

Gisela Jacobasch

Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen

Prof. Rapoport unternahm große Anstrengungen, um das präventive Potential, das die Ernährung bietet, in der Medizin gezielt einzusetzen. Jeder Student und jeder seiner Mitarbeiter hatte sich mit dieser wichtigen Frage auseinander zu setzen. Trotzdem gelang es ihm nicht, die Einrichtung eines Lehrstuhls für Ernährung an der Medizinischen Fakultät durchzusetzen. Diese Forderung hat seitdem noch an Aktualität gewonnen; denn die Ernährung hängt eng mit dem Stoffwechsel der intestinalen Mikrobiota zusammen und dieser mit der Initiierung der meisten Volkskrankheiten wie der Fettsucht, dem Diabetes mellitus Typ II, Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen und neurodegenerativen Leiden. Jede Dysbiose schwächt das Immunsystem und begünstigt die Entwicklung eines Entzündungsstatus, der Ausgangspunkt für die genannten Erkrankungen ist (Jacobasch, Dongowski 2011). Durch eine bessere Berücksichtigung dieser einzigartigen Wechselbeziehungen könnte die Gesundheit vieler Menschen erhalten bleiben, und finanzielle Aufwendungen für die Therapie würden entfallen. In diesem Zusammenhang spielen auch die Flavonoide eine wichtige Rolle. Mein Interesse für diese besondere Stoffklasse verdanke ich Prof. Barth, der mich 1995 an das Deutsche Institut für Ernährungsforschung nach Potsdam-Rehbrücke holte.

1664 wurden zum ersten Mal Flavonoide als Farbstoffe von Pflanzen beschrieben. Rund 80 Jahre später identifizierte Morot die rot/blau gefärbten Anthocyane (Oslove 1925). Flavonoide sind Polyphenole, deren Ringsystem aus 15 C-Atomen besteht, die ein C6-C3-C6-Grundgerüst bilden, das aus den 2 aromatischen Ringen A und B besteht, die über den heterozyklischen C-Ring miteinander verbunden sind (Abb.1). Derartige Verbindungen werden in großer Vielfalt ausschließlich von Pflanzen synthetisiert; nur sie verfügen über die dafür notwendigen Stoffwechselwege. Flavonoide werden 7 verschiedenen Hauptgruppen zugeordnet: Chalkonen, Flavonolen, Flavonen, Flavanonen, Isoflavonen, Flavanolen und Anthocyanen. Chalkone sind durch einen nicht geschlossenen C-Ring charakterisiert, die übrigen Gruppen unterscheiden sich im Oxidationsgrad des C-Ringes. Chalkone kommen in Äpfeln,

Tomaten, Orangen und Hopfen vor. Flavonolquellen sind u. a. Zwiebeln, Buchweizen, Brokkoli, Äpfel, Beerenfrüchte und Tee. Flavone findet man vorwiegend in Sellerie, Chicoree, Weizen und Hirse. Flavanone sind typische Flavonoide der Zitrusfrüchte, während Isoflavone vor allem von Leguminosen gebildet werden. Flavanole bzw. Catechine sind Bestandteile von weißem und grünem Tee, Schokolade aber auch von Weintrauben und anderen Früchten. Anthocyane umfassen eine sehr große Gruppe von wasserlöslichen Pflanzenfarbstoffen, die die Farbenpracht der Blüten bestimmen und in hohen Konzentrationen auch in Aronia und anderen Beeren, Auberginen und Rotkohl vorkommen (Jacobasch *et al.* 2012). Flavonoide liegen in Pflanzen mit Ausnahme der Catechine, die Dimere, Oligo- und Polymere bilden, fast immer glycolysiert vor, da die biologisch aktiven Aglycone instabil sind. Pflanzen nutzen Flavonoide auf Grund ihrer antimikrobiellen Eigenschaften zum Schutz ihres Samens und vor Infektionen wie z. B. der Blatt- und Braunfäule.

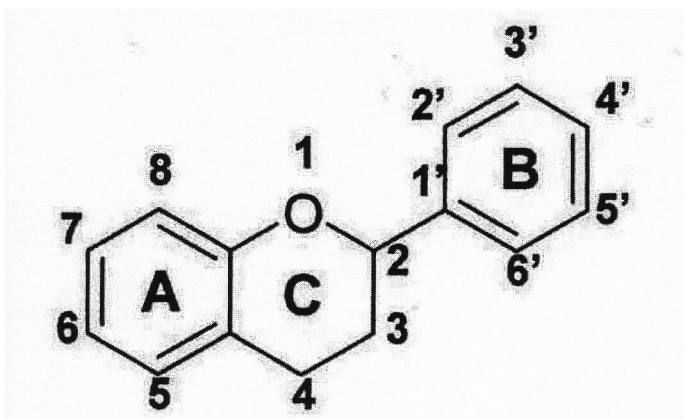


Abb. 1: Grundgerüst der Flavonoide (mit Nummerierung der Ring-Atome)

Von alters her sind Flavonoide auch als Arzneistoffe bekannt. Zuerst wurden sie von Tieren verwendet. Besonders eindrucksvoll nutzen sie Bienen. Sie dichten mit einem Gemisch aus Flavonoiden, Baumharz und einem eigenen Sekret die Ritzen ihres Baus ab und bestreichen damit auch den Eingang; dadurch kann sich jede anfliegende Biene vor dem Betreten des Baus desinfizieren. Auf diese Weise gelang es den Bienen, über mehrere Millionen Jahre auf engstem Raum ohne Infektionen zusammen zu leben. Erst durch den Einsatz von Insektiziden wurde ihr Immunsystem geschwächt, wodurch sie für Milben anfällig wurden. Das von den Bienen hergestellte Flavonoidgemisch

wird deshalb mit dem griechischen Wort Propolis, Verteidigung der Stadt, bezeichnet. Propolis wird auch heute noch in vielen Ländern angeboten und therapeutisch verwendet. Die Ägypter übernahmen von den Bienen ebenfalls das Verfahren der Mumifizierung ihrer Pharaonen unter Einsatz von Propolis. Ärzte setzen seit dem Altertum Propolis auf Grund ihrer antimikrobiellen und antiinflammatorischen Eigenschaften sowie der Stimulierung der Kollagensynthese zur Heilung von Wunden ein.

Protektive Eigenschaften
antimikrobiell
antifungizid
antiinflammatorisch
hepatoprotektiv
beschleunigte Wundheilung
schmerzlindernd
blutdrucksenkend
vasodilatatorisch
immunstimulierend
kardioprotektiv
antithrombotisch
antikarzinogen
antiallergisch
antiasthmatisch
Linderung von Magen-Darm-Beschwerden
stoffwechselaktivierend
Steigerung der Kapillarresistenz
neuroprotektiv

Tab. 1: Protektive Eigenschaften von Flavonoiden

Die gesundheitsfördernden Eigenschaften der Flavonoide sind jedoch wesentlich umfangreicher (Tab. 1). Besonders herauszustellen sind ihre antikarzinogenen Effekte, kardiovaskuläre Schutzwirkungen und neuroprotektive Eigenschaften. Seit Jahrzehnten kumuliert die Anzahl von Publikationen auf diesem Gebiet. Umfangreiche Befunde experimenteller Arbeiten liegen vor.

Aus ihnen wurde die Schlussfolgerung abgeleitet, dass die gesundheitsfördernden Effekte von Flavonoiden auf direkten antioxidativen Wirkungen beruhen. Das ist jedoch ein Trugschluss! Er kam dadurch zustande, dass die Mehrzahl der Arbeiten mit Zellkulturen unter der Verwendung zu hoher Flavonoidkonzentrationen durchgeführt wurde, die in Zellen unter *in vivo* Bedingungen nie erreicht werden. Weiterhin wurde nicht beachtet, dass während des Resorptionsprozesses die Flavonoidglycoside hydrolytisch gespalten und anschließend glucuronidiert oder, bei einem sehr hohen Angebot, sulfatiert werden. Diese konjugierten Verbindungen sind jedoch nicht mehr antioxidativ wirksam. Intrazellulär werden *in vivo* zwar kurzzeitig wieder Aglycone freigesetzt, deren Konzentrationen liegen aber im picomol-Bereich, was antioxidative Wirkungen ausschließt.

Bakterienspezies	Substrat	Endprodukt
<i>Eubacterium ramulus</i>	Rutin, Quercetin, Isoquercetin Luteolin-7-Glucosid, Luteolin Kaempferolglucoside, Kaempfero, Naringenin-7-Glucosid, Naringenin Genistein, Daidzein Daidzein Eriodictyol	3,4-DHPES 3-(3,4-DHP)PS 3,4-DHPES 3-(4-HP)PS 2-(4-HP)PS (C-Ringspaltung) 3-(3,4-HP)PS + Phloro.
<i>Clostridium butyricum</i>	Eriodictyol	3-(3,4-HP)PS + Phloro.
<i>Bacteroides distasonis</i>	Eriocitrin	Eriodictyol
<i>Bacteroides uniformis</i>	Eriocitrin	Eriodictyol
<i>Clostridium orbiscindens</i>	Quercetin	3,4-DHPES
<i>Streptococcus faecium</i>	Rutin	Quercetin
<i>Streptococcus milleri</i>	Rutin	Quercetin
<i>Bacteroides distasonis</i>	Rutin	Quercetin
<i>Bacteroides uniformis</i>	Rutin	Quercetin
<i>Bacteroides ovatus</i>	Rutin	Quercetin
<i>Enterococcus cassiliflavus</i>	Quercetin-3-Glucosid	Quercetin

3,4-DHPES = 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure; 2-(4-HP)PS = 2-(4-Hydroxyphenyl)-Propionsäure; 3-(4-HP)PS = 3-(4-Hydroxyphenyl)-Propionsäure; 3-(3,4-HP)PS = 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-Propionsäure; Phloro. = Phloroglucinol

Tab. 2: Flavonoide abbauende intestinale Bakterien

Gesundheitsfördernde Flavonoideffekte werden bakteriell und systemisch vermittelt. Bakteriell vermittelte Wirkungen laufen im Dickdarm ab. Nur hier befinden sich Bakterien, deren Enzyme von den Flavonoiden die Zuckerreste abspalten und dadurch Aglycone freisetzen. Anschließend wird z. T. deren B-Ring, unter Nutzung des C-Skeletts für den bakteriellen Stoffwechsel, zu verschiedenen Phenylsäuren abgebaut (Tab. 2). Am Beispiel des *Eubacterium ramulus* konnte nachgewiesen werden, dass dieser Butyratbildner auf die Zufuhr von Quercetinglycosiden angewiesen ist; denn nach einer 5-tägigen Flavonoid-freien Ernährung nahm die Anzahl dieses Eubakteriums bei gesunden Probanden bis zu 90 % ab, ließ sich aber durch eine einmalige hohe Aufnahme eines Quercetinglycosids, wieder normalisieren (Simmering *et al.* 2002).

Bakteriell vermittelt tragen Flavonoide dazu bei:

1. die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota zu stabilisieren und die Ansiedlung pathogener Mikroorganismen zu unterdrücken;
2. den fermentativen Abbau von Kohlenhydraten zu Butyrat zu fördern. Diese kurze Fettsäure, die ein Endprodukt der Fermentation ist, wird als Substrat für den Stoffwechsel der Kolonepithelzellen aus dem Darm resorbiert.
3. Flavonoide beeinflussen die Tight-Junction-Struktur, eine Anordnung von spezifischen Proteinen, die die Epithelzellen miteinander in der Darmschleimhaut verbinden. Dadurch wird eine optimale Barrierenfunktion gewährleistet und das Immunsystem gestärkt.

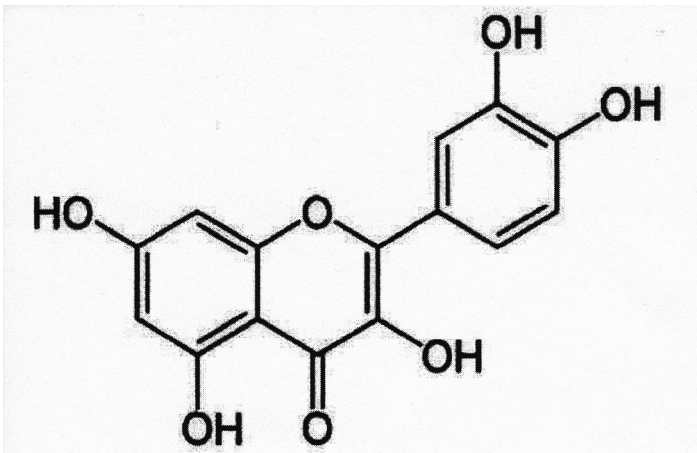


Abb. 2: Struktur von Quercetin

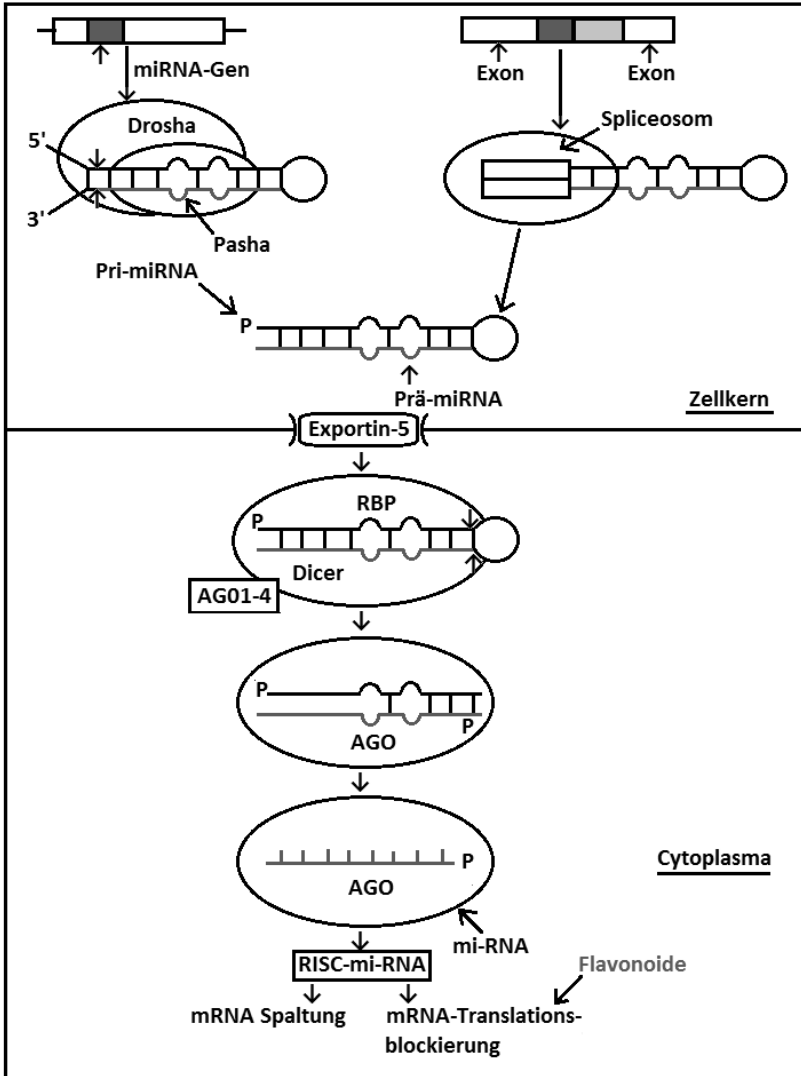


Abb. 3: Bildung und Funktion der Micro-RNAs.
 Drosha = Ribonuklease; DICER = Endonuklease; Pasha = RNA-Bindungsprotein; Ago = Argonautprotein.

Welche Funktionen fallen dem kleinen Anteil von Flavonoiden zu, der aus der aufgenommenen Nahrung resorbiert wird? 2006 wurde berichtet, dass Quercetin, das am häufigsten in Pflanzen vorkommende Flavonol (Abb. 2), rund 50 Gene hoch und über 30 runter regulieren kann (Murtaza *et al.* 2006). Es wurde vermutet, dass dieser Befund durch posttranskriptionale Effekte zustande kommt. Naheliegend war die Annahme, dass Flavonoide in zellspezifische epigenetische Kontrollmechanismen eingreifen, die von Mikro-RNAs reguliert werden.

Die Micro-RNAs wurden 1993 entdeckt (Lee *et al.* 1993). Es sind nicht kodierende RNAs, die aus 18 bis 25 Nukleotiden bestehen. Sie modulieren die Regulation der Genaktivität, die Stabilität von mRNAs, die Translation und andere posttranskriptionale Mechanismen (Abb. 3). Die Gene für miRNAs können unterschiedlich lokalisiert sein. Man findet sie in Introns, intergenetischen Sequenzen aber auch in Exons. Häufig liegen sie geclustert vor. Mikro-RNAs werden zunächst als längere Vorstufen synthetisiert, die dann zu den kürzeren Verbindungen prozessiert werden. Sie erkennen ihre Ziel-mRNAs anhand komplementärer Bindungsorte in der 3'-nichttranslatierten Region (UTR). Durch die Bindung von miRNAs wird die Translation der mRNA unterbunden. Für diese Form der Genabschaltung wählten Fire und Mello 1998 den Begriff Interferenz (RNAi) und wurden dafür 2006 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet (Fire *et al.* 1998). Berücksichtigt man, dass Bindungsorte in der UTR-Region für mehrere miRNAs existieren können, außerdem jede miRNA an 100-200 mRNAs binden kann und darüber hinaus die Existenz von mehreren 1000 miRNAs anzunehmen ist, erhält man eine ungefähre Vorstellung von der immensen Größe dieser regulatorischen Netzwerke. Die Interferenz ist lebenswichtig; sie schützt durch ihre Komplexität Stoffwechselprozesse vor Störanfälligkeiten und ermöglicht zugleich die Anpassung von Organismen an Nahrungs- und Umweltbedingungen. Über derartige Netzwerke werden ebenfalls die Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen, die Angiogenese und auch die zerebrale Neurogenese und die Gedächtnisbildung reguliert. Darüber hinaus sind sie an vielen pathologischen Prozessen beteiligt. Link zeigte vor 2 Jahren erstmals, dass die miRNA-Muster durch Flavonoide zu verändern sind (Link *et al.* 2010). Sie können z. B. zellspezifisch die Translation von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen sowie von Proteinen, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind, modellieren. Dabei lassen sich auch additive Flavonoideffekte feststellen. Flavonoide unterdrücken außerdem die Promotermethylierung von Genen in CpG-Inselbereichen und können dadurch die Abschaltung dieser Gene verhindern. Anhand der miRNA-Muster

lassen sich spezifische Tumore identifizieren, klassifizieren und die Prognose von Patienten abschätzen (Ferdin *et al.* 2010). Diese miRNA-Muster unterscheiden sich signifikant von denen gesunder Zellen. MiRNAs können in Karzinomzellen mutationsbedingt ausfallen oder hoch reguliert werden. Mit einem verstärkten Tumorwachstum ist zu rechnen, wenn: 1. eine miRNA ausfällt, deren Funktion einem Tumorsuppressor entspricht, 2. bei einem Verlust der 3'UTR-Bindungsregion für die miRNA in der Ziel-mRNA und 3. bei Amplifizierung einer miRNA mit onkogenen Eigenschaften. Die Abb. 4 zeigt am Beispiel der kolorektalen Karzinogenese Veränderungen in den Konzentrationen von miRNAs in den verschiedenen Erkrankungsstadien (miR-145, miR-143, miR-18a, let-7, miR-126, miR-34a-C und miR-200 wirken tumorsuppressiv, die anderen onkogen). Im Frühstadium nimmt die Konzentration der tumorsuppressiven miR-145 ab, woraus eine Aktivierung des Protoonkogens MYC resultiert.

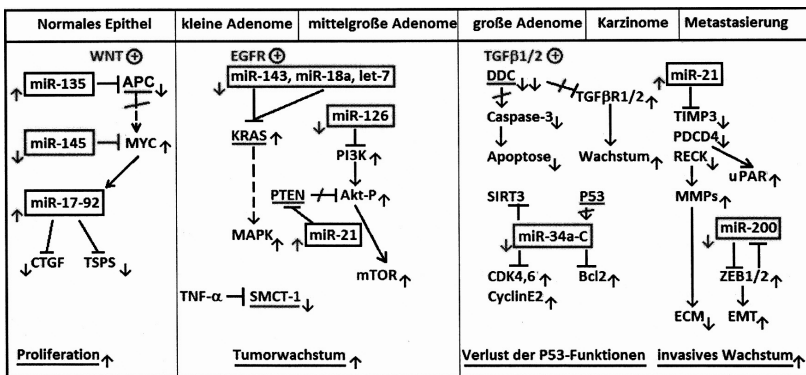


Abb. 4: Beeinflussung der kolorektalen Karzinomentwicklung durch Micro-RNAs.

(Die Abb. zeigt an einigen Beispielen wie die Abnahme der Konzentration von mi-RNAs mit tumorsuppressiven Eigenschaften und die Zunahme von typischen onkogenen mi-RNAs die zelluläre Signalübertragungen modulieren können.)

Gleichzeitig unterdrückt die Zunahme der onkogenen miR-135 die Konzentration des APC-Proteins, wodurch die Tumorkaskade aktiviert wird. Charakteristisch ist für die Karzinogenese, dass häufig die Profile solcher miRNAs verändert werden, die an Signalwegen beteiligt sind, die für die verschiedenen Stadien der Tumorentwicklung bestimmend sind. Im Anfangsstadium der Entdifferenzierung wird z. B. der Wnt-β-Catenin-Weg aktiviert, im Adenomstadium die Expression des Rezeptors für den epithelialen Wachstums-

faktor. Mit dem Verlust der P53-Funktionen steigt der Signalweg über den Transforming Growth-Faktor an. Die bekannteste onkogene miRNA, die in allen Karzinomen hoch reguliert wird, ist miRNA 21; sie ist ein Indiz für Veränderungen in der extrazellulären Matrix, die notwendig sind für die Umwandlung von der epithelialen Struktur in eine mesenchymale. Eine hohe Konzentration der miRNA 21 ist zugleich ein Parameter, der erlaubt, die Abnahme der Empfindlichkeit eines Malignoms gegenüber Cytostatika und ein invasives Tumorwachstum zu erkennen (Slaby *et al.* 2009). Durch das Flavonoid Epicatechin lässt sich diese miRNA runter regulieren. Tab. 3 zeigt weitere Angriffspunkte von Flavonoiden bei tumorsuppressiven und onkogenen miRNAs in verschiedenen Tumorzellen. Für B-Zell-Lymphome ist ein Anstieg der onkogenen miRNA-155 charakteristisch; das führt zu einer verstärkten Zellproliferation. Die miRNA-155 fördert außerdem die Aktivierung von Entzündungsprozessen, die durch Lipopolysaccharid (LPS)-stimulierte Makrophagen induziert werden. Beide Effekte können durch Quercetin und das im Rotwein ebenfalls enthaltene Polyphenol Resveratrol verhindert werden (Boesch-Saadatmandi *et al.* 2011). Das Wachstum von Melanomzellen kann über die miRNAs 27a und b durch das Isoflavon Genistein gehemmt werden. Darüber hinaus können zahlreiche tumorsuppressive miRNAs durch Flavonoide hoch reguliert werden. Die Einteilung von miRNAs in solche mit Tumorsuppressor- oder Onkogenwirkung entspricht aber einer Vereinfachung; denn sie berücksichtigt noch nicht, dass in mRNAs mehrere Bindungsorte für miRNAs vorkommen und dass für jede miRNA zahlreiche Ziel-mRNAs existieren. Zu denen gehören auch solche, die Transkriptionsfaktoren oder Enzyme codieren, die in epigenetische Mechanismen wie die DNA- und Histon-Methylierung sowie die Histonacetylierung eingebunden sind.

Typisch für Prozesse der Entdifferenzierung ist eine Hypermethylierung von Tumorgenen. Diese Methylierung betrifft Cytosinreste, die sich benachbart von Guanin in sogenannten CpG-Inseln befinden. Sie umfassen nur 1 % des Genoms und werden in gesunden Zellen vor einer Methylierung geschützt. Tritt jedoch in ihnen eine Methylierung ein, so werden vor allem 3 Prozesse verändert: 1. Die Effizienz der DNA-Reparatur nimmt ab, 2. die Rate der Zellteilung steigt an und 3. die Rate der spontanen Desaminierung erhöht sich. Mit der Methylierung der CpG-Inseln nimmt gleichzeitig die Instabilität von Genen zu, wodurch das Auftreten von Mutationen gefördert wird. Die Methylierung des Cytosins in Promoterbereichen von Genen wird durch Methyltransferasen katalysiert und kann durch Pharmaka wie z. B. 5-Azacytidin wieder aufgehoben und dadurch der Entdifferenzierungsprozess gehemmt werden (Fang *et al.* 2003). Noch effektiver kann eine solche Hyper-

methylierung durch die Kombination von 5-Azacytidin mit Epigallocatechin-gallat (EGCG) oder Genistein unterdrückt werden. Darauf beruht z. B. die Senkung des Krebsrisikos durch einen hohen Konsum von weißem und grünem Tee sowie Sojaprodukten.

miRNA	Flavonoid	Tumor	Zielgene
let7(a-f)	Isoflavone	Lunge, Melanom	RAS, ZETP10
miR-16	EGCG	Leber	BLC-12
miR-15a/miR-16-1	Curcumin	Melanom, chron. lymphat. Leukämie	Bcl2, CCND1
miR-22	Curcumin	Pankreas	ESR1, SPI
miR-145	Isoflavone	Prostata	TNFSF10
miR-146a	Quercetin, Kaempferol	Kolon	NF-κB, ROCK1
miR-145	Isoflavone/Genistein	Ovar, Lunge	EGFR, TNFSF10
miR-199a	Curcumin	Pankreas	PTEN
miR-200(a-c)	Curcumin/Genistein	Pankreas	ZEB
miR-1296	Isoflavone	Prostata	MCM

Tumorsuppressor-miRNAs: sie werden durch Flavonoide hoch reguliert

miRNA	Flavonoid	Tumor	Zielgene
miR-21	EGCG	alle Tumore	Troponyosin-1
miR-27a	Isoflavone	Melanom	ZBTB10
miR-27	EGCG	Brust	-
miR-27b	Isoflavone	Melanom	EGFR
miR-155	Quercetin	B-Zell-Lym- phom, Inflamma- tion	WEE1(Inhibitor- kinase des Zellzyk- lus)
miR-221/222	Isoflavone	Prostata	ARHI, p27

Onkogene miRNAs: sie werden durch Flavonoide runter reguliert

Tab. 3: Einfluss von Flavonoiden und Curcumin auf Micro-RNA-Profile bei Tumoren

Die Nukleotidsequenzen der DNA und die Struktur des Chromatins bestimmen die Spezifik und den Umfang der Expression. Chromatin ist ein aus Nu-

kleosomen bestehender repetitiver Nukleoproteinkomplex (Abb. 5). Um Heterochromatin, das keine Transkription von Genen ermöglicht, in transkriptionsaktives Euchromatin umzuwandeln, müssen Modifikationen an Histonproteinen vorgenommen werden. Sie sind in der Abb. 5 mit H gekennzeichnet. Daran sind Histonacetyltransferasen (HATs) und Histonmethyltransferasen (HMTs) beteiligt sowie Enzyme, die die Acetylierung oder Methylierung wieder rückgängig machen. Außerdem existieren Proteine, die die Histonmodifizierungen erkennen und mit ihnen interagieren können. Flavonoide und Polyphenole, wie Resveratrol und Curcumin, können über den Acetylierungsstatus der Histone auf Entzündungsprozesse und die Tumorentwicklung Einfluss nehmen. Von den Flavonoiden ist Quercetin z. B. ein Aktivator von Histondeacetylasen, das Teecatechin EGCG und das Curry-Curcumin sind dagegen Inhibitoren von Histonacetyltransferasen. Das Isoflavon Genistein ist ein Aktivator von Histonacetyltransferasen und Resveratrol wirkt indirekt als ein Histondeacetylaseinhibitor (Majid *et al.* 2008, Kim *et al.* 2008, Meeran *et al.* 2010).

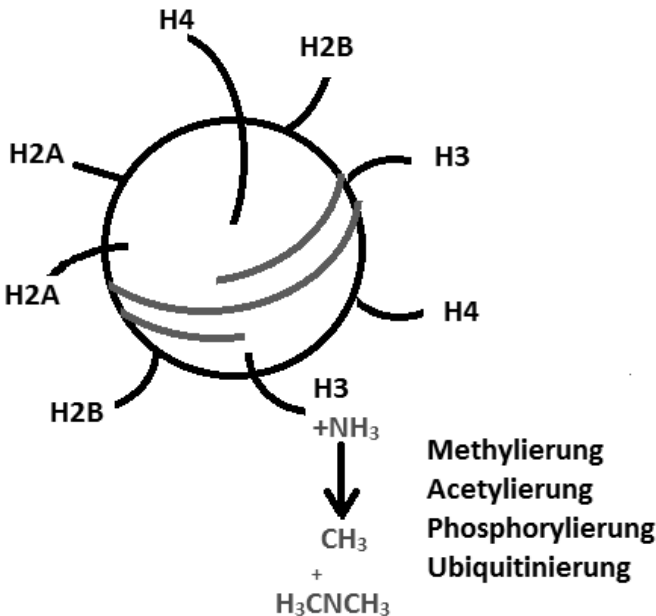


Abb. 5: Kern des Nucleosoms mit N-terminalen Enden der Histone (nach Wagner, Müller 2010). Nucleosome sind die kleinste Struktureinheit des Chromatins. Sie werden durch die DNA miteinander verbunden.

Histondemethylasen wurden erst vor wenigen Jahren entdeckt (Shi *et al.* 2004). Bis dahin ging man davon aus, dass die Methylierung von Lysinresten in Histonen ein irreversibler Prozess ist. Die Aufklärung der dynamischen Natur der Histonmodifikationen und ihre Bedeutung für die Initiierung und Progression von Tumoren weckte das Interesse von Pharmazeuten an Inhibitoren der Histondemethylasen. Mehr als 200 000 Verbindungen einschließlich Flavonoiden wurden getestet. Von den Flavonoiden erwies sich nur Quercetin als Inhibitor eines spezifischen Typs von Histondemethylasen (Inhibitor der Jmj C HDMs) (Sakurai *et al.* 2010, Hamada *et al.* 2010). Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung dieses Flavonols für die Prävention und Therapie von Tumorerkrankungen.

Welche Empfehlungen lassen sich aus dem jetzigen Kenntnisstand für die Ernährung und die Nutzung von Flavonoiden in der Prävention und für die Komplementärmedizin ableiten?

1. Präventive Effekte sind am wirkungsvollsten, wenn die kontinuierliche Zufuhr von Flavonoiden ein breites Spektrum von Polyphenolen mit unterschiedlichen Strukturen in Form von Gemüse, Buchweizen und auch anderen Getreidearten, Früchten, insbesondere Beerenobst, weißem oder grünem Tee und Bitterschokolade einschließt. Der größte Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Flavonoide dient den Bakterien im Dickdarm sowohl als Substrat für Synthesen als auch für die Energiegewinnung. Zusammen mit Präbiotika tragen sie dazu bei, das Auftreten von Dysbiosen und ihre Folgeerscheinungen zu verhindern (Jacobasch, Dongowski 2011).
2. Entscheidend für einen Erfolg in der Komplementärmedizin ist dagegen die richtige Auswahl von speziellen Flavonoiden nach der Art der Erkrankung und dem Erkrankungsstadium.
3. Spezifische Flavonoide steigern auch die Wirkung von Antibiotika besonders bei antibiotikaresistenten Stämmen (Cushnie, Lamb 2006). Ebenso erhöhen Kombinationen von Cytostatika mit bestimmten Flavonoiden die Effektivität der Tumorthherapie (Li, Tollefsbol 2010).
4. Da Flavonoide über antibakterielle, antivirale und fungizide Eigenschaften verfügen, sind sie ebenfalls für den Einsatz in der Pflanzen- und Tierproduktion geeignet (Liu *et al.* 2011, Cushnie, Lamb 2011). Der Vorteil von Flavonoiden besteht außerdem darin, dass sich gegen sie keine Resistenzen entwickeln.

Die Wechselwirkungen von Flavonoiden mit den vorgestellten komplexen zellulären Kontrollnetzwerken machen die Vielzahl ihrer gesundheitsför-

dernden Effekte verständlich ohne eine Zuhilfenahme direkter antioxidativer *in vivo*-Wirkungen. Das komplexe mikro-RNA-Kontrollsystem veranschaulicht darüber hinaus zugleich überzeugend die Genialität der Evolution auf der Grundlage des biologischen Baukastenprinzips.

Ich hatte das Glück, viele Jahre eng mit Mitja Rapoport und auch mit Inge Rapoport zusammen arbeiten zu können. Beide Persönlichkeiten faszinierten mich nicht nur durch ihre Klugheit und biologische Weitsicht sondern ebenso durch ihre Einsatzbereitschaft, Zuverlässigkeit und Aufrichtigkeit. Die Freundschaft mit Inge und Mitja Rapoport haben mein Leben sehr bereichert. Als Gratulationsgeschenk der Leibniz-Sozietät zum 100. Geburtstag haben Hans Gross, Gerhard Dongowski und ich ein Buch über die moderne Auffassung der biologischen Wirkungen von Flavonoiden geschrieben, es erscheint beim Uni-Med-Verlag Bremen und die bekannte Illustratorin, Gertrud Zucker, hat uns dafür das Titelblatt gezeichnet. Das Buch ist Dir, liebe Inge, und Mitja in tiefer Dankbarkeit gewidmet.

Literatur

- Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Wagner AE *et al.* (2011) *J Nutr Biochem* 22:293-299.
- Cushnie TPT, Lamb AJ (2006) *Phytomedicine* 13:187-197.
- Cushnie TPT, Lamb AJ (2011) *Int J Antimicrob Agents* 38:99-107.
- Fang MZ, Wang Y, Ai N *et al.* (2003) *Cancer Res.* 63:7563-7570.
- Ferdin J, Kunej T, Calin GA (2010) *Technol Cancer Res Treat* 9:123-138.
- Fire A, Xu S, Montgomery M *et al.* (1998) *Nature* 391:806-811.
- Hamada S, Suzuki T, Mino K *et al.* (2010) *J Med Chem* 53:5629-5638.
- Jacobasch G, Dongowski G (2011) Ballaststoffe/Präbiotika: Biologische Wirkungen und gesundheitsfördernde Effekte in der Prävention. In: Ebersdobler HF, Meyer AH (Hrsg.) *Praxishandbuch Functional Food*. Behr's Verlag, Hamburg, 1-99.
- Jacobasch G, Gross J, Dongowski G (2012) *Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen*. UNI – Med Verlag AG Bremen - London - Boston.
- Kim YH, Lee DH, Jeong JH *et al.* (2008) *Biochem Pharmacol* 75:1946-1958.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V (1993) *Cell* 75:843-854.
- Lee LT, Huang YT, Hwang JJ *et al.* (2002) *Anticancer Res* 22:1615-1622.
- Li Y, Tollefsbol TO (2010) *Curr Med Chem* 17:2141-2151.
- Link A, Balaguer F, Goel A (2010) *Biochem Pharmacol* 80:1771-1792.
- Liu Z, Zhuang C, Sheng S *et al.* (2011) *Plant Cell Rep* 30:2027-2036.
- Majid S, Kikuno N, Nelles J *et al.* (2008) *Cancer Res* 68:2736-2744.
- Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol TO (2010) *Clin Epigenet* 1:101-116.
- Murtaza I, Marra G, Schlapbach R *et al.* (2006) *Biotechnol Appl Biochem* 45:29-36.

- Onslow MW (1925) *The Anthocyanin Pigment of Plants* 2nd ed., London, Cambridge University Press.
- Sakurai M, Rose NR, Schulz L *et al.* (2010) *Mol Biosyst* 6:357-364.
- Shi Y, Lan F, Matson C *et al.* (2004) *Cell* 119:941-953.
- Simmering R, Pforte H, Jacobasch G *et al.* (2002) *FEMS Microbiol Ecol* 40:243-248.
- Slaby O, Svoboda M, Michalek J *et al.* (2009) *Mol Cancer* 8:102.
- Wagner C, Müller O (2010) *Molekulare Onkologie*. Entstehung, Progression, klinische Aspekte. 3 Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.