Flavonoide und andere pflanzliche Wirkstoffe

- Was hat praktische Relevanz?
- Sollen wir unser Essverhalten ändern?

Deutsches Krebsforschungszentrum

Clarissa Gerhäuser

C0202 Chemoprävention
DKFZ
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

e-mail: c.gerhauser@dkfz.de
http://www.dkfz-heidelberg.de/tox/ag2index.htm

Chemoprävention von Krebs:

Einsatz von synthetischen Verbindungen (Pharmaka), Nahrungsbestandteilen oder Naturstoffen mit dem Ziel, die Krebsentstehung in normalem oder prä-neo-plastischem Gewebe zu verlangsamen, zu hemmen oder rückgängig zu machen.

Obst- und Gemüsekonsum schützt vor Krebs:

Zusammenfassung epidemiologischer Studien nach Potter und Steinmetz, 1996

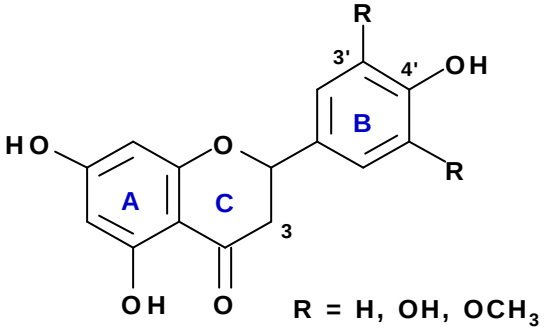
Kategorie	Anzahl der Studien		
Korrelation:	**invers (%)**	**keine**	**positiv**
Gemüse	**55 (85)**	**4**	**9**
Obst	**29 (63)**	**12**	**5**
Rohes Gemüse	**33 (85)**	**4**	**2**
'Kohlgemüse'	**38 (70)**	**8**	**8**
Hülsenfrüchte	**14 (39)**	**6**	**16**
Knoblauch/Zwiebeln	**27 (79)**	**3**	**4**
Grünes Gemüse	**61 (77)**	**5**	**13**
Karotten	**50 (78)**	**7**	**7**
Tomaten	**35 (70)**	**5**	**10**
Zitrusfrüchte	**26 (65)**	**8**	**6**
Kartoffeln	**18 (42)**	**4**	**21**

Flavonoide

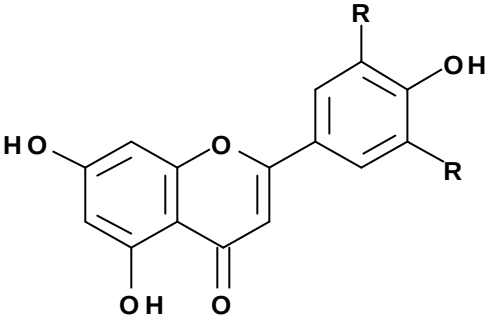
Goldrute

Färberkamille

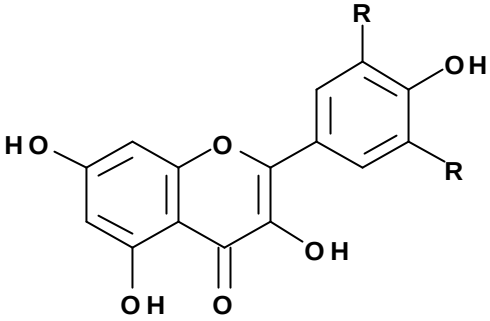
- von lat. *flavus* = gelb
- Sammelbegriff für ca. 4000 Verbindungen



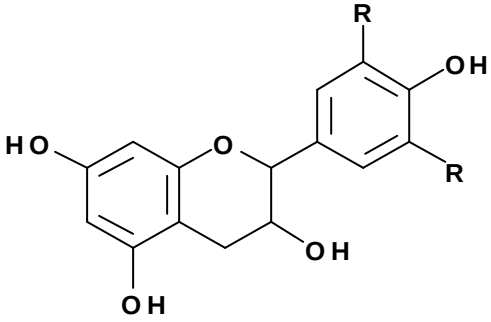
Flavanone



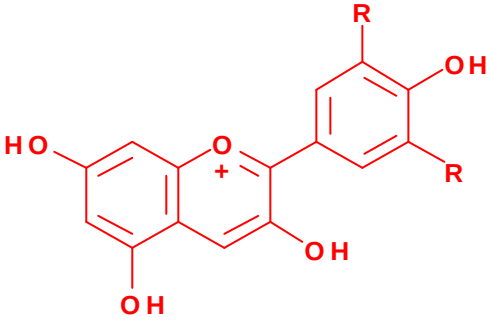
Flavone



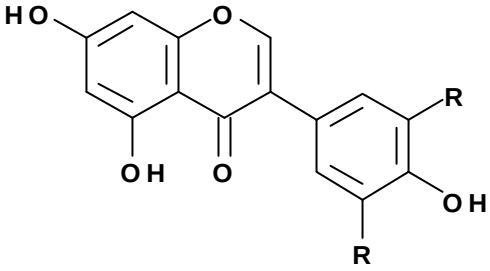
Flavonole



Catechine



Anthocyanidine



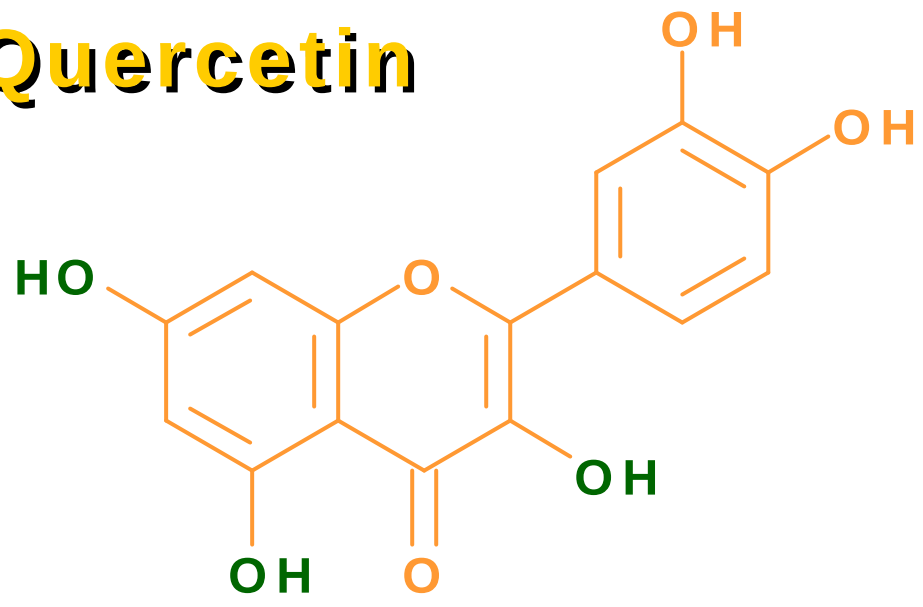
Isoflavone

Vorkommen von Flavonoiden in Nahrungsmitteln

Art	Beispiel	Quelle
Flavanone	Naringenin	Zitrusfrüchte
Flavone	Apigenin	Sellerie, Petersilie, Thymian
Flavonole	Quercetin	Zwiebeln, Grünkohl Äpfel, Kirschen Tee, Rotwein
Catechine	EGCG	Äpfel, Tee
Anthocyanidine	Cyanidin	Kirschen, Trauben, Aronia Schw. Johannisbeeren

Hollman, P.C., Arch. Toxicol. Suppl. 20, 237-48, 1998

Quercetin



Modifizierung des Aglykon-Grundgerüsts:

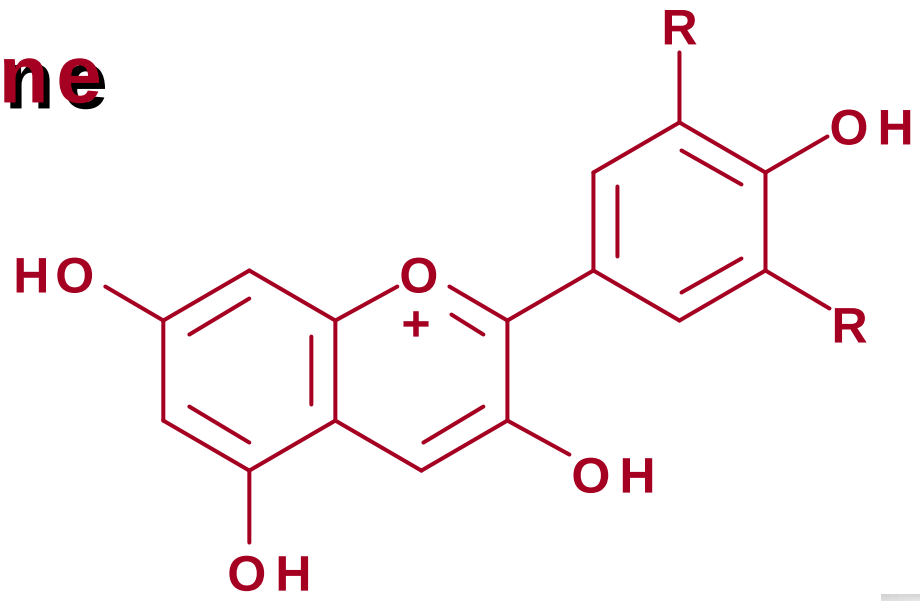
- Glykosylierung
- Methylierung
- Sulfatierung
- Veresterung

Gehalt in Gemüse und Obst (mg/kg Frischgewicht)

Zwiebel	185 - 332	Apfel	36 ± 19
Grünkohl	110	Weintrauben	12 - 15
Blattsalat	94	Erdbeeren	8,6
Broccoli	30	Apfelsaft	2,5

Böhm, H. *et al.*, Z. Ernährungswiss. 37, 147-63, 1998

Anthocyanidine



Gehalt* in Früchten (mg/100 g)

Erdbeeren	30		
Himbeeren	40	Bl. Trauben	165
Brombeeren	160	Süßkirschen	180
Blaubeeren	165	Aronia	800

*Mittelwert gerundet aus Böhm, H. *et al*., Z. Ernährungswiss. 37, 147-63, 1998

Tägliche Flavonoidzufuhr (USA)

Nahrungsmittel	Flavonoidmenge (mg/Tag)
Getreideprodukte	44
Kartoffeln, Wurzelgemüse	79
Erdnüsse, Nüsse	45
Gemüse, Kräuter	162
Getränke	420
Coca Cola, Kaffee, Tee, Bier, Wein	
Früchte, Fruchtsäfte	290
Summe	**1040**

Pierpoint, W.S. In: Progress in Clin. and Biolog. Research. Bd. 213, 125-40, 1986

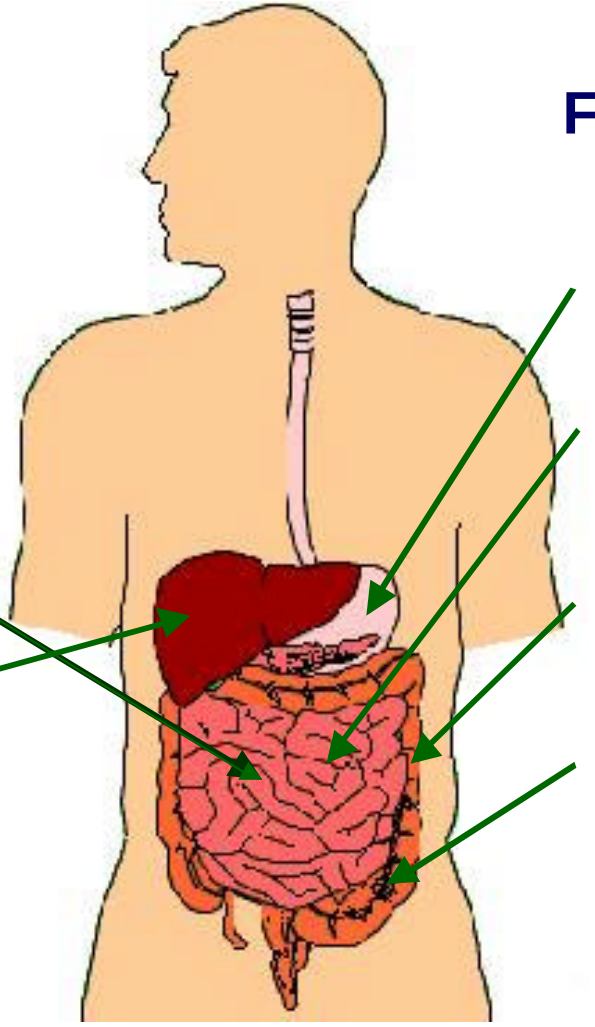
Bioverfügbarkeit von Nahrungsflavonoiden

Flavonol- und Flavon-Aglykone

Absorption im Dünndarm

Leber:
Konjugation zu
Glucuroniden
Sulfaten
O-Methylierung

Exkretion (Galle)



Flavon-Glykoside

keine Hydrolyse im GI-Trakt

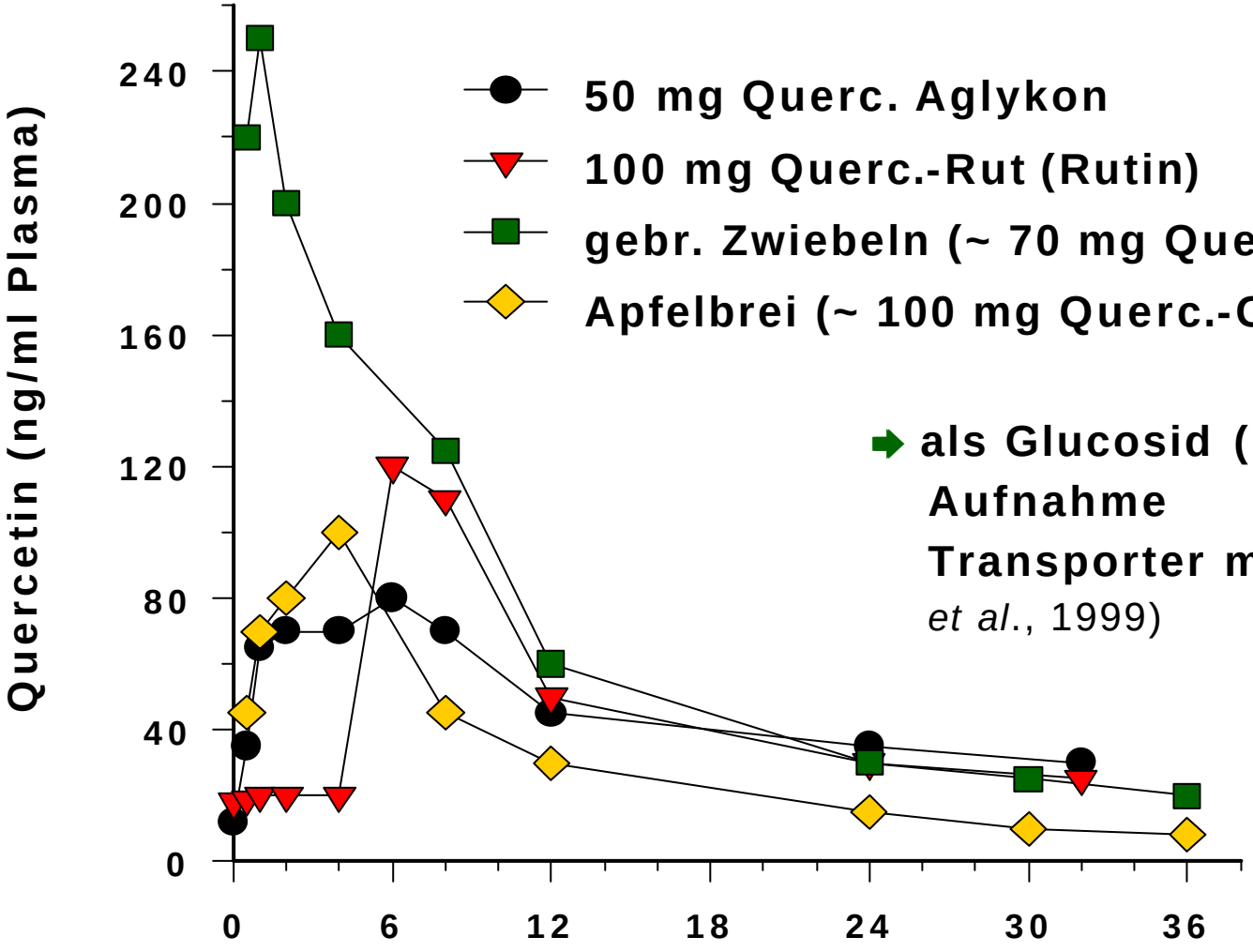
keine Absorption im Dünndarm

Deglykosylierung durch Mikroorganismen (Colon)

Absorption oder Abbau (C-Ring Spaltung)
- Phenolcarbonsäuren
- sek. Metabolismus

Exkretion (Urin)

Relative Bioverfügbarkeit von Quercetin

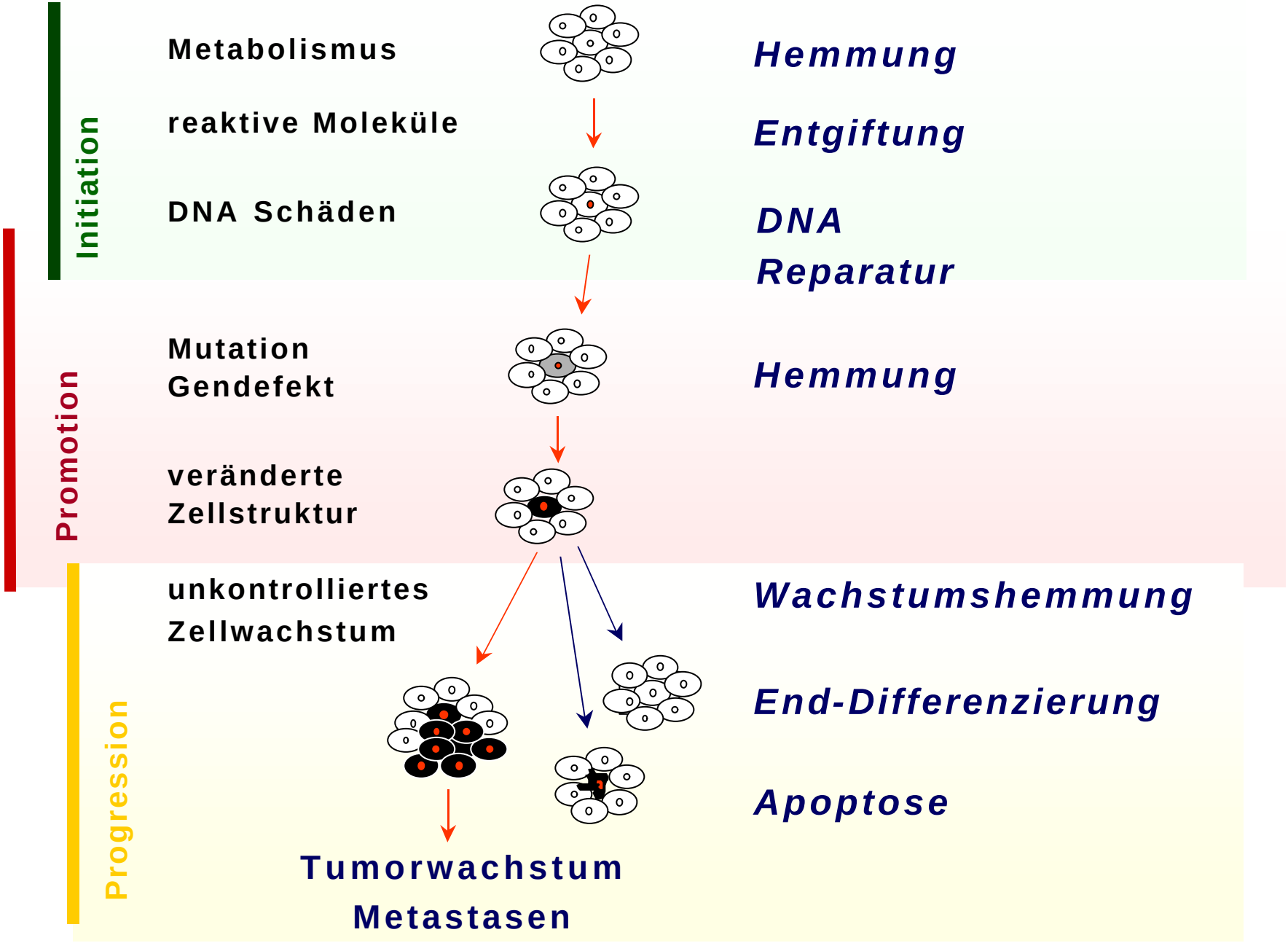


	t_{max}
50 mg Querc. Aglykon	4,9h
100 mg Querc.-Rut (Rutin)	7,5h
gebr. Zwiebeln (~ 70 mg Querc.-Glc)	0,7h
Apfelbrei (~ 100 mg Querc.-Gal)	2,5h

➡ **als Glucosid (Zwiebeln) aktive Aufnahme über Glucose Transporter möglich?** (Hollman *et al.*, 1999)

aus: Hollman *et al.*, FEBS Lett. 4418, 152-56, 1997
Erlund *et al.*, Europ. J. Clin. Pharmacol. 56, 545-53, 2000

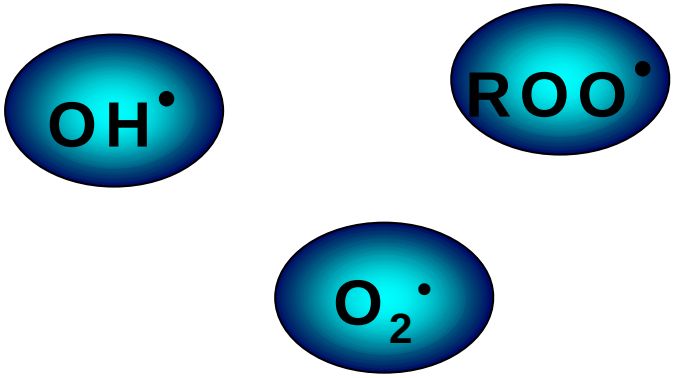
Mehrstufenmodell der Krebsentstehung und Möglichkeiten der Chemoprävention

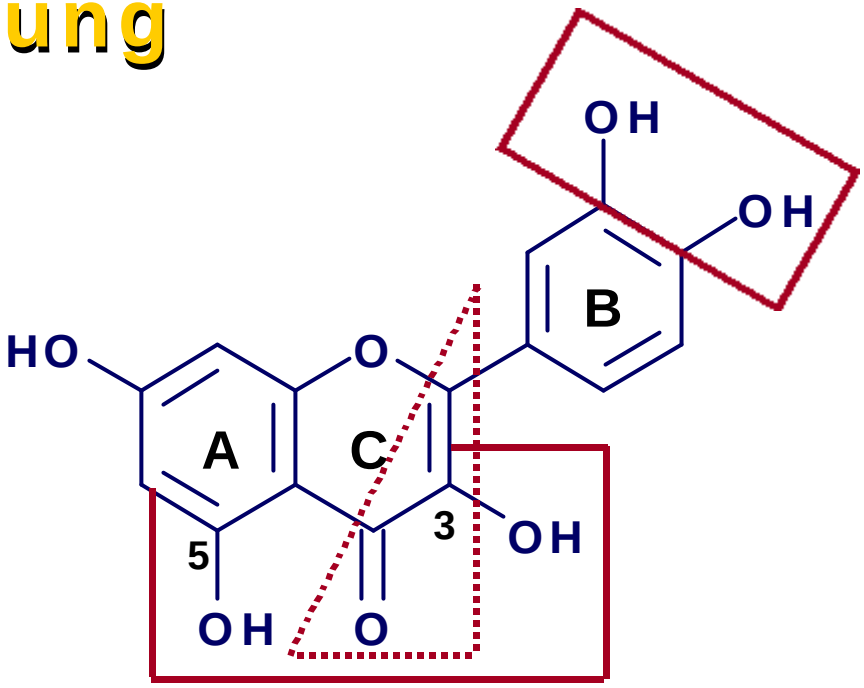


Chemopräventive Mechanismen von Flavonoiden

- Hemmung der metabolischen Aktivierung von Karzinogenen
- Aktivierung von Entgiftungsprozessen
- anti-oxidative Aktivität
- Entzündungshemmung
- Verlangsamung des Zellwachstums
  - Zellzyklusregulation, Signal-Übertragung
  - Funktion von Oncogenen und Tumor-Suppressorgenen
  - Rezeptoren von Hormonen/Wachstumsfaktoren
- Induktion von Apoptose (programmierter Zelltod)
- Induktion der zellulären End-Differenzierung

Strukturelle Voraussetzungen für anti-oxidative Wirkung



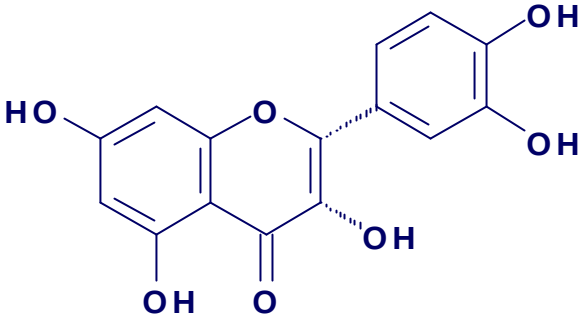


- 4 - 6 OH-Gruppen
- freie OH-Gruppe in Pos. 3
  (Flavonole, Catechine, Anthocyanidine)
- benachbarte freie OH-Gruppen in Ring B
- ungesättigter C Ring, in Zusammenhang mit der Carbonylgruppe und OH-Gruppen in 3- und 5-Position

Quercetin

Flavonoid, ubiquitäres Vorkommen
hohe Konzentrationen in Zwiebeln

Mechanismen



- **gutes Antioxidanz**
- **Hemmung von Phase 1 Enzymen**
- **Entzündungshemmung**
- **Hemmung des Tumorwachstums**
  - ⇩ **Signalübertragung, Anti-Östrogen**
  - ⇩⇧ **Apoptose, ⇧ Zelldifferenzierung**

Pilotstudien (McAnlis *et al.*, 1999, u.a.)

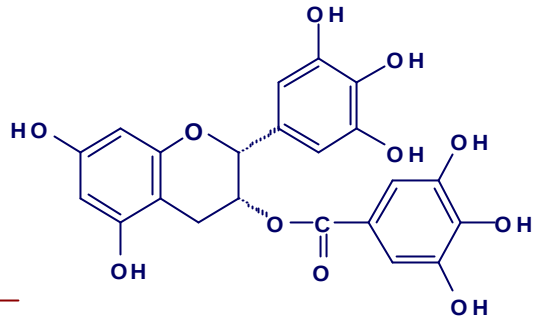
220 g gebratene Zwiebeln (~ 114 mg Quercetin)

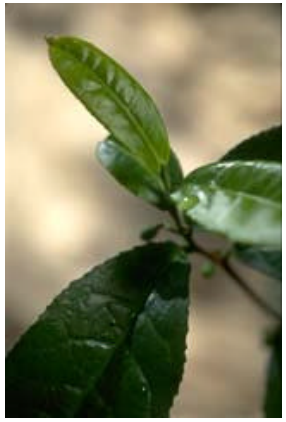
für 1-7 Tage

⇧ **antioxidative Kapazität im Plasma**

Epigallocatechingallat (EGCG)
Grüntee Polyphenole

***Camellia (Thea) sinensis* L., Theaceae**





- Induktion des Phase 2 Stoffwechsels
- antioxidativ, entzündungshemmend
- Hemmung des Zellwachstums
  - ⇩ Signalübertragung, ⇩ DNA Synthese
  - ⇩ wachstumsfördernde (Onco-)Proteine
- Induktion von Apoptose

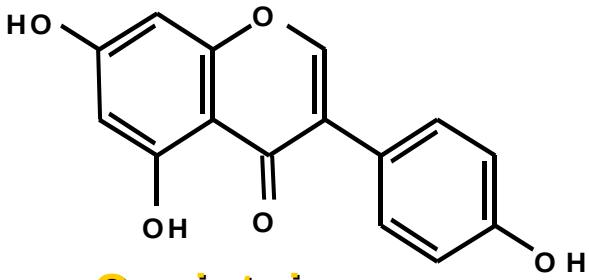
Humanstudien (Fujiki *et al.*, 1999)

≥ 10 Tassen Tee / Tag verzögert Auftreten von Tumoren bei Frauen

keine Nebenwirkungen mit 2.25 g Grüntee Extrakt (337.5 mg EGCG, 135 mg Koffein) / 6 Monate

Isoflavone aus Soja

Glycine max L. Merr. (Leguminosae)



Genistein

- 1g Sojabohnen: ~ 2 mg Isoflavone
- Soja-Protein/Tag: USA 1g,
  China 10g,
  Japan, Taiwan 30-50g

Genistein Spiegel (Japan/USA): Plasma 7-110x, Urin 30x höher

Epidemiologie: inverse Korrelation zwischen der Inzidenz/Mortalität von Brust-, Prostata- und Darmkrebs und fettarmer, sojareicher asiatischer Ernährung

Wirksamkeit von Sojaprodukten in Carcinogenese Tiermodellen:

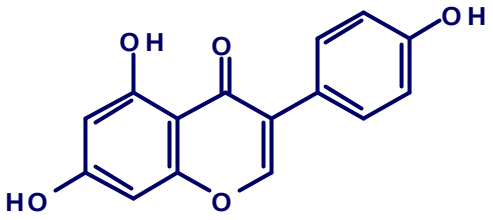
Reduktion von Brust-, Haut-, Darm-, Prostata-, Leber-, Blase-, und Magen-Tumoren

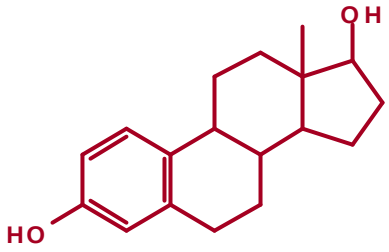
Chemopräventive Mechanismen Genistein

anti-oxidativ

anti-proliferativ

- Phyto-Östrogen
  - **kompetitive Bindung**
  - **an den Östrogen-Rezeptor**
  - **Induktion des Sex Hormon Binding Globulin**
  - **Hemmung der Aromatase**
- Hemmung von Proteinkinasen
- Hemmung von Oncogenen
- Zell Zyklus Arrest
- Induktion von Zelldifferenzierung und Apoptose





Östradiol

DNA-Topoisomerase Hemmung **(in hohen Konzentrationen)**

Angiogenese Hemmung **(in hohen Konzentrationen)**

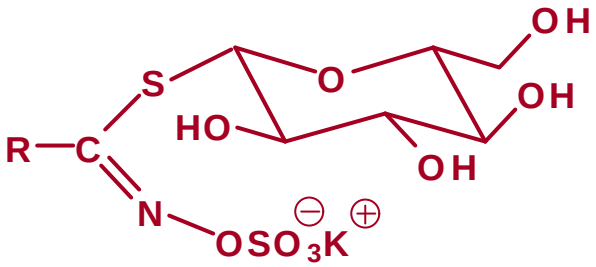
Klinische Studien zur Prävention hormonabhängiger Tumoren laufen

Flavonoide und chronische Erkrankungen

- inverse Korrelation zwischen Krebsrisiko und hohen Konsum an Obst und Gemüse
- bisher kein Zusammenhang zwischen der Krebsinzidenz und der **Flavonol-**Aufnahme nachweisbar (Böhm *et al.*, 1998)
- Reduktion der Mortalität bei koronaren Herz-Erkrankungen!
  (Hertog *et al.*, 1993)

FIVE A DAY FOR BETTER HEALTH

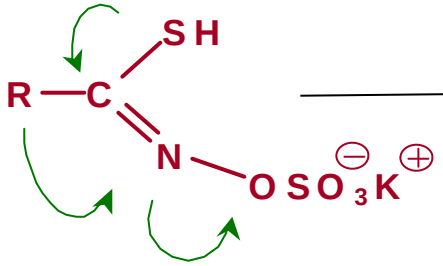
Isothiocyanate

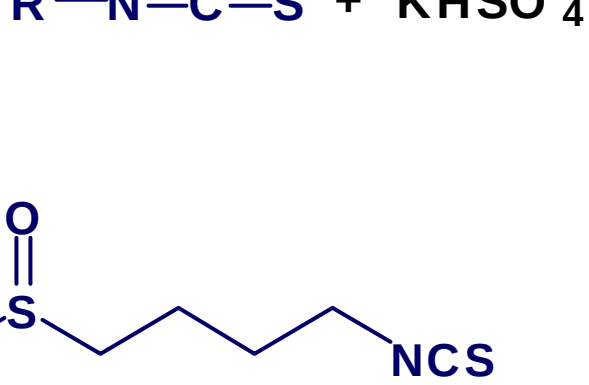


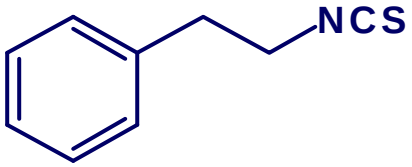
Glucosinolat-Vorstufen in Kohlgemüsen und Brunnenkresse

Myrosinase

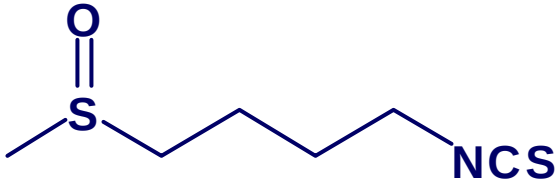
- Glucose







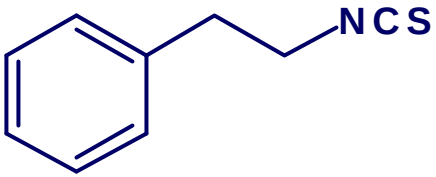
Phenethyl-Isothiocyanat (Brunnenkresse)



Sulforaphan (Broccoli)

Phenethyl-Isothiocyanat

Mechanismen



Hemmung der Initiationsphase:

- **Hemmung der metabolischen Aktivierung (Phase 1)**
- **Induktion von Phase 2 Entgiftungs-Enzymen**

Induktion von Apoptose

Pilotstudie mit 11 Rauchern (Hecht *et al.*, 1995, 1999)

60 g Kresse (4-10 mg PEITC) pro Mahlzeit / 3 Tage:

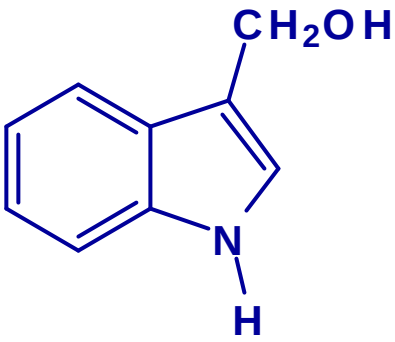
signifikante Steigerung der Ausscheidung von Tabakrauch-Karzinogenen und Metaboliten.

Indole: Indol-3-carbinol (I3C)

Bildung aus Indolyl-Glucosinolaten,

z.B. Glucobrassicin

in Kohlgemüsen



Experimentelle Mechanismen

- **Induktion von Phase 1 Enzymen (Cytochrom P450)**
- **Induktion von Phase 2 Enzymen**

  (Glutathion *S*-Transferasen)
- **Einfluß auf den Östrogen Stoffwechsel**
- **Hemmung des Zellwachstums**

Pilotstudie mit 10 Nichtrauchern

(Boogards *et al*.,1994; Cashman *et al*., 1999)

300 g gekochter Rosenkohl / Tag / 3 Wochen

~ 540 mg Gesamtglucosinolate

~ 190 mg Glucobrassicin

⇧ Glutathion S-Transferasen (Plasma, Urin)

⇩ Hemmung von Monooxygenasen

Phase 1 Studie Indol-3-carbinol (Wong *et al*., 1997)

60 Frauen

bis zu 400 mg I3C / Tag / 4 Wochen

keine Nebenwirkungen

⇧ 2-Hydroxyöstron / 16a-Hydroxyöstron (Urin)

Kohlgemüse und Krebsprävention

6 Kohorten-Studien:

inverse Assoziation zwischen häufigem Verzehr und dem Auftreten von Lungen- und Darmkrebs und allen Tumorarten

74 Fall-Kontroll-Studien:

- 65% zeigen inverse Korrelation
- guter präventiver Effekt gegenüber Lungen-, Magen- und Darmkrebs
- weniger deutliche Assoziation bei hormon-abhängigen Tumorarten

van Poppel *et al*., Adv. Exp. Med. Biol. 472,159-68, 1999

Sollen wir unser Essverhalten ändern?

Zusammenfassung Flavonoide und Isothiocyanate

Große Unterschiede im Gehalt und in der Bioverfügbarkeit

- mindestens 5 Portionen Obst und Gemüse pro Tag
- möglichst vielfältige Mischung essen (rot-gelb-grün)
- Gesamtmenge an Inhaltsstoffen ist biologisch wirksam
- nicht ersetzbar durch Nahrungssupplemente
- Zusammenhang mit der Prävention koronarer Herzerkrankungen erkennbar
- Krebsprävention:

Flavonole:	keine Korrelation
Isoflavone:	Einfluß auf hormonabhängige Tumoren möglich
Isothiocyante:	Einfluß auf Lungenkrebs möglich