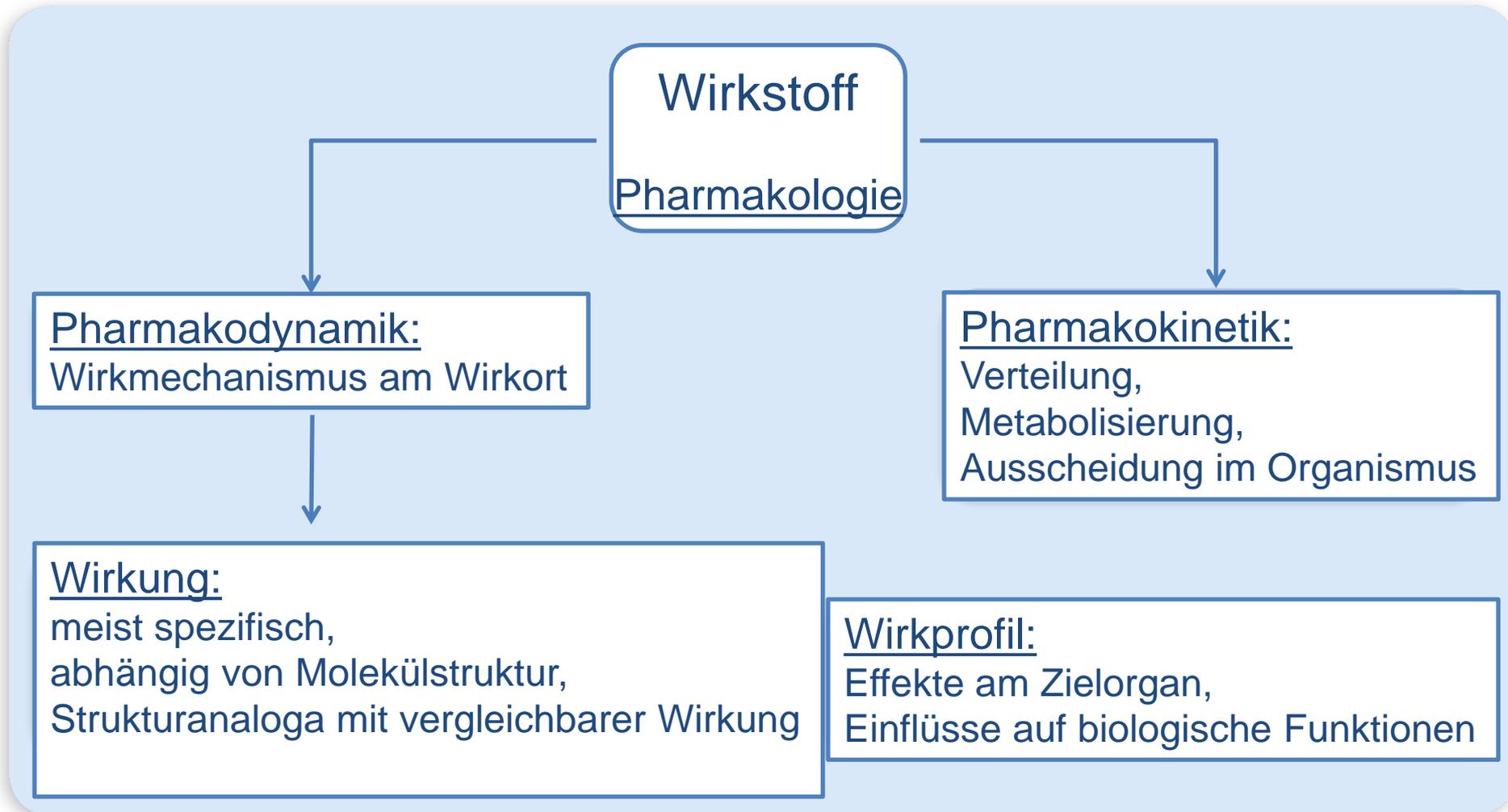


Phytoforschung - Den Wirkmechanismen auf der Spur

Prof. Dr. Hanns Häberlein

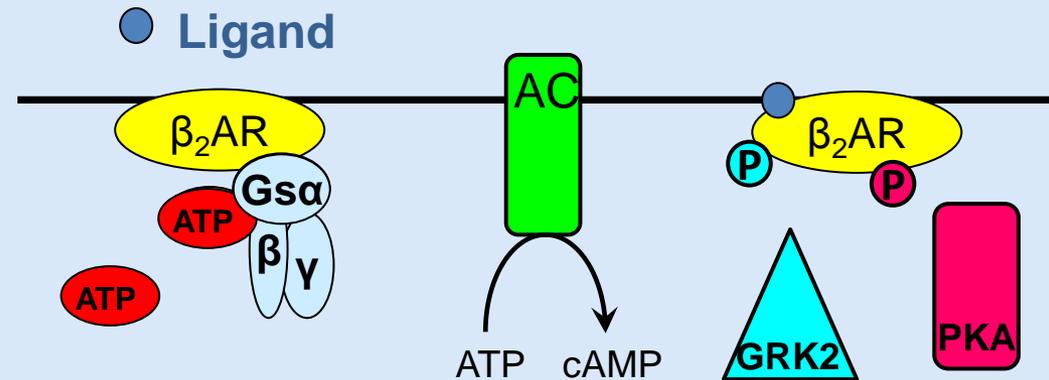
Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Nussallee 11
53115 Bonn



Wirkmechanismus

kann die Signalübertragung beeinflussen,

liefert Hinweise für mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen



Ein pflanzlicher Extrakt

besteht aus mehreren Inhaltsstoffen,

die wirksamkeitsbestimmend und/oder wirksamkeitsmitbestimmend sind,

die potenziell mit mehreren Zielstrukturen/Targets interagieren können.

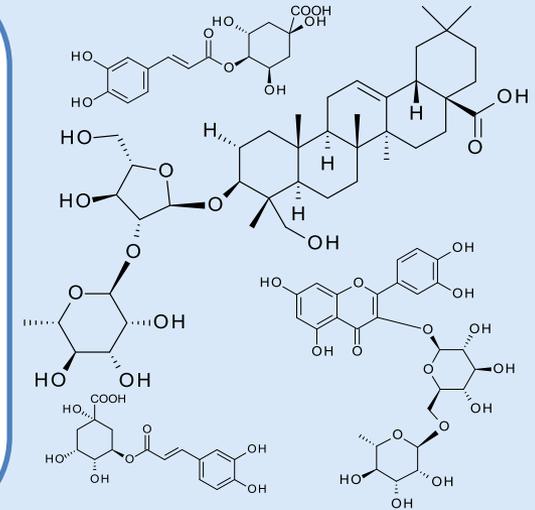
Klinische Studien

- (i) überprüfen die
 1. Sicherheit,
 2. Verträglichkeit und
 3. Wirksamkeit von Arzneimitteln,

- (ii) liefern Hinweise für mögliche Wirkmechanismen, erlauben Rückschlüsse auf die mögliche Beteiligung von Targets und Inhaltsstoffen mit bestimmten Teilstrukturen.

Bessere Kenntnis über das Vorkommen der Inhaltsstoffe

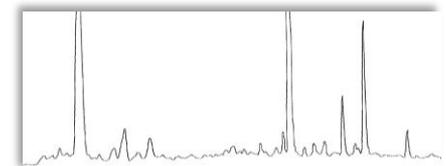
- (i) ermöglicht das umfassende Erkennen pharmakologischer/therapeutischer Potentiale
- (ii) eröffnet möglicherweise neue Indikationsgebiete
- (iii) erlaubt Rückschlüsse auf mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen.



Pflanzliche Extrakte

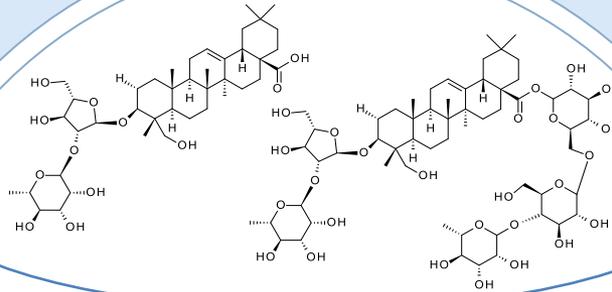
sind in ihrer Zusammensetzung oft nicht hinreichend aufgeklärt,

können mittels analytischer Methoden (z.B. HPLC-MS) und entsprechender „Fingerprints“ weitestgehend charakterisiert werden.



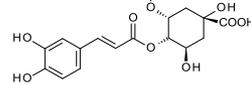
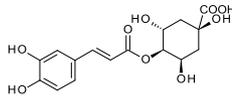
Efeu-Spezial-Extrakt EA 575[®]: Wichtige Inhaltsstoffe

α -Hederin

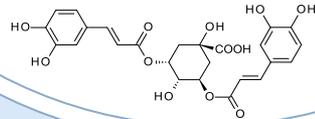


Hederacosid C

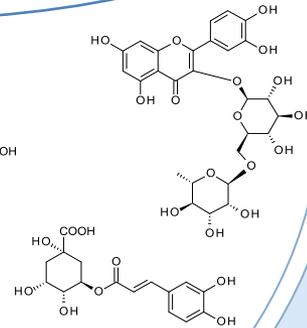
Crypto-chlorogensäure



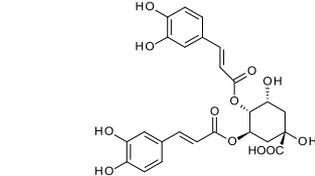
3,4-Dikaffeoylchinasäure
3,5-Dikaffeoylchinasäure
4,5-Dikaffeoylchinasäure



Rutin



Chlorogensäure



Wirkeigenschaften:

sekretolytisch
(löst den Schleim, lindert
den Hustenreiz),

bronchospasmolytisch
(fördert das Durchatmen),

antiinflammatorisch
(lindert die Entzündung)

Wie reagiert der Körper auf Husten und Bronchitis?

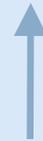


Atemwege verengt,
mit Schleim belegt



Adrenalin

sekretolytisch,
weniger Husten



surfactant \uparrow



cAMP \uparrow



alveolar Typ II Zelle,
 **β_2 -adrenerger
Rezeptor**



bronchospasmolytisch,
Bronchialmuskulatur
Relaxation



Hemmung
der MLCK,



Aktivierung
der MLCP

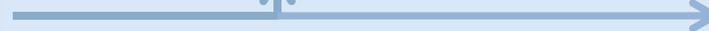
PKA



cAMP \uparrow

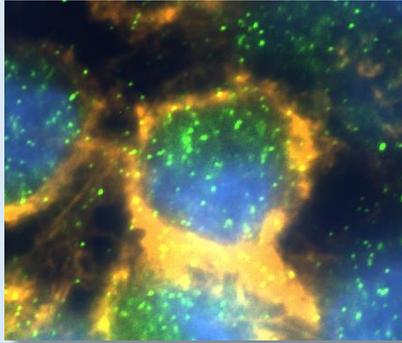


intrazellulär
Ca²⁺ \downarrow

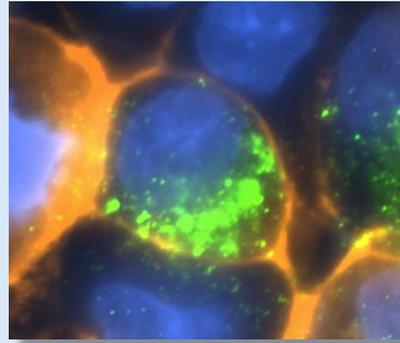


Zelle der
Bronchialmuskulatur,
 **β_2 -adrenerger
Rezeptor**

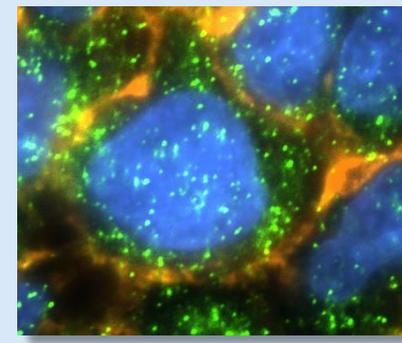
Internalisierung von β_2 -adrenergen Rezeptoren in Lungenepithelzellen (A549)



Kontrolle,
unbehandelt

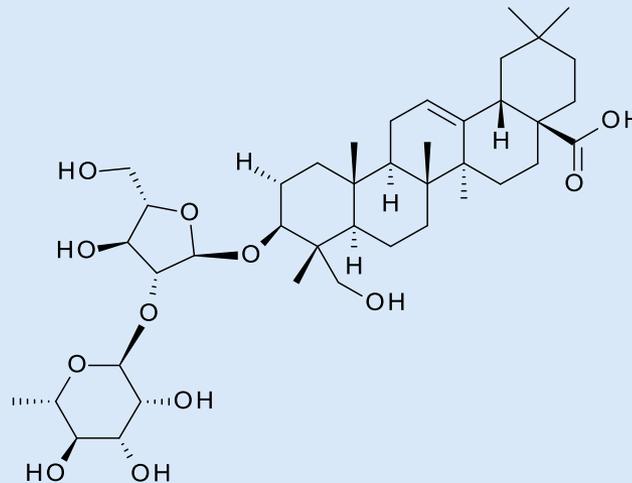


Positivkontrolle,
20 min 10 μ M Terbutalin



Vorbehandlung mit
1 μ M α -Hederin
für 24 Std, dann
20 min 10 μ M Terbutalin

α -Hederin hemmt
Rezeptor-
internalisierung



Die laterale Mobilität von β_2 -adrenergen Rezeptoren

Akkumulation von Rezeptor-Ligand-Komplexen

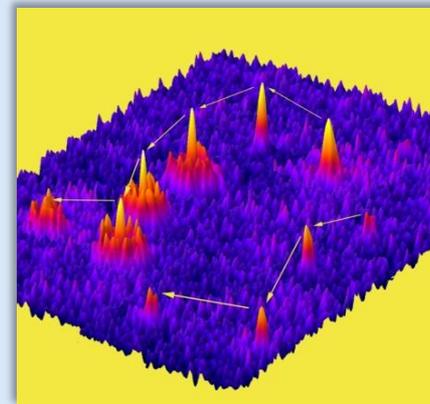
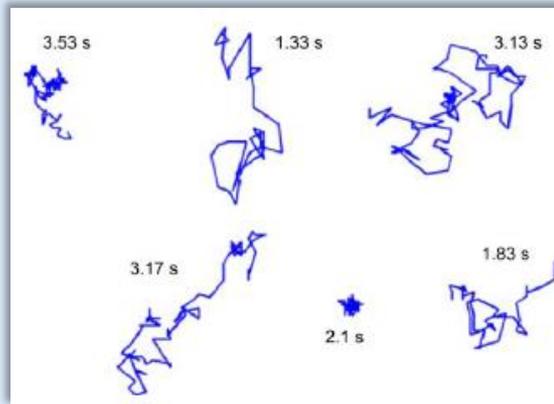
coated pit

Umverteilung

Ligand

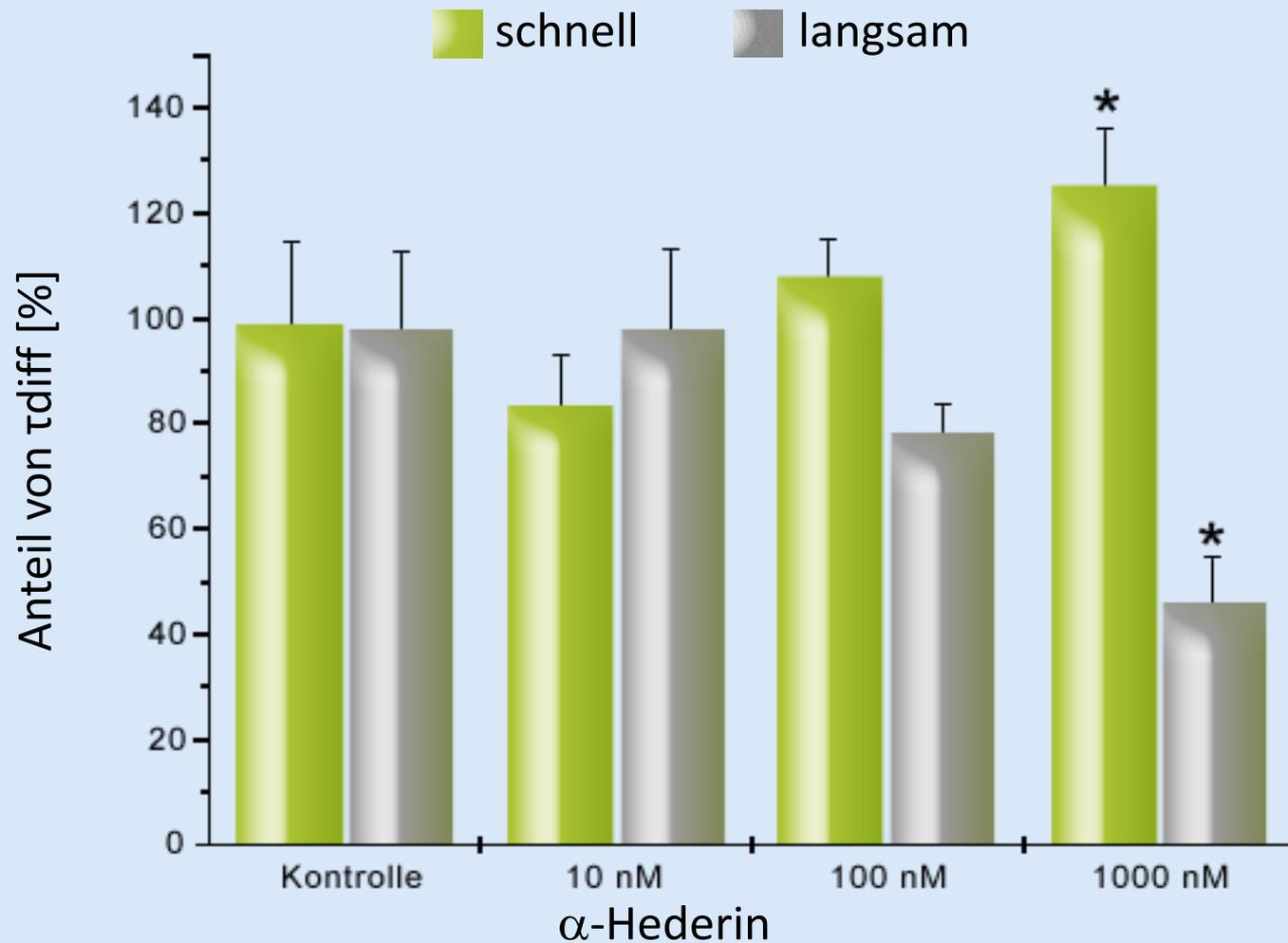
cAMP

β_2 -adrenerger Rezeptor in funktionaler Mikrodomäne

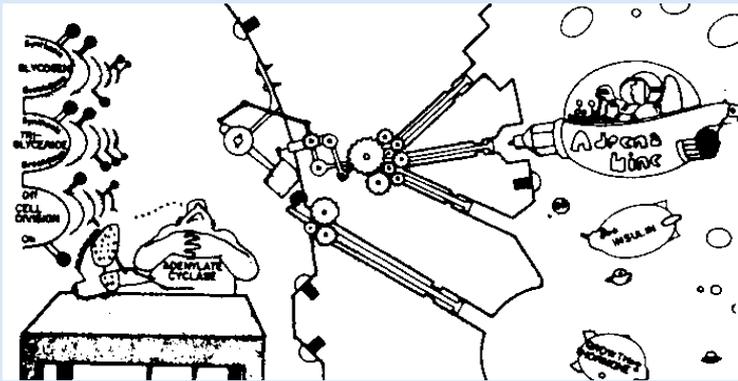


Bewegungspfade von Rezeptoren auf der Zelloberfläche

Einfluss von α -Hederin auf die laterale Mobilität von β_2 -adrenergen Rezeptoren

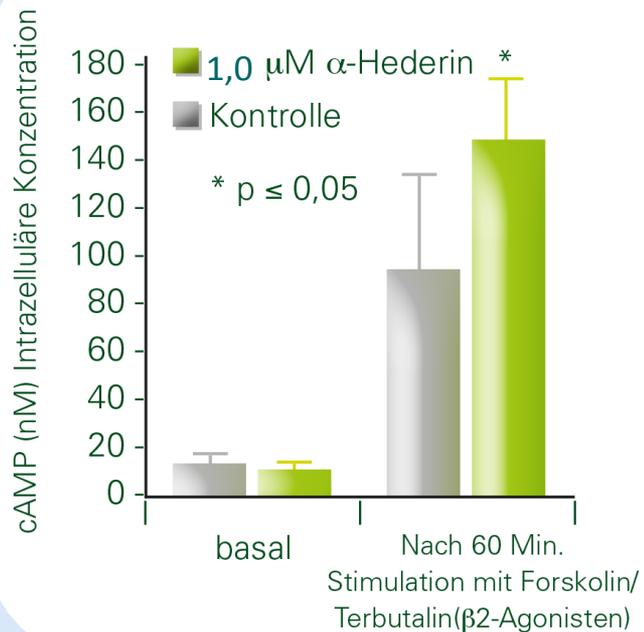


* $P < 0.05$

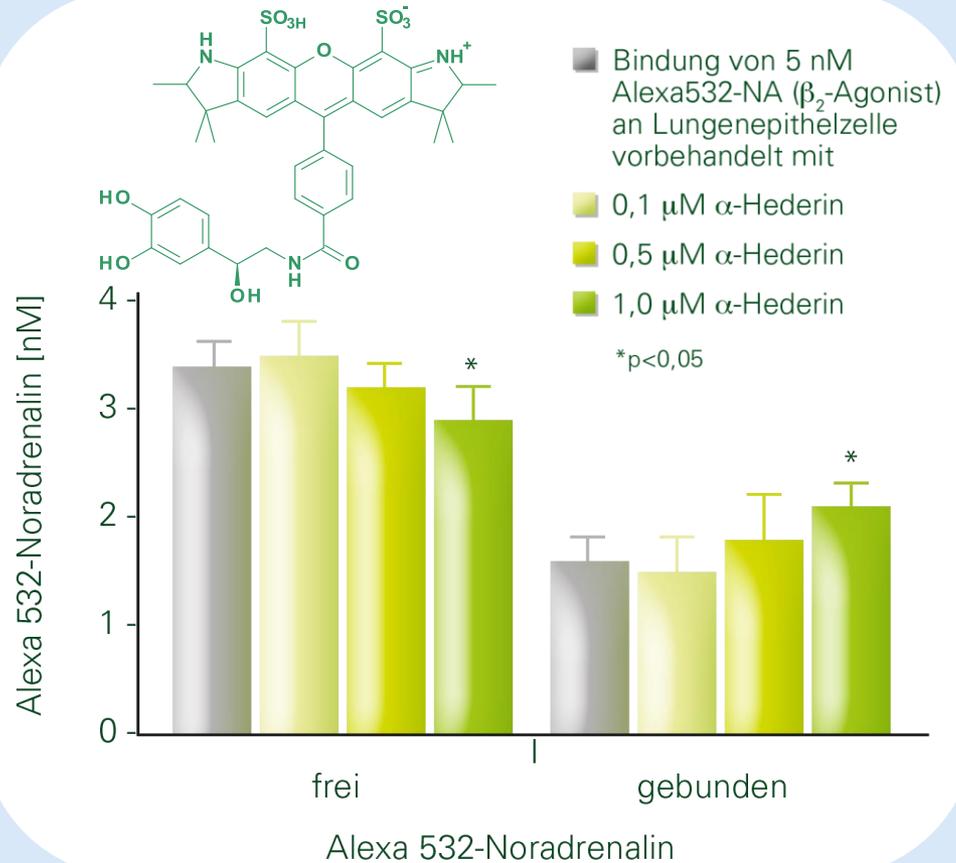


Mehr Botenstoff ?

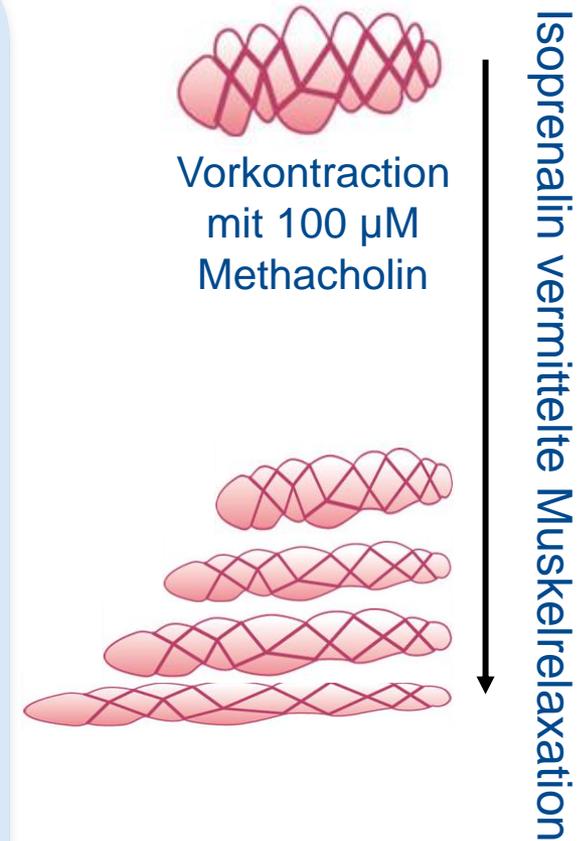
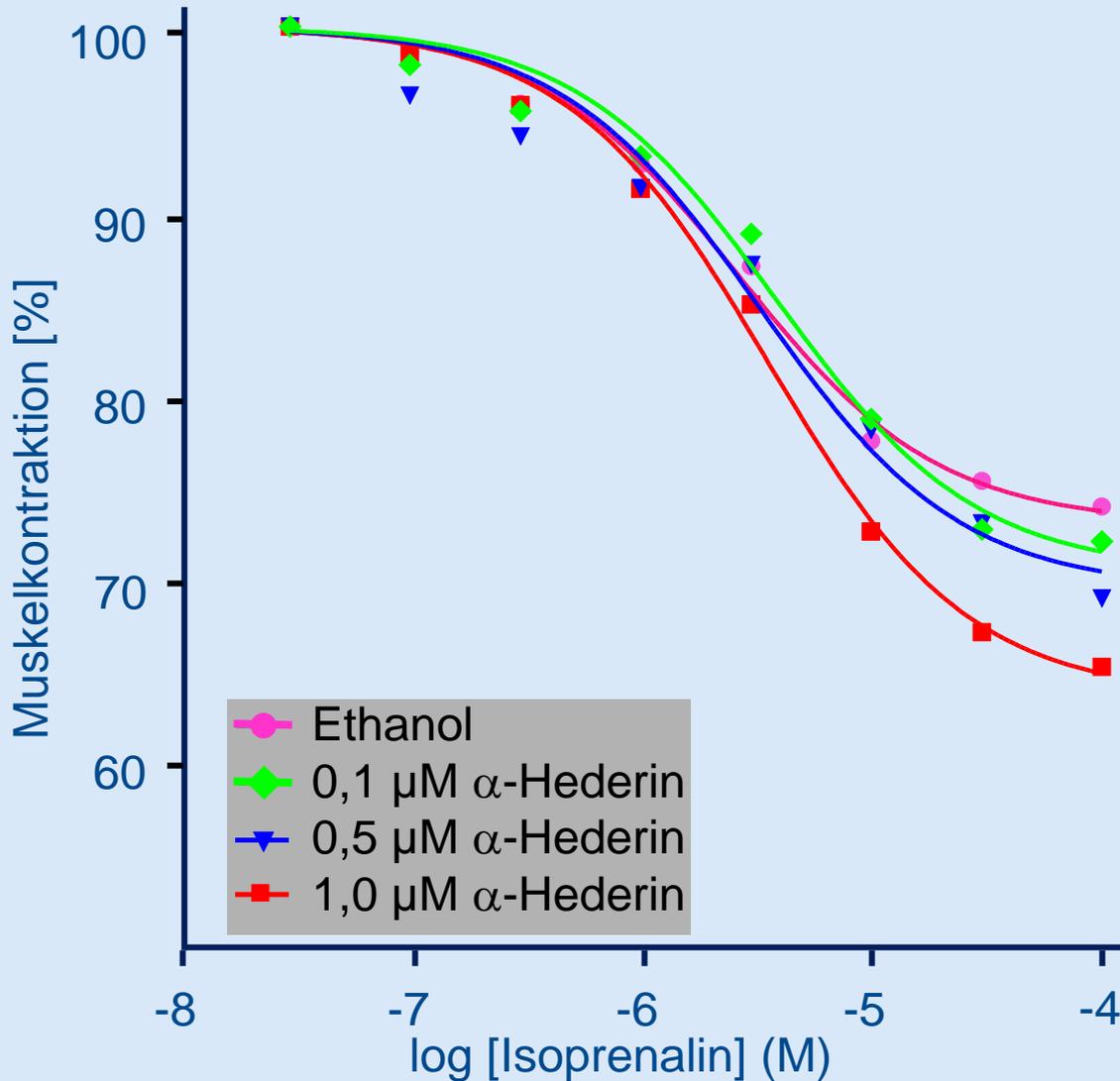
Mehr Rezeptoren: Mehr Bindung ?



α-Hederin erhöht die β₂-adrenerge Ansprechbarkeit



Muskelkontraktion nach Vorbehandlung mit Methacholin und Relaxation mit Isoprenalin

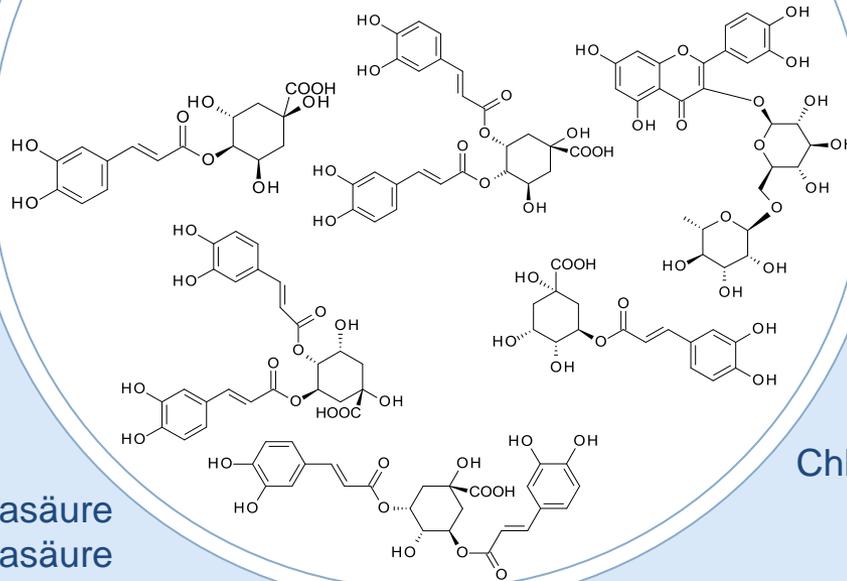


Efeu-Spezial-Extrakt EA 575[®]: Wichtige Inhaltsstoffe

antioxidativ,
antiinflammatorisch

Hemmung COX 2
Expression und der
NO-Synthese von
LPS-stimulierten
RAW 264.7 Zellen¹⁻³

Crypto-
chlorogensäure



Rutin

Chlorogensäure

3,4-Dikaffeeoylchinasäure
3,5-Dikaffeeoylchinasäure
4,5-Dikaffeeoylchinasäure

¹ Shan J. et al (2009) Int Immunopharmacol 9(9), 1042-1048

³ Selloum L et al. (2003) Exp Toxic Pathol 54(4), 313-318

² Park KH et al. (2009) Biol Pharm Bull 32(12), 2029-2033

Danksagung

Mitarbeiter:

Anne Hage-Hülsmann
Daniel Jakobs
Dr. Lars Prenner
Dr. Thomas Sorkalla
Dr. Anne Wolf

Dr. Oliver Hegener
Nelli Keksel
Dr. Anne Sieben
Dr. Annika Triller

Kollegen:

Prof. Dr. Ulrich Kubitscheck
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn

Prof. Dr. Herman Meurs
Department of Molecular Pharmacology, University Groningen

Prof. Dr. Frank Runkel
Biotechnologie/Biopharmazeutische Technologie, Fachhochschule
Gießen-Friedberg

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**