Propolis Extrakte

Zwei unterschiedliche Propolis Extrakte, Bio 30 von NZ und GPE aus Brasilien, teilen eine gemeinsame biologische Eigenschaft: sie blockieren das krebserregende PAK1I das signalisiert, das Wachstum des NF Tumors Xenografts bei Mäusen zu unterdrücken.

Hiroshi Maruta* (1), Shanta Messerli (2), Maria Demestre (3), Toshiro Ohta (4) und Ken Hashimoto (5)

(1) NF Cure Japan, Melbourne, Australia, (2) Marine Biological Laboratories, Woods Hole, U. S. A., (3) Hamburger Universitäts Klinik, Hamburg, Deutschland, (4) Shizuoka Universität, Japan, and (5) Yamada Bienenfarm, Okayama, Japan.

Kurzfassung

Unsere Gruppe und andere haben kürzlich nachgewiesen, dass die onkogene Kinase PAK1, eine Rac/CDC42 abhängige Ser/Thr Kinase ist, die essentiell für mehr als 70% aller menschlichen Krebsarten und NF (Neurofibrom)- bezogene Tumore ist, aber nicht für das normale Zellwachstum.

So haben wir eine Reihe synthetisch chemischer oder natürlicher Produkte entwickelt oder identifiziert, wie zum Beispiel FK228 das selektiv diese Kinase blockiert, für die Therapie dieser PAK1 bezogenen Krebsarten/Tumore insbesondere Pankreaskrebs, Melanome, MM (multiples Myelom), Gliom und NF Tumore, für die bisher keine effektive (auf dem Markt erhältliche) Therapie entwickelt worden ist.

Unter diesen Anti-PAK1 Drogen ist das Antibiotikum FK228, ein Ring Peptid, das PAK1 inaktiviert durch direkte Hemmung von HDAC (Histondeacetylasen) das stärkste (IC50 ca. 5 pM für das Zellwachstum), ist aber noch in klinischen Versuchen (Phase 2) hauptsächlich für CTCL (kutanes T-Zell-Lymphom). Also haben wir kürzlich begonnen einige natürliche Anti-PAK1 Produkte zu identifizieren die auf dem Markt erhältlich sind, so dass Patienten die an diesen PAK1 bezogenen Krankheiten leiden, einen sofortigen Vorteil ohne zeitaufwändige klinische Studien haben können.

Hier präsentieren wir, dass die Extrakte von mindestens zwei sich erheblich unterscheidenden Propolis Quellen, CAPE (Kaffeesäure Phenethyl Ester)-basierendes Extrakt von NZ (Neuseeland) Propolis (Bio30) und ARC (ArtepillinC)-basierendes Extrakt von Brasilianischem grünen Propolis (GPE), eine einzigartige gemeinsame Eigenschaft haben, die selektiv das onkogene PAK1 inaktiviert, durch ihre hauptsächlichen Anti-Krebs Bestandteile CAPE bzw. ARC. Des weiteren zeigen wir erstmals dass beide Extrakte in der Lage sind nahezu komplett das Wachstum des NF Tumors Xenografts bei nackten Mäusen zu unterdrücken.

So führen wir momentan den ersten Versuch durch sowohl mit Bio 30 als auch GPE bei NF und einigen anderen PAK1 bezogener Krebsarten. Bio 30 ist das effektivste und günstigste Propolis Produkt auf dem Markt und ruft nur eine 1%- ige allergische Hautreaktion hervor, während GPE das wesentlich teurere Propolis Produkt ist, bisher aber keine Allergien hervorruft.

Schlüsselwörter: PAK1, Bio 30, Brasilianisches Grünes Propolis, CAPE, artepillin C, Neurofibromatose,

*Entsprechender Autor:

E-mail: maruta19420(at)hotmail.com

Einleitung

PAK1 und Krebs

Die Entdeckung vieler verschiedener Onkogene und Tumor unterdrückender Gene während der letzten drei Jahrzehnte hat beides, sowohl unser Verständnis des Krebses und das Herangehen an die Krebstherapie veändert.

Für die meisten dieser Genprodukte wurden Signalwandler gefunden die das Zellwachstum positiv oder negativ regulieren. Viele onkogene Produkte sind abnorm aktivierte GTPasen (GTP-bezogene Proteine) wie zum Beispiel RAS, oder Protein Kinasen wie SRC.

Gleichzeitig sind viele Tumor unterdrückende Gen-Produkte Trankriptionsfaktoren wie p53 und RB, und Inhibitoren von GTPasen oder Kinasen, wie z.B. NF1 und NF27 merlin.

So wurde es möglich spezifische chemische Inhibitoren dieser onkogenen Signalwandler zu generieren oder Mimetika (Agonisten) dieser anti-onkogenen Signale, was nützlich wäre für die systematische Behandlung einer Vielzahl von malignen oder gutartigen Tumoren.

Wir werden diese neue Generation von Anti-Krebs Drogen “Signal (blockierende) Therapeutika, um sie von der Serie konventioneller Anti-Krebs Drogen zu unterscheiden, die hauptsächlich auf die DNA oder Mikrotubuli (MT) abzielen und hierbei überwiegend schnell wachsende Krebsarten behandeln

Diese DNA/MT Gifte wie z.B. Cisplatin, 5-FU und Taxol waren erfolgreich bei der Behandlung einer Vielzahl von Krebsarten, aber konnten das Wachstum von Pankreaskrebs und langsam wachsender Tumore wie NF (Neurofibromatose) nicht unterdrücken.

Des weiteren verursachen diese DNA/MT Gifte unvermeidlich eine Serie von Nebeneffekten wie Haarausfall und Immunsupression. Diese Nebenwirkungen betreffen auch schell wachsende normale Zellen wie Haar- und Knochenmarkszellen

Unter den ersten Signal Therapeutika, scheint bisher Gleevec (STI-571) das erfolgreichste zu sein. Gleevec ist ein spezieller Inhibitor der Tyr-Kinasen BCL-ABL, PDGF Rezeptor (PDGFR) und kit /(1). Es ist ein ATP Antagonist der die ATP bindende Tasche dieser Kinasen bindet.

Da CML (Chronische Myeloische Leukämie) und GIST (Gastrointestinale Stromatumore) durch abnorme Aktivierung von BCL-ABL bzw. Kit verursacht werden , wurde Gleevec (täglich 400-600 mg) für die Behandlung dieser seltener Krebsarten eingesetzt, die weniger als 1% der menschlichen Krebsarten darstellen.(1). Wie auch immer, die verbleibende weitaus größere Mehrheit an Krebsarten und NF können nicht mit Gleevec behandelt werden,

einfach deshalb weil entweder BCL-ABL, PDGFR oder Kit nicht essentiell für das Wachstum dieser Krebsarten/ Tumore sind.

Welcher Signalwandler ist essentiell für die Mehrheit jener verbleibender Krebsarten /Tumore?

Eine systematische Studie unserer Gruppe und einiger Anderer hat kürzlich eingeführt, dass die Ser/Thr Kinase PAK1 essentiell für mehr als 70% der Krebsarten ist (einschließlich solcher Hauptkrebsarten wie Brustkrebs, Prostatakrebs und Pankreaskrebs) und selbst langsam wachsende Tumore wie NF (2-7).

Diese Tumore sind hochgradig abhängig von dieser Kinase für ihr Verankerungs-unabhängiges Wachstum, aber nicht für das normale (Verankerungsabhängige) Zellwachstum.

Also nennen wir sie PAK1-abhängige Tumore (PDTs). PAK1 ist eine Rac/CDC42-abhängige Kinase die einige Effektoren phosphoryliert wie z.B. die Kinase Raf, LIM Kinase 1, BAD und die Kinase Aurora (8-9).

So ist PAK1 eingebunden in einige verschiedene Bestandteile der Tumorgenese, einschließlich Zellteilung, Apoptose (überleben der Zellen), Metastasenbildung/ Einbruch und and Angio-Genese (siehe Fig. 1).

So haben wir kürzlich begonnen, Anti-PAK1 Drogen unter den auf dem Markt erhältlichen natürlichen Produkten zu erforschen, in der Hoffnung bald eine Unterstützung für jene zu finden, die akut an diesen furchtbaren Krebsarten/NF (PDTs) leiden. Hier präsentieren wir einige Beispiele von Propolisextrakten, die teilweise das onkogene PAK1 Signal blockieren.

Propolis

Propolis, ein Produkt der Honigbiene, wurde erstmals in den späten 1980-er Jahren als Anti-Krebs Heilmittel entdeckt, als Dezider Grunberger's Gruppe an der Columbia University herausfand, dass CAPE (Kaffesäure Phenetylester) der Hauptbestandteil gegen Krebs in einer Propolisprobe ist (10). CAPE ist ein Derivat aus CA (Kaffesäure) das GTPase Rac herunterreguliert, ein direkter Aktivator von PAK1 (11). So könnte es PAK1 eventuell inaktivieren. Interessanterweise wies NZ (Neuseeland) Propolis nachweisbar den höchsten CAPE Wert (6-7% des Extraktes), unter einer Vielzahl von Propolisproben aus der ganzen Welt auf, wobei brasilianische Propolisproben (grün oder rot) überhaupt kein CAPE beinhalten. Nichtsdestotrotz ist es bekannt dafür eine Anti-Krebs Eigenschaft zu haben.

Man weiß, dass die Hauptquelle von CAPE im Propolis junge Pappelknospen sind.

So geht man davon aus, dass Propolisproben die in gemäßigten Klimazonen einschließlich Europa und Ostasien (China, Korea, Japan) geerntet wurden relativ reich an CAPE sind.. Wie viele andere Anti-PAK1 Drogen, hat CAPE gezeigt, sowohl Angiogenese, als auch Metastasen zu blockieren, im Bezug zu verankerungsunabhängigem Wachstum von Krebszellen (12-13).

NF (Neurofibromatose)

Der Hauptgrund warum wir kürzlich begannen mit NZ Propolis zu arbeiten war der, das erste effektive NF Therapeutikum zu entwickeln, das preiswert auf dem Markt erhältlich sein soll. Bisher war kein NF Therapeutikum auf dem Markt verfügbar. NF (Neurofibromatose) ist eine seltene Genkrankheit die oft in Verbindung gebracht wird mit entweder gutartigen oder malignen Tumoren die sich im Gehirn oder entlang dem Rückenmark und in der Haut bilden. Es gibt weltweit ca. 2 Millionen Menschen die an dieser NF leiden. Im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten / Tumoren, die sich in einem späteren Stadium unseres Lebens entwickeln, entwickeln sich NF Tumore sehr früh, ca. 6 Monate nach der Geburt oder sogar früher. Der Zustand von NF Patienten wird kontinuierlich schlechter, durch Verlust des Augenlichts oder des Gehörs und unter Umständen teilweise oder komplette Lähmung bis zu einem frühzeitigen Tod, wenn ihre NF Tumore bösartig werden.

Es gibt zwei Arten von NF: Typ 1 (NF1) und Typ 2 (NF2). NF1 wird verursacht durch eine Disfunktion (Funktionsverlust Mutation) von einem Tumor Supressor (NF1 Genprodukt), das RAS GAP von 2818 Aminosäuren (14). NF2 wird durch die Disfunktion eines anderen Tumor Supressors, ein *NF2* Genprodukt von 595 Aminosäuren, genannt merlin, wovon man kürzlich feststellte, dass es die Kinase PAK1 direkt hemmt (3). NF1 Tumore beinhalten gutartige Neurofibrome, geflechtartig und das Milagnom MPNST (maligner peripherer Nervenscheiden Tumor), der ca. 90 % aller NF2 Tumore darstellt. NF2 Tumore beinhalten hauptsächlich zwei Tumore, Meningiome und Schwannomatose, die die verbleibenden 10% der NF Tumore repräsentieren. Da die Gesamtmenge der NF Patienten weniger als 1% aller Krebspatienten darstellt, ist die Entwicklung in R & D von NF Therapeutika weit hinter der von Krebstherapeutika. Nichts desto trotz wurde vor einigen Jahren entdeckt, dass die Entwicklung eines NF1 Tumors von der Schlüssel Kinase PAK1 abhängt. (15), wie RAS induzierte Krebsarten wie Pankreas-, Darm- und Lungenkrebs, weil NF1 Mangel zu abnormer Aktivierung von normaler RAS führt, was wiederum PAK1 aktiviert (siehe Fig. 2).

Vor kurzem fanden wir heraus, dass NF2 Tumore die gleiche Kinase für ihr Wachstum benötigen, hauptsächlich weil NF2 Mangel die abnorme Aktivierung von PAK1 verursacht (3).

In der Folge zeigten wir dass FK228, die wirksamste Anti-Pak1 Droge, wirksam für die Behandlung von menschlichen NF Tumoren ist (MPNST), Xenograft bei Mäusen (4). Leider zeigte sich, dass FK228 für NF Patienten nicht verfügbar ist bis die laufenden Klinikstudien für Krebspatienten abgeschlossen sind, und diese Droge auf den Markt kommt mit FDA Bescheinigung (l). So wurde unter den günstigen und sicheren Gesundheits-Nahrungsergänzungsmitteln, die frei auf dem Markt verfügbar sind ein alternatives NF Therapeutikum gesucht

Unter diesen Alternativen fanden wir heraus, dass ein wasserlösliches CAPE-reiches Extrakt aus Neuseeland Propolis (NZ) genannt Bio30 und ARC (Artepillin C)- basierendes Extrakt aus brasilianischem grünen Propolis (GPE) die effektivsten NF Therapeutika sind, unter der Verwendung des menschlichen NF und NF2 Tumor Xenograft bei Mäusen (16-17).

Ergebnisse

NZ Propolis (CAPE-basierend)

Bei Bio 30 (alkoholfreie Flüssigkeit) fand man heraus, dass es nicht nur CAPE sondern auch einige andere Anti-Krebs Bestandteile wie Galangin, Chrysin, Apigenin und CA (Koffeinsäure) (16). Das IC50 von CAPE alleine für das Wachstum von NF1-bezogenen

Schwannomazellen ist 25 bzw. 36 mM. Wie auch immer zeigte sich IC50 von Bio 30 für Schwannomazellen 1.5 mg/ml. Da der CAPE Inhalt von Bio 30 ca. 12 mg/g ist, ist der Beitrag von 1.5 mg/ml nur 0.018 mg/ml, was in etwa 0.06 mM ist, was bedeutet, dass die Anti-Mitose Aktivität von CAPE ca. 600-fach potenziert ist im Vergleich mit einigen anderen Anti-Krebs Inhaltsstoffen in diesem Extrakt(16). Des weiteren enthält dieses Proplisextrakt viele Lipide, die das wasserunlösliche CAPE aufschließen. Obwohl gezeigt wurde, dass CAPE eine Anti-Krebs Wirkung hat , ist seine biologische Verfügbarkeit in vivo sehr niedrig (hauptsächlich wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit), und deshalb war es niemals in klinischen Versuchen.

Und so potentiert Bio 30 nicht nur die Anti-mitotische Fähigkeit per se, sondern auch die Bio-Verfügbarkeit von CAPE.

Um den in vivo Effekt zu bestimmen, haben wir nackte Mäuse entweder mit menschlichem MPNST oder Schwannom xenografts mit Bio 30 (100 mg/kg), zweimal wöchentlich. Über 100 Tage wurde das langsame Wachstum von MPNST bei 90% unterdrückt, während das schnell wachsende Schwannom beinahe vollständig über 30 Tage rückentwickelt wurde (siehe Fig. 3) (16).

Des weiteren wurde MPNST bei 4 von 6 Mäusen vollständig zurückgebildet, als Bio 30 mit zusätzlichem CAPE (5 mg/kg) ergänzt wurde, und ebenso seine Metastasen und signifikant verzögert und reduziert bei ca. 15% bei der Kontrolle.

So wurde bewiesen, dass Bio 30 das erste effektive NF Therapeutikum ist, das auf dem Markt erhältlich ist. Des weiteren kostet die tägliche Behandlung eines erwachsenen NF Patienten (Körpergewicht ca. 50 kg) mit 5ml Bio 30 nur wenige Dollar.

.So wäre es wirtschaftlich machbar sowohl NF1 und NF2 Tumore lebenslang zu behandeln.

Bisher zeigt Bio 30 keine Nebenwirkungen bei dieser Dosierung, außer dass man weiß, dass 1% der Bevölkerung allergisch auf CAPE basierendes Propolis ist wie Bio 30.

Unter Verwendung eines ähnlichen Xenografts Systems haben wir bestätigt, dass Bio 30 effektiv das Wachstum von Pankreaskkrebs und Brustkrebs als auch Gliomatose (Messerli, S. et al, unveröffentlicht).

Brasilianisches Propolis (ARC-basierend)

Grundsätzlich ausgedrückt, enthält Propolis einige eindeutige Inhaltsstoffe gegen Krebs: nicht nur CA und CAPE, sondern auch Artepillin C, Chrysin und Propolis. Im Fall des brasilianischen Grünen Propolis gibt es kein nachweisbares CAPE, aber stattdessen eine Phenolsäure genannt Artepillin C (ARC), mit einem Prozentsatz von 8% scheint es der Hauptbestandteil gegen Krebs in diesem Propolis zu sein (17).

Interessanterweise, erhöht ARC, wie CAPE und andere Anti-PAK1 Drogen, p21, aber nicht p27, nachdrücklich darauf hinweisend, dass ARC die Kinase PAK1 inaktiviert, aber nicht die Kinase AKT (17).

Hier bestätigen wir die obige Auffassung und demonstrieren des Weiteren, dass beide, ARC alleine und ARC reiche Extrakte des brasilianischen Grünen Propolis (GP) nahe vollständig das Wachstum des NF2 Tumors Xenograft bei Mäusen unterdrücken können (siehe Fig. 4)

(17). Wie auch immer, anders als im Fall von Bio 30, scheinen die verbleibenden Inhaltsstoffe im GPE die Anti-Krebs Aktivität von ARC alleine nicht signifikant zu verstärken (17).

So weit ist der einzige bemerkenswerte Unterschied von GPE zu Bio30 der zu sein, dass GPE keine allergische Reaktionen hervorruft, wobei es signifikant weniger wirksam ist als Bio 30.

So könnte GPE dort empfohlen werden, wo Allergien gegen CAPE- basierende Propolis Extrakte wie Bio 30 auftreten.

DISKUSSION

Es wäre wert zu erwähnen, dass brasilianisches rotes Propolis Extrakt (RPE) weder CAPE noch ARC enthält, aber trotzdem in der Lage ist, das Wachstum von PDT Zellen, wie z.B: Pankreaskrebszellenlinen zu unterdrücken (18).

Diese Beobachtung deutet absolut darauf hin, dass RPE auch das onkogene PAK1 Signal blockiert.

Anders ausgedrückt, wo immer Honigbienen auch fliegen, gelingt es ihnen Anti-PAK1 Produkte in ihrer Umgebung zu sammeln um ein wirkungsvolles Anti-Krebs Propolis Muster zu machen. Ein großes Mysterium das es in Zukunft zu lösen gilt ist, wie gelingt es ihnen, Anti-PAK1 Bestandteile wie CAPE und ARC in der Natur zu erkennen?

Unsere Studie bezüglich Nematoden (*C. elegans*) deutet offensichtlich darauf hin, dass PAK 1 normalerweise die Lebensspanne dieses Wurmes verkürzt, da PAK 1 KO (knock out), CAPE oder ARC den (Tumor unterdrückenden) Transkriptionsfaktor „FOXO“ aktivieren, der eventuell ein Hitzeschock Gen genannt Hsp16 aktiviert (Maruta, H. *et al*., unveröffentlichte Beobachtung). Sehr interessant ist, dass beide, FOXO und Hsp 16 Gene, zu einer signifikanten Erhöhung (ca. 50%) der Lebensspanne führen (19). So müssen sich Honigbienen wohl fühlen oder in gewisser Weise glücklich sein wenn sie Anti-PAK 1 Komponenten saugen, das sie Zucker (Glukose oder Fruktose) aufsaugen um süßen Honig zu machen.

Danksagung

Unsere Arbeit an Propolis Extrakten wurde teilweise durch Geldmittel von DFG (an HM), Yamada Bee Farm (an SM) und dem Japanischen Ministerium für Erziehung, Kultur, Sport, Wissenschaft und Technologie (an TO) unterstützt.

Anmerkung: In Anbetracht des begrenztes Platzes präsentieren wir hier nur die zwei größeren in vivo Daten (Fig. 3 and 4). Für die weiteren detaillierten Daten beachten Sie bitte unsere kürzlich veröffentlichten Papiere (16,17).

Referenzen

1. Jones, R. L. & Judson, I. R. (2005). The development and application of imatinib (Gleevec). Expert Opin. Drug Saf. 4, 183-191.

2. Sasakawa, Y., Naoe, Y., Inoue, T., Sasakawa, T. et al (2003). Effects of FK228, a novel histone deacetylase inhibitor, on tumor growth and expression of p21 and c-myc genes in vivo. Cancer Lett. 195,161-8.

3. Hirokawa, Y., Tikoo, A., Huynh, J., Utermark, T. et al (2004). A clue to the therapy of neurofibromatosis type 2: NF2/merlin is a PAK1 inhibitor. Cancer J. 10, 20-26.

4. Hirokawa, Y., Nakajima, H., Hanemann, O., Kurtz, A. et al (2005). Signal therapy of Nf1-deficient tumor xenograft in mice. Cancer Biol. Ther. 4, 379-381.

5. Hirokawa, Y., Arnold, M., Nakajima, H., Zalcberg, J. & Maruta, H. (2005). Signal therapy of breast cancer xenograft in mice by the HDAC inhibitor FK228 that blocks the activation of PAK1 and abrogates the tamoxifen-resistance. Cancer Biol. Ther. 4, 956-960.

6. Wang, R. A., Zhang, H., Balasenthil, S., Medina, D. & Kumar, R. (2006). PAK1 hyperactivation is sufficient for mammary gland tumor formation. Oncogene. 25, 2931-6.

7. Hirokawa, Y., Levitzki, A., Lessene, G., Baell, J. & Maruta, H. (2007). Signal therapy of human pancreatic cancer and NF1-deficient breast cancer xenograft in mice by a combination of PP1 and GL-2003, Anti-PAK1 Drugs (Tyr-kinase Inhibitors). Cancer Lett. 245, 242-251.

8. Zhao, Z. S. & Manser, E. (2005). PAK and other Rho-associated kinases--effectors with surprisingly diverse mechanisms of regulation. Biochem J. 386, 201-14.

9. Zhao, Z. S., Lim, J. P., Ng, Y. W., Lim, L. & Manser, E.(2005). The GIT-associated kinase PAK targets to the centrosome and regulates Aurora-A. Mol Cell. 20, 237-49.

10. Grunberger, D., Banerjee, R., Eisinger, K., Oltz, E. et al (1988): Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. Experientia, 44, 230-232.

11. Xu, J. W., Ikeda, K., Kobayakawa, A., Ikami, T. et al (2005). Down-regulation of Rac1 activation by caffeic acid in aortic smooth muscle cells Life Sci., 76: 2861-72.

12. Nagaoka, T., Banskota, A., Tezuka, Y., Harimaya, Y. et al (2003). Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester analogues on experimental lung metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells. Biol Pharm Bull. 26, 638-41.

13. Liao, H. F., Chen, Y. Y., Liu, J. J. et al (2003). Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. J Agric Food Chem. 51, 7907-12.

14. Maruta, H. & Burgess, A. W. (1994). Regulation of the Ras signalling network. Bioessays. 16, 489-96.

15. Tang, Y., Marwaha, S., Rutkowski, J., Tennekoon, G. et al (1998). A role for Pak protein kinases in Schwann cell transformation. Proc Natl Acad Sci U S A. 95, 5139-44.

16. Demestre, M., Messerli, S., Celli, N.,Shahhossini, M. et al (2009). CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester)-based Propolis Extract (Bio 30) Suppresses the Growth of Human Neuro-fibromatosis (NF) Tumor Xenografts in Mice. Phytother. Res. 23, 226-230.

17. Messerli, S., Ahn, M. R., Kunimasa, K., Yanagihara, M. et al (2009). Artepillin C (ARC) in Brazilian Green Propolis Selectively Blocks the Oncogenic PAK1 Signaling and Suppresses the Growth of NF Tumors in Mice. Phytother. Res. 23, 423-427.

18. Awale S, Li F, Onozuka H, Esumi H, et al (2008). Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. Bioorg. Med. Chem.16, 181-9.

19. Walker GA, White TM, McColl G, Jenkins NL et al (2001). Heat shock protein accumulation is upregulated in a long-lived mutant of C. elegans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 56, B281-7.

Bilder Legenden:

Fig. 1. Die Rolle von PAK 1 in der Tumorgenese

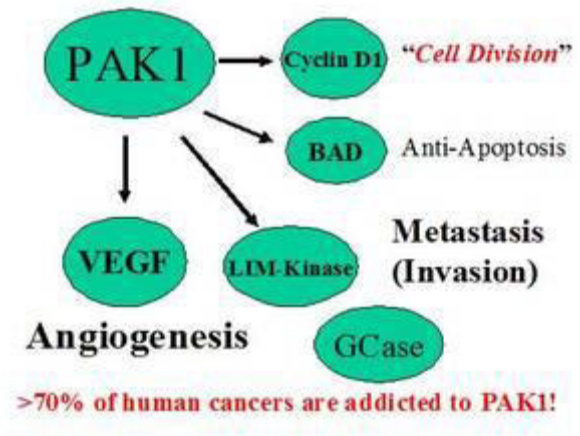

Fig. 2. Onkogene RAS-PAK1 signalisierende Leitungsbahn blockiert durch NF1 und NF2 Gen Produkte. Die RAS-induzierte Aktivierung von PAK1 durch PI-3 Kinase und GTPase Rac/CDC42 wird normalerweise blockiert durch entweder NF1 Gen Produkte, ein RAS CAP, oder NF2 Gen Produkt (merlin), ein PAK1 Hemmer, die Tumorgenese unterdrückend.

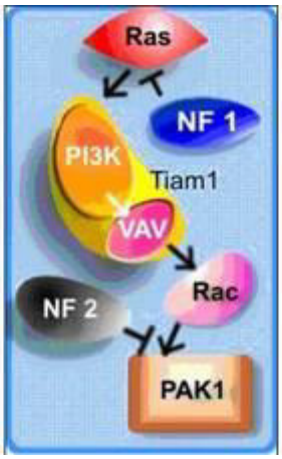

Fig. 3. Bio 30 unterdrückt das Wachstum von NF Tumoren (Schwannoma) eingepflanzt bei Mäusen. Nackte Mäuse tragen einen NF2-defizienten Tumor, wurden zweimal wöchentlich mit Bio 30 (100 mg/kg), behandelt.

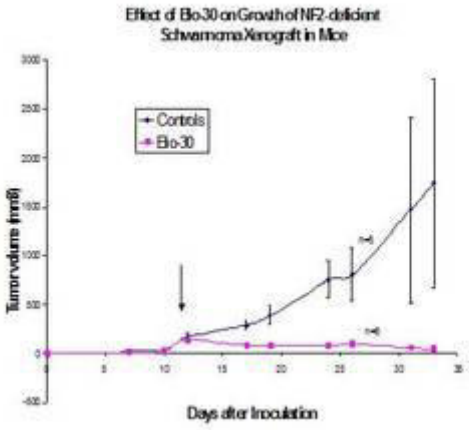
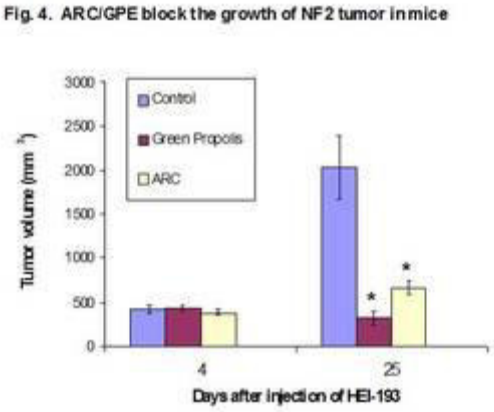
Fig. 4. ARC/GPE unterdrückt das Wachstum von NF Tumor eingepflanzt bei Mäusen. Nackte Mäuse mit NF2- defizienten Tumor wurden zweimal wöchentlich entweder mit ARC alleine (50 mg/kg) oder GPE (500 mg/kg) behandelt.