

Quelle (deutsche Fassung von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773771/>)



Journal of
Clinical Medicine



J Clin Med . 2016 Feb; 5 (2): 15.

Online veröffentlicht am 26. Januar 2016 unter [10.3390 / jcm5020015](https://doi.org/10.3390/jcm5020015)

PMCID: PMC4773771

PMID: [26821053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821053/)

Omega-3-Fettsäuren und Zytotoxizität von Krebszellen: Auswirkungen auf die zielgerichtete Krebstherapie

[Donatella D'Eliseo](#)^{1, 2} und [Francesca Velotti](#)^{2, *}

Lindsay Brown, Akademischer Redakteur , Bernhard Rauch, Akademischer Redakteur , und Hemant Poudyal, Akademischer Redakteur

[Informationen zum Autor](#) [Anmerkungen zum Artikel](#) [Informationen zum Urheberrecht und zur Lizenz](#) [Haftungsausschluss](#)

Dieser Artikel wurde [von](#) anderen Artikeln in PMC [zitiert](#) .

[Gehe zu:](#)

Abstrakt

Krebs ist weltweit eine der Hauptkrankheiten. Trotz Fortschritten in der Krebstherapie führen herkömmliche zytotoxische Therapien zu einem unbefriedigenden Langzeitüberleben, das hauptsächlich mit der Entwicklung von Arzneimittelresistenzen durch Tumorzellen und der Toxizität gegenüber normalen Zellen zusammenhängt. *n*-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) können eine antineoplastische Aktivität ausüben, indem sie den apoptotischen Zelltod in menschlichen Krebszellen entweder allein oder in Kombination mit herkömmlichen Therapien auslösen. Tatsächlich erhöhen *n*-3-PUFAs möglicherweise die Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber herkömmlichen Therapien und verbessern möglicherweise deren Wirksamkeit, insbesondere gegenüber Krebsarten, die gegen eine Behandlung resistent sind. Darüber hinaus scheinen im Gegensatz zu herkömmlichen Therapien *n*-3-PUFAs eine selektive Zytotoxizität gegenüber Krebszellen mit einer geringen oder keiner Toxizität gegenüber normalen Zellen zu verursachen. Diese Übersicht konzentriert sich auf Studien, die die zytotoxische Aktivität von *n*-3-PUFAs gegen Krebszellen über Apoptose untersuchen und die molekularen Mechanismen analysieren, die dieser wirksamen und selektiven Aktivität zugrunde liegen. Hier heben wir die zahlreichen Moleküle hervor, auf die *n*-3 PUFAs möglicherweise abzielen, um die Apoptose von Krebszellen auszulösen. Diese Analyse kann ein besseres Verständnis der potenziellen zytotoxischen therapeutischen Rolle von *n*-3-PUFAs gegen Krebs ermöglichen und spezifische Informationen und

Unterstützung für das Design zukünftiger präklinischer und klinischer Studien zur besseren Verwendung von *n*-3-PUFAs in der Krebstherapie, hauptsächlich in Kombinationstherapien, liefern Therapie.

Schlüsselwörter: Fettsäuren (FA), *n*-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), Docosahexaensäure (DHA), Eicosapentaensäure (EPA), Apoptose, Zytotoxizität, Krebstherapie, Kombinationstherapie, Arzneimittelresistenz, Krebsstammzellen

[Gehe zu:](#)

1. Einleitung

Krebs ist eine der größten Krankheitsbelastungen weltweit und in bestimmten Ländern die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen [[1](#)]. Da ältere Menschen am anfälligsten für Krebs sind und die Bevölkerungsalterung anhält, wird davon ausgegangen, dass Krebs in vielen Ländern die weltweit häufigste Todesursache ist. Trotz der Fortschritte, die in den letzten Jahren in der Krebstherapie erzielt wurden, weisen traditionelle zytotoxische Therapien wie die Chemo- und Strahlentherapie zahlreiche Einschränkungen auf, die zu Therapieversagen, Krebsrezidiven und unbefriedigenden klinischen Langzeitergebnissen führen [[2](#)]. Diese Einschränkungen hängen hauptsächlich mit zwei wichtigen Problemen zusammen: (1) Konventionelle Therapien führen zur Entwicklung von Arzneimittelresistenzen durch Tumorzellen und / oder können Krebsstammzellen (CSCs) oder tumorinitiierende Zellen (TICs), eine Population von erneuernde und arzneimittelresistente Krebszellen [[3](#) , [4](#)]; (2) Konventionelle Therapien können dazu führen, dass normale Zellen in großer Zahl absterben, was zu lokaler und systemischer Toxizität führt. Da das Überleben von Krebszellen von komplexen molekularen Wechselwirkungen zwischen Wachstums- und Todessignalen getrieben wird [[5](#)], sind die meisten Onkologen der Ansicht, dass das Targeting einer einzelnen molekularen Komponente möglicherweise nicht ausreicht, um diesen Prozess zu stören, und es sind kombinatorische Therapien erforderlich, die auf mehrere Moleküle, Pfade oder Netzwerke abzielen den Tumor auszurotten und das Überleben der Patienten zu erhöhen [[6](#)].

Omega-3- (ω -3- oder *n*-3)-Fettsäuren (FAs) sind eine wichtige Familie mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFAs) und Schlüsselnährstoffe, die am normalen Wachstum und der Entwicklung verschiedener menschlicher Gewebe beteiligt sind [[7](#) , [8](#) , [9](#)]. Langkettige mehrfach ungesättigte *n*-3-Fettsäuren (PUFAs) bestehen hauptsächlich aus Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). EPA hat 20 Kohlenstoffatome und 5 Doppelbindungen (20:5 *n*-3). DHA hat eine Kette mit 22 Kohlenstoffatomen und 6 Doppelbindungen (22:6 *n*-3), was es zur längsten Kette und ungesättigsten FA macht, die üblicherweise in biologischen Systemen zu finden sind. Im menschlichen Körper stammt DHA entweder aus der β -Oxidation von EPA oder stammt aus der Nahrung. Ölicher Kaltwasserfisch ist die Hauptnahrungsquelle für essentielle *n*-3-PUFAs beim Menschen und liefert daher eine relativ große Menge an EPA und DHA [[10](#)]. Über ihre Rolle bei physiologischen Funktionen hinaus können *n*-3-PUFAs einige chronische Krankheiten wie Krebs betreffen [[8](#) , [9](#) , [11](#) , [12](#) , [13](#)]. In der Tat können *n*-3-PUFAs oder gereinigtes EPA und DHA eine antineoplastische Aktivität ausüben, die entweder bei der Krebsprävention oder bei der Krebstherapie eine potenzielle Rolle spielt [[11](#) , [12](#) , [13](#)].

Vor einigen Jahrzehnten wurde auf der Grundlage von epidemiologischen Studien beim Menschen der Konsum von fettem Fisch und Fischöl (FO) mit dem Schutz gegen die Entwicklung einiger Krebsarten in Verbindung gebracht, vor allem von Darm-, Brust- und Prostatakrebs [[14](#) , [15](#)]. Danach haben die meisten Studien, die entweder *in vitro* oder *in vivo durchgeführt* wurden, den Schutz von *n*-3 PUFAs gegen das Krebsrisiko gezeigt. Einige Berichte bezweifeln jedoch die Wirksamkeit dieser Verbindungen bei der Prävention neoplastischer Erkrankungen, und andere argumentieren, dass eine erhöhte Aufnahme

von *n*-3-PUFAs einige Krebsarten auslösen könnte [[15](#) , [16](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#)]. Daher ist die potenzielle präventive Rolle von *n*-3-PUFAs Gegenstand intensiven Interesses und intensiver Debatten geworden. Die biologischen Wirkungen von *n*-3-PUFAs auf normale Zellen zur Verhinderung ihrer Transformation sind nicht Gegenstand unserer Dissertation, da ausführliche Übersichten verfasst und die Daten in der Literatur kritisch analysiert wurden [[15](#) , [16](#) , [20](#) , [21](#)].

In den letzten Jahren wurde in umfangreichen Studien auch die potenzielle therapeutische Aktivität von *n*-3-PUFAs gegen etablierte solide und hämatologische Tumoren untersucht [[13](#) , [22](#)]. Es wurde eine Reihe von biologischen Effekten vorgeschlagen, die zu dieser Aktivität beitragen könnten, einschließlich der durch *n*-3-PUFA induzierten Veränderung der Invasion und Metastasierung von Krebszellen sowie der Proliferation und Apoptose [[21](#) , [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#)]. Die Induktion der Tumorzellapoptose spielt eine wichtige Rolle in der Krebstherapie und ist ein wichtiges Ziel vieler Behandlungsstrategien. Mehrere Studien haben gezeigt, dass *n*-3-PUFAs, EPA und DHA das Tumorstadium hemmen, indem sie den Tod von Krebszellen durch Apoptose entweder allein [[22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#)] oder in Kombination mit herkömmlichen Krebstherapien induzieren [[26](#) , [27](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) , [31](#)]. Obwohl alle diese Studien molekulare Mechanismen vorgeschlagen haben, die die proapoptotische Aktivität von *n*-3-PUFAs in Krebszellen erklären, sind die Mechanismen noch nicht vollständig verstanden und eine große Anzahl molekularer Targets von *n*-3-PUFAs wurden identifiziert und multipliziert Mechanismen scheinen der Induktion von Apoptose durch diese FAs zugrunde zu liegen. Insbesondere die zytotoxische Aktivität von *n*-3-PUFAs ist jedoch aus zwei Hauptgründen sehr merkwürdig. Erstens hat es das Potenzial, die Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber herkömmlichen zytotoxischen Therapien zu erhöhen und möglicherweise die Wirksamkeit dieser Therapien gegen einige Arten von Tumoren zu verbessern, insbesondere gegen solche, die ansonsten gegen Behandlungen resistent sind [[26](#) , [27](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) , [31](#) , [32](#) , [33](#) , [34](#) , [35](#)]. Zweitens scheint es selektiv zu sein, dass *n*-3-PUFAs bei normalen Zellen eine Zytotoxizität gegen Krebszellen mit geringer oder keiner Toxizität verursachen [[28](#) , [36](#) , [37](#) , [38](#) , [39](#) , [40](#) , [41](#) , [42](#) , [43](#) , [44](#) , [45](#)]. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt, denn damit ein Therapeutikum wirklich wirksam ist, sollte es für Krebszellen toxisch sein, ohne normale Zellen zu schädigen. Umgekehrt töten herkömmliche Chemotherapeutika Krebszellen ab, treffen aber auch die gesunden Zellen und verursachen Nebenwirkungen und schwere Morbiditäten. Alle obigen Überlegungen unterstützen Untersuchungen, die durchgeführt wurden, um die Rolle von *n*-3-PUFAs als Adjuvans zu bewerten und die Wirksamkeit und Verträglichkeit traditioneller Krebstherapien zu verbessern.

Diese Übersicht konzentriert sich auf Studien, in denen die zytotoxische Aktivität von *n*-3-PUFAs durch Apoptose gegen Krebszellen untersucht und die dieser Aktivität zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen analysiert werden. Insbesondere wird die breite Palette von Molekülen hervorgehoben, auf die *n*-3-PUFAs möglicherweise abzielen, um die Apoptose von Krebszellen zu induzieren. Zunächst werden in [Abschnitt 2](#) die pro-apoptotische Aktivität von *n*-3-PUFAs in verschiedenen Krebsmodellen *in vitro* und *in vivo* sowie die von diesen FAs ausgelösten apoptotischen Signalwege untersucht. In diesem Zusammenhang wird auch die wichtige potenzielle Fähigkeit von EPA und DHA in Betracht gezogen, Zytotoxizität gegenüber arzneimittelresistenten Krebszellen wie CSCs oder TICs zu induzieren. Als nächstes werden in [Abschnitt 3](#) die molekularen Ereignisse vor dem Auslösen der Apoptose durch *n*-3-PUFAs analysiert, wobei die zahlreichen potenziellen molekularen Ziele dieser FAs hervorgehoben werden. Diese Übersicht könnte ein besseres Verständnis der potenziellen zytotoxischen therapeutischen Rolle der wichtigsten langkettigen *n*-3-PUFAs EPA und DHA gegen Krebs ermöglichen und spezifische Informationen und Unterstützung für das Design zukünftiger präklinischer und klinischer Studien liefern, die zur Entwicklung von a führen Besserer und effektiverer Einsatz dieser FAs in der Krebstherapie beim Menschen, hauptsächlich in der Kombinationstherapie.

[Gehe zu:](#)

2. Induktion der Apoptose von Krebszellen durch *n*- 3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) und Auslösung der intrinsischen und extrinsischen Apoptosewege

Apoptose ist ein programmierter Zelltod, der unter physiologischen und pathologischen Bedingungen auftritt [46] . Caspasen sind für den Apoptosemechanismus von zentraler Bedeutung, da sie sowohl die Initiatoren als auch die Ausführenden dieses Prozesses sind. Es gibt drei Wege, auf denen Caspasen aktiviert werden können. Die beiden allgemein beschriebenen Initiationswege sind der intrinsische (oder mitochondriale) und der extrinsische (oder Todesrezeptor) apoptotische Weg. Beide Wege führen schließlich zu einem gemeinsamen Weg oder der Ausführungsphase der Apoptose, die durch die Henker-Caspase-3, -6 und -7 vermittelt wird. Ein dritter Initiationsweg ist der intrinsische endoplasmatische Retikulum-Weg (ER) [46 , 47] . Der intrinsische oder mitochondriale Signalweg wird durch endogene Stresssignale wie Wachstumsfaktorentzug, DNA-schädigende Chemikalien und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) aktiviert, die die Permeabilität der Mitochondrienmembran erhöhen, indem sie das Zusammenspiel von B-Zell-Lymphom-Protein - 2 (Bcl-2) modifizieren. Familienproteine, die mit spannungsabhängigen Anionenkanälen der Mitochondrienmembran interagieren. Proteine der Bcl-2-Familie haben entweder pro-apoptotische (z. B. Bak, Bax oder Bok) oder anti-apoptotische (z. B. Bcl-2, Bcl-xL oder Mcl-1) Rollen; Eine Bcl-2-Unterfamilie, die reine BH3-Proteinfamilie (z. B. Bad, Bid, Bim, Noxa oder Puma), moduliert auch pro- und anti-apoptotische Bcl-2-Protein-Wechselwirkungen. Pro-apoptotische Stimuli verschieben das Gleichgewicht in Richtung apoptotischer Proteine und fördern die Permeabilisierung der mitochondrialen Außenmembran (MOMP), die anschließende Freisetzung von Cytochrom C in das Cytosol, gefolgt von der Komplexbildung mit Procaspase-9 und Apoptose-Protease-aktivierendem Faktor 1 (APAF1). , was zur Aktivierung des Initiators Caspase-9 führt; Dann aktiviert Caspase-9 die Henker-Caspasen. Der extrinsische Weg der Apoptose wird durch Signale aktiviert, die von Todesrezeptoren wie TNF α -Rezeptoren, CD95 (Fas) - und TNF-verwandten Apoptose-induzierenden Liganden (TRAIL) -Rezeptoren stammen, und zwar nach deren Wechselwirkung mit ihren entsprechenden Liganden, TNF α , FasL und TRAIL . Die Rezeptoraktivierung führt zur Rekrutierung von Adaptermolekülen an Rezeptor-assoziierte Lipid-Flöße, um tödliche Signalisierungskomplexe (DISCs) zu bilden, die die TNF-Rezeptor-assoziierte Todesdomäne (TRADD), die Fas-assoziierte Todesdomäne (FADD) und die Procaspase-8 enthalten / FLICE und Rezeptor-wechselwirkende Proteinkinase 1 (RIPK1). Dieser Komplex induziert die Aktivierung von Caspase-8 und -10, die die Henker-Caspasen aktivieren. Darüber hinaus kann Caspase-8 auch Bid (tBid) kürzen, das in die Mitochondrien wandern kann, um sich mit Bax zu verbinden, die Membranpermeabilität zu erhöhen und so zur Aktivierung des intrinsischen apoptotischen Pfades zu konvergieren. Der intrinsische ER-Weg der Apoptose wird als Reaktion auf verschiedene Stressfelder wie oxidativen Stress, Calciumzufluss und ER-Stress aktiviert. Die ER hat drei Hauptfunktionen: (1) Falten, Glykosylieren und Sortieren von Proteinen zu ihrem richtigen Ziel; (2) Synthetisieren von Cholesterin und anderen Lipiden; und (3) Aufrechterhaltung der Ca²⁺-Homöostase. Die Störung eines dieser Prozesse führt zu ER-Stress und aktiviert die ungefaltete Proteinantwort (UPR). Nach längerem ER-Stress wird durch eine unausgewogene Kalziumspeicherung jedoch Calpain aktiviert, das Bcl-XL inaktivieren und auch die Henker-Caspasen aktivieren kann, was zu Apoptose führt. Schließlich wird die apoptotische Kaskade durch regulatorische Proteine wie FLICE-ähnliche inhibitorische Proteine (FLIPs) reguliert, die den extrinsischen apoptotischen Weg durch Bindung an FADD hemmen und eine Dissoziation des FADD / Caspase-8-Komplexes verursachen. Zusätzlich binden Familien von Inhibitoren des Apoptose-Proteins (IAP) (z. B. XIAP, cIAP und Survivin) an Caspase-3 und -9, wodurch die Caspase-Aktivität inhibiert wird. Darüber hinaus reguliert XIAP-assoziiertes Faktor 1 (XAF1) die antiapoptotische Funktion von XIAP negativ.

Die Umgehung der Apoptose durch Tumorzellen ist ein Kennzeichen von Krebs [5] , und Defekte in der Apoptose von Krebszellen wurden zu jedem Zeitpunkt entlang der apoptotischen Wege beschrieben, einschließlich einer gestörten Rezeptorsignalübertragung und einer Störung des Gleichgewichts von

Proteinen der anti- und proapoptotischen Bcl-2-Familie, verminderte Expression von Caspasen und erhöhte Expression von regulatorischen Proteinen (zB IAPs).

2.1. In vitro und in vivo Induktion von Krebszellapoptose durch n-3 PUFAs

n-3 PUFAs, EPA und DHA können *in vitro* und *in vivo* dosis- und zeitabhängig Apoptose in Tumorzellen auslösen. Sie induzieren *in vitro* Apoptose in Tumorzelllinien, die aus einer Vielzahl von soliden Tumoren stammen, darunter kolorektales Karzinom [37 , 48 , 49 , 50], Speiseröhrenkrebs [51] und Magenkrebs [52] sowie hepatozelluläres Karzinom [53 , 54 , 55], Bauchspeicheldrüsenkrebs [56 , 57 , 58], Cholangiokarzinom [59], Brustkrebs [60 , 61], Eierstockkrebs [62], Prostatakrebs [63 , 64] und Blasenkrebs [65], Neuroblastom [66] und Gliom [67], Lungenkrebs [68 , 69], Plattenepithelkarzinom (SCC) [42] und Melanom [70 , 71]. Apoptose, die durch *n*-3-PUFAs, EPA und DHA induziert wird, wurde auch in Krebszelllinien beschrieben, die von hämatologischen Tumoren wie myeloischen und lymphoiden Leukämien und Lymphomen stammen [72 , 73 , 74 , 75 , 76 , 77 , 78] Multiples Myelom [44 , 79].

Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren CSCs oder TICs, einer kleinen Population von Krebszellen mit Selbsterneuerungs- und Arzneimittelresistenz-Eigenschaften, die an der Initiierung, Aufrechterhaltung, Metastasierung und dem Wiederauftreten von Krebs beteiligt sind, große Aufmerksamkeit gewidmet [2 , 3 , 4 , 80]. Die Resistenz von CSCs / TICs gegen Standardtherapien gegen Krebs ist für die Ineffektivität dieser Behandlungen verantwortlich, was zu einem erneuten Auftreten und einer Metastasierung des Tumors führt [2 , 3 , 4]. Um effiziente Therapiestrategien zu etablieren, die einen Tumorrückfall verhindern und eine lang anhaltende klinische Reaktion auslösen können, ist es daher wichtig, Medikamente zu entwickeln, die gezielt auf CSCs / TICs abzielen und diese eliminieren können. Bemerkenswerterweise haben neuere *In-vitro*- Studien gezeigt, dass *n*-3-PUFAs kolorektale und Brust-CSCs beeinflussen können [81 , 82 , 83 , 84 , 85]. In der Tat wurde gezeigt, dass sowohl EPA als auch DHA (10–70 µM) getrennt Apoptose in krebsstammartigen Zellen induzierten, die aus der SW620-Dickdarmkrebs-Zelllinie stammten, und der Effekt war deutlich erhöht, wenn sie gleichzeitig wirkten. Darüber hinaus erhöhten beide Verbindungen die Wirksamkeit von Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C gegen dieselben Zielzellen [82]. Dementsprechend wurde beobachtet, dass EPA allein und (mit erhöhter Wirksamkeit) in Kombination mit 5-FU + Oxaliplatin (OX) (FuOX) Apoptose in FuOX-resistenten HT-29- und HCT116-Kolorektalkarzinomzellen induzierte, die stark an CSC angereichert waren [83]. . Darüber hinaus haben de Carlo *et al.* [84] fanden heraus, dass 25 µM EPA die Differenzierung von Dickdarm-CSCs induzierten, indem sie Cytokeratin 20 und Mucin 2 hochregulierten und die CD133-Expression herunterregulierten; Sie stellten die Hypothese auf, dass der erhöhte Grad der CSC-Differenzierung im Dickdarm eng mit der EPA-induzierten Sensibilisierung von CD133⁺-Zellen gegen 5-FU zusammenhängt. In jüngerer Zeit wurde bei dreifach negativen Brustkrebserkrankungen beim Menschen gezeigt, dass DHA die Bildung von TIC in der Mammosphäre hemmt [85]. Die Fähigkeit von *n*-3 PUFAs, CSCs / TICs zu eliminieren und / oder ihre Empfindlichkeit gegenüber herkömmlichen antineoplastischen Arzneimitteln zu erhöhen, hat ein sehr wichtiges therapeutisches Potenzial, was die Verwendung dieser FAs als Adjuvantien bei Krebstherapien gegen Krebs weiter unterstützt.

Die Unterdrückung des Tumorzellwachstums durch *n*-3-PUFAs wurde *in vivo* in präklinischen Studien unter Verwendung von Krebstiermodellen bestätigt, die hauptsächlich von transgenen „Fett-1“-Mäusen (die das zur Umwandlung befähigte *Caenorhabditis elegans* „*n*-3-Desaturase“-Gen tragen) dargestellt wurden *n*-6 bis *n*-3 PUFAs, was zu einem erhöhten Gehalt an *n*-3 PUFAs (Gewebe) und Xenotransplantat-Nacktmäusen führt, denen verschiedene Tumorzelltypen implantiert wurden [13 , 22 , 24 , 41 , 86 , 87 , 88 , 89]. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die meisten Studien in experimentellen Settings

durchgeführt wurden, in denen die Unterdrückung der Tumorentwicklung bewertet wurde, und dass nur wenige Untersuchungen in therapeutischen Settings durchgeführt wurden, in denen die Fähigkeit von PUFAs zur Ausrottung etablierter Tumoren bewertet wurde [24 , 41 , 86 , 87 , 88 , 89].

Erfreuliche Ergebnisse in Bezug auf die *in vivo* antineoplastische Aktivität von *n*- 3-PUFAs wurden auch aus klinischen Studien erhalten, obwohl diese hauptsächlich zur Untersuchung der Krebsprävention und -unterstützung und nicht zur Krebstherapie entwickelt wurden [25 , 30 , 31 , 90|91 , 92 , 93 , 94 , 95 , 96 , 97 , 98 , 99 , 100 , 101]. Tatsächlich umfassten die hauptsächlich untersuchten Ergebnisse den Einbau von *n*- 3-PUFAs-Membranen, Immun- und Entzündungsreaktionen, den Oxidationsstatus sowie das Körpergewicht und die Zusammensetzung oder die Lebensqualität [31 , 96 , 97 , 99 , 100 , 101]. Nur wenige Studien befassten sich mit der Ergänzung und Verringerung der Tumorgöße oder der Verlängerung des Patientenüberlebens durch *n*- 3-PUFA [90 , 91 , 92 , 93 , 95 , 96 , 98 , 100] ([Tabelle 1](#)).

Tabelle 1

Übersicht über Studien am Menschen zur Untersuchung des klinischen Ergebnisses oder der Prognose bei Krebspatienten, denen mehrfach ungesättigte *n*- 3-Fettsäuren (PUFAs) zugesetzt wurden.

Krebs Typ	Studientyp	Eingeschriebene Fächer	Punkte (n)	FA / Täglich	Ziele	Ergebnisse	Ref.
CRC	Phase-II-Doppel-blind-RCT	Patienten, bei denen eine Leberresektion wegen CRCLM durchgeführt wird	43 (T) 45 (C)	EPA (2 g)	Bewertung: ki67-Proliferationsindex; Sicherheit und Verträglichkeit; Tumor-FA-Gehalt; CD31-positive Vaskularität.	Kein Unterschied im Ki67-Proliferationsindex. Die Behandlung war sicher und gut verträglich. EPA wurde in das CRC-Lebermetastasierungs-gewebe inkorporiert. Die Behandlung reduzierte die Vaskularität von CRC-Lebermetastasen. In den ersten 18 Monaten nach der CRCLM-Resektion erzielten EPA-behandelte Patienten einen OS-Vorteil im Vergleich zur Kontrolle, obwohl die frühen CRC-Rezidivraten ähnlich waren.	[95]
CRC	Systematische Überprüfung und Metaanalyse: 9 Studien	Patienten mit CRC, die sich einer begleitenden Operation (5 Studien) oder einer	242 (T) 233 (C)	EPA + DHA (2,2 g: mittlere tägliche Dosis	Bewertung der Wirkung von <i>n</i> - 3-PUFA auf Entzündungsmediatoren (Zytokine und Akutphasenproteine): IL-6 und IL-1 β , TNF, CRP und CRP / Albumin-Verhältnis.	Vorteile für einige Entzündungsmediatoren, aber sie sind spezifisch für einige Supplementierungsprotokolle (Dauer, Dosis, Route) und die gleichzeitige Krebsbehandlung: IL-6-	[101]

Krebs Typ	Studientyp	Eingeschriebene Fächer	Punkte (n)	FA / Täglich	Ziele	Ergebnisse	Ref.
	veröffentlicht bis September 2014	Chemotherapie (3 Studien) unterziehen		(Bereich 0,6-4,8)		Reduktion tritt bei chirurgischen Patienten auf, die nach der Operation parenteral 0,2 g / kg FO erhalten haben ($p = 0,002$); Ein Anstieg des Albumins tritt bei chirurgischen Patienten auf, die vor der Operation $> 2,5$ g / Tag EPA + DHA oral erhielten ($p = 0,038$). Bei Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen, verringert die Supplementierung von 0,6 g / Tag EPA + DHA während 9 Wochen die CRP-Spiegel ($p = 0,017$) und das CRP / Albumin-Verhältnis ($p = 0,016$).	
CRC	RCT mit zwei Armen, Parallelgruppen, offenes Etikett	Patienten mit fortgeschrittenem CRC wurden nie einer Chemotherapie unterzogen	17 (T) 13 (C)	FO (2 g); (0,6 g / Tag EPA + DHA)	Bewertung der klinischen Ergebnisse während und nach der Chemotherapie bei Patienten mit CRC, die in den ersten 9 Behandlungswochen FO erhalten haben. Die bewerteten Ergebnisse waren: Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen; Tage, an denen eine Chemotherapie durchgeführt wird; Anzahl der Verzögerungen und Unterbrechungen bei der Verwaltung der Chemotherapie; Anzahl der Krankenhausaufenthalte während der Chemotherapie; Tumorprogression; CEA-Werte; Tage bis zu Ereignissen (Tod und Fortschritt); und 3-jähriges Überleben.	Die Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors war bei behandelten Patienten (593 Tage \pm 211,5) signifikant länger als bei Kontrollpatienten (330 Tage \pm 135,1) ($P = 0,04$). behandelte Patienten zeigten nach Chemotherapie auch niedrigere CEA-Werte (diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant); andere Ergebnisse unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.	[90]

Krebs Typ	Studientyp	Eingeschriebene Fächer	Punkte (n)	FA / Täglich	Ziele	Ergebnisse	Ref.
Brustkrebs	Open-Label-Phase-II-Studie mit einem Arm	Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die sich einer Chemotherapie auf Anthracyclinf-Basis (5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamid) zur Erstbehandlung von Metastasen unterziehen	25 (T)	DHA (1,8 g)	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Zugabe von DHA zu einem oralen Supplement, das eine Chemotherapie mit ROS auslöst, durch Messung der Ansprechrates und des OS.	Keine schädlichen Wirkungen. Höhere Plasma-DHA-Konzentrationen waren mit einer längeren mittleren Progressionszeit (8,7 Monate) und einem längeren OS (34 Monate) im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Plasma-DHA-Spiegeln (3,5 bzw. 18 Monate) verbunden.	[91]
Brustkrebs	Eine populationsbasierte Folgestudie (unter Verwendung von Ressourcen aus dem Long Island Breast Cancer Study Project)	Neu diagnostizierte Frauen mit erstem primären in situ (16%) oder invasiven (84%) Brustkrebs	1463	Variable Nahrungsaufnahme von Fisch	Um zu untersuchen, ob die Aufnahme von <i>n</i> -3 PUFA über die Nahrung das Überleben nach Brustkrebs verbessert.	Bei Frauen mit Brustkrebs, die über eine hohe Aufnahme von Fisch und <i>n</i> -3 PUFAs berichteten, verringerte sich die Gesamtmortalität um 16% bis 34%.	[100]
NSCLC	Zweiarmige, nicht randomisierte Phase-II-Studie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erhalten eine platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin mit Vinorelbin oder Gemcitabin) als Erstbehandlung	15 (T) 31 (C)	EPA + DHA (2,5 g)	Bewertung, ob die Kombination von LWL und Chemotherapie einen Vorteil gegenüber dem Standard der Behandlung hinsichtlich der Ansprechrates und des klinischen Nutzens der Chemotherapie bietet.	Plasma-EPA und -DHA waren bei behandelten Patienten höher ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,004$). Die behandelten Patienten hatten eine erhöhte Ansprechrates und einen größeren klinischen Nutzen im Vergleich zur Kontrollgruppe (60,0% gegenüber 25,8%, $p = 0,008$; 80,0% gegenüber 41,9%, $p = 0,02$). Die Häufigkeit einer dosislimitierenden Toxizität unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($p = 0,46$). Die einjährige Überlebensrate war bei behandelten Patienten tendenziell höher (60,0% gegenüber 38,7%; $p = 0,15$).	[93]
NSCLC	Prospective RCT	Fortgeschrittene NSCLC, die Paclitaxel	46 (T) 46 (C)	EPA (2 g)	Vergleich der Wirkung eines oralen EPA-angereicherten	Verbesserung der Energie- und Eiweißaufnahme, der	[96]

Krebs Typ	Studientyp	Eingeschriebene Fächer	Punkte (n)	FA / Täglich	Ziele	Ergebnisse	Ref.
		und Cisplatin / Carboplatin erhalten			Nahrungsergänzungsmittels mit einer isokalorischen Diät auf ernährungsbedingte, klinische und entzündliche Parameter und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Ansprechen auf Chemotherapie und das Überleben wurden ebenfalls bewertet.	Körperzusammensetzung und Verringerung von Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Neuropathie. Es gab keinen Unterschied in der Ansprechrate oder dem OS zwischen Kontrolle und EPA-Gruppe.	
Bauchspeicheldrüsenkrebs	Eine systematische Bewertung der Ergebnisse von 11 prospektiven Kohorten-RCTs	Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom	602 (T) 765 (C)	EPA (Bereich 1-6 g) und / oder DHA (Bereich 0.96-1 g)	Systematische Auswertung der Ergebnisse von Studien zur Untersuchung der Auswirkungen des <i>n</i> -3-PUFA-Verbrauchs auf das Körpergewicht, die Muskelmasse, den Ruheenergieaufwand und das OS.	Eine signifikante Zunahme des Körpergewichts ($p < 0,00001$) und der Muskelmasse ($p < 0,00001$), eine signifikante Abnahme des Energieverbrauchs im Ruhezustand ($p = 0,03$) und eine Zunahme des OS (130–259 Tage gegenüber 63–130 Tagen). bei Patienten, die ein orales Nahrungsergänzungsmittel konsumiert haben, das mit <i>n</i> -3 PUFAs angereichert ist, im Vergleich zu Patienten, die konventionelle Ernährung konsumiert haben.	[98]

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abkürzungen: Pts (n), Anzahl der Patienten; FA, Fettsäuren; C, Kontrolle; T, behandelt; CRC, kolorektal; CRCLM, kolorektale Lebermetastasen; OS, Gesamtüberleben; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; CEA, carcinoembryonales Antigen; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; IL, Interleukin; TNF, Tumornekrosefaktor; CRP, C-reaktives Protein; FO, Fischöl; PUFAs, mehrfach ungesättigte Fettsäuren; DHA, Docosaexaensäure; EPA, Eicosapentaensäure; 5-FU, 5-Fluoruracil; Ref., Referenznummer.

Obwohl in diesen Studien die Supplementierung mit *n*-3 PUFAs mit einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses und der Prognose verbunden war, ist die Schlussfolgerung aufgrund der begrenzten Datenmenge begrenzt.

2.2. Auslösung der intrinsischen und extrinsischen apoptotischen Pfade durch n-3-PUFAs

Viele Studien haben berichtet, dass *n*-3-PUFAs Apoptose induzierten, indem sie den intrinsischen Mitochondrien- und ER-Weg auslösten. Tatsächlich erhöhte EPA Caspase-3 und -9, aber nicht Caspase-8, und induzierte Apoptose in Ramos-Lymphomzellen [[102](#)]. Verschiedene Studien an Darmkrebszelllinien (LS-174, HT-29, Caco-2 und COLO 201) zeigten, dass FO [[103](#)] oder DHA [[104](#) , [105](#)] aus der Nahrung die Expression von Proteinen der Bcl-2-Familie durch Erhöhung der Spiegel veränderten der pro-apoptotischen Proteine Bak und Bcl-xS und Verringern jener der anti-apoptotischen Proteine Bcl-2 und Bcl-xL. In ähnlicher Weise haben Sun *et al.* [[54](#)] beobachtet, dass DHA Apoptose in humanen Bel-7402-Hepatozellulären Karzinomzellen induzierte, indem es die Caspase-3- und Bax-Expressionsniveaus hochregulierte und die Expression von Bcl-2 und Bim herunterregulierte. Kürzlich haben Abdi *et al.* [[44](#)] zeigten, dass EPA und DHA die Apoptose in Myelomzellen (L363, OPM-1, OPM-2 und U266) durch mitochondriale Störung und Caspase-3-Aktivierung induzierten, wohingegen beide Verbindungen die Lebensfähigkeit normaler menschlicher mononukleärer Zellen des peripheren Blutes nicht beeinflussten. Darüber hinaus ergab die Analyse der Genmodulation durch *n*-3-PUFAs in Myelomzellen die Modulation mehrerer Signalwege, einschließlich Kernfaktor (NF) - κ B, Notch, Hedgehog, oxidativem Stress und Wnt, was auf die mögliche Beteiligung mehrerer molekularer Signale an hinweist die Einleitung der Apoptose durch den intrinsischen Weg. Schließlich wurde auch die Aktivierung des intrinsischen ER-Stresswegs für die DHA-induzierte Apoptose in Dickdarmkrebszellen vorgeschlagen. In der Tat haben Jackobsen *et al.* [[106](#)] zeigten, dass DHA, während es den Zelltod in der aggressiven SW620-Dickdarmkrebs-Zelllinie induzierte, auch umfangreiche Veränderungen in den Genexpressionsmustern (mRNA) von ER-Stress induzierte; Sie fanden auch eine häufige Anwesenheit von phosphoryliertem eIF2 α , einen Anstieg des cytosolischen Ca²⁺ und Störungen des Lipidmetabolismus, was darauf hindeutet, dass die cytotoxischen Wirkungen von DHA mit Signalwegen verbunden sind, die den Lipidmetabolismus und den ER-Stress betreffen.

Andererseits haben andere Studien die Aktivierung des extrinsischen Signalwegs bei der Induktion von Apoptose durch *n*-3-PUFAs gezeigt. In der Tat wurde über eine erhöhte Expression von Caspase-9 und Caspase-8 in EPA- [[107](#)] und DHA- [[108](#)] -induzierter Apoptose in humanen HL-60-Leukämie- bzw. Caco-2-Dickdarmkrebszellen berichtet. Im Falle der Apoptose von Dickdarmkrebszellen war die tBid-Expression ebenfalls erhöht, was auf einen Beitrag von Caspase-8 zur Aktivierung des Mitochondrienwegs hinweist. Dementsprechend fanden wir in unserem Labor die Beteiligung von Caspase-8 an DHA-vermittelter Apoptose in Pankreas- und Blasenkrebszelllinien [[65](#)].

Schließlich könnten sowohl DHA als auch EPA einen wichtigen proapoptotischen Effekt bei verschiedenen kolorektalen Krebszellen (Caco-2, HT-29, HCT116, LoVo, SW480) ausüben, indem zwei wichtige regulatorische Elemente des extrinsischen und intrinsischen Signalwegs, FLIP, herunterreguliert werden bzw. XIAP; Interessanterweise beeinflussten DHA und EPA die Lebensfähigkeit normaler menschlicher Kolonschleimhautepithelzellen (NCM460) nicht [[39](#)].

[Gehe zu:](#)

3. Moleküle, Signale und Netzwerke, auf die *n*-3 PUFAs abzielen: Upstream-Ereignisse bei der Auslösung der apoptotischen Signalwege

Krebs wird häufig als Störung des Gleichgewichts zwischen Zellwachstum und Tod beschrieben [5]. Einerseits treten in Krebszellen häufig Defekte in Signalwegen auf, die das Zellwachstum und -überleben fördern, und bei Krebserkrankungen beim Menschen werden hohe konstitutive Spiegel an MEK / ERK-, PI3K / Akt-, JAK / STAT- oder IKK / IκB / NF-κB-Signalwegen beobachtet [5 , 109]. Andererseits treten, wie bereits in [Abschnitt 2 erwähnt](#) , auch in Krebszellen Defekte entlang der apoptotischen Bahnen auf, die zu einer Resistenz gegen Apoptose führen [5 , 110]. Daher sind alle Moleküle, Signale und Netzwerke, die am Überleben und Tod von Krebszellen beteiligt sind, potenzielle Ziele für apoptosebasierte Krebstherapien.

Die Mechanismen, durch die *n*-3-PUFAs in Tumorzellen Apoptose induzieren, sind molekular nicht vollständig bestimmt; Die vorgeschlagenen Hauptwirkungswege von *n*-3-PUFAs sind jedoch: (1) Einbau in Zellmembranen, was zu Änderungen in der Verteilung und Funktion der wichtigsten Überlebens- und Todessignale führt; (2) Erzeugung von letalen Spiegeln von intrazellulärem oxidativem Stress; (3) Modulation von Eicosanoidmetaboliten; (4) Bindung an Kernrezeptoren, was zu Veränderungen in der Genexpression führt. Diese Wege können den pleiotropen und vielfältigen Wirkungen von *n*-3-PUFAs zugrunde liegen, die zur Induktion von Apoptose in Krebszellen und / oder zur Sensibilisierung von Tumorzellen für herkömmliche Therapien führen. Im Kontext dieser vier Wirkungswege von *n*-3-PUFAs analysieren wir daher in diesem Abschnitt Studien, die die Mechanismen untersuchen, die der Induktion von Apoptose zugrunde liegen, und die potenziellen molekularen Ereignisse aufzeigen, auf die *n*-3-PUFAs abzielen, um die apoptotischen Wege in auszulösen Krebszellen.

3.1. Zellmembrananreicherung in *n*-3-PUFAs und Veränderungen in der Verteilung und Funktion von Schlüsselüberlebens- und Todessignalen in Krebszellen

Nach der Einnahme werden *n*-3 PUFAs, EPA und DHA aufgenommen und durch passive oder trägervermittelte Transmembrantranslokation in Tumorzellmembranen eingebaut [29]. Die FA-Zusammensetzung von Membranphospholipiden kann mehrere Zellfunktionen beeinflussen. Es ist anzumerken, dass DHA aufgrund seines hohen Ungesättigtheitsgrades und des Vorhandenseins mehrerer CH-CH₂-CH-Wiederholungseinheiten in seinem Molekül eine extrem flexible Struktur besitzt, flexibler als EPA ist und durch verschiedene Konformationszustände schnell isomerisieren kann [29]. Daher können die Anreicherung von *n*-3-PUFAs in Tumorzellmembranen und die hochmolekulare Störung, die durch ihren (hauptsächlich DHA-) Einbau in Membranphospholipide verursacht wird, die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Membranen beeinflussen, einschließlich ihrer Fließfähigkeit, Permeabilität, Verformbarkeit sowie ihrer Lipid-Mikrodomänenbildung [29 , 111]. Die Plasmamembran besteht aus Mikrodomänen gesättigter Lipide, die sich zu „Lipidflößen“ trennen. Lipid-Rafts sind an Glycosylphosphatidylinositol-gebundenen Proteinen angereichert, enthalten mehrere Signalproteine (z. B. den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR) und spielen eine Schlüsselrolle bei der Signaltransduktion von Zellen, hauptsächlich durch Erleichterung der Assoziation von Signalmolekülen (z. B. der am Zellüberleben beteiligten). Cholesterin ist eine kritische Lipidkomponente für die Integrität und Funktion von Lipidflößen, und DHA hat eine geringe Affinität für Cholesterin und beeinflusst Lipidflöße, indem es deren biochemische und biophysikalische Eigenschaften modifiziert und deren Zusammensetzung und / oder die Aktivität flößbezogener Signalmoleküle ändert. Daher über die Regulation der Apoptose, *n*-3 PUFAs haben das Potenzial, die Funktion von Todesrezeptoren, Wachstumsfaktorrezeptoren, Zytokinen und Hormonrezeptoren sowie Onkogenen,

Tumorsuppressorgenen und sekundären Signaltransduktionsmessagern (z. B. Adapterproteinen, Rezeptor-assoziierten Enzymen, Proteinkinasen und Phosphatasen) zu modulieren). Infolgedessen können *n*-3-PUFAs die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und die Expression von Genen sowie den Phänotyp von Tumorzellen verändern [111]. Somit kann die Zellmembranenreicherung in *n*-3-PUFA mehrere Zellfunktionen auf mehreren biologischen Ebenen beeinflussen. Bemerkenswerterweise wurde außerdem berichtet, dass es signifikante Unterschiede zwischen Tumor- und normalen Zellen in *n*-3 Aufnahme und Verteilung der PUFAs in der Membran, wobei es sich um Tumorzellen handelt, denen die PUFAs (insbesondere Arachidonsäure-ARA, EPA und DHA) im Vergleich zu normalen Zellen fehlen, da sie eine verringerte Aktivität der Δ^5 - und Δ^6 -Desaturasen aufweisen. Obwohl der genaue Grund für die geringe Aktivität von Desaturasen in Krebszellen nicht bekannt ist, wurde vorgeschlagen, dass es sich um einen von Tumorzellen eingeführten Abwehrmechanismus handeln könnte, um sich vor toxischen Molekülen wie freien Radikalen zu schützen, die aus der Peroxidation von *n*-3-PUFAs in stammenden Krebszellen (siehe [Abschnitt 3.2](#)) [112 , 113]. Daher ist die spezifische Anreicherung von Tumorzellmembranen mit *n*-3 PUFAs, EPA oder DHA sind einer der möglichen Gründe für die Fähigkeit von *n*-3 PUFAs, Zytotoxizität in Tumorzellen zu induzieren, ohne oder mit geringer Wirkung auf normale Zellen.

Entdeckungen im letzten Jahrzehnt schlagen vor, *n*-3 PUFAs Inkorporation in Krebszellmembranen für Apoptose durch wesentlich ist, *n*-3-PUFAs in verschiedenen Krebszellmodellen [26 , 113 , 114 , 115]. Der genaue Mechanismus, wie sich eine selektive Änderung des DHA- und EPA-Gehalts von Membranen in einer Änderung der Signalereignisse zur Induktion von Apoptose niederschlägt, ist derzeit jedoch nicht vollständig geklärt. Daher analysieren wir in den nächsten Abschnitten (von [Abschnitt 3.1.1](#) bis 3.1.6) die Studien, die dieses Problem untersuchen. Wir berücksichtigen unterschiedliche Handlungsmöglichkeiten von *n*-3 PUFAs, wie die Verdrängung von Lipid-Raft-assoziierten Onco-Proteinen sowie die Modulation verschiedener Überlebenssignalwege in Tumorzellen, einschließlich Wnt / β -Catenin, MAPK / Erk, PI3K / Akt / mTOR, JAK-STAT und NF- κ B Pfade.

3.1.1. Veränderungen von Lipid-Raft-assoziierten Onco-Proteinen durch *n*-3 PUFAs

Über die Beteiligung der Modulation von EGFR- und HER-2-Signalen an *n*-3-PUFAs-induzierter Apoptose wurde in verschiedenen Studien berichtet, die an verschiedenen Krebsarten (hauptsächlich Brustkrebs) durchgeführt wurden. Im Jahr 2007 zeigten Schley und Mitarbeiter [116], dass eine durch eine Kombination von EPA und DHA in MDA-MB-231-Brustkrebszellen induzierte Apoptose auf Veränderungen der Lipid-Raft-Zusammensetzung zurückzuführen war, was zu einer Abnahme des EGFR-Spiegels sowie zu einer Zunahme führte der Phosphorylierung von EGFR und p38 Mitogen-aktivierter Proteinkinase (MAPK). Dementsprechend wurde in oralen SCC-Zellen gefunden, dass DHA- und EPA-induzierte Apoptose durch Amplifikation des EGFR / ERK / p90RS-Kinase (K)-Pfades vermittelt wurde (*d.* HEGFR-Autophosphorylierung, anhaltende Phosphorylierung von ERK1 / 2 und seines stromabwärtigen Ziels p90RSK); Zu beachten ist, dass die Lebensfähigkeit normaler Keratinozyten nicht beeinträchtigt wurde [42]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen in drei verschiedenen (A549 Lunge, WiDr Kolon und MDA-MB-231 Brust-) Krebs Zellmodellen wurde gefunden, dass DHA-induzierte Apoptose durch den Ausschluss von EGFR von Caveolin verursacht wurde - reich Lipid Raft Fraktionen, was in einer verringerten Assoziation von Ras mit Sos1 und der anschließenden Herunterregulierung des Erk-Signals; Diese Daten wurden *in vivo* unter Verwendung von mit A549-Zellen implantierten Mäusen mit Xenotransplantat bestätigt [117]. In ähnlicher Weise wurde eine Verringerung der EGFR-Aktivierung bei EPA- oder DHA-induzierter Apoptose in Brustkrebszellen (MDA-MB-231 und MCF-7) beobachtet, die mit einer Verringerung der Bcl2- und Caspase-8-Expression verbunden war; Darüber hinaus reduzierte DHA (wahrscheinlich aufgrund seiner besseren Fähigkeit, die Eigenschaften von Lipid-Rafts zu verändern), jedoch nicht EPA, die EGFR-Konzentration leicht [118]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wurde in jüngerer Zeit festgestellt, dass DHA die Fähigkeit besitzt, die Zelloberflächenspiegel von Lipidflößen über ihre Internalisierung und anschließende Fusion mit Lysosomen in MDA-MB-231-Brustkrebszellen zu senken. Dies implizierte, dass

DHA mehrere Raft-assoziierte Onco-Proteine, einschließlich EGFR, Hsp90, Akt und Src, verdrängte und auch die Gesamtspiegel dieser Proteine über mehrere Wege, einschließlich der proteasomalen und lysosomalen Wege, senkte, wodurch ihre Aktivitäten, wie die Hsp90-Chaperonfunktion, abnahmen [[119](#)]. Dann wurde das therapeutische Potenzial von DHA bei der Behandlung von HER-2-positiven Brustkrebskrankungen von zwei Forschern berichtet. Ravacci [[43](#)], Mason [[120](#)] und Mitarbeiter zeigten, dass DHA die Apoptose in transformierten menschlichen Mammarepithelzellen (HB4aC5.2) bzw. in Brustkrebszellen (BT-474) durch die Entfernung von HER-2 aus Lipidflößen und die Abnahme von Akt und ERK1 / 2 Aktivierung; In verwandten untransformierten (HB4a) -Zellen wurden keine Effekte beobachtet.

Neue Erkenntnisse über die mögliche Anwendung von *n*-3-PUFAs in der Brustkrebsbehandlung wurden kürzlich anhand von Untersuchungen an MCF-7- und T47D-Brustkrebszellen gewonnen, aus denen hervorgeht, dass DHA und EPA das überlebensfördernde Östrogensignal in ein proapoptotisches Signal umwandeln können Wirkung durch die G - Protein - gekoppelten Estrogenrezeptor 1-cyclischem Adenosinmonophosphat zu erhöhen - Proteinkinase A (GPER1-cAMP-PKA) Signalisierungsantwort, Abstumpfen EGFR, Erk 1/2 und AKT - Aktivität [[121](#)].

Es ist von Interesse, dass auch gezeigt wurde, dass die Vorbehandlung von Östrogenrezeptor-negativen MDA-MB-231-Zellen mit DHA die Antikrebswirkung von Doxorubicin erhöhte, indem der Plasmamembranfloßgehalt von CD95 und FADD erhöht wurde. [[122](#)].

Schließlich war bei Prostatakrebszellen (PC3 und LNCaP) die Wachstumsunterdrückung durch DHA auf Veränderungen des Phospholipidgehalts der Zellplasmamembran zurückzuführen, was zu einer Veränderung des Phosphatidylinositolphosphat (PIP) -Gehalts, PI (3,4,5) P₃ (PIP₃) und Akt-Lokalisation, Hemmung der Akt-Phosphorylierung und damit des AKT-Überlebenssignalwegs [[123](#)].

3.1.2. Inhibition des Wnt / β -Catenin-Weges durch *n*-3 PUFAs

Wnt bewirkt eine Akkumulation von β -Catenin im Zytoplasma und dessen eventuelle Translokation in den Zellkern und fungiert als Transkriptionskoaktivator für Transkriptionsfaktoren, die zur Familie der T-Zell-Faktor / Lymphoid-Enhancer-Faktor (TCF / LEF) gehören. Es wird angenommen, dass eine Dysregulation des Wnt-Signals und der β -Cateninexpression eine zentrale Rolle bei der Regulation der Tumorzellapoptose spielt [[109](#)].

Im Jahr 2007 haben Calviello *et al.* [[124](#)] schlugen vor, dass DHA proapoptotische Effekte in Dickdarmkrebszellen durch proteasomal-abhängigen Abbau von β -Catenin ausübt, was zu einer Down-Regulation der Expression von TCF- β -Catenin-Zielgenen wie Survivin (einem Mitglied der IAP-Familie) führt). Dann Lim [[53](#) , [59](#)], Song [[125](#)] und Mitarbeiter zeigten, dass die DHA- und EPA-induzierte Apoptose bei humanen Cholangiokarzinom-, Hepatozellulär- und Pankreaskarzinomzellen durch die Hemmung des β -Catenin-Signalwegs durch zwei Systeme des β -Catenin-Abbaus verursacht wurde, wie die Aktivierung (durch Dephosphorylierung). der Glykogensynthasekinase-3 β (GSK-3 β) und der Induktion der Bildung des β -Catenin / Axin / GSK-3 β -Bindungskomplexes; ähnliche Ergebnisse wurden *in vivo* bei transgenen Fat-1-Mäusen erhalten, denen Pankreaskrebszellen (PANC02) aus der Maus implantiert worden waren [[125](#)]. In jüngerer Zeit wurde auch festgestellt, dass die Hemmung des Wnt / β -Catenin-Signalwegs *in vitro* und *in vivo* an Therapieexperimenten zur Unterdrückung des Wachstums von MCF-7-Brustkrebszellen beteiligt ist, durchgeführt in Babl / c-Mäusen, die 4T1-Mäusebrustkrebs tragen und mit einer 5% -igen FO-Diät gefüttert wurden [[126](#)].

3.1.3. Modulation des Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) / ERK (oder Ras / Raf / MEK / ERK) -Pfades durch *n*-3 PUFAs

Das MAPK / ERK - Signalweg umfasst viele MAPK - Proteine (ursprünglich als extrazelluläre Signal-regulierten Kinasen, ERK), die die Funktion, die durch Phosphatgruppen an ein benachbartes Protein Zugabe, was die Expression von Genen, die spezifisch für Zellzyklus und der Apoptose beteiligten Moleküle zu ändern. Dieser Weg ist ein notwendiger Schritt für die Entwicklung und das Fortschreiten vieler Krebsarten. Obwohl die Aktivierung von ERK traditionell mit dem Überleben und der Proliferation von Zellen zusammenhängt, haben neuere Studien gezeigt, dass dies nicht immer der Fall ist und die Aktivierung von ERK auch zu Wachstumsstillstand oder Apoptose führen kann [109]. In der Tat wurden, wie nachstehend berichtet, sowohl die Aktivierung als auch die Hemmung von ERK mit *n*-3 PUFAs-induzierte Tumorzellapoptose, was darauf hindeutet, dass gewebe- oder krebspezifische Mechanismen der Wirkung von *n*-3 PUFAs auftreten könnten.

Im Jahr 2008 haben Serini *et al.* [68] zeigten, dass die DHA-induzierte Apoptose auf verringerte Mengen phosphorylierter MAPKs, insbesondere ERK1 / 2 und p38, in Lungenkrebszellen zurückzuführen ist. Dementsprechend induzierten *n*-3 PUFAs Apoptose in Brustkrebszellen *in vitro* und in einem Fat-1-Maus-Brustkrebsmodell durch Hemmung des MEK / ERK / Bad-Signalweges; Die Hemmung wurde durch die erhöhte Expression des integralen Membranproteins Syndecan-1 (SDC-1) induziert [127]. Andererseits wurde in Magenkrebszellen DHA-induzierte Apoptose durch die Aktivierung von ERK und c-Jun N-terminale Kinase (JNK), die zur Aktivierung des AP-1-Transkriptionsfaktors führt, der die Expression apoptotischer Gene induziert [52].

3.1.4. Inhibition des PI3K / Akt / mTOR-Signalwegs durch *n*-3 PUFAs

PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase) ist einer der intrazellulären Pfade, die für die Übertragung von anti-apoptotischen Signalen durch Zellüberlebensfaktoren verantwortlich sind. Phosphatase- und Tensinhomologe, die auf Chromosom 10 (PTEN) deletiert sind, sind Lipidphosphatasen, die die Dephosphorylierung von PIP3 katalysieren und somit als Hauptnegativregler der PI3K / Akt-Signalübertragung dienen. Wenn es phosphoryliert ist, wird es inaktiv. Akt (oder Proteinkinase B, PKB) ist eine Serin / Threonin-Kinase, die als Reaktion auf Zytokine und Wachstumsfaktoren durch ihre Translokation in die Plasmamembran und ihre Phosphorylierung an zwei Schlüsselresten (Thr308 und Ser473) aktiviert wird. Die Akt-Aktivierung fördert direkt das Überleben der Zellen und schützt die Zellen vor Apoptose, indem Komponenten der Zelltodmaschinerie (z. B. Caspase-9, Bad) inaktiviert werden. In Ergänzung, Akt fördert indirekt das Überleben der Zellen und schützt die Zellen vor Apoptose, indem es Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B aktiviert, die die Transkription von überlebensfördernden und anti-apoptotischen Genen induzieren. Säugetierziel von Rapamycin (mTOR) ist eine Proteinkinase, die sowohl intrazelluläre als auch extrazelluläre Signale integriert und als zentraler Regulator für den Zellstoffwechsel, das Wachstum und das Überleben dient. Es reguliert die Aktivität von p70S6K und des 4E-Bindungsproteins *n*-1 (4E-BP1) des eukaryotischen Initiationsfaktors (eIF). Der mTOR-Signalweg ist bei verschiedenen Krebsarten dereguliert und aktiviert, was erheblich zur Verbesserung der Proliferation und zur Hemmung der Autophagie beiträgt. Die Überexpression der nachgeschalteten mTOR-Effektoren 4E-BP1, S6K und eIF4E4 führt zu einer schlechten Krebsprognose. Daher stört die Hemmung der mTOR-Aktivität das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Proteinen und erhöht den Tumorzelltod [109].

Es wurde gezeigt, dass EPA und DHA die Apoptose in MDA-MB-231-Brustkrebszellen *in vitro* [128 , 129] und in einem Xenotransplantat-Tiermodell [129] durch die Hemmung des überlebensbedingten Akt / NF- κ B-Signalwegs induzierten die Inaktivierung von PI3K durch erhöhte PTEN-Expression von *n*-3 PUFAs. Andererseits war die DHA-vermittelte Apoptose in Dickdarmkrebszellen (Caco-2-Zellen) auf die Inaktivierung von PI3K zurückzuführen, die

durch eine verringerte PTEN-Phosphorylierung durch *n*-3-PUFAs induziert wurde. Diese Inaktivierung förderte die Hemmung von Akt / PKB und damit von Bad und Forkhead Transcription Factor (FKHR); Zu beachten ist, dass die Lebensfähigkeit normaler Dickdarmzellen (NCM460) nicht beeinträchtigt wurde [40 , 130]. Dann wird die Unterdrückung der Aktivität von (3'-Phosphoinositid-abhängiger Kinase 1) -PDK1 / Akt / Bad - Signalisierung wurde demonstriert zugrundeliegend *n*-3 PUFA-induzierte Apoptose in Prostatakrebs (PC - 3, LNCaP und DU - 145 - Zellen) *in vitro* und *in vivo*; Darüber hinaus war die Suppression von der Hochregulation von SDC-1 abhängig, und für die Hochregulation von SDC-1 war ein 15-LOX-1-vermittelter Metabolismus von DHA erforderlich [64].

Jüngste Studien haben ergeben, dass DHA auch gleichzeitig Apoptose und Autophagie in Krebszellen auslösen kann, wobei es sich um eine mTOR-Repression handelt [131 , 132]. Tatsächlich führte die DHA-Behandlung in menschlichen Gebärmutterhalskrebszellen über p53-vermittelte (AMP-aktivierte Proteinkinase) -AMPK / mTOR-Signale (*dh* mTOR-Hemmung und AMPK-Aktivierung) und durch DHA-induzierte Autophagie sensibilisierte Tumorzellen zur Apoptose [131]. Dann wurde in nicht- *n*-kleinzelligen Lungenkrebszellen gezeigt, dass DHA-induzierte Apoptose und Autophagie mit der durch AMPK-Aktivierung und PI3K / Akt-Hemmung induzierten mTOR-Suppression assoziiert waren. Diese Daten wurden in transgenen Fat-1-Mäusen bestätigt, denen Lewis-Lungenkrebszellen implantiert worden waren [133].

3.1.5.Hemmung des JAK-STAT-Signalwegs durch *n*- 3 PUFAs

Das JAK-STAT-System besteht aus einem Rezeptor (der durch Interferone, Interleukine, Wachstumsfaktoren oder andere chemische Botenstoffe aktiviert wird), der Janus-Kinase (JAK) und dem Signalwandler und Aktivator von Transkriptionsproteinen (STAT). Einmal aktivierte STAT-Proteine verlagern sich in den Zellkern, wo sie an DNA binden und die Transkription spezifischer Gene fördern, die grundlegende Zellfunktionen wie Zellwachstum und -tod beeinflussen. Die Aktivierung des STAT3-Signalwegs in Tumorzellen ist hauptsächlich auf die Wirkung von Faktoren zurückzuführen, die den Tumor freisetzen, und spielt eine entscheidende Rolle für das Überleben der Tumorzellen und die Chemoresistenz [109].

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Rescigno *et al.* [134] zeigten, dass DHA-induzierte Apoptose in aggressiven SK-BR-3-Brustkrebszellen sowohl die ERK1 / 2- als auch die STAT3-Phosphorylierung reduzierte; Interessanterweise ^{stoppte} DHA nur das Fortschreiten des Zellzyklus von MCF-10A-^{Brustzellen} ohne *n*-Tumor und aktivierte p21^{Waf1 / Cip1} und p53. Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass die Eliminierung der Aldehyd - Dehydrogenase - positiver Zellen und die Hemmung der Bildung von Tics mammosphere in menschlichen triple negativen Brustkrebszellen durch DHA auf die Src - Homologie - Region zurückzuführen 2 domai *n*-haltiges Protein - Tyrosin - Phosphatase-1 (SHP -1) -abhängige Suppression der STAT3-Aktivierung und ihrer nachgeschalteten Mediatoren c-Myc und Cyclin D1 [85].

3.1.6.Inhibition des NF-κB-Weges durch *n*- 3 PUFAs

Der NF-κB-Transkriptionsfaktor spielt eine Schlüsselrolle bei vielen physiologischen Prozessen, einschließlich Entzündung, Zellproliferation und Tod. Die aberrante Regulation von NF-κB und die Signalwege, die seine Aktivität steuern, sind stark an der Förderung der überlebensfördernden Signalübertragung beteiligt und können für die Resistenz gegen chronischen oxidativen Stress (*dh* Arzneimittelresistenz) entscheidend sein [2].

In Prostatakrebszellen (LNCaP, DU145, PC3) konnte gezeigt werden, dass DHA die zytotoxische Wirkung von Docetaxel durch eine erhöhte Apoptose durch Unterdrückung von Genen, die am NF- κ B-Signalweg beteiligt sind, synergistisch verstärkt [135]. Dann wurde immer in Prostatakrebszellen (LNCaP und PacMetUT1) berichtet, dass die Exposition von Zellen gegenüber DHA die H₂O₂-induzierte NF- κ B-Transkriptionsaktivität abschwächte und die Expression des stromabwärts gelegenen anti-apoptotischen Zielüberlebens verringerte; Diese Aktivität war spezifisch, da sie in normalen menschlichen Prostatazellen (PrEC) nicht beobachtet wurde [136].

3.2. Zellmembrananreicherung in n-3-PUFAs und erhöhter oxidativer Stress in Tumorzellen

Eines der Hauptmerkmale von *n*-3-PUFAs ist die Tatsache, dass sie optimale Substrate für Oxidationsmittel innerhalb der Zelle sind und somit eine nichtenzymatische Lipidperoxidation in Zellmembranen eingehen; Darüber hinaus führt die nichtenzymatische Lipidperoxidation zu einer weiteren Erhöhung der Bildung von Sauerstoffradikalen und ROS [29]. Tumorzellen enthalten im Vergleich zu normalen Zellen höhere ROS-Spiegel, hauptsächlich aufgrund ihres beschleunigten Metabolismus, der zur Aufrechterhaltung ihrer hohen Proliferationsrate erforderlich ist. Somit kann ROS in Tumorzellen mit intrazellulären *n*-3-PUFAs reagieren, was zu nichtenzymatischen Lipidperoxidationsprodukten führt, die hochtoxisch sind [38]. Die Methylengruppe befindet sich zwischen zwei Doppelbindungen (-CH = CH-CH₂-CH = CH-) ist besonders anfällig für Radikalangriffe reaktiver Spezies, was zur Abstraktion von Wasserstoff führt [29]. Darüber hinaus ist DHA, das eine zusätzliche Doppelbindung in Bezug auf EPA besitzt, anfälliger für nichtenzymatische Lipidperoxidation und liefert eine Vielzahl von Lipidhydroxiperoxiden und aldehydischen Abbauprodukten wie Malonaldehyd (MDA; ein Marker für Lipidperoxidation) mit toxischen sowie prooxidierenden Eigenschaften [13 , 24]. In der Tat löst die nichtenzymatische Lipidperoxidation einen weiteren Anstieg der Erzeugung intrazellulärer Radikalspezies aus; der weitere Anstieg der intrazellulären ROS-Spiegel und des oxidativen Stresses in Tumorzellen durch *n*-3 PUFAs (EPA > DHA) bewirken die Störung des mitochondrialen Membranpotentials, die Freisetzung von Cytochrom C und damit die Auslösung des intrinsischen apoptotischen Signalwegs (siehe [Abschnitt 2](#)). Darüber hinaus kann DHA problemlos in Mitochondrienmembranen eingebaut werden, wodurch deren Permeabilität verändert und das Mitochondrienmembranpotential verringert wird [29]. Es wurde auch berichtet, dass DHA hauptsächlich im Mitochondrium in Verbindung mit Cardiolipinen vorhanden ist; Cardiolipin-DHA-Moleküle werden von Radikalspezies angegriffen, mit der Folge, dass ihre Bindungsaffinität für Cytochrom C abnimmt, seine Freisetzung und die Freisetzung anderer proapoptotischer Faktoren (z. B. Smac / Diablo) aus den Mitochondrien in das Cytosol gesteigert wird und der intrinsische apoptotische Weg [29]. Darüber hinaus ist bekannt, dass ROS auch wichtige Signalwege, die an der Zellproliferation, dem Überleben und der Apoptose beteiligt sind, wie MAPK- und NF- κ B-Signalwege, oxidieren und hemmen kann [55 , 137]. Aus all diesen Überlegungen geht hervor, dass die Lipidperoxidation und erhöhte ROS-Spiegel eine Schlüsselrolle bei der Induktion der Tumorzellapoptose durch *n*-3 PUFAs. Interessanterweise wurde berichtet, dass es signifikante Unterschiede zwischen Tumor *und* normalen Zellen gibt, nicht nur hinsichtlich der Aufnahme und Verteilung von *n*-3 PUFAs, sondern auch hinsichtlich der Fähigkeit, reaktive Spezies und oxidativen Stress aus intrazellulärem *n*-3 zu erzeugen.3 PUFAs. Wie bereits erwähnt, enthalten Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen einen höheren Anteil an Sauerstoffradikalen und erhöhen in Gegenwart von DHA die Produktion von zytotoxischen Lipidhydroperoxiden und anderen Peroxiden, die Apoptose eingehen. Im Gegensatz zu Tumorzellen können normale Zellen DHA verwenden, um sich durch eine Reihe von Mechanismen vor oxidativem Stress-induzierter Apoptose zu schützen, einschließlich der Aktivierung des PI3K / Akt-Überlebenswegs sowie der erhöhten Produktion von zytoprotektiven Molekülen wie Resolvinen und Protectine (siehe auch [Abschnitt 3.3](#)) [138 , 139 , 140]. Wie im nächsten Abschnitt berichtet, haben mehrere Forscher gezeigt, dass als exogenes *n*-3 PUFAs werden Krebszellen verabreicht. Diese FAs können Apoptose auslösen, indem sie die Bildung freier Radikale und die Lipidperoxidation steigern, während normale Zellen nicht beeinflusst werden [36 , 130 , 138].

Da ROS als übliche Mediatoren der Apoptose vorgeschlagen wurden, wirken die meisten zytotoxischen Antikrebsmittel (einschließlich ionisierender Strahlen, der meisten Chemotherapeutika und einiger gezielter Therapien) auf die ROS-Erzeugung [29]. Obwohl sie anfänglich eine ROS-Produktion erzeugen, entwickeln die meisten Krebszellen nach längerer Behandlung mit diesen Arzneimitteln die Fähigkeit, die ROS-Spiegel zu senken, was zu einer Arzneimittelresistenz führt. Es gibt Hinweise auf die Fähigkeit von *n*-3-PUFAs, sowohl die Wirksamkeit herkömmlicher Krebstherapien gegen Arzneimittelresistenzen als auch ihre Verträglichkeit gegen normale Zellschäden zu erhöhen. In der Tat *n*-3-PUFAs können die Anfälligkeit von Tumorzellen für durch konventionelle Therapien induzierten oxidativen Stress erhöhen, indem sie hohe ROS-Spiegel in Krebszellen aufrechterhalten und damit eine Arzneimittelresistenz ausschließen [27 , 29]. Darüber hinaus können *n*-3-PUFAs die Verträglichkeit gegenüber herkömmlichen Therapien erhöhen, indem sie sowohl die selektive Induktion von letalem oxidativem Stress in Tumorzellen als auch die selektive Produktion von schützenden Lipidmediatoren in normalen Zellen fördern. Beide Aktivitäten haben ein wichtiges therapeutisches Potenzial, was die Verwendung von *n*-3-PUFAs als Adjuvans in konventionellen Krebstherapien weiter unterstützt .

Erhöhter oxidativer Stress in Krebszellen durch *n*-3-PUFAs und Induktion von Apoptose

Frühe *In-vitro*- Studien an Brust- [60] und Bauchspeicheldrüsenkrebszellen [56] schlugen die Beteiligung oxidativer Mechanismen an der Induktion der Apoptose von Krebszellen durch EPA bzw. *n*-3-PUFA vor. Interessanterweise wurden in normalen menschlichen Zellen wie Fibroblasten kein erhöhter oxidativer Stress und keine Apoptose beobachtet [60]. Weitere Studien haben gezeigt, dass oxidativer Stress in Krebszellen durch *n*-3-PUFAs sowohl durch die Erzeugung letaler ROS-Spiegel als auch durch die Verringerung der antioxidativen Aktivitäten in Tumorzellen erzeugt wurde [38].

In unserem Labor haben wir gezeigt, dass DHA die Apoptose in der menschlichen PaCa-44-Pankreaszelllinie durch die Induktion eines aktiven Extrusionsprozesses von intrazellulär reduziertem Glutathion (GSH) fördert, wodurch die Tumorzellen von einer der endogenen antioxidativen Abwehrmechanismen befreit und somit der Tumor erhöht wird Zellempfindlichkeit gegenüber Lipidperoxidation und oxidativem Stress [57]. Diese Daten haben wichtige Implikationen für die Krebstherapie, da erhöhte GSH-Spiegel in Tumoren mit einer Resistenz gegen Apoptose und Chemotherapie in Verbindung gebracht wurden [29]. Ähnlich Ding und Mitarbeiter [141] fanden eine Herunterregulierung der Expression des antioxidativen Enzyms Superoxiddismutase 1 (SOD1) in der lymphoiden DHL-4-Zelllinie, die einer Apoptose durch DHA unterzogen wurde. Im selben Labor wurde gezeigt, dass die DHA-vermittelte Zytotoxizität in menschlichen Ovarialkarzinom-Zelllinien mit einer Verringerung der Glutathionperoxidase (GPx) -4-Proteinexpression zusammenhängt und dass die DHA-vermittelte Zytotoxizität durch Vitamin E umgekehrt wurde, was darauf hindeutet Die Herunterregulierung von GPx-4 war auf oxidativen Stress zurückzuführen [142]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass die *In-vitro*- und *In-vivo*- Sensibilisierung von MDA-MB-231-Brustkrebszellen gegen Anthracycline (Doxorubicin) durch DHA durch eine Abnahme der cytosolischen GPx-1-Aktivität und eine gleichzeitige Erhöhung der ROS-Spiegel verursacht wurde [143]. .

Andererseits können *n*-3-PUFAs auch die Apoptose fördern, indem sie die Lipidperoxidation und den intrazellulären oxidativen Stress erhöhen. Es wurde gezeigt, dass DHA die Arsen-Trioxid-induzierte Apoptose bei Arsen-Trioxid-resistenten HL-60- (myeloische Leukämie), SH-1- (Haarzellen-Leukämie) und Daudi-Zelllinien (Burkitt-Lymphom) durch eine Erhöhung der Lipidperoxidation steigert und eine Verringerung des mitochondrialen Membranpotentials; Diese Effekte wurden durch den Zusatz des Antioxidans Vitamin E aufgehoben [144]. In ähnlicher Weise haben Lindskog *et al.* [66] zeigten, dass der DHA-vermittelte Zelltod von Neuroblastomen mit der Produktion von ROS und der Depolarisation des mitochondrialen Membranpotentials verbunden war,

wohingegen Vitamin E sowohl die mitochondriale Depolarisation als auch den Zelltod inhibierte; Bemerkenswerterweise wurden nicht transformierte Fibroblasten durch DHA nicht wesentlich beeinflusst. Darüber hinaus erhöhte DHA auch die Zytotoxizität von Arsentrioxid, nichtsteroidalen Antiphlogistika (Diclofenac) und konventionellen Chemotherapeutika (Cisplatin, Doxorubicin und Irinotecan) sowohl in chemosensitiven als auch in multiresistenten Neuroblastomzellen signifikant. In jüngerer Zeit wurden ähnliche Wirkungen bei menschlichen HT-29-Kolorektaladenokarzinomzellen festgestellt, die mit DHA-kombinierter Behandlung mit 5-FU, OX und Irinotecan (IRI) behandelt wurden; die Antikrebswirkung von DHA, beobachtet in Gegenwart niedriger Dosen von Chemotherapeutika (1 μ M 5-FU, 1 μ M OX und 10 μ M IRI) wurde durch Verlust des Mitochondrienmembranpotentials und Caspase-9-Aktivierung durchgeführt [145]. Eine erhöhte Lipidperoxidation, die mit der Aktivierung des intrinsischen apoptotischen Signalwegs verbunden ist, wurde von anderen Forschern als Mechanismus bestätigt, der der DHA- oder EPA-vermittelten Apoptose bei verschiedenen menschlichen Dickdarmkrebsarten (HT-29 und Caco-2) [146] und Magenkrebsarten (MGC und SGC) [147] Zelllinien. Zusätzlich -infizierten Zellen in Krebs DHA-induzierten apoptotischen humanen Papillomavirus (HPV), wurde berichtet, dass die Überproduktion von mitochondrialen ROS durch DHA, die Aktivierung des zellulären Ubiquitin fördert *n*- Proteasom - System, das von E6 / E7 zum Abbau führt Onkoproteine, die für die Aufrechterhaltung von HPV-assoziierten malignen Erkrankungen unerlässlich sind [148].

Darüber hinaus wurde gefunden, dass oxidativer Stress Apoptose induzieren kann, indem er nicht nur den intrinsischen Weg, sondern auch den extrinsischen Weg auslöst. In der Tat haben Kang *et al.* [149] fanden heraus, dass DHA die Apoptose in MCF-7-Brustkrebszellen *in vitro* und *in vivo* sowohl über die ROS-Bildung als auch über die Caspase-8-Aktivierung förderte, indem Antioxidantien oder der Abbau von Caspase-8 die Zytotoxizität durch DHA wirksam aufhoben. Zur Erklärung der Caspase-8-Aktivierung haben die Autoren die Hypothese aufgestellt, dass eine ROS-Akkumulation in Plasmamembranlipidflößen die Bildung von DISC induzieren und somit den extrinsischen Weg auslösen könnte. Dann die gleichen Ermittler [58] zeigten auch die Induktion sowohl der ROS-Akkumulation als auch des Caspase-8-abhängigen Zelltods durch EPA und DHA in humanen Pankreaskrebszellen (MIA-PaCa-2- und Capan-2-Zellen) *in vitro* und in mit 5 gefütterten athymischen Xenotransplantat-Nacktmäusen % FO.

Kürzlich haben Jeong *et al.* [137] berichteten, dass die Aktivierung von MAPKs wie ERK / JNK / p38 an der DHA-induzierten Apoptose beteiligt war und dass diese Aktivierung mit einer mitochondrialen ROS-Überproduktion assoziiert war. Dementsprechend haben Zhang *et al.* [55] zeigten, dass EPA in HepG2-Zellen Apoptose auslöste, indem es die Bildung von ROS hervorrief, was sowohl zu einer [Ca²⁺] - Akkumulation als auch zu einer erhöhten Aktivierung von JNK führte; beide Ereignisse förderten MOMP, die Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien und die Aktivierung von Caspase-9 und Caspase-3; Zu bemerken ist, dass EPA keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensfähigkeit normaler Leberzellen (L-02) hatte.

Schließlich ist bekannt, dass eine übermäßige ROS Apoptose auslösen kann. Die aufkommenden Daten haben jedoch auch eine Signalrolle für die ROS bei der Aktivierung der Autophagie gezeigt. In PC3- und DU145-Prostatakrebszellen mit mutiertem p53 und Exposition gegenüber DHA wurde festgestellt, dass ROS-vermittelte Apoptose und Autophagie durch die Hemmung der Akt-mTOR-Signalübertragung verursacht wurden [132]. Nach diesen Ergebnissen haben Zajdel *et al.* [150] zeigten, dass oxidativer Stress, der in menschlichen A549-Lungenkrebszellen durch EPA und DHA induziert wurde, die Apoptose sowie die Autophagie von Tumorzellen beeinflusst; Die Hemmung des autophagischen Prozesses unterdrückte den Zelltod und verminderte die Aktivierung von Caspase-3/7, was darauf hinweist, dass die EPA- und DHA-vermittelte Autophagie die Apoptose von Krebszellen verstärken könnte.

3.3. Zellmembranenreicherung in n-3-PUFAs und Veränderung von Spiegel und Qualität von Eicosanoidmetaboliten

Eicosanoide gelten allgemein als oxidierte Derivate von 20-Kohlenstoff-FAs in der Zellmembran, wie ARA (20: 4 *n*- 6) und EPA. Dazu gehören Prostaglandine (PGs), Thromboxane (TXs), Leukotriene (LXs) und Lipoxine (LXs). Die wichtigsten *n*-6 PUFA ARA ist aufgrund seiner Verbreitung in den Phospholipiden von Zellmembranen im Allgemeinen das Hauptsubstrat für die Eicosanoidsynthese. Einmal aus Membranphospholipiden freigesetzt, wirkt freies ARA als Substrat für Cyclooxygenasen (COXs), Lipoxygenasen (LOXs) und Cytochrom P450-Enzyme; COX-Enzyme führen zu PGs der 2er-Serie (z. B. PGE2) und TXs und LOX-Enzyme zu LTs und LXs der 4er-Serie, die als proinflammatorische und pro-tumorigene Mediatoren bekannt sind. Tatsächlich führt eine Entzündung zum Überleben des Tumors und zur Arzneimittelresistenz. Andererseits ist EPA auch ein Substrat für COXs, LOXs und Cytochrom P450-Enzyme, was zu PGs der 3er-Serie (z. B. PGE3) und TXs und LTs der 5er-Serie führt, die als entzündungshemmende und tumorerzeugende Mediatoren bekannt sind. Diese Bioprodukte binden spezifische Rezeptoren, in der Regel G-Protein -gekoppelte Rezeptoren, die zur Aktivierung von Signalwegen führen, die an der Regulation von Wachstum und Tod von Krebszellen beteiligt sind [9 , 13]. Darüber hinaus führen EPA und DHA zu entzündungshemmenden und entzündungshemmenden Metaboliten, darunter aus EPA (E-Serie) und DHA (D-Serie) hergestellte Resolvine sowie aus DHA hergestellte Protectine und Maresine [113 , 139 , 140 , 151 , 152]. Entzündungshemmende LXs, Resolvine und Protectine hemmen die Expression entzündungshemmender Zytokine und Adhäsionsmoleküle und hemmen so das Wachstum und die Invasion von Tumorzellen. Darüber hinaus, wie in [Abschnitt 3.2 erwähnt](#) wurde vorgeschlagen, dass sie als endogene zytoprotektive Moleküle für normale Zellen gegen Lipid peroxidation verhalten *n*- vermittelten Schädigung durch *n*- 3 PUFAs. In der Tat kann die Anreicherung normaler Zellmembranen in EPA und DHA sowohl *in vitro* als auch *in vivo* dazu führen, dass normale Zellen erhöhte Mengen an Resolvinen und Protectinen produzieren und sich so vor toxischen Chemikalien wie Krebsmedikamenten schützen [81]. Tumorzellmembranenreicherung in *n*-3 PUFAs können auf zwei Arten Veränderungen in der Menge und Qualität von Eicosanoid-Produkten hervorrufen: (1) direkt durch Erhöhung spezifischer Metaboliten, die aus ihrer metabolischen Umwandlung stammen (z. B. PGE3); (2) indirekt durch Hemmung der Umwandlung von ARA in pro-tumorigene Eicosanoide der *n*- 6-Reihe (z. B. PGE-2). Diese zweite Art und Weise kann durch Verschieben ARA aus Zellmembranen (verfolgt werden, *dh*, *n*- 3 PUFAs Membran Inkorporation teilweise ersetzen ARA, wodurch seine Verfügbarkeit), durch die für Enzyme mit ARA konkurrierenden (zB kann EPA als alternatives Substrat für COX-2 handeln Dies führt zu einer Verringerung von PGE2 zugunsten von PGE3) oder durch Hemmung der NF-KB-Aktivierung, wodurch die COX-2-Enzymexpression verringert wird [9 , 29]. Darüber hinaus kann DHA die COX-2-Aktivität hemmen, indem es den Substratkanal von COX-2 bindet [9].

COX-2 wird bei vielen Krebsarten überexprimiert, was zur Bildung eines Überschusses an PGE2 führt [153], und der autokrine COX-2 / PGE2-Weg kann Tumorzellresistenz gegen Apoptose auf verschiedene Weise verleihen, einschließlich der Hochregulierung von β -Catenin- und Ras / Raf / MEK / ERK-Signalwege [154].

Modulation von Eicosanoid-Bioprodukten durch *n*- 3-PUFAs und Induktion von Krebszellapoptose

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Modulation der Eicosanoidproduktion durch *n*- 3-PUFAs (hauptsächlich EPA) zur Induktion von Apoptose in Krebszellen beitragen kann.

Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass *n*-3-PUFAs den autokrinen anti-apoptischen COX-2 / PGE2-Signalweg in Tumorzellen hemmen und somit zur Apoptose von Krebszellen führen können. Frühe *In-vitro*- und *In-vivo*- Studien berichteten, dass eine verminderte PGE2-Produktion mit einem verminderten Wachstum von Prostata- [155 , 156] und Brustkrebszellen [157] verbunden war. Darüber hinaus hemmten *n*-3-PUFAs das Tumorzellwachstum in einem Xenotransplantat-Prostatakrebs-Modell, indem sie sowohl die PGE2- als auch die COX-2-Spiegel senkten [158]. Später haben Funahashi *et al.* [159] zeigten, dass EPA das Wachstum von COX-2-positiven und COX-2-negativen PaCa-Bauchspeicheldrüsenkrebszellen verringerte und der COX-2-abhängige Mechanismus durch die Bindung von PGE3 an EP2- und EP4-Rezeptoren vermittelt wurde. Dementsprechend verringerte die Nahrungsaufnahme von *n*-3-PUFA das Pankreaskarzinomzellwachstum in einem Xenotransplantatmodell durch Erhöhen von PGE3 und Verringern von PGE2 in Tumorgewebe. Die Down-Regulation von COX-2 durch *n*-3-PUFAs könnte ein entscheidender Mechanismus sein, der ihrer apoptotischen Wirkung bei anderen Arten von Tumoren, einschließlich Dickdarmkrebs, zugrunde liegt [160 , 161]. In Darmkrebszellen konnte gezeigt werden, dass EPA nicht nur die COX-2-Expression und die PGE2-Bildung senkt, sondern auch die COX-abhängige Bildung von EPA-abgeleiteten Metaboliten erhöht [153]. All diese Ergebnisse legen nahe, dass EPA als „natürlicher COX-Hemmer“ wirken könnte. Vor kurzem haben Zhang C. *et al.* [113] fanden heraus, dass die tumorizide Wirkung von *n*-3-PUFAs auf LoVo- und RKO-Darmkrebszellen *in vitro* erfolgte nicht nur mit der verminderten Produktion von entzündungshemmendem PGE2 und LTb4, COX-2, Arachidonat-5-LOX und mikrosomaler PGE-Synthase-Expression in Verbindung gebracht, sondern auch mit der verstärkten Bildung von entzündungshemmendem LXA4, was die Hypothese stützt, dass LXs, Resolvine und Protectine wirken direkt wachstumshemmend auf Tumorzellen; Im Gegensatz dazu wirkte sich 5-FU gegenläufig auf diese Indizes aus. Bezüglich der DHA-Metaboliten haben Gleissman *et al.* [138] zeigten, dass die zytotoxische Wirkung von DHA in Neuroblastomzellen mit der Umwandlung von 15-LOX und in viel geringerem Maße durch Autoxidation zu 17-Hydroxydocosahexaensäure (17-HDHA) über 17-Hydroxyperoxydocosahexaensäure (17-HPDHA zusammenhängt), eine Verbindung mit signifikanter Zytotoxizität im Vergleich zu DHA. In normalem Nervengewebe wurde DHA durch 5-LOX in entzündungshemmende und zytoprotektive Resolvine und Protectine umgewandelt. Im Gegensatz dazu fand in Krebszellen keine vollständige Umwandlung von DHA in Resolvine und Protectine statt, obwohl Neuroblastomzellen sowohl 15-LOX- als auch 5-LOX-Enzyme enthielten, somit akkumulierte 17-HPDHA und übte eine hohe Zytotoxizität aus. Darüber hinaus inhibierte DHA ähnlich wie EPA die Sekretion von PGE2 und erhöhte die zytotoxische Wirksamkeit des COX-2-Inhibitors Celecoxib durch Konkurrieren mit ARA-Metaboliten und durch Binden an katalytische Stellen von Elongasen, Desaturasen und COX-2.

3.4. Bindung von Kernrezeptoren durch n-3-PUFAs und Veränderungen der Genexpression

Einmal aus der Zellmembran freigesetzt, können *n*-3-PUFAs in Tumorzellen nukleare Rezeptoren wie Peroxisomen-Proliferator-Aktivierungsrezeptoren (PPARs) binden [26], die als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren die Expression spezifischer Gene / Zielgene regulieren, an denen sie beteiligt sind verschiedene biologische Prozesse, einschließlich Fettstoffwechsel und Zelltod. Viele der kernrezeptorvermittelten Wirkungen von EPA und DHA sind jedoch noch nicht erforscht.

Es wurde gezeigt, dass die DHA-induzierte Apoptose in Reh- und Ramos-Zellen durch PPAR γ vermittelt wurde, das seinerseits das p53-Protein hochregulierte und zur Aktivierung von Caspase-9 und Caspase-3 führte [77]. Außerdem *in vitro* Behandlung von Brust [162] und die Prostata [163] Krebszellen mit DHA aktivierten PPAR, die wiederum hochreguliert SDC-1 - Expression, wodurch Apoptose induziert wird. Nach diesen Ergebnissen, O'Flaherty [164], Hu [165] und Mitarbeiter zeigten, dass 15-LOX-Metaboliten von DHA, wie 17-HPDHA, 17-HDHA, 10,17-Dihydroxy- und 7,17-Dihydroxy-DHA, eine stärkere Zytotoxizität auf PC3-Prostatakrebszellen ausüben als DHA induzierte wie DHA apoptotische PC3-Zellen, um einen PPAR & ggr; -Reporter zu

aktivieren, der die SDC-1-Expression hochregulierte; Die Apoptose wurde durch pharmakologische Hemmung oder Abbau von PPAR & ggr; oder SDC-1 verringert. Zusätzlich war ein 15-LOX-1-vermittelter Metabolismus von DHA erforderlich, um SDC-1 zu erhöhen und den PDK / Akt-Signalweg zu regulieren, der die Apoptose von Prostatakrebszellen hervorrief.

[Gehe zu:](#)

4. Schlussfolgerung

Das Targeting der Tumorzellapoptose hat ein wichtiges therapeutisches Potenzial. Es ist bekannt, dass im Wesentlichen alle im klinischen Einsatz befindlichen Chemotherapeutika und Strahlentherapien die Apoptose bösartiger Zellen auslösen, wenn sie ordnungsgemäß funktionieren. Die Therapieresistenz aufgrund der Modulation der Expression multipler Gene und Genprodukte, die am Zelltod und Überleben beteiligt sind, lässt die Onkologen jedoch vermuten, dass für eine wirksamere apoptosebasierte Behandlung Kombinationstherapien erforderlich sind, um auf eine Vielzahl von Molekülen abzielen Signale, die an Krebszelltod beteiligt sind. Mehrere Studien haben das Potenzial der vorgeschlagenen *n*-3 PUFAs DHA und EPA zur Verbesserung der Wirksamkeit sowie Verträglichkeit konventioneller Krebstherapien. Zusammengefasst zeigen die in dieser Übersicht präsentierten Daten, die die Fähigkeit von *n*-3 PUFAs, DHA und EPA zeigen, *in vitro* ([Tabelle 2](#)) und *in vivo* ([Tabelle 3](#)) eine Zytotoxizität über Apoptose in verschiedenen Tumorzelltypen zu induzieren, dass diese FAs potenziell auf mehrere molekulare Signale abzielen, die am Tumorzelltod beteiligt sind ([Abbildung 1](#)).

Tabelle 2

Überblick über Studien zur Untersuchung der apoptotischen Ziele von *n*-3-PUFAs in humanen Tumorzelllinien *in vitro*.

Zelllinien	Krebs Typ	Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
Caco-2, HT-29	Kolorektal	FO	-	↓ COX-2-Signalisierung; ↓ Bcl-2-Expression	[103]
COLO 201	Kolorektal	DHA	-	Proteine der Bcl-2-Familie: ↑ Bak und Bcl-xS; ↓ Bcl-xL und Bcl-2	[104]
LS-174, Colo 320 (p53-Wildtyp), HT-29 und Colo 205 (p53-Mutante)	Kolorektal	DHA	↑ Anfälligkeit für 5-FU	Proteine der Bcl-2-Familie: ↓ Bcl-xL und Bcl-2	[105]
SW620	Kolorektal	DHA	-	↑ ER-Stressgene (ERK-ATF4-CHOP-Signalweg); ↑ eIF2α, ↑ cytosolisches Ca ²⁺ ; Proteine der Bcl-2-Familie: ↑ Bid; ↓ Bad und Bik	[106]

Zelllinien	Krebs Typ	Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
Caco-2	Kolorektal	DHA	-	Modulation apoptotischer Gene: Aktivierung von Caspase-9 und -8; pro-apoptotische Bcl-2-Familie, PG-Familie, LOX, PPAR α und γ	[108]
Caco-2, HT-29, HCT116, LoVo, SW480	Kolorektal	DHA, EPA	-	↓ FLIP, ↓ XIAP	[39]
SW480, HCT116	Kolorektal	DHA	-	↑Proteosomal degradation of β -catenin: ↓TCF- β -catenin target genes expression (survivin)	[124]
Caco-2	Kolorektal	DHA	-	↓PI3K and ↓p38 MAPK/Akt pathway	[130], [40]
HT-29	Kolorektal	DHA	↑ Susceptibility to 5-FU, OX and irinotecan	Caspase-9 activation	[145]
HT-29, Caco-2	Kolorektal	EPA, DHA	-	↑Lipid peroxidation, ↓Bcl-2 levels	[146]
HCA-7	Kolorektal	EPA	-	↑COX-2-dependent PGE ₂ /PGE ₃ switch	[153]
LoVo	Kolorektal	EPA ⁽¹⁾ , DHA ⁽²⁾	-	⁽¹⁾ ↓PGE ₂ , LTB ₄ , COX-2, ALOX and mPGEs; ⁽²⁾ ↑LXA ₄ , ↓LTB ₄ , COX-2, ALOX ₅ and mPGES; ↑PGE ₂ and LXA ₄	[113]
MDA-MB-231	Brust	<i>n</i> - 3 PU-FAs	-	Lipid raft composition: ↑EGFR onco-protein; ↑EGFR and p38 MAPK signaling	[116]
A549, WiDr, MDA-MB-231	Lung, Colorectal, Breast	DHA	-	Lipid raft composition: ↓EGFR onco-protein; ↓EGFR and ERK signaling	[117]
MDA-MB-231, MCF-7	Brust	EPA, DHA	-	↓EGFR signaling; ↓Bcl-2; caspase-8 activation	[118]
MDA-MB-231	Brust	DHA	-	Lipid raft internalization: ↓lipid-raft-associated onco-proteins (EGFR, Hsp90, Akt, Src)	[119]
HB4aC5.2	Brust	EPA	-	Lipid raft disruption : ↓HER-2 onco-protein mediated Akt and ERK1/2 signaling	[43]
BT-474	Brust	DHA	-	↓HER-2 onco-protein mediated Akt and ERK1/2 signaling	[120]
MCF-7, T47D	Brust	DHA, EPA	-	↑Estrogen mediated GPER1-cAMP-PKA signaling	[121]

Zelllinien	Krebs Typ	Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
MDA-MB-231	Brust	DHA	↑Susceptibility to doxorubicin	↑CD95-induced apoptosis	[122]
MCF-7	Brust	DHA	-	↓Wnt/β-catenin pathway	[126]
MCF-7, SK-BR-3	Brust	DHA	-	↑SDC-1 expression: ↓MEK/ERK/Bad signaling	[127]
MDA-MB-231	Brust	<i>n</i> -3 PU-FAs	-	↓PIK3/Akt/NF-κB signaling	[128]
MDA-MB-231	Brust	DHA, EPA	-	↑PTEN: ↓PIK3/Akt/NF-κB signaling and ↓transcription of Bcl-2 and Bcl-XL genes	[129]
SK-BR-3	Brust	DHA	-	↓ERK1/2 and STAT3 signaling	[134]
TIC	Brust	DHA	-	↑SHP-1: ↓STAT3 phosphorylation	[85]
MDA-MB-231	Brust	DHA	↑Susceptibility to doxorubicin	↓GPx-1	[143]
MCF-7	Brust	DHA	-	↑ROS production and caspase-8 activation	[149]
MCF-7	Brust	DHA	-	PPARγ activation: ↑SDC-1 expression	[162]
PC3, LNCaP	Prostata	DHA	-	↓PIP3 and Akt localization: ↓Akt signaling	[123]
PC3, LNCaP, DU145	Prostata	DHA	-	↑SDC-1 expression: ↓PDK1/Akt/Bad signaling	[64]
PC3, DU145	Prostata	DHA	-	↑Mitochondrial ROS: ↓Akt-mTOR signaling	[132]
LNCaP, DU145, PC3	Prostata	DHA	↑Susceptibility to docetaxel	↓NF-κB pathway	[135]
LNCaP, PacMetUT1	Prostata	DHA	-	↓NF-κB pathway: ↓survivin and ↑oxidative stress	[136]
PC3	Prostata	DHA	-	DHA oxidation and 17-HPDHA: binds PPARγ and ↑SDC-1 expression	[163], [164], [165]
A549, BEN	Lunge	DHA	-	↑MPK-1: ↓ERK1/2 and p38 MAPK phosphorylation	[68]
A549, H1299	Lunge	DHA	-	↑AMPK and ↓PI3K/Akt signaling: ↓mTOR	[133]
A549	Lunge	DHA, EPA	-	↑Oxidative stress: ↑autophagy	[150]
AGS	Magen	DHA	-	↑ERK and JNK signaling: ↑AP-1, which induces apoptotic genes expression	[52]

Zelllinien	Krebs Typ	Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
MGC, SGC	Magen	EPA, DHA	-	↑Lipid peroxidation	[147]
PaCa-44, MIA-PaCa-2, Capa <i>n</i> - 2	Pancreatic	DHA	-	↑GSH extrusion	[57]
MIA-PaCa-2, Capa <i>n</i> - 2	Pancreatic	EPA	-	↑ROS production and caspase-8 activation; ↑autophagy	[58]
SW1990, PANC-1	Pancreatic	DHA, EPA	-	↑β-catenin/Axin/GSK-3βcomplex-mediated β-catenin degradation	[125]
PaCa-44, EJ	Pancreatic, Bladder	DHA	-	Caspase-8 activation	[65]
Hep3B, Huh-7, HepG2	Hepatisch	DHA, EPADHA	-	↑GSK-3β-mediated β-catenin degradation; ↓COX-2/PGE2 signaling	[53]
Bel-7402	Hepatisch	DHA	-	Bcl-2 family proteins: ↓Bcl-2 and Bim; ↑Bax; caspase-3 activation	[54]
HepG2	Hepatisch	EPA	-	↑ROS-Ca ²⁺ -JNK mitochondrial pathway	[55]
SCC-13, SCC-25	Oral squamous cell	EPA	-	↑EGFR/ERK/p90RSK signaling	[42]
CCLP1, HuCCT1, SG231	Cholangiocarcinoma	DHA, EPA	-	↓Wnt/β-catenin; ↓COX-2 signaling	[59]
SK- <i>N</i> - DZ, SH-SY5Y (chemo-sensitive), SK- <i>N</i> - BE(2) (multi-drug resistant), SK- <i>N</i> - AS, IMR-32	Neuroblastom	DHA	↑Susceptibility to cisplatin, doxorubicin and irinotecan	↑ROS production and depolarization of mitochondrial membrane potential	[66]
SK- <i>N</i> - BE(2) (multi-drug resistant), SH-SY5Y	Neuroblastom	DHA	↑Susceptibility to celecoxib	DHA oxidation by 15-LOX to 17-HPDHA; no DHA oxidation by 5-LOX into resolvins and protectins; ↓COX-2/PGE2 signaling	[138]
HeLa (expressing HPV-18), SiHa	Gebärmutterhals	DHA	-	↑Mitochondrial ROS: ubiquitin-proteasome system activation, leading to E6/E7 onco-proteins degradation	[148]
HL-60	Myeloid leukemia	EPA	-	Caspase-9 and -8 activation	[107]
HL-60 (arsenic trioxide resistant), SH-1, Daudi	Myeloid leukemia, Hairy cell leukemia, Burkitt lymphoma	DHA	↑Susceptibility to arsenic-trioxide	↑Lipid peroxidation	[144]
Ramos	Burkitt-Lymphom	EPA	-	Caspase-9 and -3 (but not caspase-8) activation	[102]

Zelllinien	Krebs Typ	Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
DHL-4	B cell lymphoma	DHA	-	↓SOD1 expression	[141]
Reh	Acute lymphocytic leukemia	DHA	-	PPAR γ activation: ↑p53 protein, activating caspase-9 and -3	[77]
L363, OPM-1, OPM-2, U266	Multiple myeloma	EPA, DHA	↑Susceptibility to bortezomib	↓NF- κ B: ↑mitochondrial oxidative stress and caspase-3 activation	[44]
SiHa, A549, MCF-7	Cervical, Lung, Breast	DHA	-	↓p53/AMPK/mTOR signaling: ↑autophagy	[131]
A2780, A2780/CP70, HL-60, Raji, CEM, MCF-7, MM1.S, MM1.R, C8161, HT29, Panc-1	Ovarian, Leukemia, Breast, Multiple myeloma, Colorectal, Pancreatic	DHA	-	↓GPx-4	[142]
PA-1, H1299, SiHa, D54MG	Ovarian, Lung, Cervical, Glioblastoma	DHA	-	↑Mitochondrial ROS: ↑ERK/JNK/p38 signaling	[137]

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abkürzungen: EPA, Eicosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; FO, Fischöl; PUFAs, mehrfach ungesättigte Fettsäuren; 5-FU, 5-Fluoruracil; OX, Oxaliplatin; COX-2, Cyclooxygenase-2; Bcl, B-Zell-Lymphom; ATF, aktivierender Transkriptionsfaktor; eIF, eukaryotischer Initiationsfaktor; MAPK, Mitogene *n*-aktivierte Proteinkinase; PG, Prostaglandine; PPAR, Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor; LOX, Lipoxygenase; ALOX, Arachidonat-Lipoxygenase; mPGES, mikrosomale PG-Synthase; FLIP, FLICE-ähnliches inhibitorisches Protein; XIAP, X-gebundener Inhibitor des Apoptoseproteins; TCF, T-Zellfaktor; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinase; LTB4, Leukotrien B4; LX, Lipoxin; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HSP, Hitzeschockprotein; GPER, G protei *n*-gekoppelter Östrogenrezeptor; cAMP, cyclisches Adenosinmonophosphat; PKA, Proteinkinase A; STAT, Signalwandler und Transkriptionsaktivator; PIP3, Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphat; SDC-1, Syndeca *n*-1; MEK, mitogen / extrazelluläre signalregulierte Kinase; NF-KB, Kernfaktor-KB; PTEN-, Phosphatase- und Tensin-Homolog auf Chromosom 10 deletiert; mTOR, Säugetierziel von Rapamycin; JNK, Jun *N*-terminale Kinase; GSH, Glutathion; ROS, reaktive Sauerstoffspezies; PDK, Phosphoinositid-abhängige Kinase; ERK, extrazelluläre signalregulierte Kinase; GSK-3 β , Glykogensynthasekinase-3 β ; p90RSK, 90 kDa ribosomale Protein-S6-Kinase; SOD-1, Superoxiddismutase-1; 17 HPDHA, 17-Hydroxyperoxydocosahexaensäure; AMPK, AMP-aktivierte Proteinkinase; GPx, Glutathionperoxidase; Ref., Referenznummer.

Tisch 3

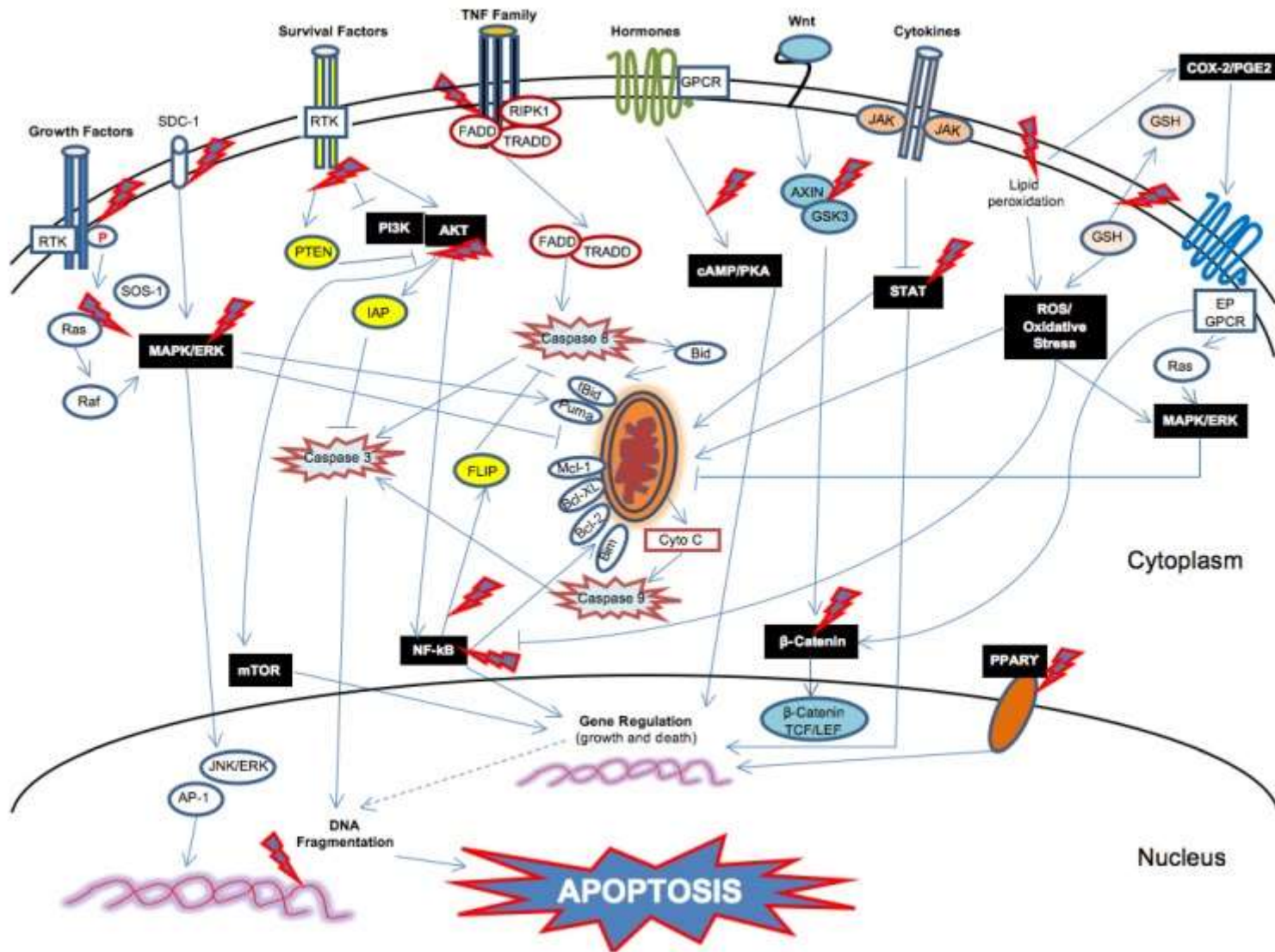
Überblick über Studien, die apoptotische Ziele untersuchen, die an der Unterdrückung des Tumorwachstums durch *n*-3-PUFAs in Tiermodellen beteiligt sind.

Tiermodell	Krebs Typ	Diät-Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
Athymische Nacktmäuse, denen menschliches Tumor-Xenotransplantat HCT-15 implantiert wurde	Kolorektal	FO	-	↓ Signalwege für COX2, HIF-1 α / VEGF-A und MMPs	[166]
Babl / c-Mäuse mit 4T1-Maus-Brustkrebs	Brust	FO	-	↓ Wnt / β -Catenin-Weg	[126]
Athymische Nacktmäuse, denen menschliches Tumor-Xenotransplantat MDA-MB-231 implantiert wurde	Brust	FO	-	↑ PTEN-Expression: ↓ PIK3 / Akt / NF- κ B-Signalisierung, ↓ Transkription von Bcl-2- und Bcl-XL-Genen, ↑ Caspase-3-Aktivierung	[129]
Spontaner NMU-induzierter Brusttumor bei Ratten	Brust	FO	↑ Anfälligkeit für Epirubicin	↓ GPx-1-Antwort	[143]
Athymische Nacktmäuse, denen menschliches Tumor-Xenotransplantat MCF-7 implantiert wurde	Brust	FO	-	↑ ROS-Produktion und Caspase-8-Aktivierung	[149]
Athymische Nacktmäuse, denen menschliches Tumor-Xenotransplantat MDA-MB-231 implantiert wurde	Brust	EPA- oder DHA-Ethylester	-	↓ PGE2-Produktion	[157]
Athymische Nacktmäuse, denen das humane Tumor-Xenotransplantat DU145 implantiert wurde	Prostata	FO	-	↓ PGE2-Produktion	[156]
SCID-Mäuse, denen menschliches Tumor-Xenotransplantat LAPC4 implantiert wurde	Prostata	FO	-	↓ COX-2 / PGE2-Signalweg	[158]
Athymische Nacktmäuse, denen menschliches Tumor-Xenotransplantat A549 implantiert wurde	Lunge	DHA	-	↓ EGFR-Onkoprotein; ↓ EGFR- und ERK-Signalisierung	[117]
Mit Lewis implantierte transgene Fat-1-Mäuse	Lunge	-	-	↓ AMK- und PI3K / Akt-Analyse: ↑ Autophagie und Apoptose	[133]

Tiermodell	Krebs Typ	Diät-Fettsäure	Anti-Krebs-Medikament	Molekulare Ziele	Ref.
Athymic nude mice implanted with human tumor xenograft MIA-PaCa-2	Pancreatic	FO	-	↑ROS production; ↑autophagosome formation	[58]
Fat-1 transgenic mice implanted with PANC02	Pancreatic	-	-	↓Wnt/β-catenin signaling	[125]
Athymic nude mice implanted with human tumor xenograft COX-2 negative and positive BxPC-3	Pancreatic	FO	-	↓COX-2/PGE2 pathway, ↑PGE3	[159]
Athymic nude rats implanted with human tumor xenograft multi-drug resistant SK-N-BE(2)	Neuroblastom	DHA	-	↑lipid peroxidation	[41]

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abkürzungen: EPA, Eicosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; FO, Fischöl; PUFAs, mehrfach ungesättigte Fettsäuren; HIF-1 α , Hypoxie-induzierbarer Faktor 1- α ; VEGF, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; MMPs, Matrixmetalloproteinasen; COX, Cyclooxygenase; Bcl, B-Zell-Lymphom; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinase; NF-KB, Kernfaktor-KB; PTEN-, Phosphatase- und Tensin-Homolog auf Chromosom 10 deletiert; ERK, extrazelluläre signalregulierte Kinase; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ROS, reaktive Sauerstoffspezies; PG, Prostaglandin, GPx, Glutathionperoxidase; AMK, Adenosinmonophosphatkinase; SCID, schwerer kombinierter Immundefekt; Ref., Referenznummer.



[In einem separaten Fenster öffnen](#)
[Abbildung 1](#)

Multiple apoptotische molekulare Signale, auf die *n*-3 PUFAs in Krebszellen abzielen. Abkürzungen: RTK, Protein Tyrosinkinase; SOS-1, Sohn von Sevenless-1; Erk, extrazelluläre signalregulierte Kinase; MAPK, Mitoge *n*-aktivierte Proteinkinase; JNK, Jun *N*-terminale Kinase; AP-1, Aktivator Protei *n*-1;

SDC-1, Syndeca *n*- 1; PTEN-, Phosphatase- und Tensin-Homolog auf Chromosom 10 deletiert; PI3K, Phosphatidylinositol-3-kinase; mTOR, Säugetierziel von Rapamycin; IAP, Inhibitor der Apoptose; NF-KB, Kernfaktor-KB; FLIP, FLICE-ähnliches inhibitorisches Protein; RIPK-1, Rezeptor-ähnliche Proteinkinase-1; FADD, Fas-assoziierte Todesdomäne; TRADD, TNF-Rezeptor-assoziierte Todesdomäne; Bcl-2, B-Zell-Lymphom-Protein *n*-2; Bim, Cyto C, Cytochrom C; GPCR, G-Protein-gekoppelter Rezeptor; cAMP, cyclisches Adenosinmonophosphat; PKA, Proteinkinase A; GSK, Glykogensynthasekinase; TCF, T-Zellfaktor; LEF, lymphoider Enhancer-Bindungsfaktor; JAK, Janus Kinase; STAT, Signalwandler und Transkriptionsaktivator; ROS, reaktive Sauerstoffspezies; GSH, Glutathion; COX-2, Cyclooxygenase-2; PGE2, Prostaglandin E2; PPAR- γ , Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ . Pfeile, Aktivierung; \perp , Hemmung; gestrichelte Pfeile, indirekte Aktion; roter / blauer Blitz, auf den *n*- 3 PUFAs abzielen.

Die Verwendung mehrerer verschiedener Wege durch *n*- 3-PUFAs zur Auslösung der Apoptose in Tumorzellen kann teilweise mit den verschiedenen Aktivitäten zusammenhängen, die möglicherweise in verschiedenen zellulären Krebsmodellen ausgeübt werden, aber auch mit den verschiedenen verwendeten *n*- 3-PUFAs (EPA, DHA oder FO), sowie zu den verschiedenen Verabreichungsarten wie Dosierung und Kinetik. Der Kontext ist komplex und er könnte noch komplexer sein, wenn man bedenkt, dass die meisten molekularen Signale in den Kern konvergieren und die Genexpression verändern. Die pleiotrope Natur von durch *n*- 3-PUFAs induzierten Transkriptionsänderungen wurde kürzlich durch Studien veranschaulicht, in denen globale Genexpressionsmuster durch Microarray-Analyse *in vitro* und *in vivo* bestimmt wurden [44, 166, 167]. Mehrere Gene, die möglicherweise direkt oder indirekt an der Apoptose von Krebszellen beteiligt sind, scheinen durch *n*- 3-PUFAs reguliert zu werden, was die Komplexität der Mechanismen unterstreicht, die an der Induktion der Apoptose von Krebszellen durch diese FAs beteiligt sind. Daher ist weitere Grundlagenforschung erforderlich, um zu zeigen, welche Pfade für die Kontrolle der Tumorzellapoptose durch *n*- 3-PUFAs entscheidend sind. Darüber hinaus besteht ein eindeutiger Bedarf an weiteren klinischen Studien, in denen die potenzielle Rolle der DHA- und EPA-Supplementierung, hauptsächlich in Kombination mit chemo- und radiotherapeutischen Krebstherapien, für die Verbesserung des klinischen Ergebnisses und des Überlebens der Patienten untersucht wird.

[Gehe zu:](#)

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom "Bando FILAS Regione Lazio Lr 13/2008" (Projekt "Innovazioni tecnologiche per migliorare i processi prodotti e qualità nutraceutiche und salutistiche dei prodotti di specie vegetali del territorio laziale") finanziert.

[Gehe zu:](#)

Interessenskonflikte

Die Autoren erklären keinen Interessenkonflikt.

[Gehe zu:](#)

Verweise

1. Ma X., Yu H. Globale Krebslast. *J. Biol. Med.* 2006; 79 : 85–94. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Basile KJ, Aplin AE Resistenz gegen Chemotherapie: Kurzfristige Arzneimitteltoleranz und stammzellähnliche Subpopulationen. *Adv. Pharmacol.* 2012; 65 : 315–334. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Reya T., Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL, Stammzellen, Krebs und Krebsstammzellen. *Natur.* 2001; 414 : 105–111. doi: 10.1038 / 35102167. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Maugeri-Saccà M., Vigneri P., de Maria R. Krebsstammzellen und Chemosensitivität. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 : 4942–4947. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-10-2538. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Hanahan D., Weinberg RA Kennzeichen von Krebs: Die nächste Generation. *Zelle.* 2011; 144 : 646–674. doi: 10.1016 / j.cell.2011.02.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Pritchard JR., Bruno PM., Gilbert LA., Capron KL., Lauffenburger DA., Hemann MT. Proc. Natl. Acad. Sci. VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA. 2013; 110 : E170 – E179. doi: 10.1073 / pnas.1210419110. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Burlingame B., Nishida C., Uauy R., Weisell R. Fette und Fettsäuren in der menschlichen Ernährung: Einführung. *Ann. Nutr. Metable.* 2009; 55 : 5–7. doi: 10.1159 / 000228993. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Riediger ND, Othman RA, Suh M., Moghadasian MH Ein systematischer Überblick über die Rolle von *n*- 3-Fettsäuren in Gesundheit und Krankheit. *Marmelade. Diät. Assoc.* 2009; 109 : 668–679. doi: 10.1016 / j.jada.2008.12.022. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Calder PC Marine ω -3 Fettsäuren und entzündliche Prozesse: Auswirkungen, Mechanismen und klinische Relevanz. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 : 469–484. doi: 10.1016 / j.bbali.2014.08.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Gil A., Gil F. Fisch, eine Quelle für *n*- 3-PUFA aus dem Mittelmeerraum : Die Vorteile rechtfertigen keine Einschränkung des Verbrauchs. *Br. J. Nutr.* 2015; 113 : S58 – S67. doi: 10.1017 / S0007114514003742. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Laviano A., Rianda S., Molfino A., Rossi Fanelli F. ω -3-Fettsäuren bei Krebs. *Curr. Stellungnahme. Clin. Nutr. Metab. Pflege.* 2013; 16 : 156–161. doi: 10.1097 / MCO.0b013e32835d2d99. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Bhagat U., Das UN Mögliche Rolle von Nahrungslipiden bei der Prophylaxe einiger klinischer Zustände. *Bogen. Med. Sci.* 2015; 11 : 807–818. doi: 10.5114 / aoms.2015.53302. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Murray M., Hraiki A., Bebawy M., Pazderka C., Rawling T. Anti-Tumor-Aktivitäten von Lipiden und Lipidanaloga und ihre Entwicklung als potenzielle Krebsmedikamente. *Pharmacol. Ther.* 2015; 150 : 109–128. doi: 10.1016 / j.pharmthera.2015.01.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Bang HO, Dyerberg J., Nielsen AB Plasma-Lipid- und Lipoproteinmuster in grönländischen Westküsten-Eskimos. *Lanzette.* 1971; 1 : 1143–1145. doi: 10.1016 / S0140-6736 (71) 91658-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Gu Z., Shan K., Chen H., Chen YQ *n*- 3, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und ihre Rolle bei der Krebschemoprävention. *Curr. Pharmacol. Rep.* 2015; 5 : 283–294. doi: 10.1007 / s40495-015-0043-9. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Serini S., Fasano E., Piccioni E., Cittadini AR, Calviello G. Mehrfach ungesättigte *n*- 3-Fettsäuren und das Paradoxon ihrer gesundheitlichen Vorteile und potenziellen schädlichen Wirkungen. *Chem. Res. Toxicol.* 2011; 24 : 2093–2105. doi: 10.1021 / tx200314p. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Chapkin RS, DeClercq V., Kim E., Fuentes NR, Fan YY Mechanismen, mit denen pleiotrope amphiphile *n*- 3-PUFA das Darmkrebsrisiko senken. *Curr. Darmkrebs-Rep.* 2014; 10 : 442–452. doi: 10.1007 / s11888-014-0241-6. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Kiyabu GY, Inoue M., Saito E., Abe SK, Sawada N., Ishihara J., Iwasaki M., Yamaji T., Shimazu T. et al. JPHC-Studiengruppe. Aufnahme von Fisch, mehrfach ungesättigten *n*- 3-Fettsäuren und mehrfach ungesättigten *n*- 6-Fettsäuren und Brustkrebsrisiko: Die prospektive Studie des Japan Public Health Center. *Int. J. Cancer.* 2015; 137 : 2915–2926. doi: 10.1002 / ijc.29672. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Brasky TM, Darke AK, Song X., Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL, Jr., Goodman GE, Minasian LM, et al. Risiko für Plasmaphospholipid-Fettsäuren und Prostatakrebs in der SELECT-Studie. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105 : 1132–1141. doi: 10.1093 / jnci / djt174. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Calder PC, Deckelbaum RJ Diätetische Fettsäuren in Gesundheit und Krankheit: Größere Kontroverse, größeres Interesse. *Curr. Stellungnahme. Clin. Nutr. Metab. Pflege.* 2014; 17 : 111–115. doi: 10.1097 / MCO.000000000000038. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Weylandt KH, Serini S., Chen YQ, Su HM, Lim K., Cittadini A., Calviello G. ω -3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Der Weg in Zeiten gemischter Beweise. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015 : 143109. doi: 10.1155 / 2015/143109. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ Mehrfach zielgerichtete Krebstherapie mit ω -3-Fettsäuren. *Cancer Lett.* 2008; 269 : 363–377. doi: 10.1016 / j.canlet.2008.03.044. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Serini S., Piccioni E., Merendino N., Calviello G. Ernährungsbedingte mehrfach ungesättigte Fettsäuren als Auslöser der Apoptose: Auswirkungen auf Krebs. *Apoptose.* 2009; 14 : 132–152. doi: 10.1007 / s10495-008-0298-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Gleissman H., Johnsen JI, Kogner P. ω -3 Fettsäuren bei Krebs, die Beschützer des Guten und die Mörder des Bösen? *Exp. Cell Res.* 2010; 316 : 1365–1373. doi: 10.1016 / j.yexcr.2010.02.039. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Vaughan VC, Hassing MR, Lewandowski PA Marine mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Krebstherapie. *Br. J. Cancer.* 2013; 108 : 486–492. doi: 10.1038 / bjc.2012.586. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. PD Biondo, DN Brindley, MB Sawyer, Feld CJ Das Potenzial für die Behandlung mit langkettigen mehrfach ungesättigten *n*- 3-Fettsäuren in der Nahrung während der Chemotherapie. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19 : 787–796. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2008.02.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Siddiqui RA, Harvey KA, Xu Z., Bammerlin EM, Walker C., Altenburg JD. Docosahexaensäure: Ein natürliches starkes Adjuvans, das die Wirksamkeit bei der Krebsbehandlung ohne nachteilige Auswirkungen verbessert. *Biofaktoren.* 2011; 37 : 399–412. doi: 10.1002 / biof.181. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Wang J., Luo T., Li S., Zhao J. Die kraftvollen Anwendungen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit von Antikrebsmedikamenten. *Expertenmeinung. Drug Deliv.* 2012; 9 : 1–7. doi: 10.1517 / 17425247.2011.618183. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Merendino N., Costantini L., Manzi L., Molinari R., D'Eliseo D., Velotti F. Ernährungsbedingte mehrfach ungesättigte ω -3-Fettsäure DHA: Ein potenzieller Hilfsstoff bei der Behandlung von Krebs. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013 : 310186. doi: 10.1155 / 2013/310186. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Hajjaji N., Bougnoux P. Selektive Sensibilisierung von Tumoren gegen Chemotherapie mit marinen Lipiden: Ein Überblick. *Cancer Treat. Rev.* 2013; 39 : 473–488. doi: 10.1016 / j.ctrv.2012.07.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. de Aguiar Pastore Silva J., Emilia de Souza Fabre M., Waitzberg DL ω -3 Ergänzungsmittel für Patienten in Chemotherapie und / oder Strahlentherapie: Eine systematische Übersicht. *Clin. Nutr.* 2015; 34 : 359–366. doi: 10.1016 / j.clnu.2014.11.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Das UN, Madhavi N., Padma M., Sravan Kumar G., Sangeetha P. Kann die Arzneimittelresistenz von Tumorzellen durch essentielle Fettsäuren und deren Metaboliten umgekehrt werden? Prostaglandins Leukot. Essent. Fettsäuren. 1998; 58 : 39–54. doi: 10.1016 / S0952-3278 (98) 90128-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Slagsvold JE, Pettersen CH, Follestad T., Størvold GL, Krokan HE, Schønberg SA DHA verändert die Expression von Zielproteinen der Krebstherapie in chemotherapieresistenten SW620-Dickdarmkrebszellen. Nutr. Krebs. 2010; 62 : 611–621. doi: 10.1080 / 01635580903532366. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. CY Kuan, TH Walker, PG Luo, CF Chen Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren fördern die Zytotoxizität von Paclitaxel über die Hemmung des MDR1-Gens in der Caco-2-Zelllinie des menschlichen Dickdarmkrebses. Marmelade. Coll. Nutr. 2011; 30 : 265–273. doi: 10.1080 / 07315724.2011.10719969. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Gelsomino G., Corsetto PA, Campia I., Montorfano G., Kopecka J., Castella B., Gazzano E., Ghigo D., Rizzo AM, Riganti C. & ohgr; 3 Fettsäuren chemosensibilisieren multiresistente Dickdarmkrebszellen durch Down *n*- regulierende Cholesterinsynthese und Veränderung der Zusammensetzung der waschmittelbeständigen Membranen. Mol. Krebs. 2013; 12 : 137. doi: 10.1186 / 1476-4598-12-137. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Das UN, Begin ME, Ells G., Huang YS, Horrobin DF Mehrfach ungesättigte Fettsäuren erhöhen *in vitro die* Bildung freier Radikale in Tumorzellen . Biochem. Biophys. Res. Kommun. 1987; 145 : 15–24. doi: 10.1016 / 0006-291X (87) 91281-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Tsai WS, Nagawa H., Kaizaki S., Tsuruo T., Muto T. Inhibitorische Wirkungen von *n*- 3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf Sigma-Darmkrebs-Transformanten. J. Gastroenterol. 1998; 33 : 206–212. doi: 10.1007 / s005350050071. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Siddiqui RA, Harvey K., Stillwell W. Antikrebseigenschaften von Oxidationsprodukten der Docosahexaensäure. Chem. Phys. Lipide. 2008; 153 : 47–56. doi: 10.1016 / j.chemphyslip.2008.02.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Giros A., Grzybowski M., Sohn VR, Pons E., Fernandez-Morales J., Xicola RM, Sethi P., Grzybowski J., Goel A. et al. Regulation der Apoptose von Darmkrebszellen durch die mehrfach ungesättigten *n*- 3-Fettsäuren Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure. Krebs Vorh. Res. 2009; 2 : 732–742. doi: 10.1158 / 1940-6207.CAPR-08-0197. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Toit-Kohn JL, Louw L., AM Engelbrecht Docosahexaensäure induziert Apoptose in kolorektalen Karzinomzellen durch Modulation der PI3-Kinase- und p38-MAPK-Wege. J. Nutr. Biochem. 2009; 20 : 106–114. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2007.12.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Gleißman H., Segerström L., Hamberg M., Ponthan F., Lindskog M., Johnsen JI, Kogner P. & ohgr; -3. Eine Fettsäuresupplementierung verzögert das Fortschreiten des Neuroblastoms *in vivo* . Int. J. Cancer. 2011; 128 : 1703–1711. doi: 10.1002 / ijc.25473. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Nikolakopoulou Z., G. Nteliopoulos, AT Michael-Titus, EK Parkinson ω -3 Polyungesättigte Fettsäuren hemmen selektiv das Wachstum neoplastischer oraler Keratinozyten durch differentielle Aktivierung von ERK1 / 2. Karzinogenese. 2013; 34 : 2716–2725. doi: 10.1093 / carcin / bgt257. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Ravacci GR, Brentani MM, Tortelli T. J., Torrinhas RS, Saldanha T., Torres EA, Waitzberg DL Eine Unterbrechung des Lipidflusses durch Docosahexaensäure induziert eine Apoptose in transformierten menschlichen luminalen Epithelzellen der Brust, die eine HER-2-Überexpression beherbergen. J. Nutr. Biochem. 2013; 24 : 505–515. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2012.02.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Abdi J., Garssen J., Faber J., Redegeld FA & ohgr; -3-Fettsäuren, EPA und DHA induzieren Apoptose und erhöhen die Arzneimittelsensitivität in multiplen Myelomzellen, jedoch nicht in normalen peripheren mononukleären Zellen. J. Nutr. Biochem. 2014; 25 : 1254–1262. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2014.06.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Berstad P., Thiis-Evensen E., Vatn MH, Almendingen K. Fettsäuren in der gewöhnlichen Ernährung, Plasmaphospholipide und Tumor- und normale Kolonbiopsien bei jungen Darmkrebspatienten. *J. Oncol.* 2012; 2012 : 254801. doi: 10.1155 / 2012/254801. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Thomas GC Apoptose und Krebs: Die Entstehung eines Forschungsfeldes. *Nature Rev. Cancer.* 2009; 9 : 501–507. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Logue SE, Gorman AM, Keogh N., Cleary P., Samali A. Gegenwärtige Konzepte bei der stressinduzierten ER-Apoptose. *J. Carcinogene Mutagen.* 2013 doi: 10.4172 / 2157-2518.S6-002. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Mengeaud V., Nano JL, Fournel S., Rampal P. Wirkungen von Eicosapentaensäure, γ -Linolensäure und Prostaglandin E1 auf drei humane Kolonkarzinom-Zelllinien. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fettsäuren.* 1992; 47 : 313–319. doi: 10.1016 / 0952-3278 (92) 90204-V. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Clarke RG, Lund EK, Latham P., Pinder AC, Johnson IT. Wirkung von Eicosapentaensäure auf die Proliferation und Inzidenz von Apoptose in der kolorektalen Zelllinie HT29. *Lipide.* 1999; 34 : 1287–1295. doi: 10.1007 / s11745-999-0480-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Chen ZY, Istfan NW Docosahexaensäure ist ein wirksamer Induktor der Apoptose in HT-29-Dickdarmkrebszellen. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fettsäuren.* 2000; 63 : 301–308. doi: 10.1054 / plef.2000.0218. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Kubota H., Matsumoto H., Higashida M., Murakami H., Nakashima H., Oka Y., Okumura H., Yamamura M., Nakamura M., Hirai T. Eicosapentaensäure modifiziert die Cytokinaktivität und hemmt die Zellproliferation in einer Speiseröhrenkrebs-Zelllinie. *Anti-Krebs-Res.* 2013; 33 : 4319–4324. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lee SE, Lim JW, Kim H. Activator Protei *n*- 1 mediatet docosahexaenoic Säure-induzierte Apoptose von menschlichen Magenkrebszellen. *Ann. NY Acad. Sci.* 2009; 1171 : 163–169. doi: 10.1111 / j.1749-6632.2009.04716.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Lim K., Han C., Dai Y., Shenm M., Wu T. ω -3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren hemmen das Wachstum von hepatozellulären Karzinomzellen durch Blockierung von β -Catenin und Cyclooxygenase-2. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8 : 3046-3055. doi: 10.1158 / 1535-7163.MCT-09-0551. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Sun SN, Jia WD, Chen H., Ma J. L., Ge J. S., Yu J. H., Li J. S. Docosahexaensäure (DHA) induziert Apoptose in menschlichen hepatozellulären Karzinomzellen. *Int. J. of Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6 : 281–289. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Zhang Y., Han L., Qi W., Cheng D., Ma X., Hou L., Cao X., Wang C. Eicosapentaensäure (EPA) induzierte Apoptose in HepG2-Zellen durch ROS-Ca²⁺ - JNK mitochondriale Bahnen. *Biochem. Biophys. Res. Kommun.* 2015; 456 : 926–932. doi: 10.1016 / j.bbrc.2014.12.036. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Hawkins RA, Sangster K., Arends MJ Der durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren induzierte apoptotische Tod von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen variiert mit der Doppelbindungszahl und beinhaltet einen oxidativen Mechanismus. *J. Pathol.* 1998; 185 : 61–70. doi: 10.1002 / (SICI) 1096-9896 (199805) 185: 1 <61 :: AID-PATH49> 3.0.CO; 2-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Merendino N., Loppi B., D'Aquino M., Molinari R., Pessina G., Romano C., Velotti F. Docosahexaensäure induziert Apoptose in der menschlichen PaCa-44-Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zelllinie durch aktive reduzierte Glutathion-Extrusion und Lipidperoxidation. *Nutr. Krebs.* 2005; 52 : 225–233. doi: 10.1207 / s15327914nc5202_12. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Fukui M., Kang KS, Okada K., Zhu BT EPA, eine ω -3-Fettsäure, induziert Apoptose in menschlichen Bauchspeicheldrüsenkrebszellen: Rolle der ROS-Akkumulation, Caspase-8-Aktivierung und Autophagie-Induktion. *J. Cell. Biochem.* 2013; 114 : 192–203. doi: 10.1002 / jcb.24354. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Lim K., Han C., Xu L., Isse K., Demetris AJ, Wu T. Von Cyclooxygenase-2 abgeleitetes Prostaglandin E2 aktiviert β -Catenin in menschlichen Cholangiokarzinomzellen: Hinweise auf die Hemmung dieser Signalwege durch ω 3 polyungesättigten Fettsäuren. *Cancer Res.* 2008; 68 : 553–560. doi: 10.1158 / 0008-5472.CAN-07-2295. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Rose DP, Connolly JM Wirkungen von Fettsäuren und Inhibitoren der Eicosanoidsynthese auf das Wachstum einer menschlichen Brustkrebszelllinie in Kultur. *Cancer Res.* 1990; 50 : 7139–7144. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Chamras H., Ardashian A., Heber D., Glaspy JA Fettsäuremodulation der Proliferation, Apoptose und Differenzierung von menschlichen MCF-7-Brustkrebszellen. *J. Nutr. Biochem.* 2002; 13 : 711–716. doi: 10.1016 / S0955-2863 (02) 00230-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Sharma A., Belna J., Logan J., Espat J., Hurteau JA Die Auswirkungen von ω -3-Fettsäuren auf die Wachstumsregulation von epithelialen Ovarialkarzinom-Zelllinien. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99 : 58–64. doi: 10.1016 / j.ygyno.2005.05.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Narayanan NK, Narayanan BA, Reddy BS Eine Kombination aus Docosahexaensäure und Celecoxib verhindert das Wachstum von Prostatakrebszellen *in vitro* und ist mit der Modulation von Kernfaktor- κ B- und Steroidhormonrezeptoren verbunden. *Int. J. Oncol.* 2005; 26 : 785–792. doi: 10.3892 / ijo.26.3.785. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Hu Y., Sun H., Owens RT, Gu Z., Wu J., Chen YQ, O'Flaherty JT, Edwards IJ Syndeca *n*- 1-abhängige Unterdrückung von PDK1 / Akt / schlechtem Signal durch Docosahexaensäure induziert Apoptose bei Prostatakrebs. *Neoplasie.* 2010; 12 : 826–836. doi: 10.1593 / neo.10586. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Molinari R., D'Eliseo D., Manzi L., Zolla L., Velotti F., Merendino N. Die *n*3 -mehrfach ungesättigte Fettsäure Docosahexaensäure induziert über präapoptotisches Calreticulin den immunogenen Zelltod in menschlichen Krebszelllinien Exposition. *Cancer Immunol. Immunother.* 2011; 60 : 1503–1507. doi: 10.1007 / s00262-011-1074-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Lindskog M., Gleißman H., Ponthan F., Castro J., Kogner P., Johnsen JI. Neuroblastom-Zelltod als Reaktion auf Docosahexaensäure: Sensibilisierung gegen Chemotherapie und Arsen-induzierten oxidativen Stress. *Int. J. Cancer.* 2006; 118 : 2584–2593. doi: 10.1002 / ijc.21555. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Faragó N., Fehér LZ, Kitajka K., Das UN, Puskás LG Das MicroRNA-Profil von mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren behandelten Gliomzellen zeigt apoptosespezifische Expressionsänderungen. *Lipids Health Dis.* 2011; 10 : 173. doi: 10.1186 / 1476-511X-10-173. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Serini S., Trombino S., Oliva F., Piccioni E., Monego G., Resci F., Boninsegna A., Picci N., Ranelletti FO, Calviello G. Docosahexaensäure induziert durch Erhöhung die Apoptose in Lungenkrebszellen MKP-1 und *dow n*- regulierende p-ERK1 / 2- und p-p38-Expression. *Apoptose.* 2008; 13 : 1172–1183. doi: 10.1007 / s10495-008-0246-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Yao QH, Zhang XC, Fu T., Gu JZ, Wang L., Wang Y., Lai YB, Wang YQ, Gu Y. ω -3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren hemmen die Proliferation der Lungenadenokarzinomzelllinie A549 *in vitro* . *Mol. Med. Rep.* 2014; 9 : 401–406. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Albino AP, Juan G., Traganos F., Reinhart L., Connolly J., Rose DP, Darzynkiewicz Z. Stillstand des Zellzyklus und Apoptose von Melanomzellen durch Docosahexaensäure: Assoziation mit verminderter pRb-Phosphorylierung. *Cancer Res.* 2000; 60 : 4139–4145. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Denkins Y., D. Kempf, Ferniz M., Nileshwar S., D. Marchetti Rolle von ω -3 - Fettsäuren auf die Cyclooxygenase-2 - Metabolismus in *brai n*- metastasierenden Melanoms. *J. Lipid Res.* 2005; 46 : 1278–1284. doi: 10.1194 / jlr.M400474-JLR200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

72. Finstad HS, Myhrstad MC, Heimli H., Lømo J., Blomhoff HK, Kolset SO, Drevon CA Vermehrung und Tod von Leukämiezelllinien, die sehr langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren ausgesetzt sind. *Leukämie*. 1998; 12 : 921–929. doi: 10.1038 / sj.leu.2401030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Finstad HS, Drevon CA, Kulseth MA, Synstad AV, Knudsen E., Kolset SO Zellproliferation, Apoptose und Akkumulation von Lipidtröpfchen in mit Eicosapentaensäure inkubierten U937-1-Zellen. *Biochem. J.* 1998; 336 : 451–459. doi: 10.1042 / bj3360451. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Chiu LCM, Wan JMF Die Induktion von Apoptose in HL-60-Zellen durch Eicosapentaensäure (EPA) ist mit einer Herunterregulierung der BCL-2-Expression verbunden. *Krebs-Buchstaben*. 1999; 145 : 17–27. doi: 10.1016 / S0304-3835 (99) 00224-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Chiu LC, Wong EY, Ooi VE Docosahexaensäure moduliert verschiedene Gene im Zellzyklus und in der Apoptose, um das Wachstum von humanen Leukämie-HL-60-Zellen zu kontrollieren. *Int J Oncol*. 2004; 25 : 737–744. doi: 10.3892 / ijo.25.3.737. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Siddiqui RA, Jenki LJ, Neff K., Harvey K., Kovacs RJ, Stillwell W. Docosahexaensäure induziert Apoptose in Jurkat-Zellen durch einen Proteinphosphatase-vermittelten Prozess. *Biochim. Biophys. Acta*. 2001; 1499 : 265–275. doi: 10.1016 / S0167-4889 (00) 00128-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Zand H., Rhimipour A., Bakhshayesh M., Shafiee M., Nour Mohammadi I., Salimi S. Beteiligung von PPAR- γ und p53 an der DHA-induzierten Apoptose in Reh-Zellen. *Mol. Zelle. Biochem.* 2007; 304 : 71–77. doi: 10.1007 / s11010-007-9487-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Yamagami T., CD Porada, RS Pardini, ED Zanjani, G. Almeida-Porada. Docosahexaensäure induziert den dosisabhängigen Zelltod in einem frühen undifferenzierten Subtyp der akuten myeloischen Leukämie-Zelllinie. *Cancer Biol. Ther.* 2009; 8 : 331–337. doi: 10.4161 / cbt.8.4.7334. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Sravan Kumar G., Das UN Zytotoxische Wirkung von α -Linolensäure und Eicosapentaensäure auf Myelomzellen *in vitro* . Prostaglandins Leukot. Essent. Fettsäuren. 1997; 56 : 285–293. doi: 10.1016 / S0952-3278 (97) 90572-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Ricci-Vitiani L., Lombardi DG, Pilozzi E., Biffoni M., Todaro M., Peschle C., de Maria R. Identifizierung und Erweiterung der menschlichen colo *n*-Krebs initiiierenden Zellen. *Natur*. 2007; 445 : 111–115. doi: 10.1038 / nature05384. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Das UN Essentielle Fettsäuren und ihre Metaboliten als Modulatoren der Stammzellbiologie in Bezug auf Entzündung, Krebs und Metastasierung. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30 : 311–324. doi: 10.1007 / s10555-011-9316-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Yang T., Fang S., Zhang HX, Xu LX, Zhang ZQ, Yuan KT, Xue CL, Yu HL, Zhang S., Li YF, et al. *n*-3 PUFA wirken *in vitro* antiproliferativ und apoptotisch auf humane kolorektale krebstammzellen . *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24 : 744–753. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2012.03.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Vasudevan A., Yu Y., Banerjee S., Woods J., Farhana L., Rajendra SG, Patel A., Dyson G., Levi E., Maddipati KR, et al. ω -3-Fettsäure ist ein potenzielles Mittel zur Vorbeugung von rezidivierendem Dickdarmkrebs. *Krebs Vorh. Res.* 2014; 7 : 1138–1148. doi: 10.1158 / 1940-6207.CAPR-14-0177. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. De Carlo F., Witte TR, Hardman WE, Claudio PP & ohgr; -3. Eicosapentaensäure verringert die Expression von CD133-Dickdarmkrebs-Stammzellen-Markern und erhöht gleichzeitig die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapie. *Plus eins*. 2013; 8 : 15 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Xiong A., Yu W., Liu Y., Sanders BG, Kline K. Eliminierung von ALDH + -Brusttumor-initiiierenden Zellen durch Docosahexansäure und / oder γ -Tocotrienol durch SHP-1-Hemmung des Stat3-Signalwegs. *Mol. Carcinog.* 2015 doi: 10.1002 / mc.22291. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

86. Rose DP, Connolly J. M., Rayburn J., Coleman M. Einfluss von Diäten, die Eicosapentaensäure oder Docosahexaensäure enthalten, auf das Wachstum und die Metastasierung von Brustkrebszellen in Nacktmäusen. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87 : 587–592. doi: 10.1093 / jnci / 87.8.587. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Yam D., A. Peled, M. Huszar, M. Shinitzky. Diätetisches Fischöl unterdrückt das Tumorwachstum und die Metastasierung des Lewis-Lungenkarzinoms bei Mäusen. *J. Nutr. Biochem.* 1997; 8 : 619–622. doi: 10.1016 / S0955-2863 (97) 00089-2. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. MD Boudreau, KH Sohn, SH Rhee, SW Lee, JD Hunt, DH Hwang Unterdrückung des Tumorzellwachstums sowohl in Nacktmäusen als auch in Kultur durch *n*-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Vermittlung über Cyclooxygenase-unabhängige Wege. *Cancer Res.* 2001; 61 : 1386–1391. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Kato T., Hancock RL, Mohammadpour H., McGregor B., Manalo P., Khaiboullina S., Hall MR, Pardini L., Pardini RS Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf das Wachstum des menschlichen Dickdarmkarzinoms in nacktem Zustand Mäuse. *Cancer Lett.* 2002; 187 : 169–177. doi: 10.1016 / S0304-3835 (02) 00432-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Camargo CQ, Mocellin MC, Pastore Silva JA, De Souza Fabre ME, Nunes EA, De Moraes Trindade EB Die Supplementierung mit Fischöl während der Chemotherapie verlängert die posteriore Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors bei Darmkrebs. *Nutr. Krebs.* [(abgerufen am 19. Januar 2016)]. (im Druck) Online verfügbar: <http://doi.org/10.1080/01635581.2016.1115097> . [[PubMed](#)]
91. Bougnoux P., Hajjaji N., Ferrasson MN, Giraudeau B., Couet C., Le Floch O. Verbesserung des Ergebnisses der Chemotherapie von metastasiertem Brustkrebs durch Docosahexaensäure: Eine Phase-II-Studie. *Br. J. Cancer.* 2009; 1011978–1011985. doi: 10.1038 / sj.bjc.6605441. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Cockbain J., Toogood GJ, Hull MA & ohgr; -3 Polyungesättigte Fettsäuren zur Behandlung und Vorbeugung von Darmkrebs. *Darm.* 2012; 61 : 135–149. doi: 10.1136 / gut.2010.233718. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Murphy RA, Mourtzakis M., Chu QS, Baracos VE, Reiman T., Mazurak VC Die Supplementation mit Fischöl erhöht die Wirksamkeit der Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht- *n*- kleinzelligem Lungenkrebs. *Krebs.* 2011; 117 : 3774–3780. doi: 10.1002 / cncr.25933. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Patterson RE, Flatt SW, Newman VA, Natarajan L., Rock CL, Thomson CA, Caan BJ, Parker BA, Pierce JP Die Aufnahme von Meeresfettsäuren ist mit der Brustkrebsprognose verbunden. *J. Nutr.* 2011; 141 : 201–206. doi: 10.3945 / jn.110.128777. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Cockbain AJ, Volpato M., Race AD, Munarini A., Fazio C., Belluzzi A., Loadman PM, Toogood GJ, Hull MA Anticolorektale Krebsaktivität der mehrfach ungesättigten ω -3-Fettsäure Eicosapentaensäure. *Darm.* 2014; 63 : 1760–1768. doi: 10.1136 / gutjnl-2013-306445. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Sánchez-Lara K., Turcott JG, Juárez-Hernández E., Nuñez-Valencia C., Villanueva G., Guevara P., M. de la Torre-Vallejo, Mohar A., Arrieta O. Wirkungen einer oralen Nahrungsergänzungsmittel mit Eicosapentaensäure zu ernährungsbedingten und klinischen Ergebnissen bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht- *n*- kleinzelligem Lungenkrebs: Randomisierte Studie. *Clin. Nutr.* 2014; 33 : 1017–1023. doi: 10.1016 / j.clnu.2014.03.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Arshad A., Chung WY, Isherwood J., Mann CD, Al-Leswas D., Steward WP, Metcalfe MS, Dennison AR Zelluläre und Plasmaaufnahme von parenteralen ω -3-reichen Lipidemulsionsfettsäuren bei Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs . *Clin. Nutr.* 2014; 33 : 895–899. doi: 10.1016 / j.clnu.2013.09.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

98. Ma YJ, Yu J., Xiao J., Cao BW Der Verzehr von mehrfach ungesättigten ω -3-Fettsäuren verbessert die klinischen Ergebnisse und die Prognose bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs: Eine systematische Bewertung. *Nutr. Krebs.* 2015; 67 : 112–118. doi: 10.1080 / 01635581.2015.976315. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. SF Nabavi, S. Bilottom, GL Russom, IE Orhan, S. Habtemariam, M. Daglia, KP Devi, MR Loizzo, R. Tundis, mehrfach ungesättigte SM ω -3-Fettsäuren Nabavi und Krebs: Lehren aus klinischen Studien. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34 : 359–380. doi: 10.1007 / s10555-015-9572-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Khankari NK, Bradshaw PT, Steck SE, He K., Olshan AF, Shen J., Ahn J., Chen Y., Ahsan H., Terry MB, et al. Nahrungsaufnahme von Fisch, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Überleben nach Brustkrebs: Eine populationsbasierte *Folgestudie* auf Long Island, New York. *Krebs.* 2015 doi: 10.1002 / cncr.29329. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Mocellin MC, Camargo CQ, Nunes EA, Fiates GM, Trindade EB Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse der Auswirkungen von *n*-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf Entzündungsmarker bei Darmkrebs. *Clin. Nutr.* 2015 doi: 10.1016 / j.clnu.2015.04.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Heimli H., Giske C., Naderi S., Drevon CA, Hollung K. Eicosapentaensäure fördert die Apoptose in Ramos-Zellen durch Aktivierung von Caspase-3 und -9. *Lipide.* 2002; 37 : 797–802. doi: 10.1007 / s11745-002-0963-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Llor X., Pons E., Roca A., Alvarez M., Mañé J., Fernández-Bañares F., Gassull MA Die Auswirkungen von Fischöl, Olivenöl, Ölsäure und Linolsäure auf kolorektale neoplastische Prozesse. *Clin. Nutr.* 2003; 22 : 71–79. doi: 10.1054 / clnu.2002.0627. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Danbara N., Yuri T., Tsujita-Kyutoku M., Sato M., Senzaki H., Takada H., Hada T., Miyazawa T., Okazaki K., Tsubura A. Konjugierte Docosahexaensäure ist ein starker Induktor des Zellzyklusstillstands und der Apoptose und hemmt das Wachstum von menschlichen Kolonkrebszellen. *Nutr. Krebs.* 2004; 50 : 71–79. doi: 10.1207 / s15327914nc5001_10. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Calviello G., Di Nicuolo F., Serini S., Piccioni E., Boninsegna A., Maggiano N., Ranelletti FO, Palozza P. Docosahexaensäure erhöht die Empfindlichkeit von menschlichen Darmkrebszellen gegenüber 5-Fluorouracil. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005; 55 : 12-20. doi: 10.1007 / s00280-004-0846-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Jakobsen CH, Størvold GL, Bremseth H., Follestad T., Sand K., Mack M., Olsen KS, Lundemo AG, Iversen JG, Krokan HE, et al. DHA induziert ER-Stress und Wachstumsstillstand in menschlichen Darmkrebszellen: Assoziationen mit Cholesterin- und Calciumhomöostase. *J. Lipid. Res.* 2008; 49 : 2089–2100. doi: 10.1194 / jlr.M700389-JLR200. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Arita K., Kobuchi H., Utsumi T., Takehara Y., Akiyama J., Horton AA, Utsumi K. Mechanismus der Apoptose in HL-60-Zellen, induziert durch *n*-3- und *n*-6-mehrfach ungesättigte Fettsäuren. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62 : 821–828. doi: 10.1016 / S0006-2952 (01) 00723-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Narayanan BA, Narayanan NK, Reddy BS Docosahexaensäure regulierte Gene und Transkriptionsfaktoren, die Apoptose in menschlichen Darmkrebszellen induzieren. *Int. J. Oncol.* 2001; 19 : 1255–1262. doi: 10.3892 / ijo.19.6.1255. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Kolch W., Halasz M., Granowskaja M., Kholodenko BN Die dynamische Kontrolle von Signalübertragungsnetzwerken in Krebszellen. *Nat. Rev. Cancer.* 2015; 15 : 515–527. doi: 10.1038 / nrc3983. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Huang CY, Yu LC Pathophysiologische Mechanismen der Todesresistenz bei kolorektalem Karzinom. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 : 11777–11792. doi: 10.3748 / wjg.v21.i41.11777. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

111. JF Glatz, JJ Luiken, FA van Nieuwenhoven, GJ van der Vusse Molekularer Mechanismus der zellulären Aufnahme und intrazellulären Translokation von Fettsäuren. Prostaglandins Leukot. Essent. Fettsäuren. 1997; 57 : 3–9. doi: 10.1016 / S0952-3278 (97) 90485-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Wassall SR, Stillwell W. Mehrfach ungesättigte Fettsäure-Cholesterin-Wechselwirkungen: Domänenbildung in Membranen. Biochim. Biophys. Acta. 2009; 1788 : 24–32. doi: 10.1016 / j.bbamem.2008.10.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Zhang C., Yu H., Ni X., Shen S., Das UN Wachstumshemmende Wirkung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) auf Dickdarmkrebszellen über ihre wachstumshemmenden Metaboliten und Änderungen der Fettsäurezusammensetzung. Plus eins. 2015; 10 : 15 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Ibarguren M., López DJ, Escribá PV Die Wirkung natürlicher und synthetischer Fettsäuren auf die Membranstruktur, die Mikrodomänenorganisation, die Zellfunktionen und die menschliche Gesundheit. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1838 : 1518–1528. doi: 10.1016 / j.bbamem.2013.12.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Corsetto PA, Cremona A., Montorfano G., Jovenitti IE, Orsini F., Arosio P., Rizzo AM Chemisch-physikalische Veränderungen in Zellmembran-Mikrodomänen von Brustkrebszellen nach Einbau von ω -3-PUFA. Cell Biochem. Biophys. 2012; 64 : 45–59. doi: 10.1007 / s12013-012-9365-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Schley PD, Brindley DN, Feld CJ (*n*- 3) PUFA verändern die Lipidzusammensetzung des Floßes und senken die Rezeptorniveaus des epidermalen Wachstumsfaktors in Lipidflößen menschlicher Brustkrebszellen. J. Nutr. 2007; 137 : 548–553. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Rogers KR, Kikawa KD, Mouradian M., Hernandez K., McKinnon KM, Ahwah SM und Pardini RS Docosahexaensäure verändern die Signalgebung im Zusammenhang mit dem Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors, indem sie dessen Lipid-Floß-Assoziation stören. Karzinogenese. 2010; 31 : 1523–1530. doi: 10.1093 / carcin / bgq111. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Corsetto PA, Montorfano G., Zava S., Jovenitti IE, Cremona A., Berra B., Rizzo AM Wirkungen von *n*- 3-PUFAs auf Brustkrebszellen durch ihren Einbau in die Plasmamembran. Lipids Health Dis. 2011; 10 : 73. doi: 10.1186 / 1476-511X-10-73. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Lee EJ, Yun UJ, Koo KH, Sung JY, Shim J., Ye SK, Hong KM, Kim YN Dow *n*- Regulierung der Lipid - raft-assoziertes Onko-Proteine über Cholesterin-abhängige lipid rafts Internalisierung in Docosahexaensäure induzierten Apoptose. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1841 : 190–203. doi: 10.1016 / j.bbali.2013.10.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Mason JK, Klaire S., Kharotia S., Wiggins AK, Thompson LU & agr; -Linolensäure und Docosahexaensäure reduzieren in Kombination mit Trastuzumab das HER2-überexprimierende Wachstum von Brustkrebszellen, regulieren jedoch die HER2-Signalwege unterschiedlich. Lipids Health Dis. 2015; 14 : 91. doi: 10.1186 / s12944-015-0090-6. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Cao W., Ma Z., Rasenick MM, Yeh S., Yu J. *n*- 3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren verschieben das Östrogensignal, um das Wachstum menschlicher Brustkrebszellen zu hemmen. Plus eins. 2012; 7 : 15. doi: 10.1371 / journal.pone.0052838. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Ewaschuk JB, Newell M., Feld CJ Docosahexaensäure verbessert die Wirksamkeit der Chemotherapie von CD95 - Translokation an Lipidflößen in ER induzierende γ Brustkrebszellen. Lipide. 2012; 47 : 1019-1030. doi: 10.1007 / s11745-012-3717-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

123. Gu Z., Wu J., Wang S., Suburu J., Chen H., Thomas MJ, Shi L., Edwards IJ, Berquin IM, Chen YQ Polyungesättigte Fettsäuren beeinflussen die Lokalisierung und Signalisierung von PIP3 / AKT in Prostatakrebszellen. *Karzinogenese*. 2013; 34 : 1968–1975. doi: 10.1093 / carcin / bgt147. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Calviello G., Resci F., Serini S., Piccioni E., Toesca A., Boninsegna A., Monego G., Ranelletti FO, Palozza P. Docosahexaensäure induziert den proteasomenabhängigen Abbau von β -Catenin, *dow n* - Regulation von Survivin und Apoptose in menschlichen Darmkrebszellen, die kein COX-2 exprimieren. *Karzinogenese*. 2007; 28 : 1202–1209. doi: 10.1093 / carcin / bgl254. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Song KS, Jing K., Kim JS, Yun EJ, Shin S., Seo KS, Park JH, Heo JY, Kang JX, Suh KS et al. ω -3-mehrfach ungesättigte Fettsäuren unterdrücken das Wachstum von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen *in vitro* und *in vivo* durch Herunterregulieren des Wnt / β -Catenin-Signals. *Pankreatologie*. 2011; 11 : 574–584. doi: 10.1159 / 000334468. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Xue M., Wang Q., Zhao J., Dong L., Ge Y., Hou L., Liu Y., Zheng Z. Docosahexaensäure hemmt den Wnt / β -Catenin-Weg und unterdrückt Brustkrebszellen *in vitro* und *in vivo* . *J. Nutr. Biochem*. 2014; 25 : 104–110. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2013.09.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Sun H., Hu Y, Z. Gu, Owens RT, Chen YQ, Edwards IJ ω -3 - Fettsäuren , die Apoptose in menschlichen Brustkrebszellen und Maus - Brustgewebe durch Syndecan induzieren - 1 Inhibierung der MEK Erk-Stoffwechselweg. *Karzinogenese*. 2011; 32 : 1518–1524. doi: 10.1093 / carcin / bgr132. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. PD Schley, HB Jijon, LE Robinson, Field CJ Mechanismen der durch ω -3-Fettsäuren induzierten Wachstumshemmung in menschlichen Brustkrebszellen MDAMB-231. *Brustkrebs Res. Behandeln*. 2005; 92 : 187–195. doi: 10.1007 / s10549-005-2415-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Ghosh-Choudhury T., Mandal CC, Woodruff K., St. Clair P., Fernandes G., Choudhury GG, Ghosh-Choudhury N. . *Brustkrebs Res. Behandeln*. 2009; 118 : 213–228. doi: 10.1007 / s10549-008-0227-7. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Engelbrecht AM, Toit-Kohn JL, Ellis B., Thomas M., Nell T., Smith R. Differenzielle Induktion von Apoptose und Hemmung des PI3-Kinase-Weges durch gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren in einer Dickdarmkrebszelle Modell. *Apoptose*. 2008; 13 : 1368–1377. doi: 10.1007 / s10495-008-0260-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Jing K., Song KS, Shin S., Kim N., Jeong S., Oh HR, Park JH, Seo KS, Heo JY, Han J. et al. Docosahexaensäure induziert die Autophagie durch p53 / AMPK / mTOR-Signale und fördert die Apoptose in menschlichen Krebszellen, die Wildtyp-p53 enthalten. *Autophagie*. 2011; 7 : 1348–1358. doi: 10.4161 / auto.7.11.16658. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Shin S., Jing K., Jeong S., Kim N., Song KS, Heo JY, Park JH, Seo KS, Han J., Park JI et al. Die mehrfach ungesättigte ω -3-Fettsäure DHA induziert simultane Apoptose und Autophagie über mitochondriale ROS-vermittelte Akt-mTOR-Signale in Prostatakrebszellen, die mutiertes p53 exprimieren. *Bio-med. Res. Int*. 2013; 2013 : 568671. doi: 10.1155 / 2013/568671. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Kim N., Jeong S., Jing K., Shin S., Kim S., Heo JY, Kweon GR, Park SK, Wu T., Park JI, et al. Docosahexaensäure induziert den Zelltod in menschlichen nicht- *n*- kleinzelligen Lungenkrebszellen, indem sie mTOR über AMPK-Aktivierung und PI3K / Akt-Hemmung unterdrückt. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015 : 239764. doi: 10.1155 / 2015/239764. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Rescigno T., Capasso A., Tecce MF Wirkung von Docosahexaensäure auf Zellzykluswege in Brustzelllinien mit unterschiedlichem Transformationsgrad. *J. Cell. Physiol*. 2015 doi: 10.1002 / jcp.25217. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Shaikh IA, Brown I., Schofield AC, Wahle KW, Heys SD Docosahexaensäure verbessert die Wirksamkeit von Docetaxel in Prostatakrebszellen durch Modulation der Apoptose: Die Rolle von Genen, die mit dem NF-KB-Signalweg assoziiert sind. *Prostata*. 2008; 68 : 1635–1646. doi: 10.1002 / pros.20830. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

136. Cavazos DA, Price RS, Apte SS, de Graffenried LA Docosahexaensäure induziert selektiv die Empfindlichkeit menschlicher Prostatakrebszellen gegenüber oxidativem Stress durch Modulation von NF-KB. *Prostata*. 2011; 71 : 1420–1428. doi: 10.1002 / pros.21359. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Jeong S., Jing K., Kim N., Shin S., Kim S., Song KS, Heo JY, Park JH, Seo KS, Han J. et al. Docosahexaensäure-induzierte Apoptose wird durch Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinase in menschlichen Krebszellen vermittelt. *BMC-Krebs*. 2014; 14 : 481. doi: 10.1186 / 1471-2407-14-481. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Gleißman H., Yang R., Martinod K., Lindskog M., Serhan CN, Johnsen JI, Kogner P. Docosahexaensäuremetabolom in neuronalen Tumoren: Identifizierung zytotoxischer Intermediate. *FASEB J*. 2010; 24 : 906–915. doi: 10.1096 / fj.09-137919. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Serhan CN, Arita M., Hong S., Gotlinger K. Resolvine, Docosatriene und Neuroprotectine, neuartige, von ω -3 abgeleitete Mediatoren und ihre endogenen Aspirin- ausgelösten Epimere. *Lipide*. 2004; 39 : 1125–1132. doi: 10.1007 / s11745-004-1339-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Hong S., Lu Y., Yang R., Gotlinger KH, Petasis NA, Serhan CN, Resolvin D1, Protectin D1 und verwandte Docosahexaensäure-abgeleitete Produkte: Analyse mittels Elektrospray / Niedrigenergie-Tandem-Massenspektrometrie basierend auf Spektren und Fragmentierung Mechanismen. *Marmelade. Soc. Mass Spectrom*. 2007; 18 : 128–144. doi: 10.1016 / j.jasms.2006.09.002. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Ding WQ, Vaught JL, Yamauchi H., Lind SE Unterschiedliche Empfindlichkeit von Krebszellen gegenüber Docosahexaensäure-induzierter Zytotoxizität: Die potenzielle Bedeutung der Down- Regulation der Superoxiddismutase-1-Expression. *Mol. Cancer Ther*. 2004; 3 : 1109–1117. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Ding WQ, Lind SE Phospholipidhydroperoxid-Glutathionperoxidase spielt eine Rolle beim Schutz von Krebszellen vor Docosahexaensäure-induzierter Zytotoxizität. *Mol. Cancer Ther*. 2007; 6 : 1467–1474. doi: 10.1158 / 1535-7163.MCT-06-0608. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Vibet S., Goupille C., Bougnoux P., Steghens JP, Goré J., Mahéo K. Sensibilisierung von Brustkrebszellen durch Docosahexaensäure (DHA) gegen Anthracycline durch Verlust der Glutathionperoxidase (GPx1) -Reaktion. *Free Radic. Biol. Med*. 2008; 44 : 1483–1491. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2008.01.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Sturlan S., Baumgartner M., Roth E., Bachleitner-Hofmann T. Docosahexaensäure verstärkt die durch Arsenitrioxid vermittelte Apoptose in arsenitrioxidresistenten HL-60-Zellen. *Blut*. 2003; 101 : 4990–4997. doi: 10.1182 / blood-2002-08-2391. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Granci V., Cai F., Lecumberri E., Clerc A., Dupertuis YM, Pichar C. Die Chemosensibilisierung von Dickdarmkrebszellen durch Fischölemulsion beinhaltet den Weg der apoptotischen Mitochondrien. *Br. J. Nutr*. 2013; 109 : 1188–1195. doi: 10.1017 / S000711451200308X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Hossain Z., Hosokawa M., Takahashi K. Wachstumshemmung und Induktion der Apoptose von Dickdarmkrebs-Zelllinien durch Anwendung von marinem Phospholipid. *Ernährung und Krebs*. 2009; 61 : 123–130. doi: 10.1080 / 01635580802395725. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. J. Dai, J. Shen, W. Pan, S. Shen, Die Auswirkungen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf das Wachstum von Magenkrebszellen *in vitro* . *Lipids Health Dis*. 2013; 12 : 71. doi: 10.1186 / 1476-511X-12-71. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Jing K., Shin S., Jeong S., Kim S., Song KS, Park JH, Heo JY, Seo KS, Park SK, Kweon GR, et al. Docosahexaensäure induziert den Abbau von HPV E6 / E7 Onkoproteine durch die Ubiquitin-aktivierenden n- Proteasom - System. *Cell Death Dis*. 2014; 5 : e1524. doi: 10.1038 / cddis.2014.477. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

149. Kang KS, Wang P., Yamabe N., Fukui M., Jay T., Zhu BT Docosahexaensäure induziert Apoptose in MCF-7-Zellen *in vitro* und *in vivo* über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und die Aktivierung von Caspase 8. *Plus eins*. 2010; 5 : 15. doi: 10.1371 / journal.pone.0010296. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Zajdel A., Wilczok A., Tarkowski M. Toxische Wirkungen von *n*- 3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren in menschlichen Lungen-A549-Zellen. *Toxicol. Vitro*. 2015 doi: 10.1016 / j.tiv.2015.09.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Serhan CN, Hong S., Gronert K., Colgan SP, Devchand PR, Mirick G., Moussignac RL. *J. Exp. Med.* 2002; 196 : 1025–1037. doi: 10.1084 / jem.20020760. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Wang Q., Hu M., Xu H., Yang X. Entzündungshemmende und auflösende Wirkung von *n*- 3-PUFA bei Krebs: Strukturen und Mechanismen. *Curr. Top Med. Chem.* 2016; 16 : 888–894. doi: 10.2174 / 1568026615666150827101602. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Hawcroft G., PM Loadman, A. Belluzzi, MA Hull Wirkung von Eicosapentaensäure auf die E-Typ-Prostaglandinsynthese und die EP4-Rezeptorsignali-sierung in menschlichen Darmkrebszellen. *Neoplasie*. 2010; 12 : 618–627. doi: 10.1593 / neo.10388. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Poorani R., Bhatt AN, Dwarakanath BS, Das UN-COX-2, Aspirin und Metabolismus von Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure und ihre physiologische und klinische Bedeutung. *EUR. J. Pharmacol.* 2015 doi: 10.1016 / j.ejphar.2015.08.049. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Karmali RA, Reichel P., Cohen LA, Terano T., Hirai A., Tamura Y., Yoshida S. Die Auswirkungen von ω -3-Fettsäuren aus der Nahrung auf den trans-plantierbaren menschlichen Prostatatumor DU-145. *Anti-Krebs-Res.* 1987; 17 : 1173–1180. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Rose DP, Cohen LA Auswirkungen von Menhadenöl und Retinylacetat auf das Wachstum von humanen DU145-Adenokarzinom-Prostatazellen, die in athymische Nacktmäuse transplantiert wurden. *Karzinogenese*. 1988; 9 : 603–605. doi: 10.1093 / carcin / 9.4.603. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Rose DP, Connolly JM Metastasierung von Nahrungsfett und Brustkrebs durch humane Tumor-Xenotransplantate. *Brustkrebs Res. Behandeln*. 1997; 46 : 225–237. doi: 10.1023 / A: 1005971317978. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Kobayashi N., Barnard RJ, Henning SM, Elashoff D., Reddy ST, Cohen P., Leung P., Hong-Gonzalez J., Freedland SJ, Said J. et al. Einfluss der Ände-rung des Ernährungsverhältnisses von ω -6 / ω -3-Fettsäuren auf die Prostatakrebs-Membranzusammensetzung, Cyclooxygenase-2 und Prostaglandin E₂. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 : 4662–4670. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-06-0459. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Funahashi H., Satake M., Hasan S., Sawai H., Newman RA, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Gegenläufige Wirkungen von mehrfach ungesättigten *n*- 6- und *n*- 3-Fettsäuren auf das Wachstum von Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Pankreas*. 2008; 36 : 353–362. doi: 10.1097 / MPA.0b013e31815ccc44. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Narayanan BA, Narayanan NK, Desai D., Pittman B., Reddy BS Darmkrebszellen. *Karzinogenese*. 2004; 25 : 2443–2449. doi: 10.1093 / carcin / bgh252. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Calviello G., Serini S., Piccioni E. *n*- 3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren und die Prävention von Darmkrebs: Molekulare Mechanismen beteiligt. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14 : 3059–3069. doi: 10.2174 / 092986707782793934. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Sun H., Berquin IM, Owens RT, O'Flaherty JT, Edwards IJ Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor- γ -vermittelte Hochregulation von Syndeca *n*- 1 durch *n*- 3-Fettsäuren fördert die Apoptose menschlicher Brustkrebszellen. *Cancer Res.* 2008; 68 : 2912–2919. doi: 10.1158 / 0008-5472.CAN-07-2305. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

163. Edwards IJ, Sun H., Hu Y., Berquin IM, O'Flaherty JT, Cline JM, Rudel LL, Chen YQ *In vivo* und *in vitro* Regulation von Syndecan 1 in Prostatazellen durch *n*- 3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren. J. Biol. Chem. 2008; 283 : 18441–18449. doi: 10.1074 / jbc.M802107200. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. O'Flaherty JT, Hu Y., Wooten RE, Horita DA, Samuel MP, Thomas MJ, Sun H., Edwards IJ 15-Lipoxygenase-Metaboliten von Docosahexaensäure hemmen die Prostatakrebszellproliferation und das Überleben. Plus eins. 2012; 7 : 15. doi: 10.1371 / journal.pone.0045480. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Hu Y., Sun H., O'Flaherty JT, Edwards IJ 15-Lipoxygenase-1-vermittelter Metabolismus von Docosahexaensäure ist für das Syndeca *n*- 1-Signal und die Apoptose in Prostatakrebszellen erforderlich . Karzinogenese. 2013; 34 : 176–182. doi: 10.1093 / carcin / bgs324. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Zou S., Meng X., Meng Y., Liu J., Liu B., Zhang S., Ding W., Wu J., Zhou J. Microarray-Analyse der Antikrebswirkungen von Docosahexaensäure auf den menschlichen Dickdarm Krebsmodell bei nackten Mäusen. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8 : 5075–5084. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Sheng H., Li P., Chen X., Liu B., Zhu Z., Cao W. ω -3-PUFAs induzieren die Apoptose von Magenkrebszellen über ADORA1. Vorderseite. Biosci. 2014; 19 : 854–861. doi: 10.2741 / 4252. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Artikel aus dem Journal of Clinical Medicine werden hier mit freundlicher Genehmigung des **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)** zur **Verfügung gestellt**.