
Themenkreis F: Pharmazeutische Biologie und Anwendungen

FPL 25 Drugs from Nature Targeting Inflammation (DNTI) – Ein erfolgreiches interdisziplinäres Österreichisches Netzwerk-Projekt

Drugs from Nature Targeting Inflammation (DNTI) – A successful interdisciplinary Austrian network project

Hermann Stuppner

Institut für Pharmazie/Pharmakognosie, CCB, Universität Innsbruck,
Innrain 80-82, 6020 Innsbruck, Österreich
hermann.stuppner@uibk.ac.at



DOI 10.5073/jka.2014.446.025

Zusammenfassung

Entzündungen sind Reaktionen des Organismus auf die Einwirkung von unterschiedlichen Reizen, die physikalisch chemischer Art sein können, oder auf Infektionserreger und maligne Neoplasmen zurückzuführen sind. Entzündungen spielen bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern wie z. B. Arthritis, Atherosklerose, dem metabolischen Syndrom, Sepsis, Allergien und Autoimmunerkrankungen oder Krebs eine essentielle Rolle. Im Rahmen eines Nationalen Forschungsnetzwerkes arbeiten Wissenschaftler der Universität Innsbruck, der Universität Wien, der Medizinischen Universität Wien, der Veterinärmedizinischen Universität Wien, der Technischen Universität Wien und der Universität Graz zusammen. Finanziert wird das Projekt durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Förderperiode 2008-2014). Zusätzliche Unterstützung erfolgt durch die Standardagentur Tirol. Ziel dieses nationalen Netzwerkes ist die Identifizierung und Charakterisierung von bioaktiven Naturstoffen für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen speziell im Bereich des kardiovaskulären Systems. Die Identifizierung und Isolierung von entzündungshemmenden Naturstoffen erfolgt auf Basis von Computertechniken, wie Pharmakophor-Modelling und virtuellem Screening von Naturstoffdatenbanken (molekularer Ansatz) sowie der volksmedizinischen Anwendung von Heilpflanzen (ethnopharmakologischer Ansatz). Wirkstoffkandidaten beider Ansätze werden in In-vivo-Modellen sowie mechanistischen Studien in vitro untersucht. Struktur-Wirkungsbeziehungen isolierter oder synthetisierter Strukturanaloga aktiver Naturstoffe werden analysiert.

Stichwörter: DNTI, Entzündung, Naturstoffe

Abstract

Inflammation is the body's response to tissue injury, either physical (mechanical, irradiation), by infectious agents, or by malignant or altered normal cells. Thus, various and at first glance diverse pathological conditions involve inflammation. These include arthritis, atherosclerosis, the metabolic syndrome, sepsis, allergies and auto-immune diseases or even cancer. In the course of an ongoing Austrian research network project involving scientists from the University of Innsbruck, the University of Vienna, the Medical University of Vienna, University of Veterinary Medicine Vienna, Vienna University of Technology and the University of Graz. The project is financed (2008-2014 programming period) by the Austrian Science Fund. Additional support is provided by the standard agency Tyrol. The aim of this project is to identify and characterize natural products (NPs) capable to combat inflammatory processes and disorders associated with inflammation. This goal is approached by a unique combination of strategies e.g. i) virtual screening of NP databases using structure- or ligand-based pharmacophore models to identify bioactive NPs against selected anti-inflammatory targets, ii) parallel pharmacophoric profiling to predict desired but also unwanted bioactivities of single NPs and to provide suggestions for their pharmacological mechanisms of action and iii) exploitation of indigenous knowledge of medicinal plants to select promising candidates for phytochemical and subsequent pharmacological investigation.

Keywords: DNTI, inflammation, natural products

Einleitung

Die Einführung von Hochdurchsatz-Strategien gegen Ende des 20. Jhds führte die Wirkstoffsuche zu einer nie gekannten Effizienz. Heute enttäuscht die geringe Zahl neuer Arzneimittel und zeigt,

dass effiziente Strategien nicht notwendigerweise effektiv sind. Neue Konzepte zur Steigerung der Effektivität in der Wirkstoffsuche sind daher notwendig. Die Entzündung ist Teil zahlreicher Erkrankungen, wie der Atherosklerose, dem Metabolischen Syndrom, der Sepsis oder Krebserkrankungen. Für keine dieser Erkrankungen existiert eine zufrieden stellende Therapie. Naturstoffe waren stets eine wichtige Quelle von neuen Leitstrukturen für Arzneimittel. Ca. 60 % der neuen Arzneistoffe basierten in den letzten 20 Jahren auf molekularen Strukturen natürlichen Ursprungs (NEWMAN und CRAGG, 2012). Ziel dieses nationalen Netzwerkes ist die Identifizierung und Charakterisierung von bioaktiven Naturstoffen für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen speziell im Bereich des kardiovaskulären Systems.

Material und Methoden

Die Identifizierung von aktiven Naturstoffen erfolgt über den kombinierten Einsatz von Computertechniken, wie Pharmakophor-Modelling und virtuellem Screening von Naturstoff-Datenbanken (computational approach) sowie der bio-aktivitätsgeleiteten Fraktionierung von über tradiertem Wissen ausgewählten Heilpflanzen (ethnopharmakologischer Ansatz). Wirkstoffkandidaten beider Ansätze werden *in vivo* sowie mechanistischen Studien und einer weiteren virtuellen Profilierung über verfügbare Pharmakophormodelle zugeführt. Isolierte oder synthetisierte Strukturanaloga von aktiven Naturstoffen werden für die Analyse von Struktur-Wirkungsbeziehungen zur Verfügung gestellt. Extrakte ausgewählter Genera werden, begleitet von entsprechenden biologischen Testungen, einem IR-, LC-MS-, und NMR-basierten Metabolic Profiling unterzogen, um einzelne oder mehrere aktive Komponenten im Extrakt zu identifizieren.

Ergebnisse

Im Rahmen von DNTI wurde bereits eine Vielzahl neuer natürlicher Wirkstoffkandidaten entdeckt, die zur Entwicklung innovativer Therapien gegen Entzündungsprozesse, insbesondere im Herz-Kreislauf-System, beitragen können. Leoligin aus dem Gewöhnlichen Alpen-Edelweiß (*Leontopodium nivale* subsp. *alpinum*) wurde als Wirkstoff gegen Gefäßwandverdickungen entdeckt; die Synthese von Strukturanaloga führte zur signifikanten Verbesserung der biologischen Aktivität. Entzündungshemmende Flechteninhaltsstoffe wurden als mPGES-1 Hemmer identifiziert. Selektive mPGES-1 Inhibitoren sollen wenig bzw. nicht die Nebenwirkungen aufweisen, wie sie typischerweise mit COX-Inhibitoren in Verbindung gebracht werden. Auch Plumericin aus dem Regenwaldbaum *Himatanthus sucuuba*, Honokiol aus der Magnolie (*Magnolia officinalis*), Polyacetylderivate aus der Gebirgsangelikawurzel (*Notopterygium incisum*), Isosilybin A aus der Mariendistel (*Silybum marianum*), oxidierte Fettsäuren aus Waldreben (*Clematis*) und Substanzen aus der Afrikanischen Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) und aus Ratanhia (*Krameria lappacea*) wurden als neue, vielversprechende entzündungshemmende Naturstoffe mit verschiedenen molekularen Angriffspunkten identifiziert [REISINGER et al., 2009; BAUMGARTNER et al., 2011; BAUER et al., 2012; ATANASOV et al., 2013; FAKHRUDIN et al., 2014; www.uibk.ac.at].

Literatur

- BAUER J., WALTENBERGER B., NOHA S.M., SCHUSTER D., ROLLINGER J.M., BOUSTIE J., CHOLLET M., STUPPNER H. und O. WERZ, 2012: Discovery of Depsides and Depsidones from Lichen as Potent Inhibitors of Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 Using Pharmacophore Models. *ChemMedChem* **7**(12): 2077-2081.
- NEWMAN, D.J. und G.M. CRAGG, 2012. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*, **75**: 311-335.
- REISINGER U., SCHWAIGER S., ZELLER I., MESSNER B., STIGLER R., WIEDEMANN D., MAYR T., SEGER C., SCHACHNER T., DIRSCH V.M., VOLLMAR A. M., BONATTI J.O., STUPPNER H., LAUFER G. und D. BERNHARD, 2009: Leoligin, the major lignan from Edelweiss, inhibits intimal hyperplasia of venous bypass grafts. *Cardiovascular Research* **82**(3): 542-549.
- FAKHRUDIN N., WALTENBERGER B., CABARAVDIC M., ATANASOV A.G., MALAINER C., SCHACHNER D., HEISS E.H., LIU R., NOHA S.M., GRZYWACZ A.M., MIHALY-BISON J., AWAD E.M., SCHUSTER D., BREUSS J.M., ROLLINGER J.M., BOCHKOV V., STUPPNER H. und V.M. DIRSCH, 2014: Identification of plumericin as a potent new inhibitor of the NF- κ B pathway with anti-inflammatory activity *in vitro* and *in vivo*. *British Journal of Pharmacology* **171**(7): 1676-1686.

- ATANASOV A.G., WANG J.N., GU S.P., BU J., KRAMER M.P., BAUMGARTNER L., FAKHRUDIN N., LADURNER A., MALAINER C., VUORINEN A., NOHA S.M., SCHWAIGER S., ROLLINGER J.M., SCHUSTER D., STUPPNER H., DIRSCH V.M. und E.H. HEISS, 2013: Honokiol: A non-adipogenic PPAR γ agonist from nature. *Biochimica et Biophysica Acta* **1830**(10): 4813-4819.
- Baumgartner L., SOSA S., ATANASOV A.G., BODENSIECK A., FAKHRUDIN N., BAUER J., DEL FAVERO G., PONTI C., HEISS E.H., SCHWAIGER S., LADURNER A., WIDOWITZ U., DELLA LOGGIA R., ROLLINGER J.M., WERZ O., BAUER R., DIRSCH V.M., TUBARO A. und H. STUPPNER, 2011: Lignan Derivatives from *Krameria lappacea* Roots Inhibit Acute Inflammation in Vivo and Pro-inflammatory Mediators in Vitro. *Journal of Natural Products* **74**(8): 1779-1786.
- <http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakognosie/dnti/>