

Effects of dietary flavonoids on vitamin E status and hepatic phase II and antioxidant enzymes in laboratory rats

MSc Heike Wiegand

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Rimbach

Ziel des vorliegenden Dissertationsvorhabens ist es, den Einfluss der Flavonoide Genistein, Quercetin und (+)-Catechin auf den Vitamin E-Status sowie die Xenobiotika-metabolisierenden Enzyme Glutathion-S-Transferase (GST) und NAD(P)H-Quinon-Oxidoreduktase 1 (NQO1) bei der Laborratte systematisch zu untersuchen.

Die im ersten Kapitel beschriebenen Experimente zeigen den Effekt von Genistein, Quercetin und (+)-Catechin auf den Vitamin E-Status in Abhängigkeit von Fettgehalt und -art in den Versuchsdiäten. In drei aufeinander folgenden Studien wurden halbsynthetische, mit 2 g/kg Genistein, Quercetin und (+)-Catechin angereicherte Diäten über drei bzw. vier Wochen an männliche Laborratten verfüttert. In Experiment 1 wurden die drei genannten Flavonoide sowohl einzeln als auch in Kombination verfüttert, um potentielle synergistische und antagonistische Effekte auf die α -Tocopherol-Spiegel in Plasma und Geweben zu testen. In Experiment 2 und 3 hingegen wurden die Einflüsse verschiedener Fettzusammensetzungen der Diät, in Abhängigkeit von der Quercetin-Supplementierung, auf den Vitamin E-Status untersucht. Die Supplementierung mit Flavonoiden über die Versuchsdiäten führte zu keiner deutlichen Veränderung der α -Tocopherol- und γ -Tocopherol-Konzentrationen in Plasma, Leber, Lunge und Cortex in allen drei Experimenten. Die Erhöhung von 5 auf 10% Kokosfett/tocopherolfreies Maiskeimöl in der Versuchsdiät verringerte signifikant die α -Tocopherol-Spiegel in Plasma und Gewebe. Die α -Tocopherol-Konzentrationen in den mit Rapsöl gefütterten Ratten waren insgesamt signifikant höher im Vergleich zu den mit Kokosfett/tocopherolfreiem Maiskeimöl gefütterten Tieren. Effekte auf die mRNA-Spiegel von Genen, die für Proteine der Vitamin E-Homöostase kodieren (α -TTP, α -Tocopherol Transfer Protein; CYP3A4, Cytochrom P450 3A4; CYP4F, Cytochrom P450 4F) wurden nicht beobachtet. Die Genistein-Supplementierung führte jedoch zu geringeren mRNA-Spiegeln des ABC-Transporters Mrd2-Pgp (multiple drug-resistance-associated protein 2 P-glycoprotein).

In weiteren Studien wurden die Effekte von Genistein, Quercetin und (+)-Catechin auf die Phase II-Enzyme GST und NQO1 sowie auf die antioxidativen Enzyme Katalase (CAT), Superoxid Dismutase (SOD) und Glutathion Peroxidase (GPx) in der Rattenleber untersucht. Nach dreiwöchiger Fütterung männlicher Wistar Ratten mit halbsynthetischen, mit Genistein, Quercetin und (+)-Catechin angereicherten Diäten (2 g/kg) wurden keine Effekte auf die Aktivität der CAT, SOD, GPx gefunden. Die Supplementierung der Diäten mit Quercetin reduzierte signifikant die Gesamtaktivität der GST während (+)-Catechin die NQO1-Aktivität senkte. Die mRNA-Spiegel einzelner GST-Isoenzyme wurden differentiell moduliert. Die GST-Aktivität in den mit Genistein gefütterten Ratten wurde nicht beeinflusst, während der mRNA-Spiegel und die Aktivität der NQO1 signifikant erhöht wurden. Unterschiede in den Protein-Spiegeln des Transkriptionsfaktors Nrf2, welcher die Genexpression von Phase II-Enzymen zumindest teilweise reguliert, wurden nicht gefunden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter den gewählten experimentellen Bedingungen Supplementierungen relativ hoher Dosen an Genistein, Quercetin und (+)-Catechin über die Diät keinen Einfluss auf den Vitamin E-Status und Biomarker des oxidativen Stresses sowie der antioxidativen Abwehr bei der Laborratte haben; es konnten jedoch signifikante Effekte auf die Enzymaktivitäten der GST und NQO1 sowie deren mRNA-Spiegel in der Leber nachgewiesen werden. Die vorliegenden Versuchsergebnisse weisen darauf hin, dass die Flavonoide Genistein, Quercetin und (+)-Catechin, unter *in vivo* Bedingungen, eher genregulatorische als antioxidative Effekte vermitteln.