

Warum ist Kohlgemüse gesund?

Wirkungen der sekundären Pflanzenstoffe aus Brassicaceae

ANIKA WAGNER*



Die im Zusammenhang mit dem Verzehr von Kohlgemüse beobachteten gesundheitsfördernden Effekte werden vor allem auf die in Brassicaceae vorkommenden Glucosinolate beziehungsweise auf deren Hydrolyseprodukte zurückgeführt. Neben den beschriebenen chemopräventiven und antiinflammatorischen Wirkungen weisen neuere Untersuchungen auch auf eine Modulierbarkeit epigenetischer Mechanismen durch sekundäre Pflanzenstoffe aus Brassicagewürzen hin. Es scheint, dass diese Verbindungen ihre gesundheitsfördernden Effekte über verschiedene Wege vermitteln, wie genau, ist jedoch derzeit noch nicht vollständig geklärt.

Botanisch gehört Kohlgemüse zur Familie der Brassicaceae. Es ist ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Ernährung, vor allem in westlichen und östlichen Kulturen. Zu den wichtigsten Mitgliedern der Brassicaceae mit nutritiver Bedeutung zählen die Gemüse Kohl, Rosenkohl, Blumenkohl und Broccoli, die Wurzelgewüse Radieschen, Rettich, Steckrübe und Kohlrabi wie auch das Blattgemüse Ruccola und die Gewürze Senf und Wasabi (1). Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem erhöhten Konsum von Kohlgemüse und der Entstehung von Krebserkrankungen. Diese gesundheitsfördernden Eigenschaften der Brassicaceae werden vor allem auf die in diesen Pflanzen vorkommenden sekundären Pflanzenstoffe wie die Glucosinolate zurückgeführt (2). Glucosinolate sind chemisch stabile Verbindungen, die eine ein-

heitliche Grundstruktur aufweisen. Sie bestehen aus einem β -D-Glucopyranose-Rest, der über ein S-Atom an einen (Z)-N-Hydroximinisulfat-Ester gebunden ist, sowie einer variablen Seitenkette (3, 4). Allerdings scheinen die gesundheitsför-

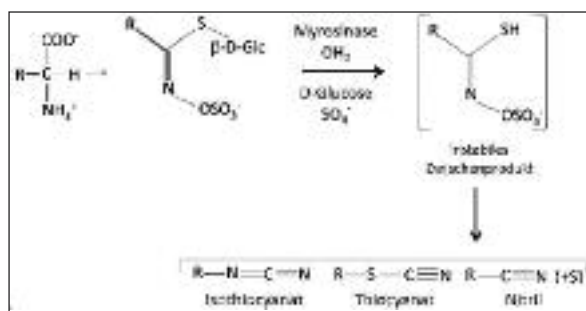


Abbildung 1: Reaktionsschema der Myrosinase-vermittelten Hydrolyse der Glucosinolate (modifiziert nach [4])

dernden Effekte nicht durch die Glucosinolate selbst, sondern vielmehr durch die mittels Myrosinasespaltung entstehenden Hydrolyseprodukte und hier vor allem die Isothiocyanate vermittelt. Das Enzym Myrosinase ist in der Pflanzenzelle in den Myrosinzellen lokalisiert und kommt erst durch mechanische Zerstörung (Kau-

en, Schneiden) mit dem Glucosinolat in Kontakt, das sich in der Vakuole befindet (5). Bei der enzymatischen Spaltung der Glucosinolate können – je nach Reaktionsbedingung – neben den Isothiocyanaten auch Nitrile und Thiocyanate entstehen (6) (Abbildung 1). Neuere Untersuchungen zeigen, dass sekundäre Pflanzenstoffe aus Brassicagewürzen ihre gesundheitsfördernden Effekte möglicherweise auch durch eine Wirkung auf epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierungen, Histonmodifikationen und micro-RNA vermitteln können (7). Verschiedene Studien haben bereits die chemopräventive und antiinflammatorische Wirkung dieser Verbindungen beschrieben.

Epigenetisch bedingte Veränderungen der Genexpression

Unter Epigenetik wird eine vererbte Änderung der Genexpression verstanden, die nicht auf einer Änderung der DNA-Sequenz beruht. Zu epigenetischen

*Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Änderungen zählen DNA-Methylierungen, Histonmodifikationen und microRNA-Expression. Zu den häufigsten posttranslationalen Modifikationen der Histone gehören Acetylierungen und Deacetylierungen, die durch Histon-Acetyl-Transferasen (HAT) beziehungsweise Histon-Deacetylasen (HDAC) vermittelt werden und in einer Aktivierung oder Hemmung der Genaktivität resultieren. HAT übertragen Acetylgruppen von Acetyl-CoA auf Lysinreste am Histon, und HDAC lösen Acetylgruppen am Histon ab und übertragen diese auf CoA. Allerdings gibt es derzeit keine Studien, die den Einfluss von sekundären Pflanzenstoffen aus Kohlgemüse auf die HAT-Aktivität beschreiben. Einige Studien zeigen, dass Isothiocyanate die HDAC-Aktivität inhibieren können. In isothiocyanatbehandelten Darmkrebszellen wurde neben einer Hemmung der HDAC-Aktivität auch ein Anstieg im HDAC-Proteinumsatz beobachtet. Eine Hemmung der HDAC-Aktivität wurde für weitere Isothiocyanate (z.B. Sulforaphan [SFN], Phenylethyl-Isothiocyanat [PEITC] und Butyl-Isothiocyanat [BITC]) auf Zellebene beschrieben. Die Aufnahme SFN-reicher Broccolisprossen führte in gesunden Probanden zu einer HDAC-Hemmung (2).

DNA-Methylierungen sind ebenfalls epigenetische Veränderungen, die durch verschiedene DNA-Methyltransferasen (DNMT) vermittelt werden. Sie können die Genexpression beeinflussen, indem sie Methylgruppen aus S-Adenosyl-L-Methionin (SAM) auf Cytosine übertragen. Im Gegensatz zu normalen Zellen weisen transformierte Zellen häufig hypermethylierte Promotoren und/oder eine genomweite Hypomethylierung auf. Chronisch degenerative Erkrankungen wie auch der Alterungsprozess werden mit Veränderungen im Methylierungsmuster der DNA in Verbindung gebracht. Zur Wirkung der sekundären Pflanzenstoffe aus Brassicaceae auf DNMT sind derzeit nur wenige Studien verfügbar. In verschiedenen Zellen (u.a. MCF-7, CaCo-2, LnCaP) konnte SFN die DNMT-Aktivität hemmen. Auch das natürlich vorkommende Isothiocyanat Iberin und das synthetische Isothiocyanat Phenylhexyl-Isothiocyanat

(PHT) hatten eine hemmende Wirkung auf DNMT. Allerdings fehlen In-vivo-Studien, die eine DNMT-Inhibition durch sekundäre Pflanzenstoffe aus Kohlgemüse belegen (2).

microRNA sind evolutionär konservierte kleine, nicht codierende RNA-Moleküle mit einer Länge von zirka 22 Nukleotiden, die posttranskriptional die Genexpression beeinflussen können. Nach Bindung im 3'-untranslatierten Bereich der mRNA (3'UTR) kommt es – je nach Komplementarität zwischen microRNA und mRNA – zur Hemmung der Translation oder Degradation der mRNA. Im Organismus sind microRNA an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt. Möglicherweise werden die gesundheitsfördernden Effekte von Brassicaceae auch über eine Wirkung auf microRNA vermittelt. In Studien an

miR-141 nur indirekt auf Nrf2, da sie die Expression des Inhibitorproteins Keap1 hemmen und damit zu einer Induktion von Nrf2 führen. Einerseits kann die Expression dieser microRNA durch Umweltparameter wie Dieselabgase oder das Mycotoxin Ochratoxin A beeinflusst werden. Andererseits wurde beobachtet, dass Nrf2 selbst die Expression der microRNA miR-1 und miR-206 induziert und gleichzeitig seine eigene Expression steigern kann (2).

Sekundäre Pflanzenstoffe aus Kohlgemüse hemmen die Aktivierung von NFκB ...

Die gesundheitsfördernden Eigenschaften der sekundären Pflanzenstoffe aus Kohlgemüse werden unter anderem auf eine Induktion antioxidativer Gene sowie Phase-1- und/oder -2-Gene des Fremdstoffmetabolismus, aber auch auf die Modulierbarkeit proinflammatorischer Signalwege zurückgeführt. An der Regulation dieser Prozesse sind verschiedene Transkriptionsfaktoren wie beispielsweise Nrf2 und NFκB beteiligt. Der Transkriptionsfaktor Nuclear Factor kappa B (NFκB) ist ein zentraler Regulator von Entzündungsprozessen im Organismus, der unter basalen Bedingungen als Heterodimer im Zytoplasma vorliegt und dort an sein Inhibitorprotein IκBα gebunden ist. In Gegenwart proinflammatorischer Signalmoleküle wie Zytokinen oder reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) kommt es zum Abbau des Inhibitorproteins IκBα, das Heterodimer wandert in den Zellkern und kann durch Binden an die κB-Site der DNA die Zielgenexpression initiieren. Neben der Cyclooxygenase-2 zählen unter anderen auch die induzierbare NO-Synthase, Proteine mit antiapoptotischer Funktion sowie Matrix-Metalloproteinasen zu den NFκB-Zielgenen. Eine Hemmung von NFκB scheint folglich ein vielversprechender Ansatz für eine Therapie entzündlicher Erkrankungen zu sein. Eine Reihe natürlicher NFκB-Inhibitoren sind bereits beschrieben. Bei den aus Brassicaceae stammenden Verbindungen SFN, PEITC, 8-Methylsulphonyloctyl-Isothiocyanat und Indol-3-Carbinol handelt es sich um natürliche Inhibitoren von NFκB. In

Abbildung 2:

Sekundäre Pflanzenstoffe aus Brassicaceae wirken über ...

- ... eine Hemmung der inflammatorischen Signalwege
- ... eine Induktion der Chemoprotektion
- ... epigenetische Mechanismen

Zellkulturen wurde für die Isothiocyanate Iberin, SFN, PEITC, BITC und Allyl-Isothiocyanat (AITC) eine Wirkung auf verschiedene microRNA gezeigt. Über Datenbanken lassen sich microRNA-Bindungsstellen in der 3'UTR von Genen vorhersagen. So werden für den Transkriptionsfaktor Nrf2 (Nuclear Factor [erythroid-derived 2]like 2) mehr als 40 konservierte microRNA als potenzielle Bindungspartner vorhergesagt (<http://microrna.org/microrna/home.do>). Eine Bindung dieser microRNA in der 3'UTR und damit eine Hemmung der Nrf2-Genexpression wurde bisher jedoch nur für miR-93, miR-144, miR-153, miR-27a, miR-132 sowie miR143-5p auf experimenteller Ebene belegt. Interessanterweise wirken die in der Literatur beschriebenen Nrf2-modulierenden microRNA miR-200a und

verschiedenen Modellsystemen konnte die antiinflammatorische Wirkung dieser Substanzen beschrieben werden.

Eine Behandlung Lipopolysaccharid-(LPS-)aktivierter muriner Makrophagen mit diesen Substanzen resultierte sowohl in einer Hemmung von NFκB als auch in einer verminderten Expression seiner Zielgene. In einem Dextran-Natrium-Sulfat-(DSS-)Kolitis-Modell führte eine 7-tägige Vorbehandlung von C57BL/6-Mäusen mit SFN zu einem geringeren Schweregrad der induzierten Kolitis im Vergleich zu den Kontrolltieren. Darüber hinaus konnten in BALB/c-Mäusen, die an einem kolitisassoziierten Tumor litten, durch eine Behandlung mit 3,3'-Diindolylmethan (DIM), ebenfalls einer Substanz aus Kohlgemüse, niedrigere Spiegel proinflammatorischer Zytokine, Prostaglandin E(2) und NO detektiert werden. Zusätzlich war die Anzahl der Dickdarmtumore im Vergleich zu den Kontrolltieren reduziert. Folgende Mechanismen für die antiinflammatorische Wirkung von sekundären Pflanzenstoffe aus Brassicagewürstern werden in der Literatur diskutiert: (a) Hemmung der Bindung von NFκB an die DNA; (b) Störung der NFκB-Translokation; (c) Stabilisierung des Inhibitorproteins IκBα durch eine verringerte Phosphorylierung des IκB-Kinasekomplexes und (d) Hemmung der ROS-induzierten NFκB-Aktivierung (2).

... und wirken über Nrf2 chemopräventiv

Im Rahmen der Chemoprävention hat der redoxensitive Transkriptionsfaktor Nrf2 eine zentrale Rolle inne. In Gegenwart von Isothiocyanaten oder anderen elektrophilen Verbindungen wird der unter basalen Bedingungen im Zytoplasma vorliegende Nrf2/Keap-1-Komplex zerstört und so Nrf2 freigesetzt. Ausgelöst wird dies entweder durch die Phosphorylierung des Nrf2 durch vorgeschaltete Kinasen oder eine

durch Prooxidanzien vermittelte Modifikation der Cystein-Thiol-Gruppen im Keap1. Im Zellkern bindet Nrf2 zusammen mit verschiedenen Kofaktoren (kleine Maf-Proteine, c-Jun, cAMP-response element binding [CREB] protein [CBP]) an das Antioxidativ-Responsive-Element (ARE), wodurch die Zielgenexpression angeschoben wird. Phase-2- und antioxidative Enzyme (z.B. NADPH-Quinon-Oxidoreduktase 1, Hämoxxygenase 1, Superoxiddismutase oder Glutathion-S-Transferasen) werden durch Nrf2 kontrolliert. Nrf2 spielt neben der Chemoprävention auch eine Rolle in der Inflammation. So sind Nrf2-defiziente Mäuse anfälliger gegenüber einer durch DSS-Gabe hervorgerufenen Kolitis im Vergleich zu Nrf2+-Tieren. Dies zeigt sich auch in einer geringeren Expression antioxidativer und Phase-2-Enzymen sowie einem höheren Spiegel proinflammatorischer Marker. In verschiedenen Modellsystemen führen eine Reihe sekundärer Pflanzenstoffe zu einer Akkumulation von Nrf2 im Zellkern. Neben SFN resultiert auch eine Behandlung mit anderen Isothiocyanaten wie AITC und BITC in einer Induktion des Nrf2-ARE-Signalwegs. Wird Nrf2 überexprimiert, konkurrieren Nrf2 und NFκB um den Kofaktor CBP, wodurch Nrf2 die Expression von NFκB modulieren kann. Darüber hinaus wird eine Interaktion zwischen NFκB und Nrf2 postuliert (2).

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gesundheitsfördernden Eigenschaften von Brassicagewürstern durch die darin enthaltenen Glucosinolate beziehungsweise deren Abbauprodukte vermittelt werden. Verschiedene Studien belegen für diese Substanzen sowohl chemopräventive als auch antiinflammatorische Effekte. Aktuelle Studien weisen zudem auf eine Modulierbarkeit epigenetischer Mechanismen wie Histonmodifikationen, DNA-Methylierungen und

microRNA durch sekundäre Pflanzenstoffe aus Brassicagewürstern hin. Allerdings ist die Datenlage diesbezüglich nicht ausreichend. Hinsichtlich der Prävention und Behandlung chronischer Erkrankungen durch sekundäre Pflanzenstoffe aus Kohlgewürstern sind deshalb weitere Studien – insbesondere Humanstudien – wünschenswert und notwendig. In *Abbildung 2* sind die postulierten gesundheitsfördernden Effekte sekundärer Pflanzenstoffe aus Kohlgewürstern zusammengefasst.

Korrespondenzadresse:

Jun. Prof. Dr. Anika Wagner
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Institut für Humanernährung
und Lebensmittelkunde
Hermann-Rodewald-Str. 8
D-24118 Kiel
E-Mail:
wagner@molecularnutrition.uni-kiel.de

Literatur:

1. Verkerk R, Schreiner M, Krumbein A, Ciska E, Holst B, Rowland I, De Schrijver R, Hansen M, Gerhauser C, Mithen R, Dekker M. Glucosinolates in Brassica vegetables: the influence of the food supply chain on intake, bioavailability and human health. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: Suppl 2, S219.
2. Wagner AE, Terschluessen AM, Rimbach G. Health promoting effects of brassica-derived phytochemicals: from chemopreventive and anti-inflammatory activities to epigenetic regulation. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 964539.
3. Halkier BA, Gershenzon J. Biology and biochemistry of glucosinolates. *Ann Rev Plant Biol* 2006; 57: 303–333.
4. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry* 2001; 56: 5–51.
5. Husebye H, Chadchawan S, Winge P, Thangstad OP, Bones AM. Guard cell- and phloem idioblast-specific expression of thioglucoside glucosyltransferase 1 (myrosinase) in Arabidopsis. *Plant Physiol* 2002; 128: 1180–1188.
6. Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM. The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Eur J Nutr* 2008; 47: Suppl 2, 73–88.
7. Gerhauser C. Epigenetic impact of dietary isothiocyanates in cancer chemoprevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 405–410.