

# GRÜNES GOLD

## ANTICANCEROGENE AKTIVITÄT – EIN NEUER ASPEKT BEI HOPFENINHALTSSTOFFEN

Dr. Martin Biendl \*

\* 1990 Promotion auf dem Gebiet der Naturstoffchemie an der Universität Regensburg.

Dem Hopfen schreiben bereits frühe mittelalterliche Erwähnungen eine Reihe gesundheitlich positiver Wirkungen zu. Als Pflanzenheilmittel wurde er u.a. aufgrund seiner antiseptischen, harntreibenden und verdauungsfördernden Eigenschaften geschätzt. Heute ist in der Medizin vor allem seine beruhigende und schlaffördernde Wirkung anerkannt. Die pharmazeutische Industrie stellt über 100 verschiedene Arzneimittel auf Basis von Hopfen her. Meist sind es Präparate, die in Kombination mit Baldrian wirken. In quantitativer Hinsicht spielt die Verwendung von Hopfen in der Pharmazie jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Da aber seit einigen Jahren in der Brauindustrie ein rückläufiger Hopfenbedarf zu verzeichnen ist, gewinnen derzeit Forschungen nach neuen Anwendungen verstärkt an Bedeutung. Es sind vor allem wieder die gesundheitlich positiven Eigenschaften des Hopfens, die zum Gegenstand wissenschaftlicher Debatten werden. Dabei profitiert Hopfen von einem Trend hin zu Arzneimitteln auf Basis

pflanzlicher Ausgangsmaterialien, der in der pharmazeutischen Industrie seit einigen Jahren zu beobachten ist.

In jüngster Zeit häufen sich Meldungen über pharmakologisch günstige Eigenschaften von Hopfeninhaltsstoffen. Neben neuen antibiotischen Wirkungen (1) und möglichen Präventionen vor Osteoporose (2) oder Arteriosklerose (3) erscheint die anticancerogene Aktivität einiger Hopfeninhaltsstoffe als besonders interessant. Darüber wird im folgenden berichtet. Anzumerken ist, daß sich all diese neueren Studien größtenteils noch in der Anfangsphase befinden. In erster Linie sind bislang nur Ergebnisse von „in vitro“ Tests (Experimente mit isolierten Zellen) bekannt. Über Tierversuche, die Aufschlüsse über Wirkungsweisen im lebenden Organismus geben, wurde noch wenig berichtet. Die Untersuchungen werden jedoch intensiv fortgeführt, so daß schon bald mit entsprechenden Resultaten zu rechnen ist.

## ALPHA- UND BETA-SÄUREN

Die bekanntesten Inhaltsstoffe des Hopfens sind die Alpha- und Beta-Säuren (Abb. 1). So war es naheliegend, zunächst diese Substanzen hinsichtlich anticancerogener Eigenschaften zu untersuchen. Ein erster Hinweis über die Krebshemmung durch einen Hopfeninhaltsstoff erfolgte 1993. Dabei wurde über die Wirkung von Co-Lupulon auf verschiedene Tumorzellen (z.B. Leukämiezellen) berichtet (4). 1995 folgte eine Arbeit, die beschreibt, daß Humulon das Entstehen von Tumoren bei Mäusen verhindert (5). Bei Humulon wurde auch ein hohes antioxidatives Potential festgestellt (6). Antioxidantien wirken krebsvorbeugend, da sie freie Radikale, die im Körper die Oxidation der DNA und somit Chromosomenfehler verursachen, abfangen können.

Humulon könnte sich bei der Leukämie-Therapie eignen. Als eines der wirksamsten natürlichen Mittel zur Bekämpfung von Leukämie gilt die aktive Form von Vitamin D, Dihydroxyvitamin D. Allerdings setzt diese Verbindung aus Knochen Calcium frei und kann so zu Osteoporose führen. Es werden Stoffe gesucht, die in Kombination wirken und seine schädliche Nebenwirkung aufheben.

Eine vorbeugende Wirkung gegen Osteoporose ist bei Humulon seit 1997 bekannt (2). Untersuchungen zeigen nun, daß Humulon das Wachstum bestimmter Leukämiezellen hemmt und die Mischung aus Humulon und VD sogar wirksamer ist als VD alleine (7). So erscheint diese Kombination als sehr aussichtsreich für die Entwicklung eines natürlichen Arzneimittels gegen Leukämie.

Die vielversprechenden Arbeiten über Humulon werden in Japan durchgeführt. Bislang sind leider noch keine Ergebnisse bekannt, ob die beim Würzekochen aus Humulon resultierende Verbindung Isohumulon ähnliche Eigenschaften aufweist. Aus Sicht der Brauereien wären derartige Untersuchungen natürlich wünschenswert.

## XANTHOTHUMOL UND ISOXANTHOTHUMOL

Ein weiterer Hopfeninhaltsstoff mit anticancerogener Wirkung ist Xanthohumol. Dieser Verbindung wurde bis vor kurzem nur wenig Aufmerksamkeit zuteil. Als eine Komponente des Hartharzes zählt sie zu den Bitterstoffen des Hopfens. Abhängig von der Sorte schwankt ihr Gehalt in den getrockneten Hopfendolden zwischen 0,2 Prozent und 1,1 Prozent (8). Die höchste Konzentration weist die Sorte Hallertauer Taurus auf. Über anticancerogene Eigenschaften von Xanthohumol und strukturell ähnlichen Substanzen wurde erstmals im März 1998 bei der Tagung der American Society of Toxicology in Seattle von Wissenschaftlern der Oregon State University berichtet. Weitere Veröffentlichungen sind inzwischen erfolgt (9, 10). Die neusten Ergebnisse wurden bei den diesjährigen Konferenzen der amerikanischen Gesellschaften für Toxikologie (11-14) und Massenspektrometrie (15) vorgestellt. Xanthohumol zählt zur Substanzklasse der Prenylflavonoide, denen in jüngster Zeit aufgrund ihrer physiologisch günstigen Eigenschaften verstärkt Beachtung zukommt (16). Hopfen enthält eine Reihe derartiger Verbindungen. Xanthohumol ist mengenmäßig am stärksten vertreten und erweist sich bei den biologischen Tests als am aktivsten.

Die Studien an der Oregon State University zeigen bei Xanthohumol eine erstaunlich hohe Vielfalt an positiven Wirkungsweisen. Das Wachstum verschiedenster Tumorzellen (z.B. bei Brust- Eierstock- und Prostatatumor) wird bereits bei sehr

niedrigen Konzentrationen gehemmt, wobei keinerlei Schädigungen an gesunden Zellen auftreten. Daneben übt die Substanz krebsvorbeugende Einflüsse aus. Hier kann man drei Wirkungsweisen unterscheiden. Xanthohumol wirkt antioxidativ, es aktiviert „gute“ Enzyme und inhibiert „böse“ Enzyme.

Ein Beispiel:

Die bekannte cancerogene Verbindung Benzol wird durch das „gute“ Enzym „Quinon-Reduktase“ in 1,4-Hydrochinon umgewandelt, ein Molekül das wenig reaktiv ist und vom Körper ausgeschieden werden kann. Auf diesem Weg wird Benzol desaktiviert. Dagegen katalysiert das Enzym „Cytochrom P 450 Reduktase“ die Umwandlung von Benzol in ein Semichinon-Radikal, das eine Schädigung der DNA bewirkt und somit Krebs auslösen kann. Sowohl die Anregung „guter“ als auch die Hemmung „böser“ Enzyme leisten somit einen Beitrag zur Krebsvorbeugung. Beide Eigenschaften wurden bei Xanthohumol und anderen Prenylflavonoiden des Hopfens festgestellt. Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung an der Oregon State University liegt darin, das Verhalten von Xanthohumol bei der Bierherstellung genau zu untersuchen (17). Bei der Würzekochung entsteht aus Xanthohumol in einer Ausbeute von ca. 70 Prozent Isoxanthohumol (Abb. 2). Etwa 40 Prozent des Isoxanthohumols werden durch den Trub und die Hefe ausgeschieden, so daß letztendlich etwa 30 Prozent des mit Hopfen dosierten Xanthohumols als Isoxanthohumol im fertigen Bier nachweisbar sind. Die höchste in einem amerikanischen Bier bislang nachgewiesene Konzentration an Isoxanthohumol ist 3,4 ppm („strong ale“ einer amerikanischen Mikrobrauerei). Ein nach U.S.A. importiertes „stout“ wies 2,1 ppm auf und ein importiertes „pilsner“ 1,1 ppm (18).

In den biologischen Tests zeigt auch Isoxanthohumol ein hohes anticancerogenes Potential. Bei der Hemmung „böser“ Enzyme erweist es sich teilweise sogar wirksamer als Xanthohumol. So wird beispielsweise die Aktivität des bei der Metabolisierung von Aflatoxin B1 relevanten Enzyms „Cytochrom P 450 CYP1A2“, das eine Umwandlung in das cancerogene Aflatoxin M1 bewirkt, durch Isoxanthohumol stärker gehemmt als durch Xanthohumol (11).