

Indolderivate aus glucosinolathaltigen Lebensmitteln mit antikanzerogener Wirkung

Horst Schmandke, Nuthetal

Von den gut 120 bekannten Glucosinolaten werden hier nur die Indol-Glucosinolate abgehandelt. Sie sind bisher in den Pflanzenfamilien Bataceae, Brassicaceae, Capparaceae, Resedaceae und Tovariaceae nachgewiesen worden [1]. Als Lebensmittel werden aber fast nur Spezies aus Brassicaceae und als Ausnahme auch Capparaceae (Kapern) genutzt.

Zu Brassicaceae (Kreuzblütengewächse) gehören Weiß-, Rot-, Grün-, Wirsing-, Rosen- und Blumenkohl, Brokkoli, Kohlrabi, Kohlrübe, Kresse, Senf, Radieschen, Meerrettich sowie Raps.

Das durch Zerstörung des pflanzlichen Zellgewebes aus Indol-3-ylmethyl-glucosinolat (Glucobrassicin) enzymatisch gebildete Indol-3-carbinol, aber auch dessen im Säugerorganismus entstehende oligomere Metabolite sollen präventive und therapeutische Effekte vor allem gegenüber Brustkrebs besitzen.

Chemische Struktur und Vorkommen

Die chemische Struktur der Glucosinolate ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei den Indol enthaltenden Verbindungen handelt es sich um Glucobrassicin (R=Indol-3-ylmethyl-), Neoglucobrassicin (R = N-Methoxy-indol-3-ylmethyl-), 4-Hydroxy-glucobrassicin (R = 4-Hydroxy-indol-3-ylmethyl-) und 4-Methoxy-glucobrassicin (R = 4-Methoxy-indol-3-ylmethyl-).

In Tabelle 1 sind die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Angaben über die Gehalte der einzelnen Indol-Glucosinolate in Gemüse zusammengestellt [2–5]. Der Vergleich mit dem Gehalt an Gesamt-Glucosinolat zeigt, dass die Indol-Glucosinolate nur einen geringen Anteil an dieser Verbindungsklasse in Pflanzen ausmachen.

Chemischer Abbau

Glucosinolate werden durch das Enzym Myrosinase gespalten. Dieses findet sich sowohl in der Pflanzenzelle selbst, als auch in der Darmflora von Säugern. Im Gemüse wird die Myrosinase durch Gewebezerkleinerung freigesetzt. Bei pH 7 entsteht dabei anders als bei den nicht Indol enthaltenden Glucosinolaten nicht das stabile Isothiocyanat, sondern aus Indol-3-ylmethyl-glucosinolat (Glucobrassicin) das Zerfallsprodukt Indol-3-carbinol (I3C). Gleichzeitig findet entsprechend Abbildung 2 eine schwache Dimerisierung des I3C zu 3,3'-Diindolylmethan (I33') statt. Bei Absenkung des pH-Wertes bis auf etwa 4 nimmt die Oligomerisierung des I3C zu, und es werden zusätzlich Indolylcarbazol (ICZ) sowie die Trimere 2-(Indol-3-yl-

methyl)-3,3'-diindolylmethan (LT) und 5,6,11,12,17,18-Hexahydrocyclononantriindol (CT) gebildet [6]. Im sauren Bereich entsteht als Zerfallsprodukt des Isothiocyanats auch Indol-3-acetonitril und bei Anwesenheit von L-Ascorbinsäure mit I3C auch Ascorbigen, welches in noch stärker saurem Milieu Indolylcarbazol (ICZ) ergibt. Die quantitativen Zusammenhänge sind aus Tabelle 2 für den Fermentationsprozess von Weißkohl zu ersehen. Es wird vor allem Indol-3-carbinol (I3C)



gebildet, das allerdings zu einem erheblichen Anteil zu Ascorbigen umgesetzt wird [7]. Für die weiteren Glucobrassicine dürften qualitativ die gleichen Reaktionsabläufe gelten.

Stoffwechsel

Gemäß dem beschriebenen chemischen Abbau von Indol-3-ylmethyl-glucosinolat (Glucobrassicin) wird das

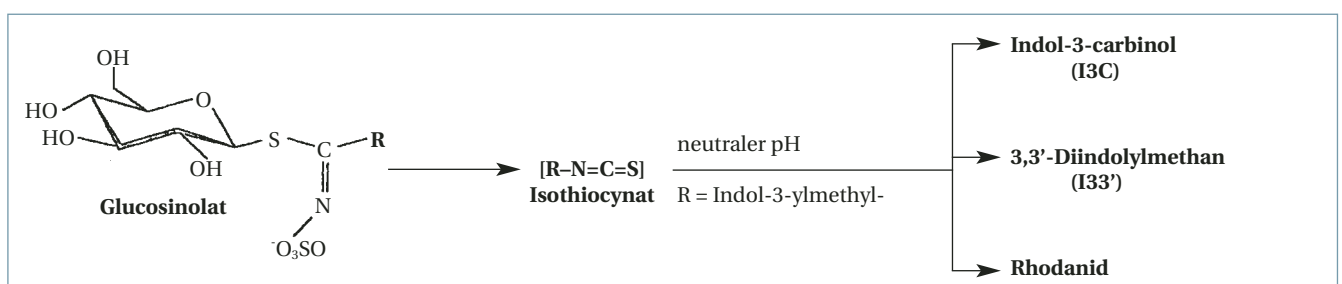


Abb. 1: Chemische Struktur und Abbau eines Glucosinolates sowie dessen Abbau am Beispiel des Indol-3-ylmethyl-glucosinolates (Glucobrassicin)

Tab. 1: Gehalte an Indol-Glucosinolaten in ausgewähltem Gemüse [2–5]

	Glucosinolate (gesamt)	Glucobrassicin Glucobrassicin	Neo-Glucobrassicin	4-Hydroxy-Glucobrassicin	4-Methoxy-Glucobrassicin
Weißkohl (µmol/g TM)	11 (0,9)	1 (0,1)	0,2 (0,02)	0,3 (0,02)	0,3 (0,02)
Rotkohl (µmol/g FM)	77	9	0	5	9
Grünkohl (µmol/g TM)	15 (2,1)	1 (0,01)	0,1 (0,01)	0,1 (0,01)	0,2 (0,02)
Wirsingkohl (µmol/g FM)		1–2	0,1–0,2		
Rosenkohl (µmol/g TM)	25 (3,8)	3 (0,5)	0,2 (0,03)	1 (0,2)	0,4 (0,1)
Blumenkohl (mg/100 g FM)	14–47	15 (1,2)	5–15 (–0,4)	1 (0,1)	0,5–1 (–0,03)
Blumenkohl (µmol/g TM)	0,2 (0,02)	0–1 (–0,03)	2 (0,2)	0,3–2 (–0,01)	1 (0,1)
Brokkoli (mg/100 g FM)	23–150	6–12 (–0,4)	1–6 (–0,2)	0,1–2 (–0,1)	0,4–1 (–0,03)
Kohlrabi (µmol/g FM)		0,1–0,2	0,1–0,2	0	0–0,1
Kohlrübe (mg/100 g FM)	110–183	6–18 (–0,5)	0–3 (–0,1)		
Meerrettich (µmol/g TM)	2–296 (–64)	0,1–2,8 (–0,6)	0	Spuren	Spuren

TM: Trockenmasse; FM: Frischmasse; (): Gehalt in µmol/g FM, berechnet auf der Basis von durchschnittlichen Wassergehalten für die einzelnen Gemüse und der Molekulargewichte der Indol-Glucosinolate

gebildete Indol-3-carbinol (I3C) bei der oralen Aufnahme unter dem Einfluss von Magensäure innerhalb weniger Minuten völlig zu den bereits ge-

(Cystein-S-ylmethyl)- und 3-(Glutathion-S-ylmethyl)-Konjugaten, I33' und auch zu Indol-3-aldehyd und -carbonsäure umgewandelt [9a].

Pankreas-, Schilddrüsen- und Hautkrebs der Regenbogenforelle, Maus, Ratte und des Hamsters [10].

Inzwischen ist an verschiedenen Linien von menschlichen Krebszellen (vorwiegend der Brust und Prostata, aber auch des Dickdarms, der Zunge und von Keratinozyten) die antikanzerogene Wirkung nicht nur für I3C, sondern ebenfalls für dessen Metabolite I33', CT, LT, und ICZ nachgewiesen worden. Auch das durch Magensaft ICZ bildende Ascorbigen hat sich als aktiv erwiesen [z. B. 11,12].

Die Wirkungsmechanismen der einzelnen Verbindungen sind Gegenstand der Forschung. Danach entsteht der komplexe antikanzerogene Effekt bei der gemeinsamen Aktivität der verschiedenen Metabolite durch die Regulation von Genen, die für die Kontrolle des Zellzyklus, der Apoptosis, Signalübertragung, Onkogenese und der Regulation der Transkription verantwortlich sind [z. B. 13–17].

nannten Abbauprodukten I33', ICZ, LT und CT umgewandelt. Im Blutserum ist bisher der Nachweis von I33', in der Leber von vor allem I33 und LT sowie eines weiteren Metaboliten, des 1-(3-Hydroxymethyl)-indolyl-3-indolylmethan (HIIM), neben geringen Mengen von ICZ beschrieben worden. Weiterhin ist in den Fäzes I33' nachweisbar [8]. Nach oraler Gabe von bis zu 400 mg I3C an Versuchspersonen konnte im Blutserum kein I3C nachgewiesen werden [9].

Kinetische Studien mit tritiummarkiertem I3C (0,2% [5-³H] I3C im Futter über 6 Tage) an Ratten zeigten eine Ausscheidung von 75% der Radioaktivität mit den Fäzes und Urin, davon wiederum 77% mit den Fäzes [8].

Da bei allen Stoffwechseluntersuchungen kein I3C gefunden werden konnte, kann sich seine biochemische Wirkung in vivo nur über die gebildeten Stoffwechselderivate vollziehen.

In Kulturen menschlicher Brustkrebszellen wird [5-³H] I3C zu den 3-

Antikanzerogene Wirkung

Im Tierversuch führt die orale Gabe von I3C zur Hemmung der hormonellen (z. B. östrogenstimulierter Brustkrebs) und chemischen Kanzerogene. Das gilt für Leber-, Brust-, Dickdarm- und Gebärmutterkrebs von Maus, Ratte und auch der Regenbogenforelle. Die I3C-Aufnahme muss allerdings vor oder gleichzeitig mit der Kanzerogeninduktion erfolgen. Wird dagegen das I3C erst nach der Kanzerogengabe zugesetzt, kommt es zur Tumorbildung. Das wurde nachgewiesen bei Leber-, Brust-, Dickdarm-,



Fotos: CMA Obst & Gemüse

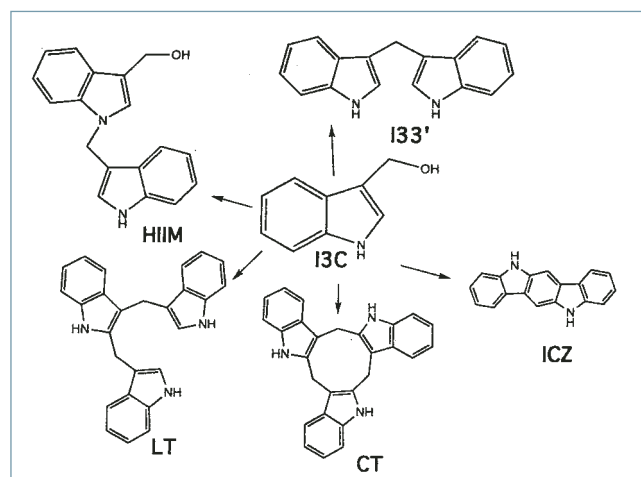


Abb. 2: Chemischer Abbau von Indol-3-carbinol (I3C) in vitro und in vivo

Tab. 2: Gehalt an Indolderivaten in Weißkohl vor und nach der Fermentation zu Sauerkraut ($\mu\text{mol}/100\text{ g}$ Frischmasse) [7]

	Weißkohl	Sauerkraut
Glucosinolat (gesamt)	99	
Glucobrassicin	32	
Neo-Glucobrassicin	0,8	
4-Hydroxy-Glucobrassicin	0,4	
4-Methoxy-Glucobrassicin	2	
Indol-3-carbinol		2
Indol-3-acetonitril		0,1
Ascorbigen		14

Toxizitätsstudien an Tieren liegen bisher lediglich für I3C und I33' vor, Verträglichkeitsstudien am Menschen nur für I3C, und zwar bis zu 400 mg/Tag für 3 Monate. In allen Fällen ist im Urin nach I3C-Gabe eine erhöhte Ausscheidung von 2-Hydroxy-estron nachweisbar, das im Gegensatz zum 16-Hydroxy-estron einen protektiven Einfluss auf östrogeninduzierte Krebsarten hat [10].

Da I3C zur Verfügung steht und die Verträglichkeit ausreichend ist, dürften bald die ersten Ergebnisse von umfangreicheren klinischen Studien an Brustkrebs Erkrankten zu erwarten sein.

Fazit

I3C und seine Metabolite sind eine Verbindungsklasse mit protektiven und therapeutischen Eigenschaften gegenüber Krebs, die es zu erschließen gilt.

Neben der laufenden Forschung zum Wirkungsmechanismus von I3C und seinen Metaboliten liegt weiterer Erkenntnisbedarf zum qualitativen und quantitativen Stoffwechsel der einzelnen Derivate vor (Darmfloraeinfluss, Absorption, Retention, Ausscheidung). Auch toxikologische Prüfungen mit den noch nicht untersuchten Metaboliten des I3C stehen an. Daraus werden sich schließlich Hinweise ergeben, inwieweit in vivo möglicherweise einzelne Metabolite bei oraler Gabe bessere antikanzerogene Wirkung besitzen als das I3C.

Literatur:

1. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P: The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochem* 56, 5–51 (2001)
2. Kushad MM, Brown AF, Kurilich AC, Juvik JA, Klein BP, Wallig MA, Jeffery EH: Variation of glucosinolates in vegetable crops of Brassica oleracea. *J Agric Food Chem* 47, 1541–1548 (1999)
3. Verkerk R, Dekker M: Glucosinolates and myrosinase activity in red cabbage (*Brassica*

oleracea L. Var. Capitata f. rubra DC.) after various microwave treatments. *J Agric Food Chem* 52, 7318–7323 (2004)

4. Li X, Kushad MM: Correlation of glucosinolate content to myrosinase activity in horseradish (*Armoracia rusticana*). *J Agric Food Chem* 52, 6950–6955 (2004)
5. Schonhof I, Krumbein A, Brückner B: Genotypic effects on glucosinolates and sensory properties of broccoli and cauliflower. *Nahrung/Food* 48, 25–33 (2004)
6. De Kruijff CA, Marsman JW, Venekamp JC, Falke HE, Noordhoek J, Blaauboer BJ, Wortelboer HM: Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: Detection in vivo and enzyme induction in vitro. *Chem Biol Interact* 80, 303–315 (1991)
7. Ciska E, Pathak DR: Glucosinolate derivatives in stored fermented cabbage. *J Agric Food Chem* 52, 7938–7943 (2004)
8. Stresser DM, Williams DE, Griffin DA, Bailey GS: Mechanisms of tumor modulation by indole-3-carbinol: Disposition and excretion in male Fischer 344 rats. *Drug Metab Dispos* 23, 965–975 (1995)
9. Brignall MS: Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. *Altern Med Rev* 6, 580–590 (2001)
- 9a. Staub RE, Feng C, Onisko B, Bailey GS, Firestone GL, Bjeldanes LF: Fate of indole-3-carbinol in cultured human breast tumor cells. *Chem Res Toxicol* 15, 102–109 (2002)
10. Kang JS, Kim DJ, Jang DD: The modifying effect of indole-3-carbinol and its metabolites, phytochemicals from Cruciferae vegetables, in chemical carcinogenesis and cancer prevention. *J Korean Assoc Cancer Prev* 5, 199–208 (2000)
11. Riby JE, Feng C, Chang Y-C, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF: The major cyclic trimeric product of indole-3-carbinol is a strong agonist of the estrogen receptor signaling pathway. *Biochem* 39, 910–918 (2000)
12. Hong C, Kim H-A, Firestone GL, Bjeldanes LF: 3,3'-Diindolylmethane induces a G1 cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp 1-mediated activation of p21^{WAF1/CIP1} expression. *Carcinogenesis* 23, 1297–1305 (2002)
13. Matsuzaki Y, Koyama M, Hitomi T, Kawanaka M, Sakai T: Indole-3-carbinol activates the cyclin-dependent kinase inhibitor p15^{INK4b} gene. *FEBS Letters* 576, 137–140 (2004)
14. Moiseeva EP, Howells LM, Fox LH, Hudson EA, Manson MM: Transient activation of Src and EGFR may contribute to indole-3-carbinol-induced cell death in MDA-MB-468 breast cells. *AACR Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research*, 16.–20. 10. 2004 in Seattle, WA (USA), Supplement to *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 1881s (2004)
15. Sarkar FH, Li Y: Indole-3-carbinol and prostate cancer. *J Nutr* 134, 3493S–3498S (2004)
16. Kim YS, Milner JA: Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention. *J Nutr Biochem* 16, 65–73 (2005)
17. Lee SH, Kim JS, Yamaguchi K, Eling TE, Baek SJ: Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce expression of NAG-1 in a p53-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 328, 63–69 (2005)

Zusammenfassung

Indolderivate aus glucosinolathaltigen Lebensmitteln mit antikanzerogener Wirkung

H. Schmandke, Nuthetal

Indol enthaltende Glucosinolate in Gemüse, vorwiegend der Spezies aus Brassicaceae, werden durch Myrosinase nicht zu stabilen Isothiocyanaten abgebaut. Vielmehr entsteht im Falle von Indol-3-ylmethyl-glucosinolat (Glucobrassicin) Indol-3-carbinol (I3C), das durch den sauren Magensaft völlig zu den Metaboliten 3,3'-Diindolylmethan (I33'), Indolyl-carbazol (ICZ), 2-(Indol-3-ylmethyl)-3,3'-diindolylmethan (LT), 5,6,11,12,17,18-Hexahydro-cyclononan-triindol (CT) und 1-(3-Hydroxymethyl)-indolyl-3-indolylmethan (HIIM) oligomerisiert.

Bisher gelang der Nachweis von I33' im Fäzes, Blutserum und in der Leber. In der Leber ist außerdem LT, HIIM und ICZ gefunden worden. I3C ist im Organismus nicht nachweisbar.

Die antikanzerogene Wirkung ist sowohl im Tierversuch für I3C, als auch für I3C und dessen Metabolite I33', CT, LT und ICZ in menschlichen Krebszellen ermittelt worden. In der Krebszelle wird I3C in Konjugate, I33', Indol-3-aldehyd und -carbonsäure umgewandelt.

Toxikologische Studien liegen für I3C und I33' vor, klinische Verträglichkeitsstudien für I3C. Ergebnisse über klinische Studien mit I3C dürften bald zu erwarten sein.

Ernährungs-Umschau 51 (2005), S. 276–278

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Horst Schmandke
 Eichhörnchenweg 22a
 Bergholz-Rehrücke
 14558 Nuthetal