

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

SEIDLOVA-WUTTKE D, CHRISTOFFEL V, HEIDEN I, JARRY H, SPENGLER B
WUTTKE W

*Die Wirkung von Belamcanda chinensis abstammenden
Phytoöstrogenen auf die Serum-LH-Spiegel und auf die Expression
von östrogenregulierten Genen im Uterus und im Knochen der
ovarektomierten Ratte*

Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Schweiz), 28-31

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Deutschland)
28-31*

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Österreich)
28-31*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



DIE WIRKUNG VON BELAMCANDA CHINENSIS ABSTAMMENDEN PHYTO-ÖSTROGENEN AUF DIE SERUM-LH-SPIEGEL UND AUF DIE EXPRESSION VON ÖSTROGENREGULIERTEN GENEN IM UTERUS UND IM KNOCHEN DER OVAREKTOMIERTEN RATTE

Effect of Belamcanda chinensis derived phytoestrogens on uterus and bone

Summary

Tectorigenin is an isoflavone found in high concentrations in the roots of Belamcanda chinensis. In ovariectomized rats it has estrogenic effects in the hypothalamus and in the bone but is devoid of estrogenic actions in the uterus. Since phytoestrogens bind with high affinity only to the estrogen receptor of the β -subtype and

since the uterus expresses little ER β we conclude that tectorigenin (and its glycosylated product tectoridin) act primarily via the ER β . Hence, these compounds have selective estrogen receptor modulating (SERM) properties.

Key words: *Belamcanda chinensis, Tectorigenin, LH, uterus bone*

sten- und Osteoklasten-Tätigkeit, so daß osteoklastärer Knochenabbau sofort durch osteoblastären Knochenaufbau substituiert wird. Dabei spielen die Wachstumsfaktoren Transforming Growth Factor β (TGF- β) und Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) eine wichtige Rolle. Beide Gene werden durch E_2 reguliert und beeinflussen so die Expression der Osteocalcin- und Kollagen-1 α 1-Gene [2]. Im Zentralnervensystem werden im Hypothalamus zahlreiche vegetative Funktionen reguliert. Hier ist besonders die normale Funktion des GnRH-Pulsgenerators für ungestörte ovarielle Zyklusaktivität zu nennen. Auch die Aktivität dieses GnRH-Pulsgenerators wird durch E_2 beeinflusst [3].

Diese Funktionen von E_2 sind für den Organismus gesunderhaltend. Demzufolge ist das postmenopausale Sistieren der E_2 -Produktion in den Ovarien ein krankheitsfördernder Faktor, der zu vermehrtem Auftreten von klimakterischen Beschwerden, Osteoporose und im höheren Lebensalter zur senilen Demenz führen kann. Einen ebenfalls wichtigen Effekt übt E_2 am uterinen Endometrium aus, wo es die Proliferation des abgebluteten Endometriums fördert. Unter physiologischen Bedingungen wird das proliferierte Endometrium in der Lutealphase durch Progesteron in ein sekretorisches Endometrium umgewandelt, welches während der Luteolyse abblutet.

ZUSAMMENFASSUNG

In Wurzeln der Iris-Art *Belamcanda chinensis* werden recht hohe Konzentrationen des Isoflavons Tectorigenin und seiner glykosylierten Form, Tectoridin, gefunden. Beide Substanzen hemmen, wie Östradiol, die hypophysäre LH-Sekretion und stimulieren nach Akut-Injektion die Osteoblastentätigkeit, d. h. die Genexpression von IGF-1, TGF- β , Osteocalcin und Kollagen 1 α 1 sind stimuliert. In den gleichen Tieren hat Tectorigenin keinen Effekt auf uterine Parameter, wie Gewicht, Genexpression von IGF-1 und TGF- β , welche durch Östradiol stark stimuliert werden. Da der Uterus einerseits überwiegend Östrogenrezeptoren vom α -Subtyp (ER α) exprimiert und anderer-

seits Phytoöstrogene eine hohe Affinität zum ER vom β -Subtyp haben, postulieren wir, daß Tectorigenin überwiegend über den ER β wirkt. Damit kommt diesem Isoflavon eine selektive Östrogenrezeptormodulator-(SERM)-Eigenschaft zu.

EINLEITUNG

Eine wichtige Rolle von ovariellen Östrogenen zur Erhaltung einer gesunden Homöostase im gesamten weiblichen Organismus ist unumstritten. Das hauptsächliche ovarielle Östrogen ist Östradiol-17 β (E_2), welches wichtige Funktionen im Knochen, im Herz-Kreislaufsystem, im Zentralnervensystem und im Urogenitaltrakt ausübt [1]. Im Knochen sorgt E_2 für gleichgewichtige Osteobla-

In der Postmenopause dagegen führt eine nicht mit Gestagen begleitete Östradiolsubstitutionstherapie zur chronischen Stimulation des Endometriums mit der Folge häufiger Entwicklungen von Endometriumkarzinomen. Unter anderem ist diese unerwünschte Nebenwirkung ein Grund für die niedrige Compliance bei der Hormonsubstitutionstherapie.

Vor vier Jahren haben Kuiper et al. [4] die Klonierung eines zweiten Östrogenrezeptors (ER) berichtet. Der alte, schon lange bekannte, ER heißt nunmehr ER α , der neu klonierte ER β . Für beide Rezeptortypen sind zahlreiche Splicevarianten beschrieben worden, welche alle miteinander homo- und heterodimerisieren und deshalb zur Bildung von zahlreichen Transkriptionsfaktoren führen können.

Pflanzliche Östrogene sind seit langem bekannt, viele von ihnen gehören zur Familie der Isoflavone. Ein aus dem Wurzelgeflecht der zu den Iridaceae gehörenden *Belamcanda chinensis* (BC) isoliertes Isoflavon ist das Tectorigenin, welches in relativ großen Konzentrationen sowohl als Aglykon als auch in glykosylierter Form (dann Tectoridin genannt) vorkommt. Wir konnten in der Vergangenheit zeigen, daß ein Extrakt aus BC (BNO 1420) die Aktivität des GnRH-Pulsgenerators hemmt und die Genexpression von IGF-1, TGF- β , Osteocalcin und Kollagen 1 α 1 stimuliert, also auf Hypothalamus und Knochen wie E₂ wirkt [5]. Dieser Extrakt hatte jedoch keine Wirkung auf das uterine Gewicht oder die Expression der östrogenregulierten uterinen Gene des IGF-1 bzw. des Komplementproteins C3 [6].

MATERIAL UND METHODEN

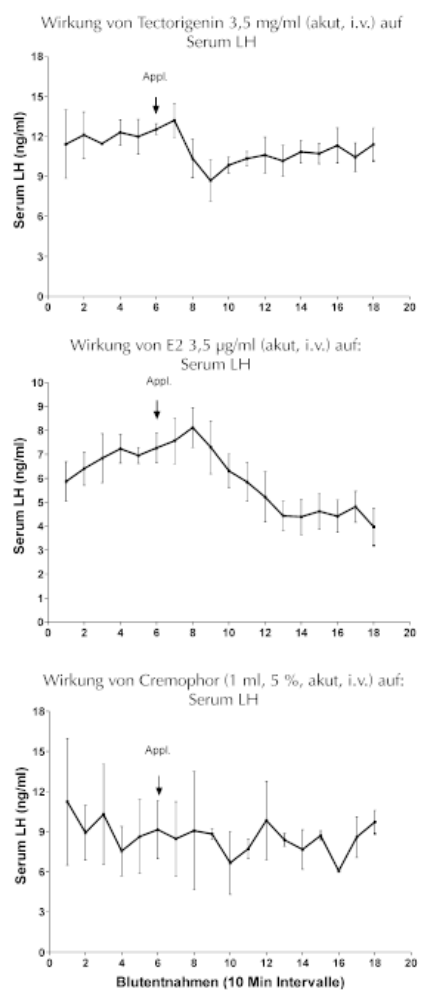
Die hier zu berichtenden Versuche wurden an ovariectomierten (ovx, 4–5 Wochen post OP) Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Am Tag vor dem Versuch erhielten die Tiere einen Jugular-Venenkatheter implantiert, durch den am Versuchstag 60 Minuten vor Injektion der Testsubstanzen (E₂ 3,5 μ g, Tectorigenin 3,5 mg, Tectoridin 3,5 mg, 5 % Cremophor als Kontrollmittel) und zwei Stunden nach der i.v.-Injektion in 10minütigen Abständen Blutproben entnommen wurden, in denen mit einem spezifischen RIA LH gemessen wurde. Sechs Stunden nach Injektion der Testsubstanzen wurden die Tiere dekapitiert, die Metaphyse des Femurs und der Uterus zur Quantifizierung der mRNA diverser Gene mittels quantitativer RT-PCR TaqMan-Technologie entnommen.

ERGEBNISSE

Die akuten intravenösen Injektionen von Tectorigenin und, weniger stark, dafür länger anhaltend, von Tectoridin (Daten nicht gezeigt), hemmen die pulsatile hypophysäre LH-Sekretion ähnlich stark, zeitlich jedoch etwas kürzer als E₂ (Abb. 1), so daß die mittleren Serum-LH-Werte in den 60 Min. nach der i.v.-Injektion signifikant niedriger als die Vorwerte waren. Die Expression des Osteocalcin-Gens und des Transforming Growth Factor β (TGF- β) wird durch Tectoridin stark, weniger stark durch E₂ und Tectorigenin innerhalb von 6 Stunden stimuliert (Abb. 2). Im

Hypothalamus, der Leber und in Knochen wirken Tectorigenin und Tectoridin also wie E₂. Keine Wirkung dagegen hat die akute Injektion dieser beiden BS-Inhaltstoffe auf das uterine Gewicht der ovx-Ratten, das durch E₂ stark stimuliert wird. Auch die Expression des uterinen IGF-1- bzw. des C3-Gens (C3 ist ein östrogen-

Abbildung 1: Die akute i.v.-Injektion von Tectorigenin inhibiert kurzfristig die Serum-LH-Spiegel (oben) während E₂ einen wesentlich länger dauernden Effekt ausübt (Mitte). Das Lösungsmittel hat keinen Effekt auf die LH-Sekretion (unten).



reguliertes Komplementprotein) bleibt durch Tectorigenin und Tectoridin unbeeinflusst, während die Expression beider Gene durch E_2 massiv stimuliert wird (Abb. 3). Auch in der Leber ist das IGF-1-Gen durch E_2 reguliert: E_2 und Tectoridin bewirken eine rasche, aber relativ schwache Hemmung der RNA-Synthese (Daten nicht gezeigt).

DISKUSSION

Kuiper et al. [7] konnten kürzlich zeigen, daß zahlreiche Xenoöstrogene, so auch einige Phytoöstrogene, kaum an den $ER\alpha$,

wohl aber 20fach stärker an den $ER\beta$ binden. Eine mehr als 200fache Affinität hatte das Isoflavon Genistein zu einer $ER\beta$ -Splicevariante, welche unter physiologischen Bedingungen im Gewebe von Ratten, kaum aber im Uterus vorkommt [8]. Im Rattenuterus wird also überwiegend der $ER\alpha$, kaum jedoch $ER\beta$ exprimiert, so daß wir postulieren, daß Tectorigenin und Tectoridin ihre östrogene Wirkung hauptsächlich über den $ER\beta$ ausüben und so osteo- und neuroprotektiv wirken. Die fehlende Wirkung am Uterus machen beide Reinsubstanzen bzw. Extrakte aus *Belamcanda chinensis* möglicherweise zu idealen

Hormonsubstitutionspräparaten ohne uterine Wirkung, jedoch mit wünschenswertem Effekt im ZNS und in Knochen, und damit zu einem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) wie das jüngst eingeführte Raloxifen.

Das in dieser Untersuchung ebenfalls untersuchte Tectoridin hatte ähnliche, aber länger anhaltende Wirkungen wie E_2 und Tectorigenin. Tectoridin ist glykosyliertes Tectorigenin, welches in dieser Form sicherlich schwächer an ER bindet und daher auch schwächer transaktivierend wirkt. Möglicherweise muß es erst zu Tectorigenin deglykosyliert werden, ehe es an den $ER\beta$ bindet. Das könnte die protrahierte östrogene Wirkung erklären. Die geringere Wirkung von Tectorigenin auf die Osteocalcin-Genexpression in der Metaphyse des Femur mag durch die kurze Wirksamkeit erklärt werden.

Literatur:

1. Satoro NF, Col NF, Eckman MH, Wong JB, Pauker SG, Cauley JA, Zmuda J, Crawford S, Johannes CB, Rossouw JE, Bairey Merz CN. Therapeutic controversy: hormone replacement therapy – where are we going? J Clin Endocrinol 1999; 84: 1798–1812.
2. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. Endocr Rev 1994; 15: 275–300.
3. Jarry H, Leonhardt S, Schwarze T, Wuttke W 1995. Preoptic rather than mediobasal hypothalamic amino acid neurotransmitter release regulates GnRH secretion during the estrogen-induced LH surge in the ovariectomized rat. Neuroendocrinology 1995; 62: 479–86.
4. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 5925–30.
5. Wuttke W, Makhoul B, Jarry H. Implications of the presence of two estrogen

Abbildung 2: 6 Stunden nach Akut-Injektion von E_2 , Tectorigenin oder Tectoridin ist die Genexpression von Osteocalcin und TGF- β in der Metaphyse des Femurs gesteigert. Ein Effekt, der für E_2 und Tectoridin signifikant ist (* $p < 0,05$).

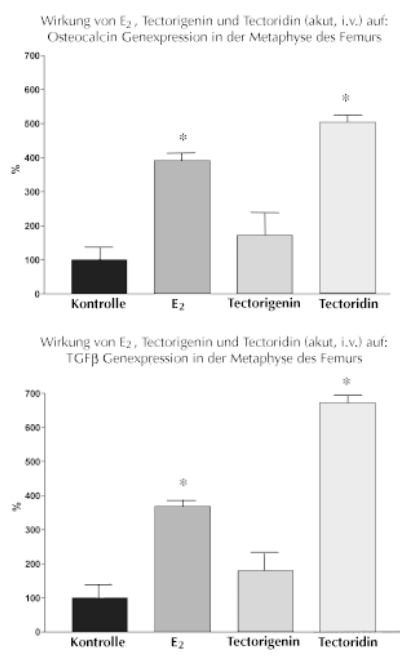
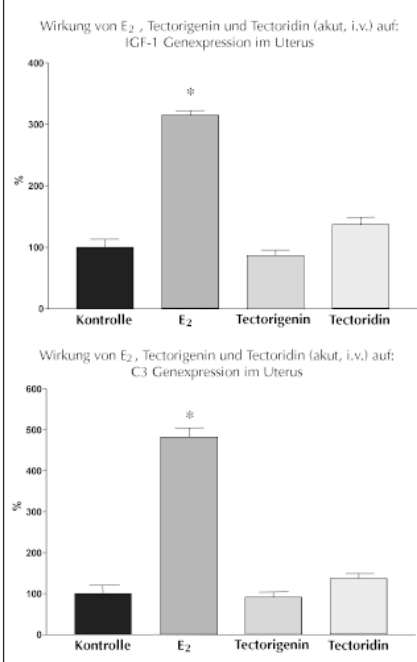


Abbildung 3: 6 Stunden nach i.v.-Injektion von E_2 ist die uterine Genexpression von IGF-1 und C3 hochsignifikant (* $p < 0,05$) stimuliert, während Tectorigenin und Tectoridin keinen östrogenen Effekt im Uterus ausüben.



receptors in the brain. *Gyn Endocrinol* 1999; 13: 38–40.

6. Seidlová D, Jarry H, Leonhardt S, Christoffel V, Spengler B, Popp M, Wuttke W. Selective estrogen receptor modulating (SERM) effects of Belamcanda chinensis (BC) derived phytoestrogens in ovariectomized rats. In: 81st Endocr Soc Meeting 1999; Abstract 434.

7. Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson BO, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and Phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 1998; 139: 4252–63.

8. Petersen DN, Tkalecic GT, Koza-Taylor PH, Turi TG, Brown TA. Identification of estrogen receptor β_2 , α functional variant of estrogen receptor β expressed in normal rat tissues. *Endocrinology* 1998; 139: 1082–92.



Dr. med. Dana Seidlová-Wuttke

Medizinstudium an der Karls-Universität in Prag (Tschechien) von 1980 bis 1986. Dort Promotion zum Dr. med. 1986 mit dem Thema „Der Menstruationszyklus bei den Frauen im Klimakterium nach der Curettage“. Danach bis 1993 Ausbildung zur Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe an der II. Gynäkologisch-geburtshilflichen Klinik der Karls-Universität in Prag. Seit 1995 Oberärztin. Weitere klinische Ausbildung: 1992 Aufenthalt in der Gynäkologischen Klinik in Deggendorf, 1994 WHO-gesponserte Aufenthalte an der Universitäts-Frauenklinik in Bern und am Reproductive Health Care Service Center in Uppsala, Schweden. Seit 1997 Mitarbeiterin in der Abteilung für Klinische und Experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik in Göttingen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dana Seidlová-Wuttke
Georg-August-Universität Göttingen
Frauenklinik, Abt. Klinische und Experimentelle Endokrinologie
D-37070 Göttingen, Robert-Koch-Str. 40

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)