

■ ■ ■ ■ THEMA

SOJA - WOHL- ODER ÜBELTÄTER? VON HOFFNUNGEN UND WIRKUNGEN

VON MARCUS MAU UND CHARLOTTE REHFELDT, DUMMERSTORF

☼☼☼ Viele Leguminosen, zu denen neben dem Klee auch die Soja pflanze gehört, enthalten hormonell aktive, Steroid-ähnliche Substanzen, die aufgrund ihrer östrogenen Wirkungen als Phytoöstrogene bezeichnet werden. Diese spalten sich in zwei große Gruppen auf – die Lignane, die als Zellwandbausteine auftreten, und die Isoflavonoide, die den Hauptanteil der im Soja enthaltenen bioaktiven Stoffe ausmachen (Abb. 1). Zu den Isoflavonoiden zählen unter anderem die Coumestane und Isoflavone (ca. 0,2 – 2,6 mg/g Trockengewicht im Soja), deren bekannteste Vertreter – Genistein und Daidzein – gern in Form von Konzentraten als vermeintlich risikoarme Alternativen zur Hormontherapie, z.B. während der Menopause, angeboten werden. Tatsächlich jedoch weiß die Wissenschaft heute nach einer über 50-jährigen Forschungsgeschichte

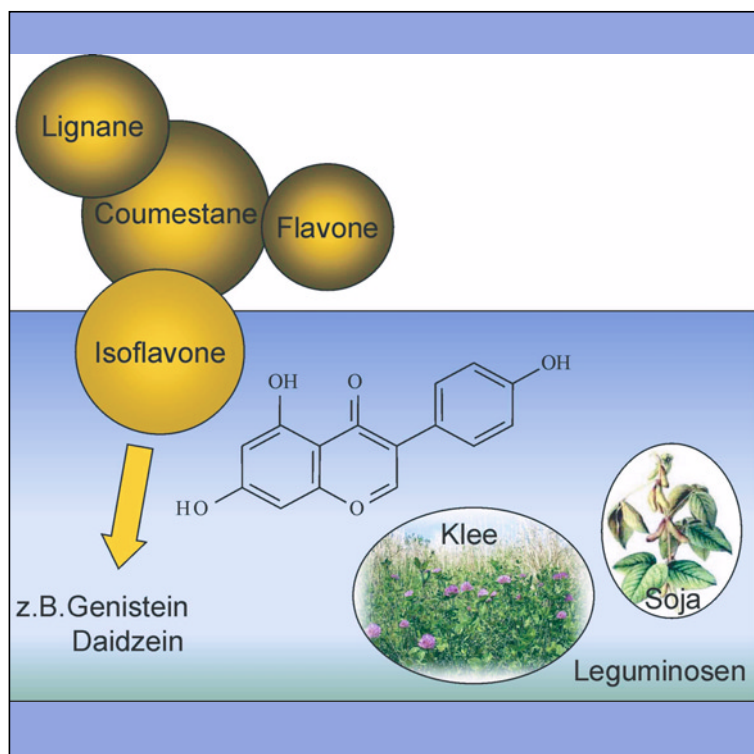
noch immer kaum etwas über die Wirkmechanismen der Substanzen und die Reaktionen der verschiedenen Körpergewebe auf isoflavone Phytoöstrogene. Neben den viel gepriesenen vorbeugenden Eigenschaften gegen Krebs mehren sich die Stimmen der Gegner eines uneingeschränkt positiven Images von Soja, das Wunschtraum-Allheilmittel der Welternährungsprobleme.

☼☼☼ PHYTOÖSTROGENE UND FORTPFLANZUNG

Bereits in den 1940er Jahren entdeckte man in Australien, dass mit Rotklee ernährte Schafe ungewöhnlich häufig unfruchtbar wurden. Im Jahre 1976 erschien in der Zeitschrift Science ein weiterer Hinweis auf hormonell wirksame Stoffe in Wüstenpflanzen, wie z.B. *Lupinus nanus*. In trockenen Jahren enthielten die Pflanzenindividuen große Mengen

an Isoflavonen. Gleichzeitig ging die Anzahl der sich hauptsächlich von Leguminosensamen ernährenden Kalifornischen Wachtel stark zurück. In feuchteren Jahren nahm der Isoflavongehalt der Pflanzen messbar ab und die Individuenzahl der Wachteln wieder zu. Der Zusammenhang zwischen den Ereignissen war augenscheinlich. Aber was war wirklich geschehen?

Durch das Fressen der stark mit Isoflavonen angereicherten Nahrung wurde das Hormonsystem der Wachteln empfindlich gestört, so dass ihre Fortpflanzungsperiode verlängert wurde. Schützten sich also die Pflanzen aufgrund extremer Witterungsbedingungen vor einem sonst übermächtigen Fressfeind? Der Mensch stellt in Bezug auf die Effekte der Isoflavone keine Ausnahme dar, nimmt er doch wegen des hohen Proteingehaltes Sojaprodukte in immer größeren Mengen als Sojamilch, -sahne, -quark oder Tofu zu sich. In verschiedenen Studien verlängerte sich der Östruszyklus nach Aufnahme einer Isoflavondosis von 0,8 – 3 mg/kg/Tag. Gleichzeitig traten dabei Schwankungen im Spiegel der Geschlechtshormone 17-β-Östradiol und Testosteron auf. Schon Kinder sind frühzeitig den hormonell wirksamen Stoffen ausgesetzt. Derzeit werden etwa 15% der Neugeborenen in den USA mit Babynahrung auf Sojabasis ernährt, die 32-47 mg reine Isoflavone pro Liter enthält. Ein 4 Monate alter Säugling nimmt somit täglich etwa 6-9 mg Isoflavone pro kg Körpergewicht zu sich, also die im Vergleich zu den Studien dreifache Menge. Die dabei im Blut zirkulierende Konzentration der Pflanzenhormone übersteigt die der körpereigenen Östrogene (ca. 40-80 pg/ml) sogar um das 13.000 – 22.000-fache.



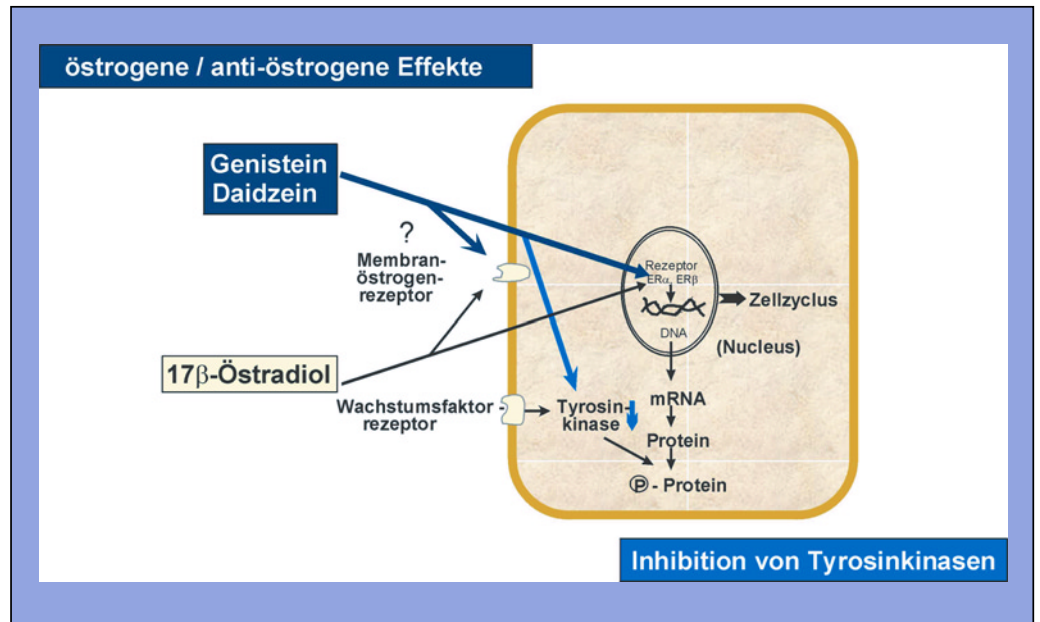
☐☐ PHYTOÖSTROGENE.
Soja als natürlicher Hormoncocktail.

Welche Auswirkungen diese Stoffkonzentrationen auf die kindliche Entwicklung haben, insbesondere auf die Entwicklung des hormonell noch völlig unausgereiften Körpers, ist unklar. Fütterungsstudien an neugeborenen Ferkeln zeigen, dass die für die Babynahrung gemessenen Isoflavonkonzentrationen durchaus schwere Proliferationsstörungen in den Darmepithelzellen hervorrufen können. Wie akut diese Effekte von Sojanahrung bei den Menschen-Säuglingen sein können, lassen Berichte über Durchfälle, Reizdarm und die mögliche Verschlechterung des Immunstatus vermuten, auch wenn ein kausaler Zusammenhang bisher nicht hinreichend geklärt ist.

Es gibt aber auch eine gute Nachricht: Die Menge an aufgenommenen Isoflavonen lässt sich durch einen verstärkten Einsatz von Sojaproteinisolaten (SPC – Sojaprotein-Konzentrat) reduzieren. Diese enthalten deutlich weniger Genistein und Daidzein und werden beispielsweise bereits erfolgreich in der Nutztierfütterung angewandt.

ISOFLAVONE – TARNEN UND TÄUSCHEN

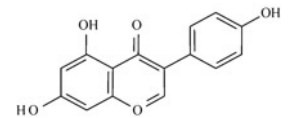
Doch wie schaffen es die Isoflavone Phytoöstrogene überhaupt, uns derartig zu beeinflussen? Als Nahrungsbestandteile werden sie im Darm resorbiert und mit dem Blut transportiert. Zudem entstehen bei der Verdauung metabolische Abbauprodukte der Pflanzenhormone, wie z.B. Equol, die das Wirkspektrum noch erweitern können. Das Wachstum vieler Zellen des Körpers hängt von Wachstumsfaktoren wie IGF (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor), EGF (epidermaler Wachstumsfaktor) oder von Steroidhormonen (17-β-Östradiol) ab. Auf ihren Oberflächen besitzen die Zellen daher spezielle Rezeptoren – die Tyrosinkinase-Rezeptoren (IGF-1R, EGF-R) sowie die Östrogen-



□ □

TARNEN UND TÄUSCHEN.

Wechselwirkung zwischen Isoflavonen und hormon- oder wachstumsfaktorabhängigen Rezeptoren.



Die Chemische Struktur von Genistein (kleines Bild) zeigt hohe Analogie zu Steroidhormonen.

rezeptoren ERα und ERβ (Abb. 2). Insbesondere Genistein kann mit den wachstumsfaktor-vermittelten Signalwegen der Zellen interagieren. Normalerweise bindet das EGF auf der Zellaußenseite an seinen Rezeptor (EGF-R), was zu dessen Aktivierung führt. In der Folge kommt es im Zellinneren zur Phosphorylierung des Rezeptormoleküls an einer bestimmten Aminosäure (Tyrosin). Die damit verbundene Aktivierung des Rezeptors führt zur Bindung weiterer Signalproteine, die wiederum an Aminosäureresten phosphoryliert und damit aktiviert werden. So setzt sich die Signalübermittlung von der Zellaußenseite über den EGF-R bis in die Zelle fort. Am Ende steht die mögliche Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Die Zelle wird zum Wachstum und zur Teilung angeregt. Das Isoflavon Genistein greift wahrscheinlich im Zellinneren bereits am Rezeptor in diese Phosphorylierungen ein, in-

dem es die ATP-Bindungsstelle (ATP = Adenosintriphosphat) blockiert. Dadurch wird die Tyrosinkinaseaktivität des Rezeptors gehemmt, was zur Inaktivierung des Signalweges führt und das Zellwachstum stört.

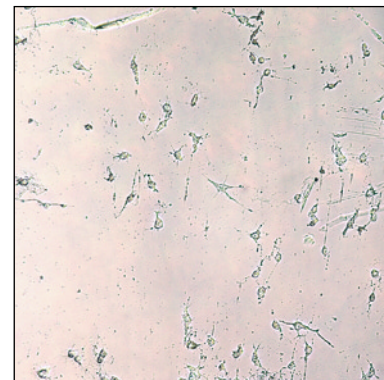
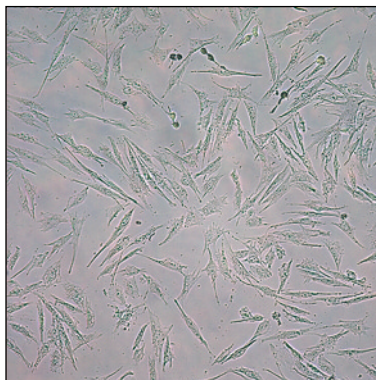
Noch weitaus trickreicher verhalten sich die Isoflavone im Umgang mit den Östrogenrezeptoren. Aufgrund ihrer Steroid-ähnlichen Struktur (Abb. 3) binden die Isoflavone Phytoöstrogene Genistein und Daidzein analog den körpereigenen Östrogenen an den ERα und vor allem den ERβ, wo sie konzentrationsabhängig östrogene Wirkungen entfalten und so die Zellen steuern können. In hohen Konzentrationen konkurrieren und verdrängen die Isoflavone die Östrogene an der Bindungsstelle des Rezeptors. Sie blockieren auf diese Weise die Östrogenrezeptoren und verhindern eine Antwort auf das körpereigene Hormon – die Isoflavone wirken folglich anti-östrogen.

Sowohl für das Genistein als auch für Daidzein wurden solche entgegengesetzten Effekte in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis und der Einwirkzeit vielfach beschrieben.

☼ ☼ ☼ GENISTEIN - NEUES PROGRAMM FÜR DIE ZELLE?

Neben den vielfältigen Interaktionen mit Oberflächenrezeptoren ist insbesondere Genistein in der Lage, die aktuelle Programmierung einer Zelle zu beeinflussen. Ein bedeutendes Ziel stellt dabei die Topoisomerase II dar. Dieses Enzym ist aktiv an der DNA-Replikation, der Transkription sowie an der Regulation der DNA-Reparatur beteiligt. Die Topoisomerase II bewirkt die Aufschmelzung der DNA, induziert Einzelstrangbrüche und repariert diese nach erfolgter Strangsynthese. Genistein verhindert die Reparatur der Einzelstrangbrüche durch Hemmung der Topoisomerase-Funktion. Dies führt zur DNA-Schädigung, die als Grundlage für die Apoptoseinduktion und Störungen des Zellzyklus (G₂/M-Phase-Block) unter hohen Genisteinkonzentrationen (>50 µM) angesehen wird (Abb. 4).

Die Akkumulation von DNA-Schäden in proliferierenden Zellen könnte einen Ausgangspunkt für die Entstehung von Tumoren darstellen. Darüber hinaus fördert Genistein im Zellversuch bei Konzentrationen von 1,5 – 100 nM die Bildung von Mikronuklei (Chromosomenschädigung), ein Effekt, der mit steigender Dosis noch verstärkt werden kann und neben anderem die Genotoxizität des Isoflavons Genistein verdeutlicht. Auf der anderen Seite scheint Daidzein interessanterweise keine dieser für das Zellgenom schädlichen Auswirkungen zu besitzen.



□ □

STÖRUNG DES ZELLWACHSTUMS.

Skelettmuskelzellen des Schweins unter Isoflavoneinfluss.

Links: unbehandelte Kontrolle (nach 26h).

Rechts: Zellkultur nach 26 h Inkubation mit 100 µM Genistein.

☼ ☼ ☼ DAS EWIGE MOTIV VON GUT UND BÖSE

Doch was im ersten Moment so negativ erscheint, bietet in der Krebsbekämpfung durchaus Grund zur Hoffnung. Seit langem versucht die Wissenschaft hinter das Geheimnis der weitaus geringeren Tumorfrequenz in asiatischen Bevölkerungsgruppen zu kommen. Da Soja in Asien neben dem Reis zu den wichtigsten Lebensmitteln gehört, wird den hormonell aktiven Inhaltsstoffen der Sojabohne der positive Effekt gern zugeschrieben.

Tatsächlich werden die sich schnell teilenden Krebszellen unter dem Einfluss von Genistein apoptotisch. Dieser sogenannte programmierte Zelltod (Apoptose) ist ein irreversibler Prozess, der z.B. nach der Hemmung der Topoisomerase II und den damit einhergehenden DNA-Strangbrüchen in den Krebszellen ausgelöst wird. Unterstützend wirken zum einen die durch das Genistein verursachten Störungen des Zellzyklus, was eine weitere Zellteilung verhindert. Zum anderen wird

den Tumorzellen durch die Blockade der Wachstumsfaktorrezeptoren eine essentielle Lebensgrundlage entzogen. Krebszellen benötigen hohe Mengen an Wachstumsfaktoren und Hormonen als Stimulus für ihr unkontrolliertes Wachstum. Viele Tumore produzieren diese sogar selbst nach.

Auf der anderen Seite entwickelt vor allem das Genistein bei Konzentrationen zwischen 10 und 30 µM antioxidative Effekte, was eine Reduzierung reaktiver Sauerstoffspezies (z.B. H₂O₂) zur Folge hat. Somit könnte es indirekt Gewebsschäden verhindern, die in Blutgefäßen eine Arteriosklerose begünstigen oder Mutagenese und Karzinogenese fördern.

☼ ☼ ☼ NEUE FALSCHER HOFFNUNG?

Seit mehr als 4000 Jahren wird Soja in Asien als Grundnahrungsmittel angebaut und genutzt. In Europa kam man erst im 18. Jahrhundert auf den Geschmack. In den 1960er

Jahren erlebte die Pflanze schließlich bei uns ihren ersten Durchbruch als Öl- und Futtermittelquelle. Mittlerweile gilt sie als die Lösung für das Welternährungsproblem und ist aus unserem Alltag kaum mehr wegzudenken. Die größten Produktionen liegen in den USA, Brasilien, Argentinien und China.

In nur 100 Tagen Vegetationsdauer wächst die Pflanze zur Erntereife heran und ist damit eines der am schnellsten wachsenden Grundnahrungsmittel. Mit jährlich 125 Mio. Tonnen geernteten Bohnen ist die Sojapflanze eine der am stärksten genutzten Nahrungspflanzen des Menschen. Etwa 14 Mio. Tonnen werden allein jedes Jahr nach Deutschland importiert.

Doch birgt nicht nur der übermäßige Konsum von Soja Risiken. Der Soja-Boom bedroht mittlerweile ebenso die letzten Regenwälder und Savannen Südamerikas. Einer Studie des WWF zufolge werden intensiv betriebene Sojaplantagen bis 2020 etwa 22 Mio. Hektar Urwald und Offenland vertilgen. Dies entspricht in etwa der Größe Großbritanniens. Doch mit nachhaltigen Nutzungskonzepten für aufgelassene Viehweiden, die zu Sojaplantagen umgewandelt werden könnten, ließe sich dieser Verlust an Ursprünglichkeit und Biodiversität in Südamerika auf 3,7 Mio. Hektar reduzieren. Andernfalls könnte uns wohl eines Tages der Segen der Sojabohne als Grundlage für eine gesicherte Welternährung in Form von ökologischen Katastrophen und

tiefgreifenden Umweltveränderungen auf die Füße fallen.

Vielleicht ist es an der Zeit, sich über die neue Macht der Sojabohne Gedanken zu machen und die Dosis-Wirkungsbeziehungen sehr genau zu betrachten, anstatt die Pflanze unbedacht zu nutzen oder vorschnell zu verteufeln. ☺ ☺

□ □ Literatur:

1. Chen, AC et al., *Genistein inhibits intestinal cell proliferation in piglets. Pediatric Research (2005) 57(2), 192-200.*
2. Kuhn, G et al., *Growth performance, carcass characteristics and bioavailability of isoflavones in pigs fed soy bean based diets. Arch. Anim. Breed. (2004) 58(4), 265-276.*
3. Leopold, AS et al., *Phytoestrogens: adverse effects on reproduction in California quail. Science (1976) 191(4222), 98-100.*
4. Polkowski, K & Mazurek, AP, *Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research (2000) 57(2), 135-155.*
5. Ren, MQ et al., *Review: Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. Eur. J. Nutr. (2001) 40, 135-146.*
6. Setchell, KDR et al., *Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. American Journal of Clinical Nutrition (1998) 68 (suppl), 1453S-1461S.*
7. Setchell, KDR. *Soy, Isoflavones - Benefits and Risks from Nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). Journal of the American College of Nutrition (2001) 20(5), 354S-362S.*
8. Setchell, KDR et al., *Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary in-*

takes. Journal of Nutrition (2003) 133, 1027-1035.

9. Stopper, H et al., *Genotoxicity of phytoestrogens. Mutation Research (2005) 574, 139-155.*
10. Whitten, PL & Patisaul HB., *Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. Environmental Health Perspectives (2001) 109(Suppl. 1), 5-20.*

Zum Thema „Phytoöstrogene“ wird derzeit am FBN, Dummerstorf ein DFG-gefördertes Projekt (Re978/11-1) bearbeitet.



□ □ Autor

Marcus Mau (Dipl. humanbiol.)
 Forschungsinstitut für die Biologie
 landwirtschaftlicher Nutztiere
 (FBN), FB 6.o Muskelbiologie &
 Wachstum
 Wilhelm-Stahl-Allee 2
 D-18196 Dummerstorf
 Tel.: +49 38208/68888
 E-Mail: mau@fbn-dummerstorf.de

Korrespondenz bitte an:

Charlotte Rehfeldt (Dr. rer. nat.)
 Forschungsinstitut für die Biologie
 landwirtschaftlicher Nutztiere
 (FBN), FB 6.o Muskelbiologie &
 Wachstum
 Wilhelm-Stahl-Allee 2
 D-18196 Dummerstorf
 Tel.: +49 38208/68870
 E-Mail:
 rehfeldt@fbn-dummerstorf.de
 ☺ ☺

□ □

Weiterführende Links:

www.wwf.de/presse/pressearchiv/artikel/02084/index.html

www.westonaprice.org/soy/dangersisoflavones.html