

Naturstoffforschung in Deutschland?!

Wie vielfältig die Forschung an und mit Naturstoffen an verschiedenen Universitäten Deutschlands ist, zeigte sich an vier Vorträgen anlässlich des Vorsymposiums der Fachgruppe Pharmazeutische Biologie am 21.9.2011 im Rahmen der DPhG-Jahrestagung in Innsbruck. Dies zu demonstrieren und eventuell bei zukünftigen Fachgruppensymposien fortzusetzen, sei die Intention der Veranstaltung, sagte Prof. Winckler (Jena), der die Teilnehmer stellvertretend für den Vorstand der Fachgruppe begrüßte.

Ganz nebenbei wurde mit den Vorträgen auch quasi eine Deutschlandreise unternommen. Den Anfang machte Prof. Dr. Wolfgang Blaschek aus Kiel, der einerseits mit den Natrium-abhängigen Glucose-Transportern (SGLT) interessante neue Wirkstoff-Targets und andererseits mit Phlorizin aus Apfelbaumrinde einen entsprechenden inhibitorischen Naturstoff vorstellte. Phlorizin hemmt vor allem den Transporter SGLT2, der im frühen proximalen Tubulus der Niere für die Reabsorption von ca. 90 % der Glucose verantwortlich ist. Phlorizin wird jedoch schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und stattdessen zu Phloretin deglykosyliert. Dieses Aglykon ist allerdings wiederum ein Inhibitor des Glucose-Transporters GLUT1 und verhindert darüber die Glucose-Aufnahme in viele Gewebe – ein Effekt, der einer erfolgreichen Diabetes-Therapie entgegen wirken würde. Aus diesem Grund wurden mittlerweile verschiedene Analoga entwickelt, die zwar die positive Wirkung von Phlorizin bringen, nicht jedoch am GLUT1 angreifen. Von diesen Analoga ist Dapaglifozin bereits am weitesten fortgeschritten und steht kurz vor der Zulassung. Auch der Transporter SGLT1 ist ein interessantes Target, allerdings weniger in der Niere als vielmehr direkt im Darm. Hemmt man dieses Protein in der Bürstensaummembran des Dünndarms partiell, wird weniger Glucose aus der Nahrung absorbiert und die postprandialen Blut-Glucose-Spitzen werden vermieden. Als mögliche Inhibitoren kommen hier Flavonoide in Frage und als besonders Flavonoid-haltige Pflanze der Grünkohl *Brassica oleracea* L. Aus der Vielzahl an Inhaltsstoffen zeigten Quercetin- und Luteolin-4'-O-glucoside vielversprechende Hemmwirkungen. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass das inhibierende Flavonoid nicht absorbiert werden muss, sondern direkt im Darm wirkt und dadurch Nebenwirkungen verringert werden.

Etwas weiter südlich von Kiel, in Münster, beschäftigt sich die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Thomas Schmidt mit Naturstoffen gegen vernachlässigte Krankheiten, wobei der Schwerpunkt auf den Infektionskrankheiten Leishmaniasis und Trypanosomiasis liegt. Neben den seit längerem bekannten, antiparasitär wirkenden Alkaloiden Chinin und Emetin bieten sich Sesquiterpenlactone aus Asteraceae als Leitsubstanzen an. Beim Screening verschiedener Asteraceae-Vertreter aus dem Sudan konnten einige Inhaltsstoffe aus *Xanthium brasiliicum*, *Eupatorium perfoliatum* und *Ageratum conyzoides* als interessante Leitstrukturen identifiziert werden. Inwieweit sich davon irgendwann Wirkstoffe ableiten lassen werden, bleibt abzuwarten.

In Düsseldorf wird am Institut für Pharmazeutische Biologie bei Frau Prof. Dr. Brötz-Oesterhelt an Acyldepsipeptidantibiotika (ADEP) geforscht. Vor allem das aus *Streptomyces hawaiiensis* isolierte ADEP1 erwies sich als vielversprechende Ausgangssubstanz für die Weiterentwicklung von effizienteren Verbindungen. Interessant ist an den ADEPs vor allem das ganz neue antibiotische Wirkprinzip. Statt wesentliche Syntheseprozesse zu inhibieren wird die Caseinolytische Protease (ClpP) der Zelle, ein bakterieller Protein-„Schredder“ analog zum Proteasom, aktiviert. Die normale Kontrolle der Protease durch die Clp-ATPase und Adapterproteine wird in Anwesenheit von ADEP übergangen und relativ wahllos flexible Peptidketten sowie neu gebildete, ungefaltete Proteine degradiert, darunter auch ein Protein, das für die Zellteilung benötigt wird. In Mäusen konnte bereits eine beachtliche *In-vivo*-Aktivität der ADEPs gegen eine *Staphylococcus-aureus*-Infektion gezeigt werden. Allerdings ist ClpP nicht essentiell für die Bakterienzelle, so dass die Effizienz der ADEPs

wahrscheinlich begrenzt ist. Nichtsdestoweniger sind sie ein Beispiel für die vielschichtigen Wirkmechanismen von Antibiotika.

Geht man von Düsseldorf weiter südöstlich, nach Erlangen, findet man bei Prof. Dr. Wolfgang Kreis eine Arbeitsgruppe, die sich mit Substrat-promisken Enzymen in der Sekundärstoffbildung beschäftigt. Die Idee dazu kam durch die Beobachtung, dass Cardenolide offensichtlich eher zufällig in verschiedenen Vertretern sehr unterschiedlicher Pflanzenfamilien vorkommen. Ein Enzym, das an der Biosynthese maßgeblich beteiligt ist, ist die Progesteron-5 β -Reduktase (P β 5R). Allerdings findet sich dieses Enzym nicht nur in Cardenolid-haltigen Pflanzen, sondern beispielsweise auch in *Arabidopsis thaliana*. Eine entsprechende *Knockout*-Mutante der Pflanze zeigt eine Störung der Ausbildung wasserleitender Gefäße. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass die P β 5R verschiedene Substrate umsetzen kann und somit, je nachdem welches Ausgangsprodukt zur Verfügung steht, sehr unterschiedliche Produkte und damit gegebenenfalls neue Funktionen in den jeweiligen Pflanzen liefert.

Diese vier Beispiele zeigen, wie erfolgreich die Naturstoffforschung an den Pharmaziestandorten Deutschlands ist. Man darf auf die Fortsetzung gespannt sein.

(PD Dr. W. Knöss, Prof. Dr. T. Winckler, Dr. I. Zündorf)