das er reversible Bindungen mit bestimmten zytosolischen Proteinen eingehen kann, den sogenannten Cateninen (Abb. 4). APC konkurriert mit dem integralen Membranprotein E-Cadherin um die Bindung des α - β -Catenin-dimers. Die Bindung von α - β -Catenin an den N-Terminus von E-Cadherin ermöglicht Wechselwirkungen mit dem Zytoskelett, die für die Zelladhäsion und Motilität bei

der 5-tägigen Wanderung der Epithelzellen vom Kryptengrund zur luminalen Oberfläche bestimmend sind. γ -Catenin kann außer an APC an desmosomale Cadherine binden, eine Vorbedingung für den korrekten Gewebsaufbau. Signale, die die Epithelzelle über den WNT/Winglessrezeptor aufnimmt, werden über β -Catenin in den Zellkern weitergeleitet, wodurch der Ablauf des Zellzyklus beeinflusst wird.

Hohe β -Cateninkonzentrationen fördern ein unkontrolliertes Wachstum, wie es für Karzinomzellen typisch ist.

In der normalen Darmschleimhaut ist deshalb im apikalen Bereich die APC-Konzentration hoch, wodurch ein großer Anteil des β -Catenins gebunden und nach Phosphorylierung des Dimers proteolytisch abgebaut werden kann. Der kurz skizzierte Kontrollmechanismus des APC ist bei *apc*-Gendefektträgern aufgehoben, da die für die β -Catenin Wechselwirkungen notwendigen Bindungsstellen im APC-Protein bei einer Verkürzung des C-Termins verlorengehen. Die Folge davon ist eine Hemmung der Apoptose und ein Überwiegen der Proliferation, die zur Ausbildung von Adenomen führt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt vermutlich auch die Induktion der COX-2.

Das *apc*-Gen der Maus befindet sich auf dem Chromosom 1. Es ist etwas kleiner als das *apc*-Gen des Menschen, das auf dem Chromosom 5q21 lokalisiert ist. Die APC-Proteine beider Spezies umfassen 2843 Aminosäuren, die zu 92% homolog sind. Die *Min*-Maus weist im Codon 850 eine Punktmutation auf, die zur Ausbildung eines Stopcodons führt. Das synthetisierte APC-Protein ist entsprechend verkürzt. Diese Maus entwickelt das klinische Bild einer familiären Polyposis. Die Lebenserwartung der Tiere liegt bei 120 Tagen. Im Gegensatz zur familiären adenomatösen Polyposis des Menschen ist die Mehrzahl der Polypen (50–130) im Dünndarm lokalisiert. Im Dickdarm findet man dagegen durchschnittlich nur 2 Polypen. Die Ursache für die unterschiedliche Polypenlokalisierung zwischen Mensch und Maus ist ungeklärt. Die *Min*-Mäuse waren bei Aufnahme der experimentellen Studie durchschnittlich 5 bis 6 Wochen alt. Die Versuche an *Min*-Mäusen erstreckten sich bis zu über 60 Tagen. Ohne Behandlung zeigten die Tiere bei Versuchsende durchschnittlich 70–100 Polypen, von denen 89% der Dickdarmpolypen histologisch als Karzinome zu klassifizieren waren.

Immunhistochemisch konnte COX-2 in den Endothelzellen der Gefäße

sowie in den Darmepithelzellen im Bereich des Kryptengrundes nachgewiesen werden (Abb. 5). Eine gesteigerte Expression dieses COX-Isoenzym tritt in den Darmpolypen auf (Abb. 6).

Die Tiere der Behandlungsgruppen erhielten ein optimal zusammengesetztes Standardfutter und zusätzlich COX-Inhibitoren. Piroxicam und Sulindac, deren Sensitivität sich gegenüber COX-1 und COX-2 kaum unterscheidet, verringerten in Konzentrationen von 80 bzw. 270 mg/l Trinkwasser die Anzahl und Größe der Polypen signifikant. Histologisch waren keine Karzinome zu diagnostizieren. Nur Meloxicam (20 mg/l Trinkwasser) bewirkte eine vollständige Hemmung der Polypen- und damit auch der intestinalen Karzinombildung (Abb. 7). Meloxicam war auch in der Lage, blutende Adenome zurückzubilden. Erste Ergebnisse der therapeutischen Wirkung von Meloxicam in Humanstudien an Patienten mit FAP belegen ebenfalls eine Rückbildung von Polypen und eine relativ gute gastrointestinale Verträglichkeit der Verbindung. Für einen optimalen Effekt ist jedoch eine richtige Austestung der Dosierung und Applikation wichtig. Eine zu geringe Konzentration ist therapeutisch nicht voll wirksam. Eine zu hohe Dosierung kann toxische Nebeneffekte bewirken. Sie sind im Falle von Meloxicam wesentlich geringer als für Inhibitoren, die sowohl COX-1 als auch COX-2 im gleichen Umfang hemmen. Die Kombination von Meloxicam mit Kartoffelstärke mindert den therapeutischen Effekt, da Meloxicam mit langen Amyloseketteneinschlußverbindungen bildet, die die Resorption herabsetzen.

Unter Meloxicam steigt die Apoptoseaktivität deutlich an und erstreckt sich über einen wesentlich größeren Bereich als in Kontrollen (Abb. 8). Aus der Abb. ist ersichtlich, daß immunhistologisch Zeichen der Apoptose in den Zellen bis nahe zum Kryptengrund zu finden sind. Als Apoptose wird der programmierte Zelltod bezeichnet, durch den die Lebensdauer von Zellen reguliert wird. Davon abzugrenzen ist die Nekrose, die einen pathologischen Prozeß darstellt. Die Apoptose ist ein komplexer Vorgang. Ein Regulator ist dabei der Tumorsuppressor P53. Er bewirkt eine Arrestierung der Zellen in der G1-Phase. Er induziert im Zellkern die Bildung des Bax-Proteins, das als Dimer die Apoptose initiiert. Treten im P53 Gen Mutationen auf, weist das nun gebildete P53 eine Onkogenfunktion auf, die sich in der Induktion von Bcl2 widerspiegelt. Unter diesen Bedingungen bilden sich Heterodimere, zusam-

mengesetzt aus Bax und Bcl-2, die die Einleitung der Apoptose hemmen (Abb. 9).

In Übereinstimmung dazu fanden wir unter Meloxicamgabe entsprechend der Verteilung apoptotischer Zellen, eine hohe Konzentration von Bax-Proteinen in den Darmepithelzellen. Bcl2 trat in erhöhter Konzentration in unbehandelten Tieren auf.

Die Behandlung mit Meloxicam stellt auf Grund unserer Befunde ein erfolgversprechendes Konzept zur Prävention und Therapie bei FAP-Patienten dar und scheint auch für die Nachsorge von Patienten geeignet zu sein, die auf Grund somatischer *apc*-Genmutationen chirurgisch behandelt wurden. Mit der gewachsenen Perfektion der chirurgischen Eingriffe steigt zwar die Überlebenschance der Patienten, im gleichen Maße aber auch das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms im verbliebenen Dickdarmabschnitt sowie im Dünndarm, vorrangig im Ileum.

Die 5-Jahre Überlebensrate ist deshalb unter Zugrundelegung der statistischen Angaben nach wie vor schlecht. Durch eine Optimierung der Nachsorge mit Meloxicam und Aufnahme anderer gut verträglicher antikanzerogen wirkender Verbindungen ließe sich die Überlebensrate wesentlich verbessern.

Zu solchen Verbindungen können einige Flavonoide gezählt werden, die in Gemüse und Obst als Glykoside vorliegen (Abb 10). Es handelt sich um Hydroxypolyphenole, die in Pflanzen weit verbreitet sind. Mehrere 1000 Verbindungen sind in der Literatur beschrieben (10). Bisher konzentrierte sich die Mehrzahl der experimentellen Untersuchungen auf die antioxidativen Eigenschaften dieser Verbindungen und ihre mögliche physiologische Bedeutung (11). Epidemiologische Untersuchungen führten zu kontroversen Aussagen über eine mögliche antikanzerogene Wirkung von Flavonoiden (12). Für vier Flavonoide konnten wir eine antikanzerogene Wirkung am Min-Maus-Modell erstmals aufzeigen. Den stärksten antikanzerogenen Effekt zeigt das Quercetin. Dieses Flavonol ist eine Hydroxypolyphenol-Verbindung, die an den mit R1, R2 und R3 gekennzeichneten Bindungsstellen je eine OH-Gruppe trägt. Sie tritt in der Natur nur als Glykosid, nie frei auf (Abb. 10).

In einer Konzentration von 14 mg Quercetinaglykon/kg Futter, die einem empfohlenen täglichen Obst- und Gemüseverzehr entspricht, fanden wir eine signifikante Abnahme der Anzahl der Polypen (Abb. 7). Die

wenigen noch im Dünndarm auftretenden Polypen ließen sich histologisch als Adenome klassifizieren. Um eine antikanzerogene Wirkung ausüben zu können, muß Quercetin über den Blutweg an die potente Epithelzelle am Kryptengrund gelangen. Diese Aussage kann aus entsprechenden Resorptionsstudien geschlossen werden. Entscheidend für die Quercetin-resorption im Dünndarm ist seine Bioverfügbarkeit. Flavonoide sind in Früchten und Gemüsen vorwiegend membranständig lokalisiert. Beim Schälen von Äpfeln oder der Zubereitung eines Kopfsalates, bei dem mitunter die Außenblätter verworfen werden, gehen z. B. der größte Anteil der Nahrungsflavonoide verloren. Ein weiteres Problem stellt die Flavonoid-Freisetzung als Aglykon im Gastrointestinaltrakt durch Spaltung der β -glykosidischen Bindung dar. Nur dieses Aglykon wird von der Dünndarmwand aufgenommen. Der Resorptionsmechanismus ist unklar. Erste eigene Befunde lassen vermuten, daß es in der Darmwand bereits wieder zur Anheftung einer Kohlenhydratkette, möglicherweise eines Glukuronids kommt. Ob dies als Signal für die Erkennung durch ein Transportprotein zur Weiterleitung der hydrophoben Verbindung notwendig ist, wissen wir bisher nicht. Geschieht der Nahrungsmittelaufschluß und damit die Freisetzung des Flavonoids erst im Dickdarm, so kann die Bioverfügbarkeit durch die intestinale Mikroflora vermindert werden, denn Flavonoide stellen ein mikrobielles Substrat für spezifische Bakterien-Stämme dar. Bisher wurden zwei Mikroorganismen identifiziert, die Flavonoide abbauen können. Es sind erstens das *Eubacterium ramulus*, das Isoquercetin und Quercetin abbauen kann. Desweiteren kann ein noch nicht endgültig identifizierter *Enterococcus* aus dem Flavonoid das Aglykon abspalten und den Kohlenhydratanteil aber nicht das Polyhydroxyphenol abbauen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Stämme des *Enterococcus gallinarum* oder *casseliflavus* (13). Aus unseren Befunden ist zu schließen, daß nur bei Erhaltung der Quercetinstruktur ein antikanzerogener Effekt zu erzielen ist. Eine späte Flavonoidfreisetzung im Verdauungstrakt sowie eine hohe Anzahl von Flavonoid abbauenden Mikroorganismen in der Darmflora vermindern daher den Flavonoidanteil, der aus der Nahrung resorbiert wird. Daraus resultiert ein geringerer antikanzerogener Effekt.

Die antikanzerogene Wirkung von Quercetin ist nicht so stark wie die des Meloxicams. Auch bei optimaler Dosierung waren immer noch

Polypen bei den Min-Mäusen nachweisbar. Ihre Anzahl war auf ca. 10% im Vergleich zu unbehandelten Tieren vermindert.

Auch Quercetinzufuhr mit der Nahrung bewirkt eine Zunahme der Apoptose in der Darmschleimhaut. Über welchen Mechanismus die Steigerung der Apoptoserate erfolgt, ist noch unklar. Auf Grund von publizierten *in vitro* Daten lag die Vermutung nahe, daß Quercetin die COX-2 hemmt und damit ähnlich wie die zuvor aufgeführten COX-Inhibitoren wirken könnte. Das scheint auf Grund der Ergebnisse vergleichender Studien aber eher unwahrscheinlich. Ergänzende Untersuchungen, die wir an Kolonkarzinomzelllinien durchführten, belegen, daß Quercetin die Signalübertragung in den Zellkern beeinflusst und eine deutliche Abnahme der Konzentration des proliferierenden Zellkernantigens (PCNA) und damit eine Proliferationshemmung hervorruft.

Insgesamt kann eingeschätzt werden, daß Quercetin-haltige Nahrungsmittel zur Prävention kolorektaler Kanzerogenese bei Risikopersonen zu empfehlen sind.

Meloxicam dagegen ist therapeutisch einsetzbar, da es nicht nur die Karzinombildung aus Adenomen verhindert, sondern zum größten Teil sogar zurückbildet. Darüber hinaus ist dieser spezifische COX-Inhibitor zur Nachsorge bei Patienten geeignet, die wegen eines kolorektalen Karzinoms sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen mußten.

Dieser Prof. S. Rapoport und Prof. Syllm-Rapoport zum 85. Geburtstag gewidmete Beitrag ist ein Dankeschön für alles, was ich bei Ihnen lernen durfte. Das bezieht sich nicht nur auf fachliche Belange, sondern schließt auch eine jahrzehntelange Freundschaft ein.

Literatur:

1. Luong, C., Miller, A., Barnett, J., Chow, J., Ramesha, C., Browner, M.F.: Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase 2. *Nature Struct. Biol.* **3**, 927–933 (1996)
2. Picot, D., Loll, P.J., Garavito, R.M.: The x-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* **367**, 243–249 (1994)
3. Gordon, J., Thliveris, A., Samowitz, W., Carlson, M., Gelbert, L., Albertsen, H. et. al.: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* **66**, 589–600 (1991)
4. Caspari, R., Friedl, W., Mandl, M., Möslin, G., Kadmoi, M., Knapp, M., Jacobasch,

- K.-H., Echer, K.W. et al.: Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* **343**, 629–632 (1994)
5. Lynch, H.T., Smyrk, T.C., Watson, P., Langspa, H.T., Lynch, J.T. et al.: Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterol.* **104**, 1535–1549 (1993)
 6. Bronner, C.E., Baker, S.M., Morrison, P.T., Warren, G., Smith, L.G., Lescoe, M.K. et al.: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMCH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* **368**, 258–261 (1994)
 7. Markowitz, S., Wang, J., Myeroff, L., Parson, S., Sun, L., Lutterbaugh, J., et al.: Inactivation of the type II TGF β receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* **268**, 1336–1338 (1995)
 8. Aaltonen, L.A., Peltomaki, P., Leach, F.S., Sistonen, P., Pylkhanen, L. et al.: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* **260**, 812–816 (1993)
 9. Su, L.-K., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Preisinge, A.C., Rapaich, A. et al.: Multiple intestinal neoplasia caused by a mutation in the murine homolog aof the apc gene. *Science*, **256**, 668–669 (1992)
 10. Formica, J.V., Regelson, W.: Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd. Chem. Toxic.* **33**, 1061–1080 (1995)
 11. Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Papanga, G.: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biol. Med.* **20**, 933–956 (1996)
 12. Block, G., Patterson, B., Subar, A.: Fruit vegetables and cancer prevention; a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and Cancer* **18**, 1–29 (1992)
 13. Blaut, M.: Abbau von Quercetin-3-glucosid (Isoquercitrin) durch *Enterococcus casseliflavus* und *Eubacterium ramulus*. Jahresbericht 1996 des Deutschen Institutes für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke
 14. Moroney, M.-A., Alcaraz, M.J., Forder, R.A., Carey, F., Hout, J.R.S.: Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition by an antiinflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J. Pharmacol.* **40**, 787–792 (1988)

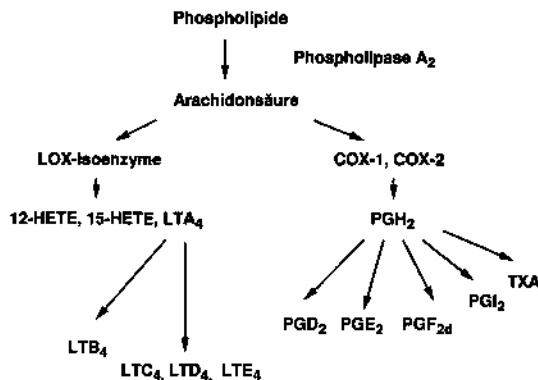


Abb. 1: Biosynthese von Eicosanoiden durch Cyclooxygenasen (COX) Lipoxygenasen (LOX)

Mutationen / Enzyminduktion	Klin. Manifestation
---	normales Epithel
apc - Gen - Mutation	normales Epithel
COX-2 - Induktion	↓ Hyperplasie
DNA - Hypomethylierung	↓ kleines Adenom
K-ras - Aktivierung	↓ wachsendes Adenom
DCC - Mutation	↓ spätes Adenom
p53 - Mutation	↓ Karzinom

Abb. 2: Einordnung der Cyclooxygenase 2 in die Karzinomkaskade

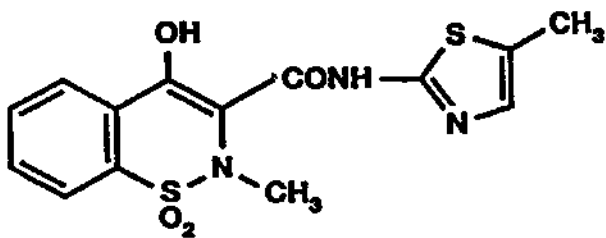


Abb. 3: Struktur des Meloxicam

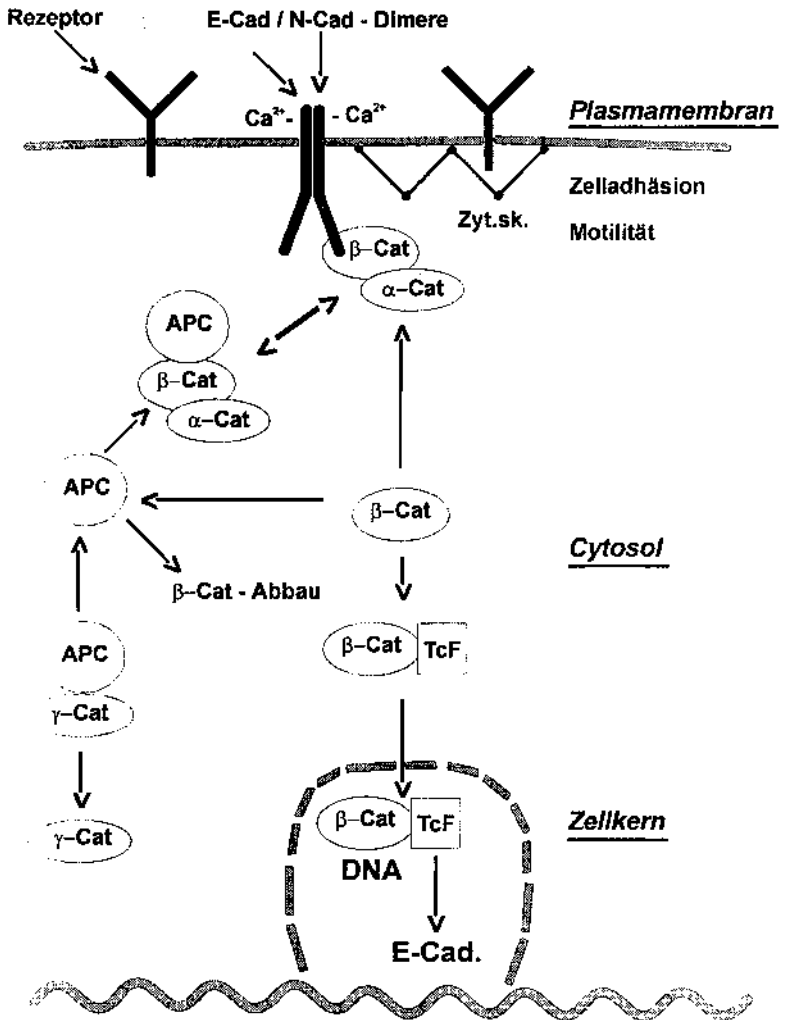


Abb. 4: Funktion des APC-Proteins

Einfluß auf Zelladhäsion, Motilität und Signalübertragung in Wechselwirkung mit cytosolisch lokalisierten Cateninen und integralen Plasmamembranproteinen, den Cadherinen.



Abb. 5: MIN-Maus +/-, unbehandelt, Kolon, Anti-COX-2 – Immunoreaktivität, POD/ DAB, 200-fach; Eine Induktion der COX-2 ist in den Kolon-epithelzellen entlang der gesamten Krypte nachweis-

bar. Besonders gehäuft finden sich COX-2 – positive Zellen im Kryptengrund und an der luminalen Oberfläche. (Eine Dunkelfärbung bedeutet eine positive Immunoreaktivität.)

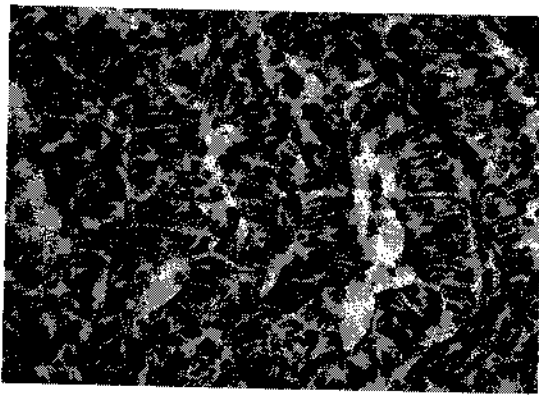


Abb. 6: MIN-Maus +/-, unbehandelt, Kolontumor; Anti – COX-2 – Immunoreaktivität, POD/DAB, 200-fach; Der Nachweis einer positiven COX-2 – Immunoreaktivität ist in nahezu allen mukosalen Zellen und auch im interstitiellen

Gewebe möglich. Hier fällt die besonders deutliche Markierung der Endothelzellen (Pfeil Æ) auf. (Eine Dunkelfärbung bedeutet eine positive Immunoreaktivität.)

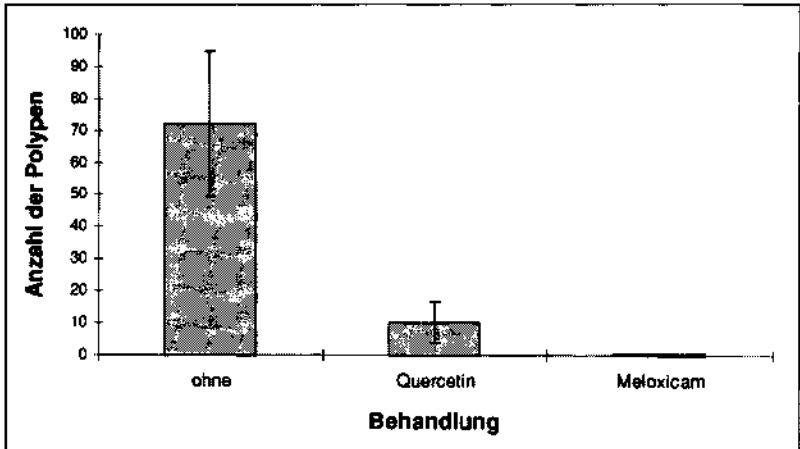


Abb. 7: Hemmung der Adenombildung im Intestinum apc-gendefekter Mäuse unter Meloxicam- und Quercetinbehandlung



Abb. 8: MIN-Maus +/-, Meloxicam-behandelt, Apoptosedetektion (KLENOW-Kit, Fa. Calbiochem), POD/DAB, 200-fach; Eine deutliche Zunahme der Anzahl apoptotischer Zellen ist zu

beobachten. Auffällig ist die besondere Anhäufung apoptotischer Zellen im Kryptengrund. (Eine Dunkelfärbung bedeutet eine positive Immunoaktivität.)

P53 Tumorsuppressorgen

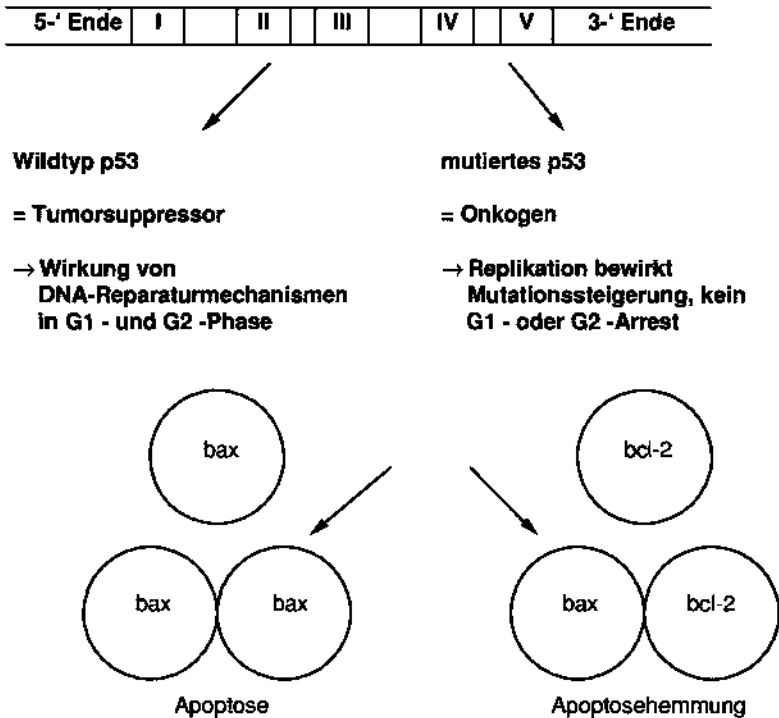
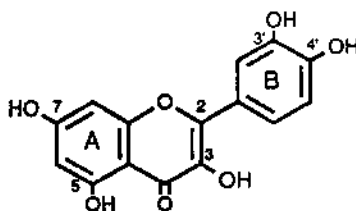


Abb. 9: Mutationen des p53 Gens und daraus resultierende Effekte auf die Apoptose

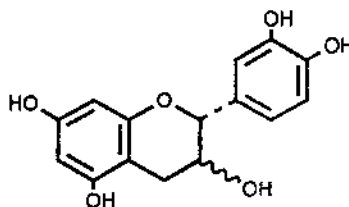
Antioxidative Eigenschaften

- o-Dihydroxystruktur im B-Ring
- 4-Ketogruppe in Konjugation mit 2,3-Doppelbindung
- freie Hydroxylgruppe in Pos. 3 und 5



Antimutagenität in vitro

- 4-Ketogruppe
- steigende Polarität (OH): ↓
- sinkende Polarität (Methylierung): ↑
- Glykoside wenig oder nicht aktiv



Antikarzinogenität

Systemabhängige Einflüsse von 2,3-Doppelbindung, Hydroxylierungs-, Glykosylierungs- und Methylierungsmuster auf genotoxische Endpunkte und nichtgenotoxische Prozesse wie Proliferation, hormonale Effekte, rezeptorvermittelte Ereignisse, Zell-Zell-Wechselwirkungen, Genexpression, Differenzierung und Apoptose.

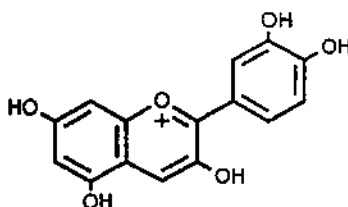


Abb. 10: Flavonoide: Struktur-Wirkungs-Beziehungen