



# Wirkungsweise von Phyto- Estrogenen

42. Fortbildungstagung für Fachärzte  
der Gynäkologie und Geburtshilfe  
Obergurgl, 3. Februar 2010

Dr. rer. nat. Mathias Schmidt  
Isoflavon-Forschungs-Initiative e.V.



ISOFLAVON-FORSCHUNGS-  
INITIATIVE e.V.

# Entdeckung der „Phyto-Estrogene“

Beobachtung estrogenähnlicher Effekte bei Hopfenpflückerinnen:

→ Zyklusstörungen durch Kontakt mit Hopfenzapfen



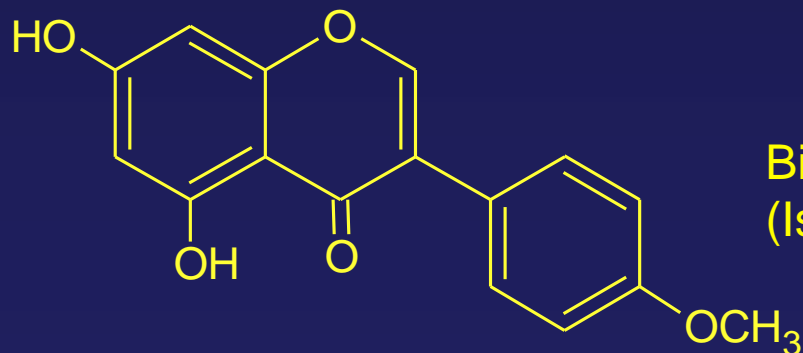
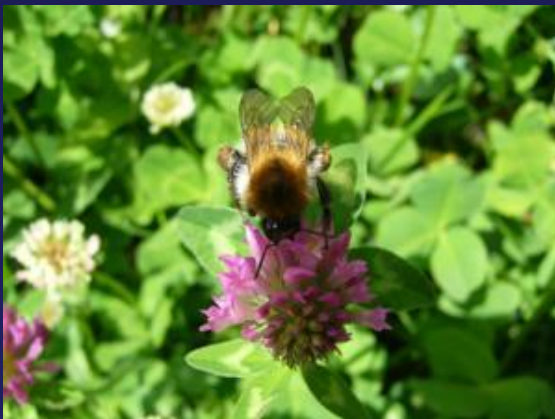
8-Prenylnaringenin  
(Flavonderivat)



# Phyto-Estrogene in Rotklee

Angebliche Beobachtung auf australischen Schafsweiden (Bennets et al. 1946):

- Fertilitätsstörungen bei Schafen auf Weiden mit Rotkleebestand
- Sehr fragwürdige Untersuchung: keine entsprechenden Beobachtungen an Weidetieren in Europa!



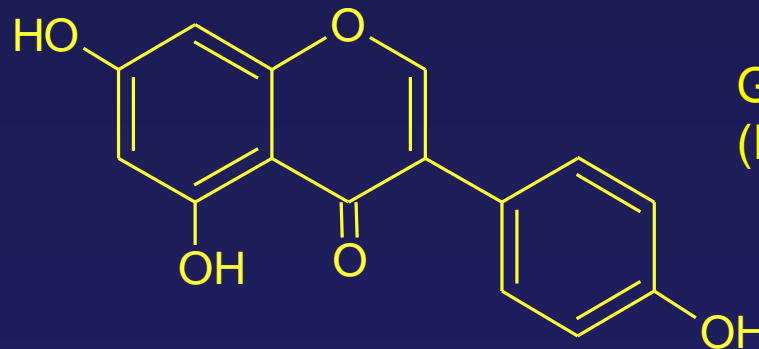
Biochanin A  
(Isoflavon)



# Phyto-Estrogene in Soja

Epidemiologische und klinische Beobachtungen:

→ Weniger Menopausebeschwerden, Osteoporose oder Brust- und Endometriumkrebs mit sojareicher Ernährung



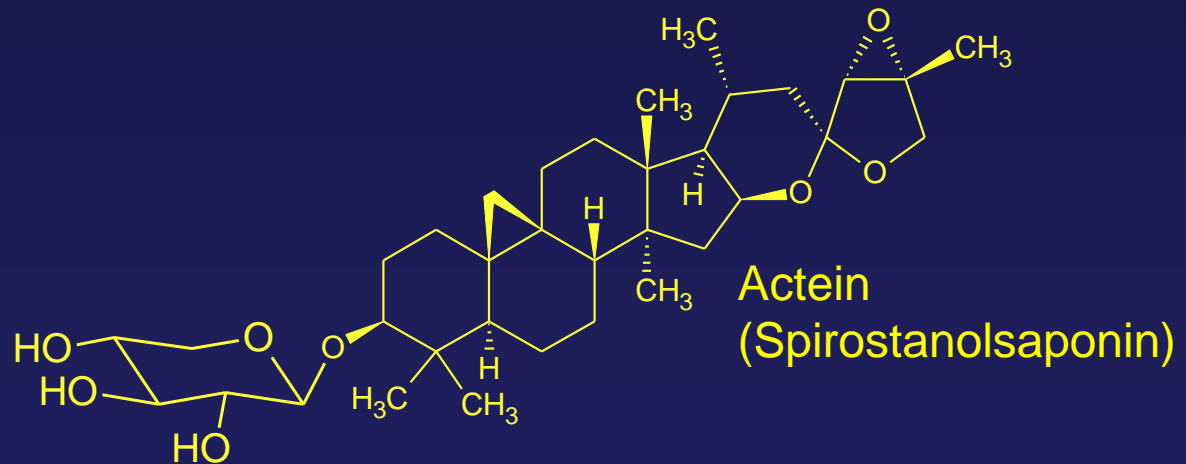
Genistein  
(Isoflavon)



# Phyto-Estrogene in der Traubensilberkerze

Klinisch belegt:

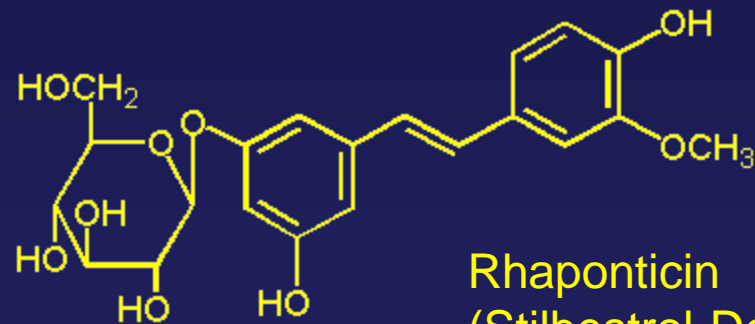
→ Extrakte aus der Wurzel von *Cimicifuga racemosa* lindern Hitzewallungen (Schmidt et al. 2005)



# Phyto-Estrogene in sibirischem Rhabarber

Neuentwicklung:

→ Extrakte aus der Wurzel von *Rheum rhaponticum* lindern Hitzewallungen (Kaszin-Bettag et al. 2007)



Rhaponticin  
(Stilbestrol-Derivat)



# Was sind „Phyto-Estrogene“?

Aus Sicht der Phytochemie:  
Sehr unterschiedliche Strukturen

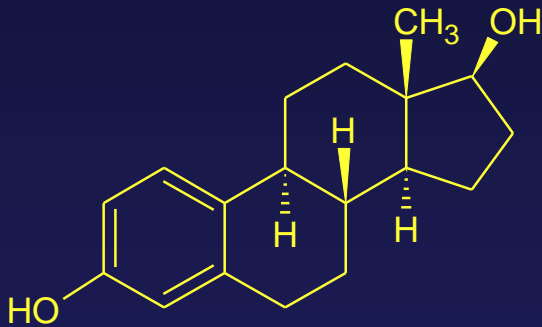
- Flavone (gemischte ER-Agonisten)
- Isoflavone (ER- $\beta$ -Agonisten)
- Saponine (Mechanismus unbekannt)
- Stilbestrole (ER- $\alpha$ -Agonisten)

Der Begriff „Phyto-Estrogen“ ist aus chemischer Sicht nicht eindeutig definiert.

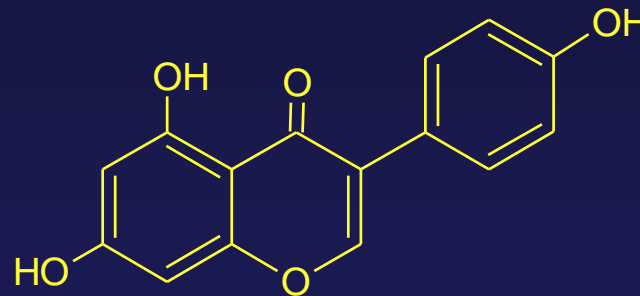


# Was sind „Phyto-Estrogene“?

Aus Sicht der Pharmakologie:  
Wirkung „wie Estrogen“?



Estradiol



Genistein

„Phyto-Estrogene“ wirken aber nicht exakt wie  
Estrogen!



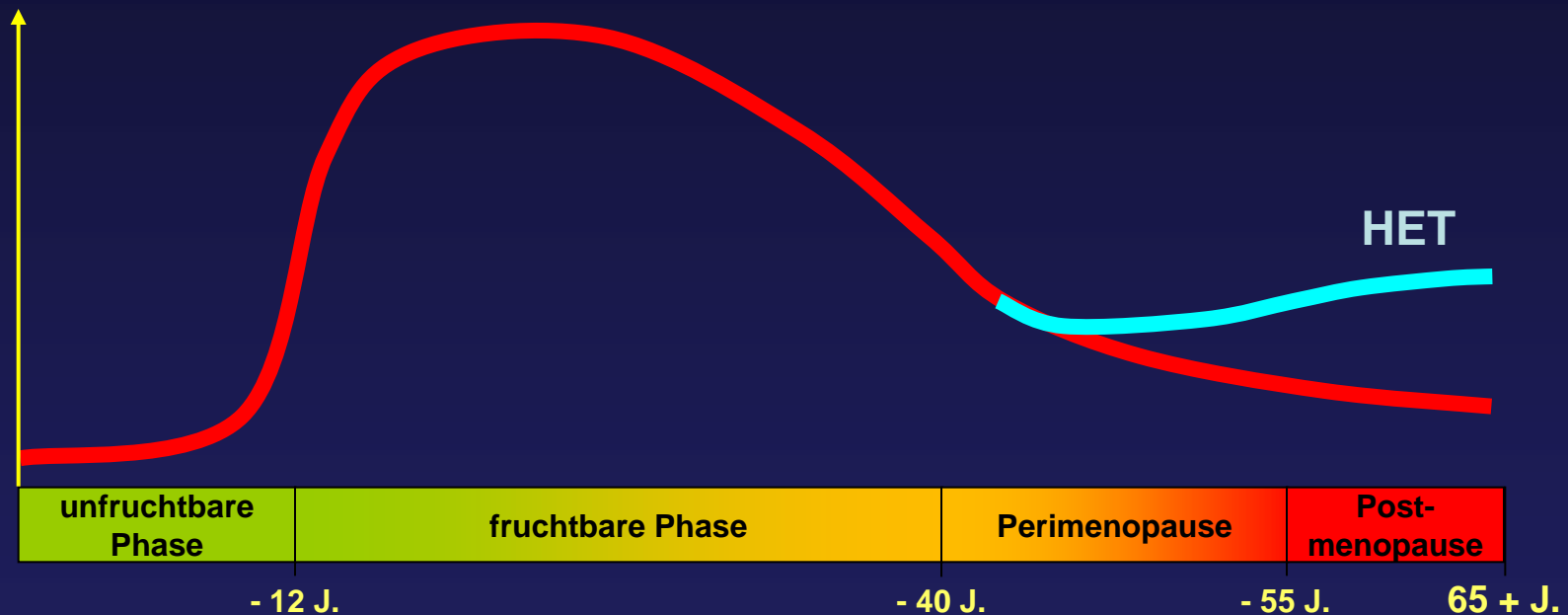
**Exkurs:**

**Welcher Zusammenhang besteht zwischen Estrogenen und Beschwerden der Wechseljahre?**



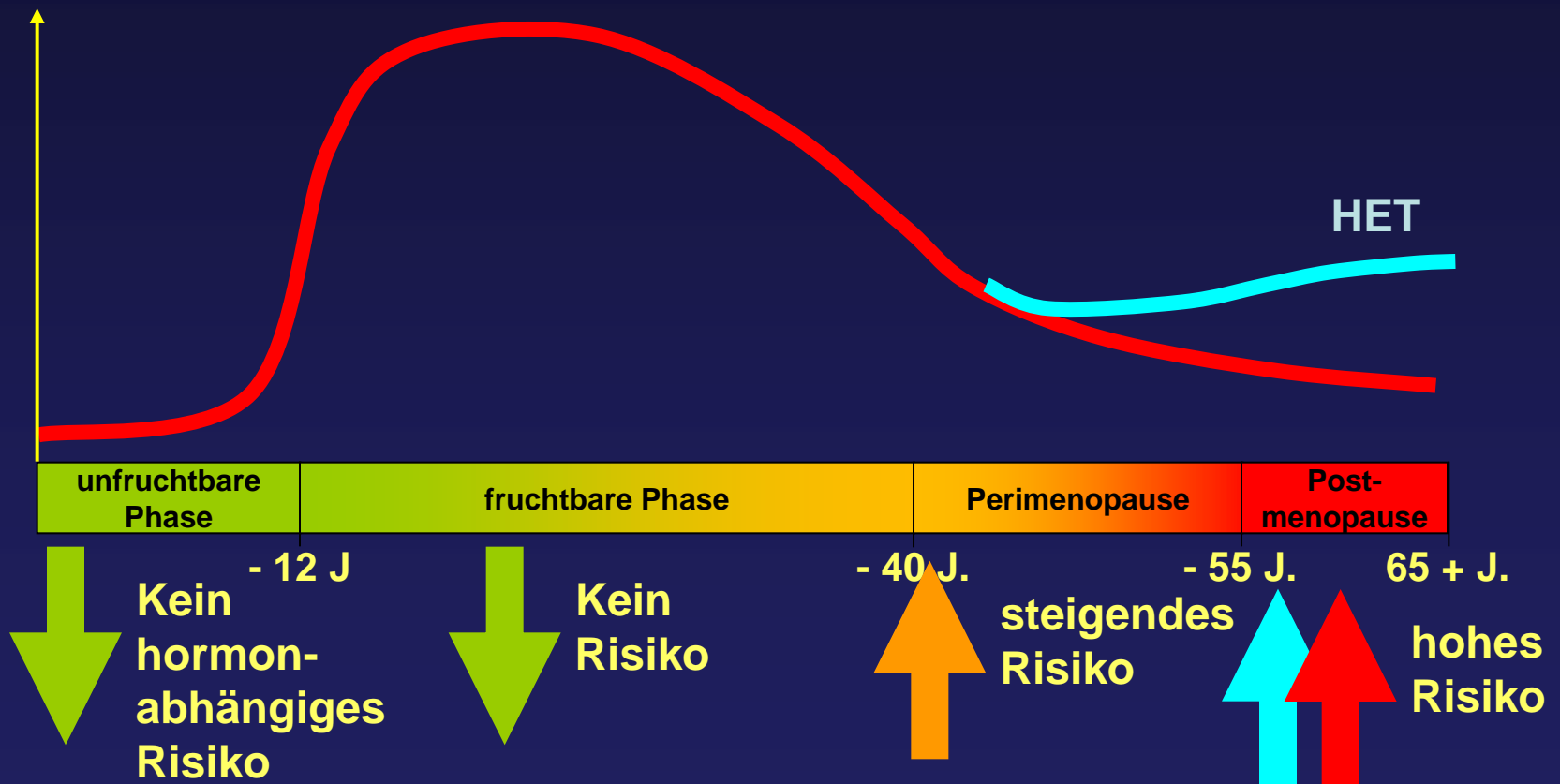
# Veränderungen des Hormonspiegels der Frau

Estrogenspiegel im Blut



# Diskrepanz zwischen Krebsrisiko und Hormonspiegel

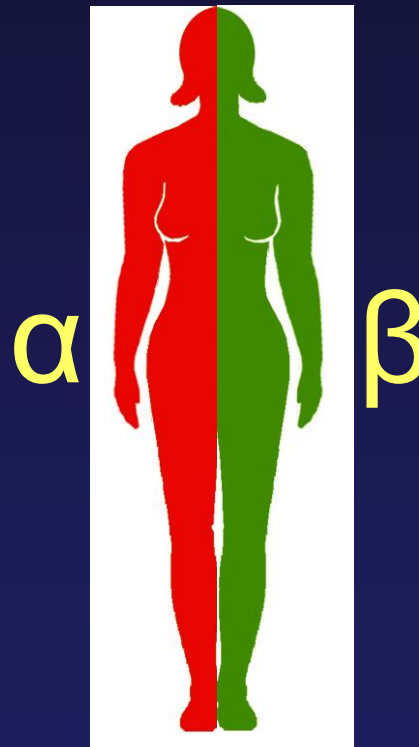
Estrogenspiegel im Blut



# Estrogenrezeptoren

**ER- $\alpha$  –  
bis 1998 als einziger  
Rezeptor bekannt.**

**Aktivierung durch  
17 $\beta$ -Estradiol**



**ER- $\beta$  –  
seit 1998 als neuer  
Rezeptor entdeckt.**

**Aktivierung durch**

- 17 $\beta$ -Estradiol
- 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (3 $\beta$ -Adiol)
- Soja-Isoflavone



# Estrogenrezeptoren

**ER- $\alpha$ : Proliferationsfördernd im Brust und Uterus, elementar im weiblichen Zyklus**

**ER- $\beta$ : Proliferationshemmend, Gegenspieler von ER- $\alpha$ .**

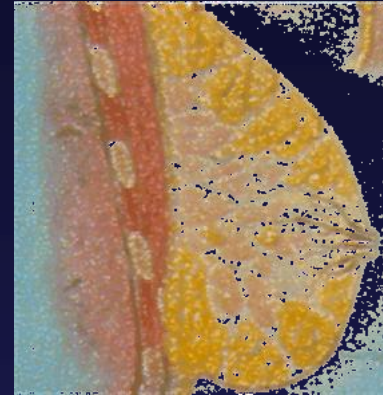


**Weitere Effekte: Knochenaufbau, antidepressiv, schützt das kardiovaskuläre System, reduziert vasomotorische Beschwerden der Wechseljahre**



# Vorkommen von ER- $\beta$

- Brust → Kontrolle der ER- $\alpha$ -induzierten Proliferation
- Uterus
- Ovarien → Schutz vor Proliferation?
- Knochen → Schutz vor Knochenabbau
- Gehirn → Schutz vor Hitzewallungen und Depression



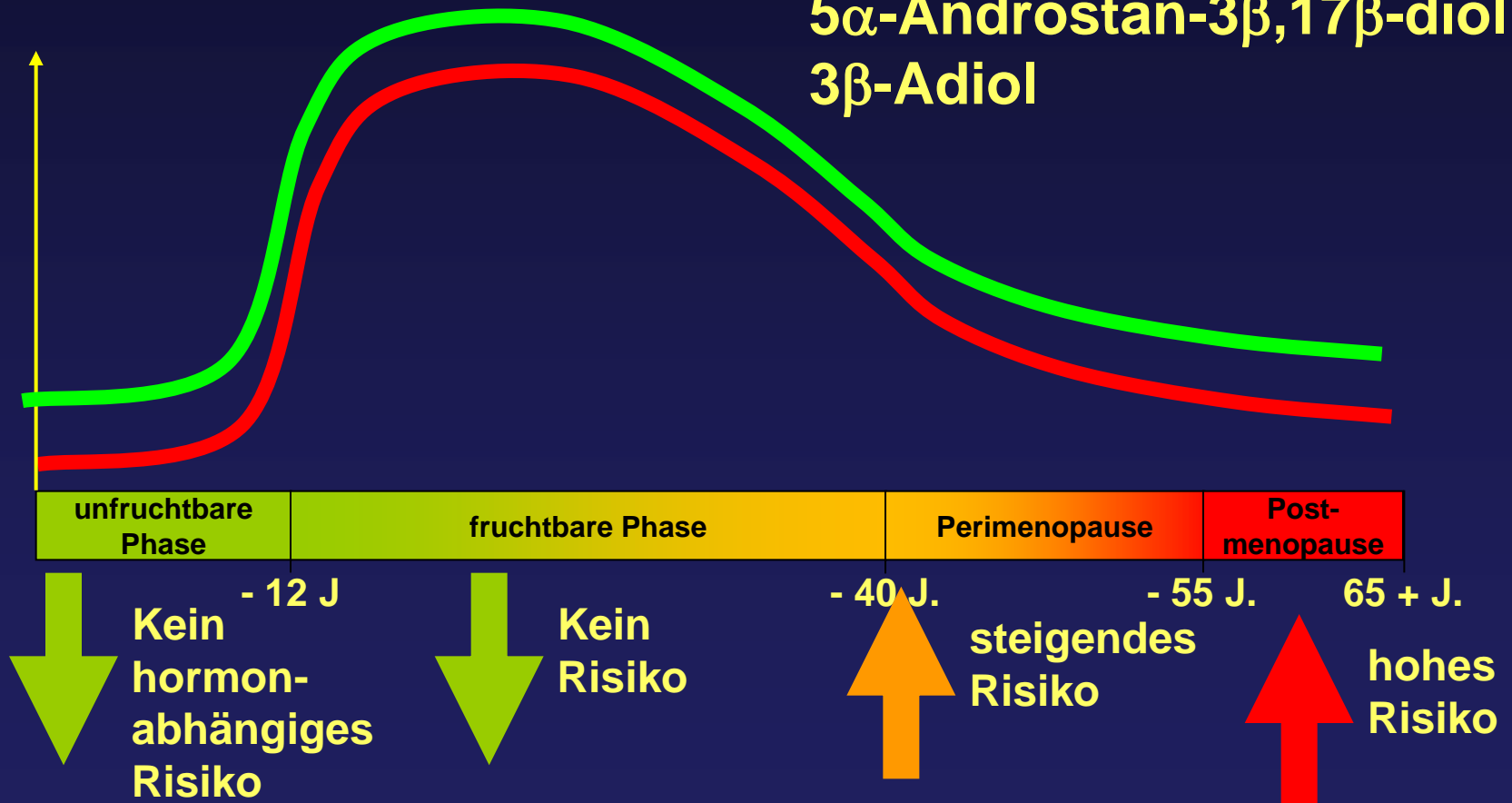
Heldring et al. 2007



ISOFLAVON-FORSCHUNGS-  
INITIATIVE e.V.

# 3 $\beta$ -Adiol als Schutzfaktor

5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol =  
3 $\beta$ -Adiol



# ER- $\beta$ -Agonisten als therapeutisches Target

- Potenzieller Nutzen bei Osteoporose
- Testung als supportive Medikation bei Krebs (antiangiogenetische Effekte, Verbesserung des Effektes von Cytostatika) derzeit in der klinischen Erprobung.
- Modellsubstanz: **Genistein**



# ER- $\beta$ -Agonisten als therapeutisches Target

## ER- $\beta$ Patents

### Wyeth

Estrogen-receptor (ER) beta agonists, for the potential treatment of inflammatory diseases, including Crohn's disease and other inflammatory bowel diseases (IBD), as well as rheumatoid arthritis (RA) and endometriosis

### Schering

ER $\beta$  agonists for the prevention or treatment of **hypertensive heart disease**.

ER $\beta$  antagonists - useful as male or female contraceptives and for the treatment of benign or malignant ovarian proliferative disorders.

ER $\beta$  -selective agonists for anti-catabolic therapy in an aging organism.

### Merck

ER $\beta$  agonist for the treatment of **hypertension, cardiac dysfunction or stroke**.

ER modulators for the treatment of e.g. depression, estrogen-dependent cancer and hot flashes.

ER $\beta$  agonists for inducing tryptophan hydroxylase and treating depression or other CNS disorders.

### Eli Lilly

Selective ER $\beta$  agonists - useful for the treatment of prostate cancer and BPH.

### Others

**Bionovo** is developing an ER $\beta$  agonist, for the potential treatment of hot flashes and night sweats in perimenopausal and menopausal women. **ACADIA** is investigating a series of ER $\beta$  agonists for the potential treatment of chronic intestinal and joint inflammation

**GlaxoSmithKline** is investigating a series of ER $\beta$  modulators for the potential treatment of osteoporosis, atherosclerosis, Alzheimer's disease and breast cancer



# Soja als klassisches „Health Food“

Der ernährungsphysiologische Nutzen einer Soja-reichen Ernährung ist epidemiologisch umfangreich belegt. Soja hat Schutzeffekte vor

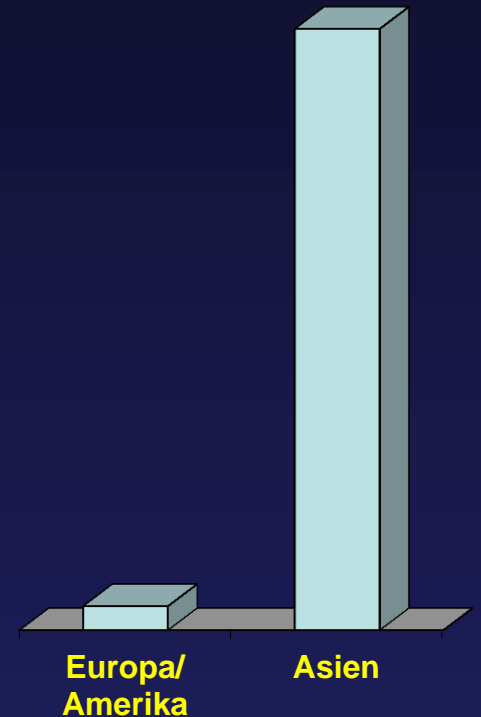
- Osteoporose
- menopausalen Beschwerden
- Krebs
- und weiteren, ER- $\alpha$ -vermittelten Symptomen



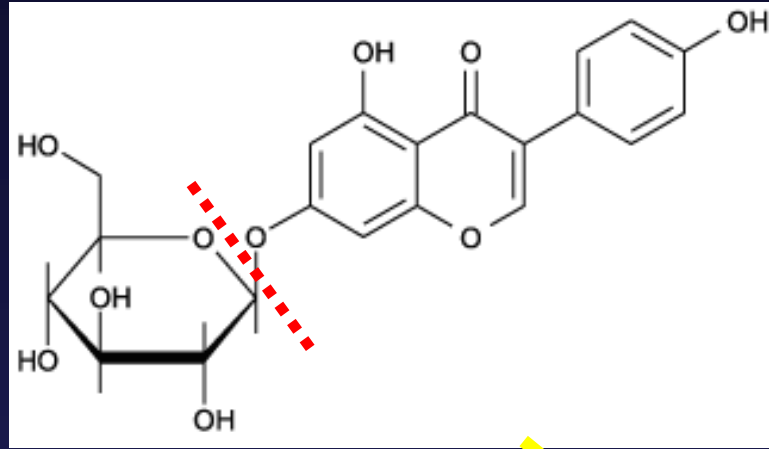
# Verantwortliche Inhaltstoffe?

Für den Effekt wurde die  
Fraktion der Isoflavone  
verantwortlich gemacht.

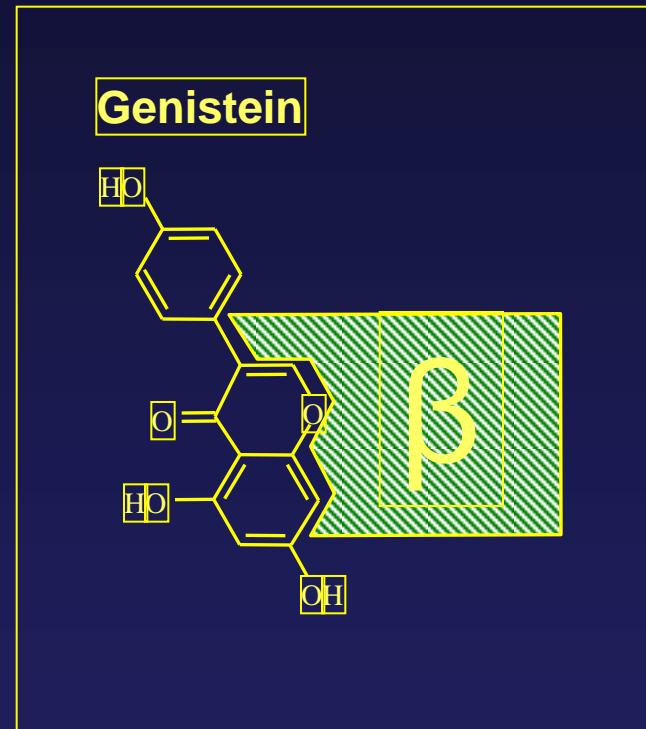
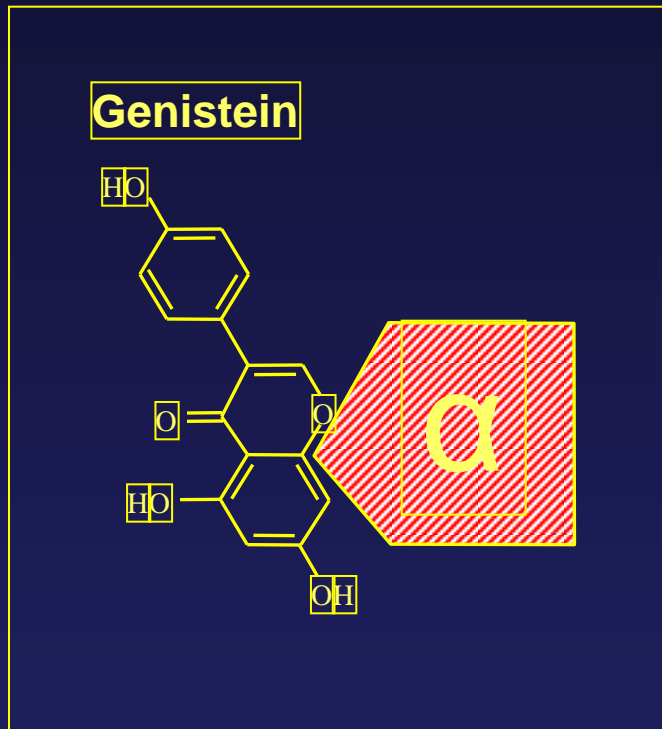
Tageszufuhr in asiatischen  
Ländern: 30-100 mg/Tag  
(berechnet als Aglyka)



# Glykosid vs. Aglykon



# Bindung von Isoflavonen an Estrogenrezeptoren

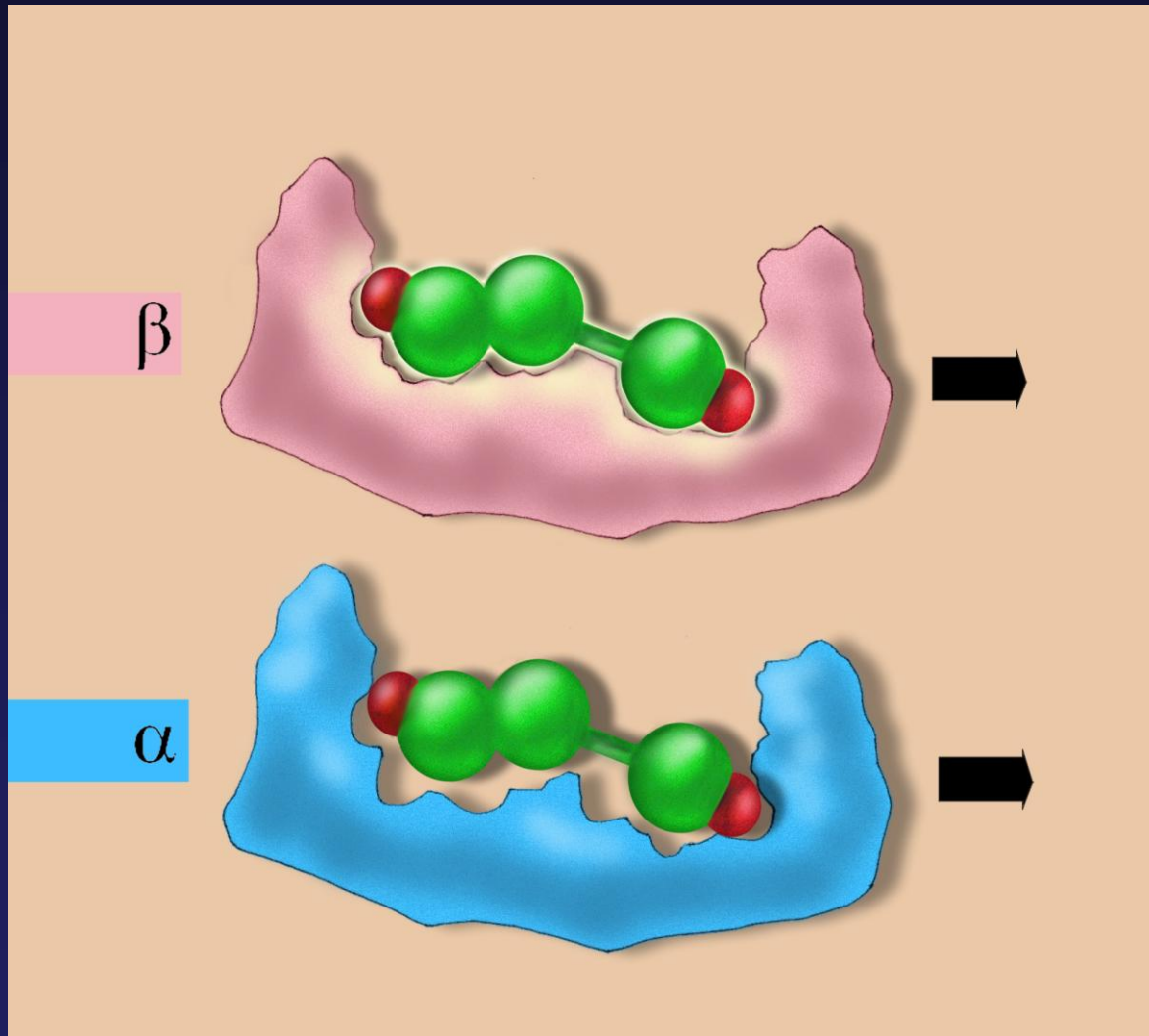


Bevorzugte Bindung am ER- $\beta$



# Schlüssel-Schloss-Prinzip

## Agonistische und antagonistische Effekte



**Signal**  
übermittelt  
Hormoneffekte

**Schwaches**  
**Signal**  
keine  
ausreichende  
Aktivierung

# Affinitäten am ER

Ligand	EC <sub>50</sub> am ER- $\alpha$	EC <sub>50</sub> am ER- $\beta$
17 $\beta$ -Estradiol	$6,4 \times 10^{-11}$ M	$3,9 \times 10^{-11}$ M
Genistein	$4,6 \times 10^{-7}$ M	$3,4 \times 10^{-9}$ M (x 218 % in Anwesenheit von 15 pM Estradiol)

→ Die EC<sub>50</sub> von Genistein und Daidzein am ER- $\beta$  liegt im Bereich der Blutspiegel nach Soja-reicher Ernährung (ca.  $1 \times 10^{-6}$  M)

Harris et al. (2005)



ISOFLAVON-FORSCHUNGS-  
INITIATIVE e.V.

# Phyto-SERM statt Phyto-Estrogen:

Isoflavone sind selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren

→ Isoflavone teilen (in abgeschwächter Form)

Estrogeneffekte am ER- $\beta$

→ Sie haben keinen Einfluss auf den Zyklus (ER- $\alpha$ -Effekt)

→ Sie fördern nicht die Proliferation von Brust- oder Uterusgewebe (ER- $\alpha$ -Effekt)

→ Sie haben positive Effekte auf die Knochendichte (ER- $\beta$ -Effekt)

→ Sie reduzieren Hitzewallungen (ER- $\beta$ -Effekt)

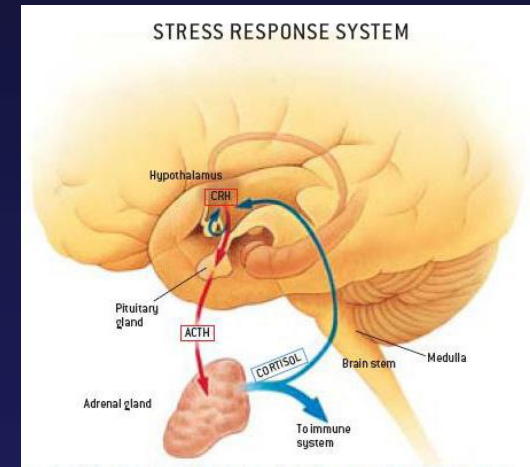


# Möglicher Mechanismus gegen Hitzewallungen

Das HPA-System (Hypophysen-Adrenocortical Axis) in ZNS ist für die Steuerung der Körpertemperatur mitverantwortlich (Handa et al. 2009)

→  $3\beta$ -Adiol als natürlicher Agonist bindet an ER- $\beta$

→ In den Wechseljahren fallen die Spiegel von  $3\beta$ -Adiol ab: Ohne ausreichende Aktivierung entstehen Fehlsteuerungen der Temperaturregelung



# Möglicher Mechanismus gegen Hitzewallungen

→ Estradiol kann bei ausreichenden Mengen (Hormonersatztherapie) die Funktion des  $3\beta$ -Adiol übernehmen

→ Genistein als ER- $\beta$ -Agonist hat mit  $3\beta$ -Adiol gleichsinnige Effekte (Handa et al. 2009)

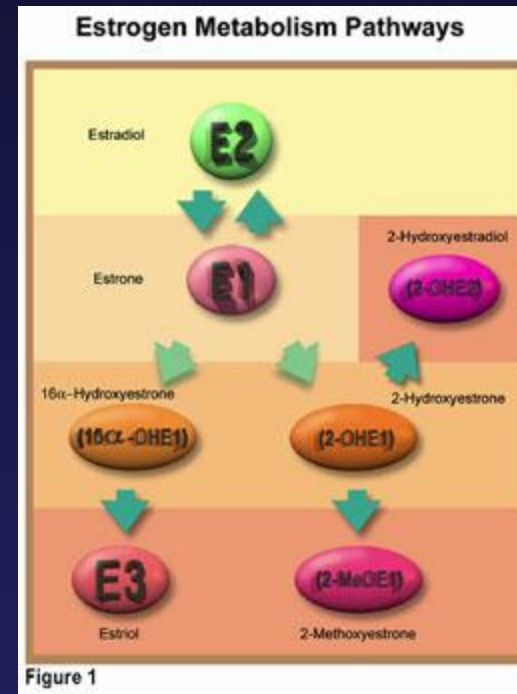


# Nicht ER-vermittelte Effekte der Isoflavone:

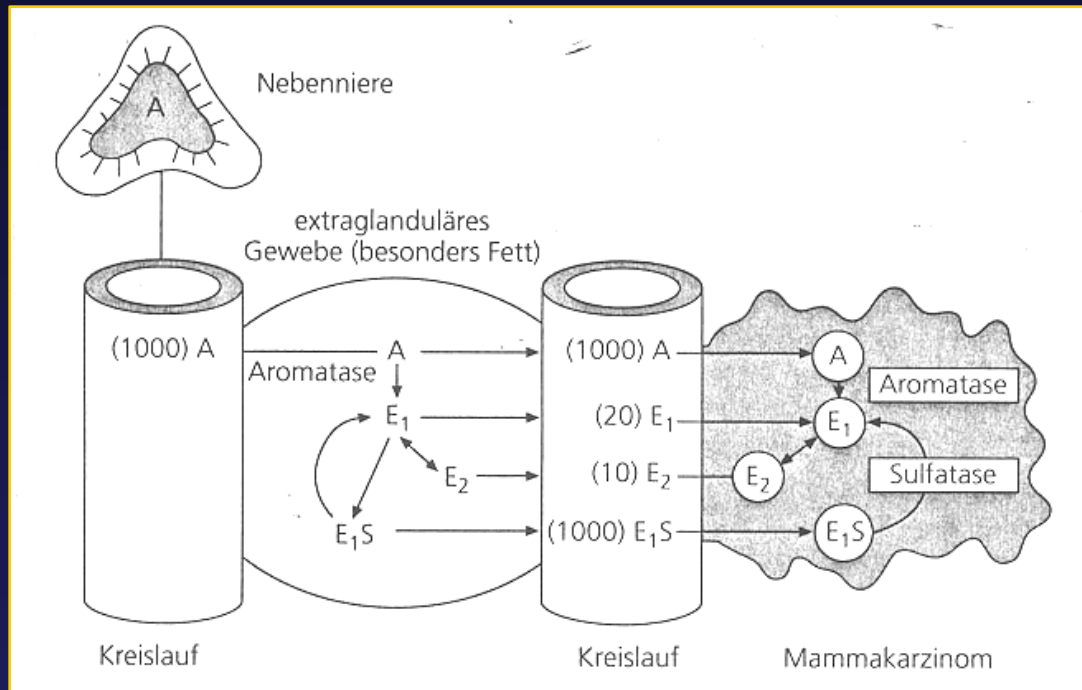
→ Marginaler Einfluss auf die Estrogenmetaboliten in Richtung einer Verminderung von Estronspiegeln (Hooper et al. 2009, Teas et al. 2009)

→ Möglicher Mechanismus:  
Hemmung der 17 $\beta$ -Steroiddehydrogenase

→ Evtl. Beitrag zur Krebsprävention!  
(Huber et al. 2010)



# Aromatasehemmung



Theoretisch Beitrag zu Krebsprävention, aber in der Praxis wohl irrelevant

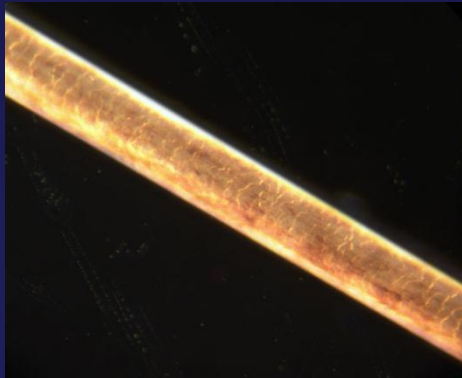


# 5 $\alpha$ -Reduktasehemmung

Nicht nur Prostata beim Mann:

→ Zusammenhang mit Haarausfall durch Bildung von Dihydrotestosteron

Aber: Ungeklärte klinische Relevanz



# Hemmung der Neoangiogenese

Genistein und Derivate wie Phenoxodiol hemmen die Neubildung von Blutgefäßen bei Tumoren (Neoangiogenese)

- Hemmung der Signalübertragung zur Bildung von Mikrokapillaren aus Endothelzellen
- Verstärkung des Ansprechens auf Zytostatika (weniger Toxizität, verbesserter Effkt)
- Klinisch relevant: Testung am Patienten!



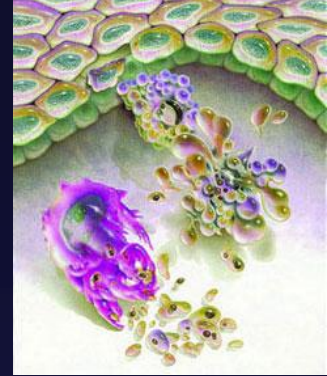
# Hemmung von Tyrosinkinasen

Genistein hemmt die Tyrosinkinase und damit die Bildung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)

→ Wahrscheinlich klinisch relevant: kann die Beobachtungen hinsichtlich Neoangiogenese erklären



# Hemmung von VEGF



Genistein hemmt nicht nur die Bildung, sondern auch die Effekte von bereits gebildetem VEGF (Guo et al. 2007)

→ Effekte auf Genexpressionsebene: Gene für die Steuerung der Zelladhäsion werden heruntergeregelt

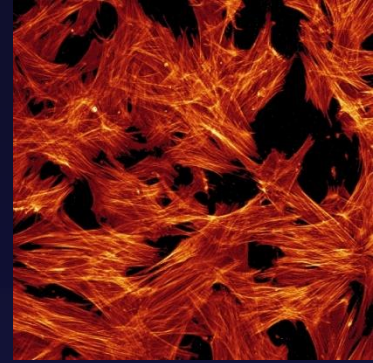
→ Gene für Apoptosesteuerung werden aktiviert

→ Direkt zytotoxische Effekte auf das Tumorgewebe durch Steigerung der abnormal gesenkten Apoptose

→ Indirekte Effekte durch „Aushungern“ des Tumors durch Hemmung der Neoangiogenese



# Hemmung von Matrixmetalloproteasen



Matrixmetalloproteasen bauen die extrazelluläre Matrix ab und ermöglichen so die Auswanderung von Metastasen.

- Genistein hemmt MMP-9 im Tumorgewebe.
- Z.T. indirekter Effekt durch Hemmung von NF- $\kappa$ B (aktiviert die Expression von MMP-9 im Tumorgewebe)
- Möglicherweise klinisch relevant: kann die Beobachtungen hinsichtlich der Hemmung der Entwicklung von Tumoren erklären.



# Schlussfolgerung

Isoflavone sind ER- $\beta$ -Agonisten und lösen unter physiologischen Bedingungen keine Effekte an ER- $\alpha$  aus.

→ Isoflavone sind keine “Phytoestrogene”, sondern Phyto-SERMs!

→ Der gesundheitliche Nutzen und die hohe Anwendungssicherheit der Isoflavone sind durch die Wirkung am ER- $\beta$  zwanglos zu erklären.

