

# Wie sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe uns vor Krankheiten schützen

Von molekularen Wirkmechanismen zu neuen Medikamenten



Von Jürgen M. Stein, Manfred Schubert-Zsilavecz, Dieter Steinhilber, Holger Stark und Oliver Werz

Garten- oder Medizinal-Salbei (links) und Rosmarin (rechts). Nicht nur in der Küche, sondern auch in der Volksmedizin sind Salbei- und Rosmarinpflanzen wegen ihrer entzündungshemmenden und verdauungsfördernden Wirkung geschätzt. Die Arbeitsgruppe von Manfred Schubert-Zsilavecz hat sie inzwischen auch für die Behandlung der Typ-2-Diabetes entdeckt.

Wirkungen von Heilpflanzen, Gewürzen, Tees und Lebensmitteln werden in der Naturheilkunde seit der Antike genutzt. Pharmakologisch wirksam sind in der Regel nur die sekundären Pflanzeninhaltsstoffe. Diese in den oft aus vielen Bestandteilen zusammengesetzten Naturstoffen aufzuspüren und ihren molekularbiologischen Wirkungsmechanismus im Körper aufzuklären, ist das Ziel eines Forschungsnetzwerks am Frankfurter ZAFES (Zentrum für Arzneimittelforschung, -Entwicklung und -Sicherheit). So konnten Pharmazeuten und Kliniker gemeinsam herausfinden, wie ein Bestandteil des Rotweins, das Resveratrol, vor Darmkrebs schützt. Die Inhaltsstoffe von Salbei und Rosmarin bieten vielversprechende Ausgangspunkte für neue Medikamente gegen Altersdiabetes. Weihrauch, Myrte und Johanniskraut enthalten Wirkstoffe, die Schlüsselenzyme für Entzündungsreaktionen – etwa bei rheumatischen Beschwerden – hemmen.

Bekanntermaßen sind in unseren Lebensmitteln neben Wasser, Kohlenhydraten, Proteinen, Fetten, Vitaminen und Mineralstoffen weitere Inhaltsstoffe enthalten. Diese lange – aufgrund fehlender Kenntnis – als nicht-nahrhafte und daher als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe benannten Substanzen sind, ähnlich wie die Vitamine zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts, in den letzten Jahren aufgrund zahlreicher epidemiologischer Beobachtungen zunehmend in den Fokus der biomedizinischen Wissenschaft gerückt.

Die im englischen Sprachraum auch als »Phytochemicals« bezeichneten Verbindungen sind ein Paradebeispiel dafür, dass Lebensmittel weitaus vielfältigere Wirkungen auf die Gesundheit besitzen als angenommen. Diese Stoffe sind von jeher Bestandteile der menschlichen Ernährung, ihre ernährungsphysiologische Bedeutung wird allerdings erst allmählich erkannt. Der Vermutung, dass bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe – je nach Dosierung – gesundheitsfördernde oder -schädigende Wirkungen haben, konnte erst mit der Entwicklung

hochempfindlicher Analysemethoden näher nachgegangen werden. So kam es zur Isolierung und Charakterisierung organischer Moleküle, die als bioaktive Substanzen bezeichnet werden. Es wurde möglich, die gesundheitsfördernden Aspekte in Zell- und Gewebekulturen sowie in Tiermodellen zu untersuchen.

Wie bei den Vitaminen zeigt sich auch hier schrittweise, welchen Nutzen sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe besitzen und wie dies im Hinblick auf die langfristige Gesunderhaltung zu bewerten ist.

## Einteilung und Vorkommen

Bis heute fehlt eine einheitliche Definition des Begriffs »sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe«. Es handelt sich um Substanzen, die im Gegensatz zu den primären Pflanzenstoffen (Kohlenhydrate, Proteine und Fette) im sekundären Stoffwechsel von Pflanzen als Farb-, Abwehr- und Schutzstoffe sowie als Wachstumsregulatoren eine Rolle spielen. Sie kommen nur in geringen Konzentrationen vor und üben häufig pharmakologische Wirkungen aus. Es wird vermutet, dass etwa 60 000 bis 100 000 sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe in der Natur existieren. Bisher wurden allerdings nur etwa 5 Prozent der Pflanzen auf der Erde auf diese Inhaltsstoffe näher untersucht.

Chemisch handelt es sich um höchst heterogene Substanzen. Inzwischen teilt man die sekundären Pflanzeninhaltsstoffe im Wesentlichen aufgrund ihrer chemischen Struktur oder Biosynthese ein, berücksichtigt aber auch ihre funktionellen Eigenschaften. Entsprechend ist die Klassifikation in chemischer Hinsicht nicht stringent (Tab. 1). Je nach Pflanzenfamilie finden sich typische Verbindungsklassen, wie schwefelhaltige Stoffe in Knoblauch und Zwiebelgewächsen. Viele dieser Substanzen sind für den spezifischen Geruch, den Geschmack oder die Farbe der jeweiligen Pflanze verantwortlich. Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe kommen in den Pflanzen nur in sehr geringen Mengen vor, so dass die Gesamtaufnahme mit der Nahrung nur bei weniger als 1,5 Gramm pro Tag liegt. Von den bislang rund 30 000 bekannten sekundären Pflanzeninhaltsstoffen sind nach Schätzungen etwa 5000 bis 10 000 natürlicherweise in der menschlichen Ernährung enthalten.

## Gesundheitsfördernde Wirkungen sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe

Eine Fülle von experimentellen und epidemiologischen Befunden macht deutlich, dass ein erhöhter Verzehr pflanzlicher Lebensmittel gesundheitliche Vorteile mit sich bringt. Die positiven Auswirkungen einer obst- und gemüsereichen Kost auf die Erkrankungshäufigkeit zeigen sich besonders deutlich bei epithelialen Tumoren (beispielsweise der Haut oder des Darms) sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese protektiven Effekte werden vermutlich zu einem Großteil durch sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe vermittelt. So können sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe die Tumorentstehung auf verschiedenen Ebenen beeinflussen. Die Erkenntnisse über die gesundheitsfördernden Wirkungen dieser Stoffe basie-

2 Stilbene wie Resveratrol und Piceatannol schützen nach neueren Erkenntnissen vor Krebs. Insbesondere bei Darmkrebs hat Resveratrol, das in hohen Konzentrationen im Rotwein vorkommt, eine vorbeugende Wirkung.

ren überwiegend auf epidemiologischen Untersuchungen (Beobachtungsstudien). 1 Für einige Substanzgruppen wurden inzwischen die zugrunde liegenden molekularen Wirkungsmechanismen aufgedeckt.

## Polyphenole und Stilbene

Die Polyphenole umfassen verschiedene Substanzen, die basierend auf der Struktur des Phenols, die chemische funktionelle Gruppe mehrfach enthalten. In erster Linie sind dies die Phenolsäuren (zum Beispiel Kaffee-

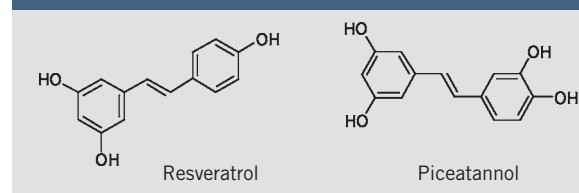
Bioaktive Substanzen und ihre möglichen Wirkungen										
Bioaktive Substanzen	antikancerogen	antimikrobiell	antioxidativ	antithrombotisch	immunmodulierend	entzündungshemmend	Blutdruck regulierend	Cholesterinspiegel senkend	Blutglukosespiegel senkend	verdauungsfördernd
<b>Sekundäre Pflanzenstoffe</b>										
Carotinoide	X		X		X			X		
Phytosterine	X							X		
Saponine	X	X			X			X		
Glukosinolate	X	X						X		
Polyphenole	X	X	X	X	X	X	X		X	
Protease-Inhibitoren	X		X							
Monoterpene	X	X								
Phytoöstrogene	X		X							
Sulfide	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Phytinsäure	X		X		X				X	
Ballaststoffe	X				X			X	X	X
Substanzen in fermentierten Lebensmitteln	X	X	X		X			X		

ren Ferula- und Ellagsäure) und die Flavonoide (Flavonole, Flavone, Anthozyane), aber auch Stilbene (Resveratrol, Piceatannol) 2 können den Polyphenolen zugerechnet werden. Während Flavonole und Flavone Pflanzen eine gelbe Farbe geben, sind Anthozyane für eine rote, blaue und violette Färbung verantwortlich. Bei den Flavonolen ist vor allem das Quercetin vorherrschend, bei den Flavonen ist der häufigste Vertreter das Luteolin, bei den Anthozyanen das Zyanidin.

Bei Stilbenen handelt es sich chemisch gesehen um (E)-1,2-Diphenylethylen-Derivate (Stilbenoide), die häufig als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe vorkommen. Resveratrol (5-[(E)-2-(4-Hydroxyphenyl)ethenyl]resorcinol beziehungsweise *trans*-3,4',5-Stilbentriol oder 3,4',5-Trihydroxy-*trans*-stilben) hat ein Molekulargewicht von 228,2 g/mol (Gramm pro Mol) und gehört zur Klasse der Phytoalexine (*phyton*, griechisch für: Pflanze, *alexein*, griechisch für: abwehren). Diese sind Schutzstoffe der Pflanze, die erst als Antwort auf Reize biologischer (Pilzbefall), chemischer (Ozon) oder physi-

1 Bioaktive Substanzen und ihre möglichen Wirkungen.

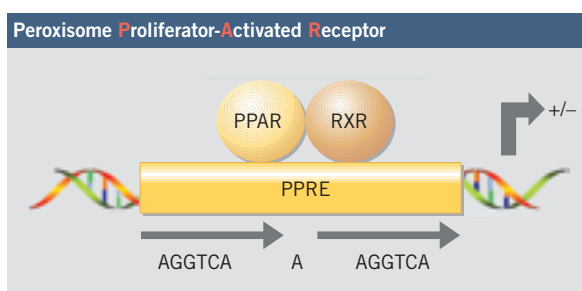
Chemische Strukturen von Resveratrol und Piceatannol



kalischer Natur (UV-Strahlung, mechanische Schädigung) gebildet werden. Chemisch ist Resveratrol der Gruppe der Stilbene zuzuordnen, die sich durch ein niedriges Molekulargewicht (meist 200–300 g/mol) und durch eine fungizide Wirkung auszeichnen.

### Vom Guten des Weins

Resveratrol wurde bisher in mindestens 72 Spermatophytenarten nachgewiesen. Hohe Konzentrationen wurden vor allem im Wein und dort speziell im Rotwein gemessen. Dies liegt daran, dass beim Prozess der Rotweinherstellung, im Gegensatz zur Herstellung von Weißwein, die Schale in der Maische mit vergoren wird. In der Schale der *Vitis vinifera*-Beeren (Weintrauben)



(NSAR) hemmte Resveratrol zudem die Hydroperoxida-sektivität der COX-1 und der COX-2.

Tessitore und Mitarbeiter beschrieben im Jahr 2000 die Wirkung von Resveratrol auf die azoxymethaninduzierte Krebsentstehung im Dickdarm. Hierbei handelt es sich um ein Tumormodell in Ratten, das ähnlich wie beim Menschen über verschiedene Vorstufen verläuft – beginnend mit Veränderungen in Vorstufen der Tumorzellen, den so genannten Krypten. Es konnte gezeigt werden, dass das Stilben die Anzahl hyperproliferativer (sich schnell ausbreitender) Krypten im Dickdarm der Versuchstiere reduzierte. Im Bereich dieser potenziellen Krebszellen war, im Gegensatz zu unbehandelten Tieren, in der Resveratrolgruppe eine Zunahme des Proteins Bax (Bcl-2 assoziiertes Protein X) zu verzeichnen.

PPAR (»Peroxisome proliferator-activated receptor«) gehören zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren, die nach Bindung eines Agonisten mit dem 9-cis-Retinsäure-Rezeptor (RXR) Heterodimere bilden. Diese binden an PPAR-Response-Elemente (PPRE) in Gen-Promotoren und modulieren die Transkription der entsprechenden Gene. PPAR $\gamma$  wird vornehmlich im Fettgewebe exprimiert und steuert dort neben der Differenzierung von Fettzellen die Fettspeicherung sowie die Freisetzung von Zytokinen, die an der Regulation der Insulinsensitivität beteiligt sind. Glitazone greifen an PPAR $\gamma$  an.

sind wiederum die höchsten Konzentrationen an Resveratrol nachzuweisen. Die Resveratrolsynthese in der Traubenschale findet vor allem nach Befall der Pflanze mit *Botrytis cinerea*, einem Schimmelpilz, statt. Langcake und Pryce wiesen Resveratrol erstmals 1976 in den Blättern von *Vitis vinifera* nach. Seine Existenz im Wein selbst wurde erst 1992 nachgewiesen<sup>16)</sup>. Der Resveratrolgehalt im Wein wird von unterschiedlichen Faktoren wie der Rebsorte, der Stärke des Reizes zur Stilbensynthese, dem Klima, dem Reifegrad der Trauben, den Kelterungsmethoden und der Lagerung beeinflusst.

Neben *trans*-Resveratrol kommen im Wein noch das biologisch weniger aktive *cis*-Resveratrol, Piceid und Astringin (Stilbenglykosid), Pterostilben (3,5-methyliertes Resveratrol), Tetrahydroxystilben (Piceatannol) und  $\epsilon$ -Viniferin (Resveratrolpolymer) vor. Quantitativ macht hierbei  $\epsilon$ -Viniferin den Hauptanteil aus. Insgesamt macht Resveratrol etwa 1 Prozent des Gesamtpolyphenolgehalts im Wein aus, der wiederum zu 0,2 Prozent im Rotwein enthalten ist. Die durchschnittliche Resveratrolkonzentration im Rotwein liegt bei zwei bis 40 Mikromol. In frischer Traubenhaut sind 50 bis 100 Mikrogramm Resveratrol pro Gramm enthalten. Weitere Nahrungsquellen für Resveratrol stellen Erdnüsse mit 0,02 bis 1,79 Mikrogramm Resveratrol pro Gramm und in geringerem Maße Eukalyptus dar.

### Darmkrebs: Stilbene schützen und heilen

Die antikanzerogenen Eigenschaften des Stilbens Resveratrol wurden erstmals von der Arbeitsgruppe um John M. Pezzuto 1997 in der Zeitschrift »Science« beschrieben<sup>17)</sup>. In dieser Arbeit wurde eine direkte Hemmung der Cyclooxygenase COX-1 (nicht aber des Isoenzym, der COX-2) mit einer zirka 60fach höheren Potenz als Acetylsalicylsäure (ASS) beschrieben. Im Gegensatz zu anderen nichtsteroidalen Antirheumatika

Dies ist ein Eiweißstoff, der für den Zelluntergang sorgt und somit geschädigte Zellen rechtzeitig aussortiert. So werden potenzielle Krebszellen vorsorglich eliminiert.

Die Arbeitsgruppe von Jürgen Stein hat zusammen mit der französischen Arbeitsgruppe von Francis Raul vom INSERM (Straßburg) an Dickdarmkrebszellen nachgewiesen, dass Resveratrol das Wachstum der Krypten dosisabhängig hemmt. Bei der Suche nach den zugrunde liegenden Mechanismen wurde PPAR $\gamma$  als molekulares Target (Zielstruktur, auf die das Resveratrol im Körper wirkt) identifiziert. Es handelt sich dabei um einen zur Gruppe der »Peroxisome proliferator-activated receptors« (PPARs) gehörenden Transkriptionsfaktor. PPARs sind Ligand-gesteuerte Transkriptionsfaktoren, die unter anderem die Genexpression der am Zellzyklus beteiligten Enzyme regulieren. Als endogene Liganden für PPARs wurden Eicosanoide beziehungsweise mehrfach ungesättigte Fettsäuren identifiziert. PPARs gehören zur Gruppe der nukleären Hormonrezeptoren, die neben den PPARs auch die Rezeptoren für Schilddrüsenhormone, Retinsäure, Steroidhormone und Vitamin D<sub>3</sub> umfasst<sup>(2/ bis 5/)</sup>.

In enger Kooperation aller beteiligten Arbeitsgruppen werden derzeit auf der Basis dieser Wechselwirkungen die natürlichen Leitstrukturen von Resveratrol systematisch chemisch verändert und diese Derivate auf ihre biologischen Wirkungen untersucht. Mit Hilfe der Medizinischen Chemie werden gezielt neue Verbindungen untersucht, indem wir verschiedene Varianten durchspielen: unterschiedliche Orientierung der Substituenten an den Doppelbindungen, unterschiedliche Position und Anzahl der Hydroxylgruppen sowie neue Substituenten, die in den Pflanzeninhaltsstoffen nicht oder nur selten vorkommen. Es besteht die Hoffnung, auf diesem Wege Verbindungen zu finden, die noch wirksamer sind als das natürliche Ausgangsprodukt. Wertet man die Aktivitäten der neuen Verbindungen an den untersuchten molekularen Targets pharmakolo-

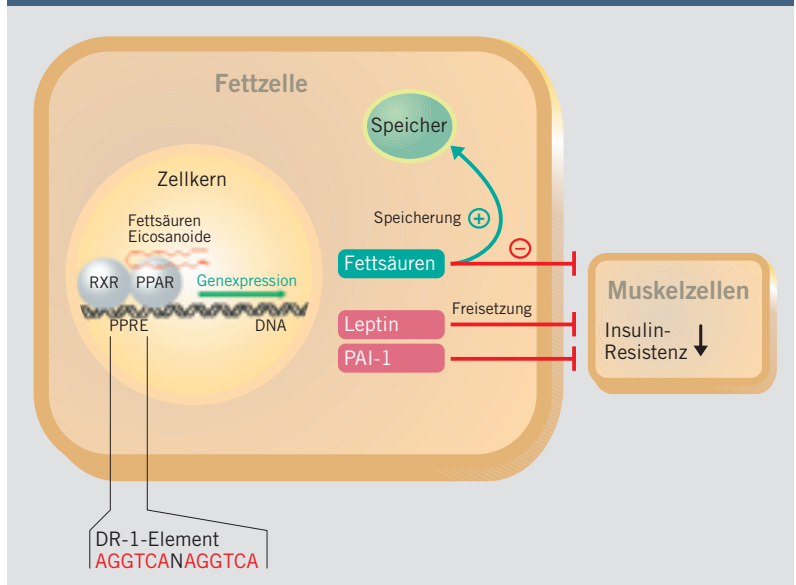
gisch aus, erhält man neue Erkenntnisse über essenzielle chemische Strukturelemente. Über die als vorteilhaft identifizierten Struktur-Wirkungs-Beziehungen können die Substanzen weiter optimiert werden, mit der langfristigen potenziellen Aussicht eines gezielt wirkenden Pharmakons.

### Volkserkrankung Diabetes: Neue Wirkstoffe gesucht

Übergewicht und Adipositas sind vor allem Folge der jüngsten dramatischen Veränderungen im aktuellen Lebensstil im Vergleich zu dem der letzten 10 000 Jahre. Unsere Vorfahren, einstmals nomadisierende Jäger und Sammler, wurden zu sesshaften Bauern. Die Technisierung und Industrialisierung unserer Arbeitswelt in den letzten zwei Jahrhunderten führte zudem zu einem dramatischen Rückgang der körperlichen Arbeit. Die genetische Vorgabe, bei übermäßigem Nahrungsangebot Energie nahezu unbegrenzt in Körperfett speichern zu können, war einst ein Selektionsvorteil während langer Hungerperioden. Heute führt das Missverhältnis zwischen genetischer Veranlagung und dem üppigen Nahrungsangebot in Kombination mit Bewegungsarmut zu Adipositas und damit einhergehenden Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM – »Altersdiabetes«, die aber zunehmend auch bei Jüngeren auftritt). Die Weltgesundheitsorganisation WHO schätzt, dass sich aufgrund der geänderten Lebensumstände die Zahl der an Diabetes mellitus Erkrankten weltweit von 143 Millionen im Jahre 1997 bis zum Jahre 2025 auf 300 Millionen verdoppeln wird, wobei das Auftreten des Typ-2-Diabetes mellitus mit dem Auftreten von Adipositas deutlich korreliert.

Bei Typ-2-Diabetikern ist es wichtig, eine der Hauptursachen der Erkrankung, die Insulinresistenz, zu bekämpfen. Insulin ist ein wichtiger Botenstoff des Körpers, der die Zellen über einen erhöhten Blutzucker Spiegel informiert, etwa nach einer Mahlzeit. Normalerweise reagieren Zellen, die über einen Insulin-

#### Zellulärer Wirkmechanismus von PPAR $\gamma$ -Agonisten



rezeptor verfügen – beispielsweise Leberzellen – darauf, indem sie Glukose aus dem Blut aufnehmen und verarbeiten. Bei Typ-2-Diabetikern sind die Körperzellen gegenüber einem erhöhten Insulinspiegel »abgestumpft«. Obwohl die genaue Ursache der Insulinresistenz bisher nicht bekannt ist, weiß man aus Tierexperimenten, dass fettreiche Nahrung dazu beiträgt. Bei der medikamentösen Behandlung der T2DM versucht man, die Körperzellen durch die Arzneistoffe Rosiglitazon (Avandia<sup>®</sup>) und Pioglitazon (Actos<sup>®</sup>) erneut zu sensibilisieren. Die beiden »Glitazone« wirken über die Aktivierung des PPAR $\gamma$ , das auch als Zielstruktur für die krebshemmende Wirkung des Resveratrols identifiziert wurde. PPAR $\gamma$ -Aktivatoren senken die Konzentration freier Fettsäuren im Blut und vermindern die Freisetzung verschiedener Mediatoren, welche die Insulinwirkung hemmen. Außerdem steigern PPAR $\gamma$ -Aktivatoren die Verwertung von Glukose und vermindern die Insulin-Resistenz **4**.

**4** Zellulärer Wirkmechanismus von PPAR $\gamma$ -Agonisten. PPAR $\gamma$ -Agonisten wie Rosiglitazon und Pioglitazon binden an der gleichen Ligandenbindungsdomäne wie die Carboxylfunktion der Fettsäuren.

Anzeige



### Mein Leben, meine Ziele, meine Frankfurter Sparkasse

Michael M. und Familie | Pilot | Kunde seit 1989  
„Als Pilot und Familienvater entscheide ich mich immer für einen verlässlichen Kurs. Genau berechnete Koordinaten sind für mich deshalb besonders wichtig.“

Das Sparkassen-Finanzkonzept – die sichere Route zum Vermögensaufbau.

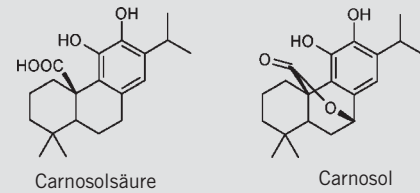
 Frankfurter  
Sparkasse 1822

## Wirkstoffsuche im Kräutergarten

Auf der Suche nach neuen Leitsubstanzen für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung der Typ-2-Diabetes und Entzündungserkrankungen wurden im Rahmen eines umfassenden Screenings im Arbeitskreis von Schubert-Zsilavec mehr als 50 verschiedene Pflanzen und deren Extrakte hinsichtlich ihrer PPAR-Eigenschaften untersucht. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf Gewürzpflanzen beziehungsweise solchen, die volksmedizinisch zur Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt wurden oder noch immer werden. Bemerkenswert war für einen relativ großen Anteil der untersuchten Pflanzenextrakte eine Aktivierung des PPAR – analog der Wirkung der Glitazone – nachgewiesen werden, wobei die potentesten Effekte für Salbei und Rosmarin beobachtet wurden. Salbei und Rosmarin werden seit dem Altertum als Gewürzpflanzen genutzt. Neben der geschmacklichen Note werden den beiden Pflanzen vor allem verdauungsfördernde Eigenschaften zugesprochen, welche auf die enthaltenen ätherischen Öle zurückzuführen sind. Die medizinische Anwendung von Salbei beschränkt sich in unseren Breiten vor allem auf die unterstützende Behandlung von Entzündungen des Rachenraums. Eine volksmedizinische Anwendung bei Typ-2-Diabetes ist dagegen in Europa nicht bekannt. Wohl aber kennt man diese Anwendung in anderen Regionen der Erde (Mittel- und Südamerika) und konnte sie auch mit tiereperimentellen Untersuchungen plausibel machen.

Die Suche nach den wirksamen Inhaltsstoffen von Salbei und Rosmarin führte zur Identifizierung von Carnosol und Carnosolsäure. **5** Beide Verbindungen sind potente PPAR $\gamma$ -Agonisten, deren Aktivität in etwa ver-

### Chemische Strukturen von Carnosolsäure und Carnosol



**5** Wirksam bei Insulinresistenz: Carnosolsäure und Carnosol aus Rosmarin- und Salbeipflanzen.

gleichbar ist mit jener der therapeutisch eingesetzten Wirkstoffe. Die von uns beobachtete Aktivierung des Rezeptorsubtyps PPAR $\gamma$  durch Gewürze legt die Vermutung nahe, dass sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe Einfluss auf die Glukose- und Lipidhomöostase nehmen. Darüber hinaus legt die Identifizierung von pflanzlichen Insulin-Sensitizern den Grundstein für die Entwicklung neuer Arzneistoffe.

## Weihrauch, Myrte und Johanniskraut in der Therapie

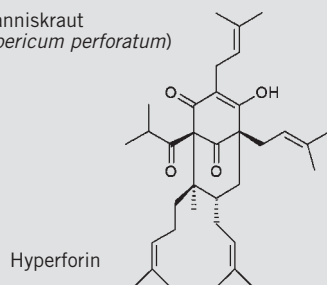
Rheuma, Asthma, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa sind weit verbreitete Erkrankungen, bei denen Entzündungsprozesse im Vordergrund stehen. Typische Entzündungssymptome sind Schmerzen, Schwellungen und Rötungen, sowie langfristiger Funktionsverlust der betroffenen Organe. Die Ausprägung der Symptome hängt dabei stark von der Art der entzündlichen Erkrankung und dem betroffenen Organ ab. Auf molekularer Ebene sind Entzündungen durch erhöhte Bildung

**6** Johanniskraut, Myrte und Weihrauch, als Duft- und Naturheilstoffe wohl bekannt, könnten künftig auch eine Rolle in der Therapie von Rheuma, Asthma und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielen. Sie besitzen, wie die Gruppe von Dieter Steinhilber und Oliver Werz herausfand, eine entzündungshemmende Wirkung.

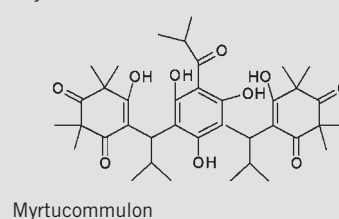
### Naturstoffe als 5-Lipoxygenase-Inhibitoren und ihre Quellen



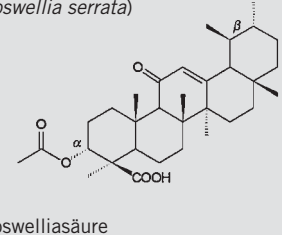
Johanniskraut  
(*Hypericum perforatum*)



Myrte  
(*Myrtus communis*)



Weihrauch  
(*Boswellia serrata*)

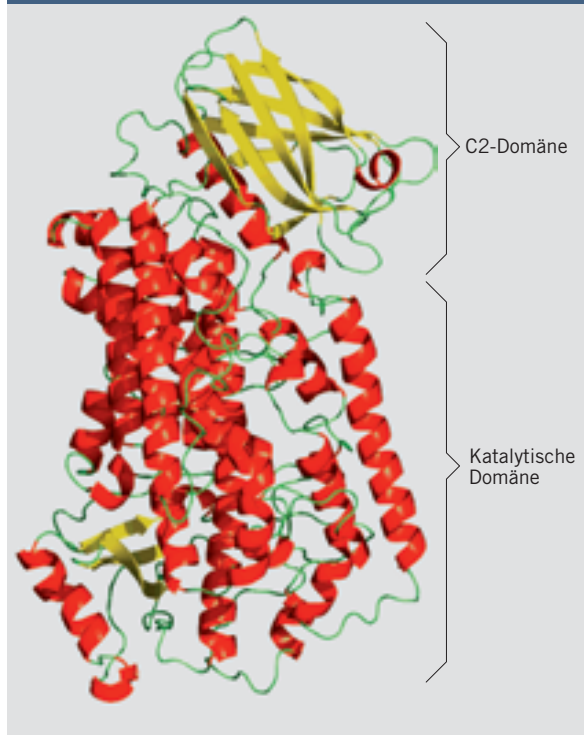


und Freisetzung von Entzündungsmediatoren gekennzeichnet. Dazu gehören neben den proentzündlichen Zytokinen vor allem niedermolekulare Verbindungen wie reaktive Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxid (NO), Histamin, Prostaglandine und Leukotriene. Diese werden von Enzymen synthetisiert, welche durch Entzündungsstimuli induziert werden und stark aktiv sind. Ziel der Pharmakotherapie ist es, die Bildung oder die Aktivität dieser Enzyme durch Arzneistoffe gezielt zu hemmen. Zu diesen Arzneistoffen gehören vor allem die Glucocorticoide und NSAIDs, jedoch wird derzeit intensiv nach neuen pharmakologischen Möglichkeiten und Zielstrukturen für Arzneistoffe gesucht, um entzündliche Erkrankungen effektiv sowie möglichst frei von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und damit risikoarm zu therapieren.

Auffällig viele Schlüsselenzyme bei Entzündungsvorgängen weisen bei Entzündungsvorgängen so genannte C2-Domänen auf. Diese einheitlichen Proteinstrukturen regulieren die Aktivität der 5-Lipoxygenase (auf die noch eingegangen wird) sowie die Aktivität verschiedener Phospholipasen und Signalproteine, welche für die Bildung von niedermolekularen Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle spielen. Ein pharmakologischer Angriff auf C2-Domänen dieser Enzyme könnte eine gezielte und effiziente Pharmakotherapie ermöglichen. Derartige Arzneistoffe sind derzeit jedoch noch nicht bekannt.

**Boswelliasäuren** sind pentazyklische Triterpene **6**, die als biologisch aktive Komponenten des Weihrauchharzes aus *Boswellia serrata* identifiziert wurden. Diverse Studien konnten unter anderem eine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung belegen. Klinische Untersuchungen an Patienten mit rheumatischen Beschwerden, Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn zeigten viel versprechende Effekte. Bislang wurden die 5-Lipoxygenase, IκappaB-Kinasen und die Elastase als Zielenzyme von Boswelliasäuren identifiziert

Die 5-Lipoxygenasestruktur (Modell)



**7** Die 5-Lipoxygenasestruktur (Modell). Das 5-Lipoxygenasemodell wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Gisbert Schneider auf der Basis der 15-Lipoxygenase-Kristallstruktur berechnet.

und in einen direkten Zusammenhang mit der entzündungshemmenden Wirkung gebracht. Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass Boswelliasäuren zentrale Signaltransduktionsmechanismen (Ca<sup>2+</sup>), mitogenaktivierte Proteinkinasen (MAPK), Proteinkinase B (Akt) und proinflammatorische Zellen modulieren.

**Hyperforin** ist einer der Hauptinhaltsstoffe des Johanniskrauts. Johanniskraut-Extrakte werden neben der Therapie milder bis mittelstarker Depressionen zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen sowie bei Gelenk- und Muskelschmerzen eingesetzt. In

Zu Arzneipflanzen: [www.arzneipflanzenlexikon.de](http://www.arzneipflanzenlexikon.de)

Literatur

<sup>1/1</sup> Watzl B., Leitzmann C. Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln; Hippokrates Verlag, Stuttgart 3. Auflage 2005, S. 23.

<sup>1/2</sup> Wolter F., Turchanowa L., Stein J. Resveratrol-induced modification of polyamine metabolism is accompanied by induction of c-Fos. *Carcinogenesis* 2003; 24: S. 469–474.

<sup>1/3</sup> Wolter, F., Ulrich, S., Stein, J. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogues in colorectal cancer: Role of polyamines. *J. Nutr.* 2004, 134: S. 3219–3222.

<sup>1/4</sup> Ulrich, S., Wolter, F., Stein, J. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in colorectal cancer. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49: S. 1–10.

<sup>1/5</sup> Ulrich S., Loitsch S., Rau O., von Knethen A., Brüne B., Schubert-Zsilavecz M., Stein J.: Peroxisome proliferators-activated receptor γ (PPARγ) as a molecular target for resveratrol induced SSAT activation. *Cancer Res*, 2006; 66: S. 7348–7354.

<sup>1/6</sup> Langcake P., Pryce R.J. A new class of phytoalexins from grapevines. *Experientia*. 1977; 33: S. 151–152.

<sup>1/7</sup> Jang M., Cai L., Udeani GO., Slowing KV., Thomas CF., Beecher CW., Fong HH., Farnsworth NR., Kinghorn AD., Mehta RG., Moon RC., Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997 10; 275: S. 218–220.

<sup>1/8</sup> Tessitore L., Davit A., Sarotto I., Caderni G. Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. *Carcinogenesis* 2000; 21: S. 1619–622.

<sup>1/9</sup> Rau O., Wurglics M., Dingermann T., Abdel-Tawab M., Schubert-Zsilavecz M.: Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Pharmazie* 61, S. 952–956.

<sup>1/10</sup> Rau O., Meindl N., Bock A., Paulke A., Wurglics M., Dingermann T., Schubert-Zsilavecz M.: Carnosic acid and carnosol, phenolic diterpene compounds of the labiate herbs rosemary and sage, are activators of the human peroxisome proliferators-activated receptor gamma. *Planta Med.* 72 (10) 2006, S.881–7.

<sup>1/11</sup> Albert, D., Zündorf, I., Dingermann, T., Müller, WE., Steinhilber, D., Werz, O. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem. Pharmacol.* 2002, 64: S. 1767–1775.

<sup>1/12</sup> Altmann, A., Poeckel, D., Fischer, L., Schubert-Zsilavecz, M., Steinhilber, D., Werz, O. Coupling of boswellic acid-induced Ca<sup>2+</sup> mobilisation and MAPK activation to lipid metabolism and peroxide formation in human leukocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141: S. 223–232.

<sup>1/13</sup> Reising K., Meins J., Bastian B., Eckert G., Müller WE., Schubert-Zsilavecz M., Abdel-Tawab M. Determination of Boswellic Acids in Brain and Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.*, 2005, 77: S. 6640–6645.

<sup>1/14</sup> Feisst, C., Franke, L., Appendino, G., Werz, O. Identification of molecular targets of the oligomeric nonprenylated acylphloroglucinols from *Myrtus communis* and their implication as anti-inflammatory compounds. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315: S. 389–396.

der Volksmedizin wird Johanniskraut auch zur Therapie des Asthmas, entzündlicher Hauterkrankungen und rheumatoider Arthritis angewandt.

Das nahe verwandte **Myrtucommulon** ist ein Inhaltsstoff der Myrte, die bislang quasi keinen Eingang in die pharmakologische Therapie von Entzündungen gefunden hat. Daten aus unserer Arbeitsgruppe zeigen erstmals, dass Myrtucommulon – basierend auf zellulären Experimenten – potente anti-entzündliche Eigenschaften besitzt und unter anderem die 5-Lipoxygenase hemmt.

Wir konnten nachweisen, dass die in traditionellen Heilpflanzen vorkommenden Boswelliasäuren, Hyperforin und Myrtucommulon, wie vermutet, direkte Hemmstoffe der 5-Lipoxygenase **7** sind, also eines Schlüsselenzyms der Leukotriensynthese, das eine C2-Domäne besitzt. Die drei Verbindungen modulieren die

Aktivität der zytosolischen Phospholipase A2 sowie die Phospholipase C-abhängige Mobilisierung von intrazellulärem Calcium. Alle drei Substanzen sind lipophile Säuren. Unsere derzeitige Datenlage zum molekularen Mechanismus legt den Angriff an der C2-Domäne dieser Enzyme nahe.

Naturstoffe können die Basis für die Entwicklung neuer Wirkprinzipien bilden. Sie liefern uns neue Leitstrukturen, die durch gezielte Optimierungen weiter verbessert werden können und helfen, die molekularen Mechanismen der Wirkung besser zu verstehen. Die Erforschung der molekularen Wirkmechanismen einzelner sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe dient somit nicht nur dem Verständnis epidemiologischer Zusammenhänge in der Prävention chronischer Erkrankungen, sondern ist auch Ausgangspunkt zur Entwicklung neuer Pharmaka. ♦

## Die Autoren



**Prof. Dr. Dr. Jürgen M. Stein**, 49, studierte Ernährungswissenschaften und Medizin in Gießen, wo er 1990/1991 promovierte. Nach Forschungsaufenthalten an der University of California in San Diego und Facharzt-ausbildung in Innerer Medizin am Klinikum der Universität Frankfurt erfolgte 1997 die Habilitation und

Weiterbildung zum Gastroenterologen. Seit 2000 ist er Professor für Innere Medizin (Schwerpunkt Gastroenterologie/Ernährungsmedizin), seit 2002 leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik I sowie geschäftsführender Oberarzt des Zentrums Innere Medizin. Stein ist Mitglied im Vorstand des ZAFES. Seine Forschungsschwerpunkte sind Primär- und Sekundärprävention des kolorektalen Karzinoms, molekulare Genese des Kolitis-assoziierten Karzinoms, neue Therapiestrategien chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sowie gastrointestinale Funktionsdiagnostik.



**Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec**, 45, studierte Pharmazie in Graz, wo er 1989 promovierte. Nach Forschungsaufenthalten an den Universitäten in Bayreuth und Ulm folgte er 1997 einem Ruf an die Universität Frankfurt als Professor für Pharmazeutische Chemie. Zurzeit ist er Studiendekan des Fachbereichs. Prof.

Schubert-Zsilavec ist wissenschaftlicher Direktor des Zentrallabors der Deutschen Apotheker und Vizepräsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft.

**Prof. Dr. Dieter Steinhilber**, 47, studierte Pharmazie in Tübingen. Von 1989 bis 1991 war er Postdoc am Karolinska Institut in Stockholm. 1995 wurde er auf eine Professur für Pharmazeutische Chemie in Frankfurt berufen, seit 1999 ist er geschäftsführender Direktor des Instituts für Pharmazeutische Chemie. Seit 2000 vertritt er das



Fachgebiet als Professor an der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Prof. Steinhilber ist Sprecher des Internationalen Graduiertenkollegs 757 »Roles of Eicosanoids in Biology and Medicine«, das von der DFG und dem Land Hessen gefördert wird. Steinhilber ist Mitgründer der Firma Phenion und Vorstandsmitglied von ZAFES.

**Prof. Dr. Holger Stark**, 44, studierte Pharmazie an der FU Berlin. Seit 2000 ist er Professor für Pharmazeutische/Medizinische Chemie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Er ist Mitglied von ZAFES und CMP, Vorsitzender der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG)-Landesgruppe Hessen und Editor-in-Chief des »Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences«. Seine Forschungsschwerpunkte sind verschiedene Wirkstoffentwicklungen, insbesondere zu Neurotransmittern, zum Beispiel Histamin-, Dopamin- und NMDA-Rezeptoren.



**Prof. Dr. Oliver Werz**, 40, studierte Pharmazie an der Universität Tübingen. Forschungsaufenthalt am Karolinska Institut in Stockholm von 1998 bis 2000. Die Habilitation erfolgte 2002 in Frankfurt, wo er als Privatdozent lehrte und forschte. Seit 2005 ist er Professor und Abteilungsleiter für Pharma-

zeutische Analytik an der Universität Tübingen. Forschungsschwerpunkte: Zellbiologie und Pharmakologie der 5-Lipoxygenase und Targetidentifizierung für Boswelliasäuren, Hyperforin, Myrtucommulon sowie Arzneistofffindung im Bereich Entzündung und Krebs.

Die Autoren wurden gefördert von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung und durch das besondere Engagement Hans Kröners (1909–2006).