



**K**EINE  
WUNDERWAFFE  
AUS DEM  
**REGENWALD**

„What don't you understand? I found the cure for the fucking plague of the twentieth century and now I have lost it.“ Diesen Fluch stößt Sean Connery alias Dr. Campbell im 1992 gedrehten Spielfilm „Medicine Man - Die letzten Tage von Eden“ aus. Unter einfachsten Bedingungen, mitten im Dschungel und unter der sengenden Hitze der tropischen Sonne hatte der Wissenschaftler im Wettlauf gegen die den Wald abholzenden Bulldozer internationaler Holzkonzerne die Formel für das Wundermittel gefunden. Doch im letzten Moment war sie ihm wieder entglitten – die Formel, die Heilung von einer der großen Krankheiten der Gegenwart versprach, dem Krebs.

Der tropische Regenwald, die weitgehend noch unerforschten Ozeane unserer Erde und andere exotische Lebensräume werden immer wieder als Quelle für noch zu entdeckende Wundermittel gegen heute gar nicht oder nur schlecht behandelbare Krankheiten diskutiert. Angesichts der enormen Artenvielfalt in diesen Lebensräumen ist die Hoffnung durchaus begründet: Je komplexer die Lebensräume, desto vielschichtiger die chemischen Signale, mit Hilfe derer Lebewesen kommunizieren und sich gegen Konkurrenten oder Feinde zur Wehr setzen. Da Signale nicht nur „gesendet“ sondern auch „empfangen“ werden müssen, sind es eben diese Signalmoleküle, die aufgrund ihrer Fähigkeit, an biologische Strukturen zu binden, interessante pharmakologische Wirkungen zeigen. Allerdings ist es utopisch zu glauben, dass diese oft nur in geringen Mengen vorkommenden und häufig komplexen Substanzen „mal eben“ in einem transportablen Urwaldlabor identifiziert werden könnten. Aber genau das macht die Naturstoff-Chemie so spannend!



*Getrocknete Blüten im Labor*

wahrsten Sinne des Wortes „angewurzelt“ in ihrem Lebensraum und sind auf effiziente Verteidigungs- und Kommunikationssysteme angewiesen. Dazu nutzen sie, ebenso wie andere *sessile* Lebensformen, chemische Verbindungen (die Sekundärstoffe).

Die Sekundärstoffe wurden im Laufe der Evolution optimiert, und zwar so, dass sie – um beim Beispiel Verteidigung zu bleiben – beim abzuwehrenden Tier eine Reaktion bewirken. Im einfachsten Fall handelt es sich dabei um die Wahrnehmung eines bitteren Geschmacks; eine deutlich verheerendere Reaktion ist eine Wirkung auf das Nervensystem oder den Kreislauf. Hierauf beruht oft die Giftwirkung zahlreicher Verbindungen, deren Einnahme tödlich sein kann. Denn die biologische Aktivität, also das Auslösen klar zu definierender Reaktionen in einem tierischen Organismus, betrifft auch den Menschen. Dies ist der Grund, warum so viele Pflanzeninhaltsstoffe oder davon abgeleitete Derivate mit großem Erfolg in der Medizin genutzt werden, allerdings nur in entsprechender Verdünnung.

Warum gelten ausgerechnet Pflanzen als Quelle bedeutender, das heißt pharmakologisch relevanter Substanzen? Pflanzen enthalten eine außerordentlich große Vielfalt an ungewöhnlichen chemischen Strukturen; allein aus höheren Pflanzen sind bisher mehr als 120.000 neue Naturstoffe isoliert und ihre chemische Struktur aufgeklärt worden. Nach derzeitigem Verständnis ist die Strukturvielfalt das Ergebnis eines Millionen Jahre langen Evolutionsprozesses. Pflanzen haben so genannte *Sekundärstoffe* entwickelt, um zum Beispiel blütenbestäubende Insekten anzulocken, aber auch um sich zu verteidigen; denn im Gegensatz zu Tieren stehen Pflanzen im

Bei der Anwendung pflanzlicher Naturstoffe unterscheidet man zwischen Pflanzen-Extrakten und chemisch reinen Verbindungen. Durch Extraktion des Pflanzenmaterials werden die verschiedensten, im Pflanzengewebe enthaltenen Substanzen gewonnen. Daher handelt es sich bei Extrakten um Vielstoff-Gemische. Chemisch reine Verbindungen werden dagegen aus diesen Extrakten isoliert und als Einzelsubstanz rein dargestellt, bevor sie in definierter Menge als Arzneimittel eingesetzt werden. Ist ihre chemische Struktur be-

### *Sekundärstoffe / -metabolite*

Produkte des Sekundärstoffwechsels, die für den Grundstoffwechsel eines Organismus zwar entbehrlich sind, aber aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben essentiell sind (z.B. Blütenfarbstoffe, Verteidigungssubstanzen).

### *Sessil*

Organismen werden als sessil bezeichnet, wenn sie sich innerhalb ihres Lebensraumes nicht fortbewegen können, sondern fest an ihrem Standort verwurzelt sind. Dazu gehören z.B. alle Pflanzen oder auch Korallen.

*Giftiger Fliegenpilz*



## Biologische Aktivität

Eine Substanz wird als biologisch aktiv bezeichnet, wenn sie in biologische Prozesse eines Lebewesens eingreift und somit eine beobachtbare und nachweisbare Wirkung verursacht.

## Ethnomedizin

Medizinische Forschungsrichtung, die sich mit den medizinischen Kenntnissen und Praktiken unterschiedlicher Kulturen beschäftigt. Ziel ist die Bewahrung dieses kulturellen Erbes und die gezielte Nutzung der über Generationen gesammelten Erfahrung.

## Leitstruktur

Die Struktur z.B. eines Naturstoffes dient als „molekulare Schablone“, um durch gezielte Veränderungen der Struktur neue, ähnlich wirkende Substanzen herzustellen. Ziel ist die Verbesserung der Eigenschaften einer Substanz, die z.B. als Arzneistoff eingesetzt werden soll.

## Therapeutische Breite

Maß für die Sicherheit eines Medikaments; sie gibt die Spanne zwischen therapeutisch sinnvoller und toxischer Dosis an. Je größer diese Spanne ist, desto ungefährlicher ist der Einsatz des Medikaments.

kannt und nicht zu komplex, so bietet auch die Herstellung durch chemische Synthese eine Alternative zur Extraktion des Pflanzenmaterials. Reinsubstanzen haben gegenüber Extrakten den großen Vorteil, dass sie exakt dosiert werden können. Dies ist besonders wichtig für Wirkstoffe mit nur geringer **therapeutischer Breite**. In diesen Fällen liegt die Wirkstoff-Konzentration, die für eine sinnvolle Therapie erforderlich ist, sehr dicht an jener Konzentration, bei der bereits unerwünschte Wirkungen auftreten (siehe S. 16, Vielstoffgemische als Pharmaka). Es gibt eine Reihe von Pflanzeninhaltsstoffen, die in Reinform zu sehr wichtigen Arzneistoffen geworden sind (siehe Kasten).

### BEISPIELE FÜR IN DER THERAPIE ERFOLGREICHE PFLANZEN-INHALTSSTOFFE

- herzwirksame Glykoside wie Digoxin und Digitoxin (bei Herzinsuffizienz)
- Morphin (Schmerzmittel)
- Codein (Sedativum)
- Colchicin (bei Gicht)
- Taxol® (gegen Krebs)
- Camptothecin (gegen Krebs)
- Artemisinin (gegen Malaria)

Die eingangs geschilderte Film-Sequenz ist sicherlich wenig realistisch, aber Spielfilme unterliegen anderen Gesetzmäßigkeiten als die häufig mühsame Suche nach neuen Wirkstoffen und Wirkmechanismen. Wie also muss man sich die im Film idealisiert dargestellte Entdeckung eines „Wundermittels aus dem Regenwald“ und seine Entwicklung zu einem breit einsetzbaren Arzneimittel vorstellen? Eine Verallgemeinerung wird zwar dem breiten Spektrum an geplanten und durch Zufälle geprägten Wegen, wie wir sie aus der Vergangenheit kennen, nicht annähernd gerecht, trotzdem lassen sich einige grundsätzliche Arbeitsschritte ableiten (siehe Schema auf Seite 22).

Die Wahrscheinlichkeit, bei der Untersuchung einer willkürlichen Auswahl von Pflanzenproben aus dem Regenwald oder anderen botanischen Quellen

wirklich interessante Wirkstoffe zu finden, ist relativ gering. Man muss also sehr viele Proben untersuchen, was den Einsatz aufwändiger Technik erfordert. Inzwischen gibt es zwar praktisch keine Grenzen mehr für die Anzahl an Testproben, die Dank hoch effizienter Automatisierungstechnologien in den Labors der Pharmaindustrie mit immer weiter verfeinerten Methoden untersucht werden können, ein vergleichsweise mühsamer Weg ist es aber weiterhin. In der Vergangenheit hat man sich daher häufig im Rahmen der **Ethnomedizin** an den Traditionen einheimischer Völker orientiert und ihre Erfahrungen zur Anwendung von Pflanzen oder Pflanzenteilen gegen bestimmte Krankheiten aufgegriffen. Dieses Wissen über die Heilwirkung von Pflanzen wurde über Generationen weitergegeben und dient heute noch als Basis, um zielgerichtet interessante und neuartige Naturstoffe aufzuspüren.

Hat man erst einmal einen neuartigen, viel versprechenden Naturstoff identifiziert, so taucht meist das nächste Problem auf: Oft ist das Verhältnis von gewünschter Wirkung zu unerwünschter Nebenwirkung so ungünstig, dass der Naturstoff selbst nicht als Arzneimittel eingesetzt werden kann. Aber es gibt einen Lösungsweg: Man nutzt den Pflanzeninhaltsstoff als so genannte **Leitstruktur**. Nach ihrem Vorbild stellen Chemiker durch gezielte Strukturveränderungen Varianten des wirksamen, aber als Arzneistoff noch nicht optimalen Naturstoffes her. Ziel ist die Herstellung einer Verbindung, bei der die gewünschte Wirkung optimiert ist und unerwünschte Nebenwirkungen minimal sind.



Urwald des brasilianischen Pantanal

Ein Hemmnis für die klinische Entwicklung von Naturstoffen aus Pflanzen kann auch die Zugänglichkeit ausreichender Mengen sein: Entweder sind die Extraktionsausbeuten zu niedrig und/oder es steht nicht ausreichend Pflanzenmaterial zur Verfügung. Dies ist immer dann der Fall, wenn es sich um seltene, vom Aussterben bedrohte Arten handelt, die nicht kultiviert werden können, sehr langsam wachsen oder so extreme Standortbedingungen haben, dass ein Plantagenanbau nicht in Betracht kommt. Wenn es nicht gelingt, denselben Wirkstoff in einer gut kultivierbaren Pflanze zu finden, wurde bislang in erster Linie die *de novo*-Synthese – also die chemische Totalsynthese – in Betracht gezogen. Inzwischen erwartet man aber schnellere Erfolge aus einer Kombination von chemischer und enzymatischer Synthese. Für die etwas fernere Zukunft geht man sogar davon aus, dass über die Methoden des **Metabolic Engineering** maßgeschneiderte Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs mit gut zu kultivierenden gentechnisch veränderten Pflanzen oder sogar Mikroorganismen hergestellt werden können.



Expedition zum Urwald am Ufer des Amazonas.

#### BEISPIELE, ANHAND DERER DEUTLICH WIRD, WIE AUFWÄNDIG UND WENIG GERADLINIG DIE ENTWICKLUNG VON PFLANZEN-INHALTSSTOFFEN ZU ARZNEIMITTELN SEIN KANN

##### CAMPTOTHECIN (DERIVAT DER INDOLALKALOIDE)

**Bereits 1958** wurde in Extrakten eines in China heimischen Baumes *Camptotheca acuminata* eine Aktivität in Antitumor-Tests nachgewiesen. Die Extrakte wurden schon zuvor im Rahmen der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) eingesetzt.

**1969:** Strukturaufklärung.

**Klinische Studien Anfang der 70er Jahre** waren enttäuschend; die Entwicklung zum Arzneimittel wurde eingestellt.

**Erst 1985** wurde der einzigartige Wirkmechanismus des Camptothecins aufgeklärt (Hemmung der *Topoisomerase I*); diese Erkenntnis machte einen gezielten Einsatz von Camptothecin als Mittel gegen Tumore möglich.

**Heute:** Anwendung von hochaktiven Camptothecin-Derivaten, die durch Partialsynthese hergestellt werden, in der Tumorthapie gegen verschiedene Tumoren.

##### TAXOL® (TAXANALKALOID)

**1962** wurden im Rahmen eines Screeningprogrammes zufällig mit anderen Pflanzenproben auch Rindenproben der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gesammelt und auf **biologische Aktivität** getestet. Extrakt zeigte Wirkung bei Leukämiezelllinien.

**1966:** Gewinnung der Reinsubstanz in sehr geringer Ausbeute (0,5 g aus 12 kg getrockneter Rinde, entspricht 0,004%).

**1971:** Strukturaufklärung.

**1979:** Entdeckung des einzigartigen Wirkmechanismus von Taxol (**Mikrotubuli**-stabilisierend, daher **Mitose**-Hemmstoff)

**1985:** Partialsynthetische Herstellung aus Vorstufen pflanzlichen Ursprungs (aus nachwachsenden Nadeln oder aus verwandten Eibenarten).

**1992:** Erste Zulassung als Arzneimittel.

**Heute:** Anwendung von Taxol® und seinen Derivaten in der Therapie gegen verschiedene Karzinome, u. a. Eierstock- und Brustkrebs sowie dem Bronchial- und Prostatakarzinom.

##### Klinische Studie

Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit eines Arzneimittels am Menschen. Für klinische Studien gibt es strenge gesetzliche Vorschriften.

##### Metabolic Engineering

Zielgerichtete Rekombination des genetischen Materials von Stoffwechsel- und Regulatorproteinen zur Optimierung der Stoffproduktion im produzierenden Organismus oder um Substanzen mit verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

##### Mikrotubuli

Winzige Röhren mit einem Durchmesser von 25 nm, deren Wand von 13 Protofilamenten gebildet wird. Diese Protofilamente sind ihrerseits aus aneinander gereihten Tubulin-Einheiten aufgebaut. Während der Zellteilung bilden die Mikrotubuli den Spindelapparat, der für die richtige Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen sorgt.

##### Mitose

Zell- und Kernteilung, bei der genetisch identische Tochterzellen entstehen.

##### Topoisomerase I

Enzym, das die Topologie von DNA-Molekülen verändert. Die Topoisomerase I „entdrillt“ die mehrfach gewundene DNA-Superhelix.

**Biodiversitätsabkommen von Rio de Janeiro**

siehe Text grüner Kasten.

**In vitro-Testsysteme**

(*in vitro*, lat. = im Reagenzglas)  
Untersuchungsmethoden, mit deren Hilfe die Wirkung von Substanzen - also z.B. von Naturstoffen - auf Stoffwechselfvorgänge oder auf die Lebensfähigkeit von Zellen außerhalb des menschlichen oder tierischen Organismus analysiert werden kann.

**Target**

Zielort eines Wirkstoffes (z.B. Enzym, Rezeptor, DNA).

**BIODIVERSITÄTSABKOMMEN VON RIO DE JANEIRO:**

Das in Rio de Janeiro am 5. Juni 1992 unterzeichnete Abkommen wurde am 30. August 1993 von der Bundesrepublik Deutschland ratifiziert. Ausgehend von der Souveränität der Staaten über ihre genetischen Ressourcen legt das Übereinkommen insbesondere folgende Ziele fest: die Erhaltung der biologischen Vielfalt, ihre nachhaltige Nutzung und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus der Nutzung ergebenden Vorteile. Dazu gehören eine angemessene finanzielle Aufwandsentschädigung, der entsprechende Technologietransfer und die Berücksichtigung der Rechte an den Ressourcen. Die USA sind dem Abkommen nicht beigetreten.

Daher erfordern die Isolierung und Identifizierung von neuen Wirkstoffen aus Pflanzen und ihre erfolgreiche Weiterentwicklung zu Arzneimitteln eine enge Kooperation von Biologen, Chemikern, Pharmazeuten, Pharmakologen und Medizinern einerseits und von akademischer Forschung und industrieller Pharmaforschung andererseits. Solche Kooperationen haben bereits zu neuen, viel versprechenden Forschungsansätzen geführt. Hinsichtlich der anwendungsorientierten Nutzung von genetischen Ressourcen aus den artenreichen Ländern der Dritten Welt bekennen sich alle Beteiligten zu dem **Biodiversitätsabkommen von Rio de Janeiro**. Vor diesem Hintergrund braucht jedoch gerade die akademische Forschung kompetente Partner, um einen rechtssicheren Raum für die Forschung und Produktentwicklung zur Verfügung zu haben.

Der Traum von Wundermitteln aus dem Regenwald muss keine Illusion bleiben, allerdings wird auch auf absehbare Zeit ein einfaches, transportables Urwaldlabor nicht ausreichen.

.....  
Dietrich Ober

An erster Stelle steht die Identifizierung von Pflanzen oder Pflanzenteilen, die (möglicherweise) interessante biologisch aktive Substanzen enthalten. Dazu werden die aus dem Pflanzenmaterial gewonnenen Extrakte auf biologische Aktivität getestet. Inwieweit neuartige Verbindungen identifiziert werden können, hängt von dem verwendeten Testsystem und dem **Target** ab, mit dem der Wirkstoff wechselwirken soll. Grundsätzlich wird eine größere Anzahl an Extrakten zu Extrakte-Bibliotheken zusammengefasst und gelagert, um sie bei Bedarf in verschiedensten *in vitro*-Testsystemen auf biologisch aktive Komponenten prüfen zu können.

Als nächstes folgen dann die Isolierung der biologisch aktiven Verbindungen und deren Strukturaufklärung.

An dritter Stelle kommt die Charakterisierung der Substanzen hinsichtlich biologischer Aktivität, Selektivität der Wirkung, Resorptionsverhalten, Verteilung im Organismus, Metabolisierung und Ausscheidung sowie akuter und chronischer Toxizität. Häufig dienen Pflanzeninhaltsstoffe als Leitstrukturen, die mit Hilfe chemischer Methoden zu einem Entwicklungskandidaten optimiert werden, der dann über klinische Studien bis zur Marktreife geführt wird.

### Weiterführende Literatur

---

Phytoextrakte - Produkte und Prozesse, Entwicklung interdisziplinärer Lösungswege, Workshop und Strategiepapier (2004), DECHEMA e.V., Frankfurt a.M.

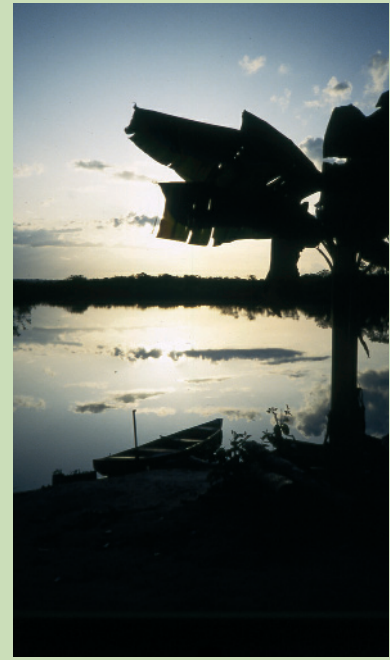
Biologie und Medizin der Taxane in mehreren Beiträgen (2005), Pharmazie in unserer Zeit **34**(2)

Lorence A, Nessler CL: Camptothecin, over four decades of surprising findings (2004), Phytochemistry **65**, 2735-2749

### Internetlinks

---

Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. mit Informationen u. a. zu Pflanzlichen Arzneimitteln  
[www.bah-bonn.de](http://www.bah-bonn.de)



*Halten sie noch manch einen Schatz verborgen? Abendstimmung im tropischen Regenwald*