



WBGU

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESREGIERUNG
GLOBALE UMWELTVERÄNDERUNGEN

materialien

**Prof. Dr. Peter Proksch:
Bedeutung von Naturstoffen für die
Pharmazie**

**Externe Expertise für das WBGU-Hauptgutachten
"Welt im Wandel: Armutsbekämpfung
durch Umweltpolitik"**

Berlin 2004

Externe Expertise für das WBGU-Hauptgutachten
"Welt im Wandel: Armutsbekämpfung durch Umweltpolitik"
Berlin: WBGU
Verfügbar als Volltext im Internet unter http://www.wbgu.de/wbgu_jg2004.html

Autor: Prof. Dr. Peter Proksch
Titel: Bedeutung von Naturstoffen für die Pharmazie
Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität, 2004
Veröffentlicht als Volltext im Internet unter http://www.wbgu.de/wbgu_jg2004_ex06.html

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen
Geschäftsstelle
Reichpietschufer 60–62
10785 Berlin

Telefon (030) 263948 0
Fax (030) 263948 50
E-Mail wbgu@wbgu.de
Internet <http://www.wbgu.de>

Alle WBGU-Gutachten können von der Internetwebsite <http://www.wbgu.de> in deutscher und englischer Sprache herunter geladen werden.

Gutachten für den WBGU zum Thema

„Bedeutung von Naturstoffen für die Pharmazie“

Historische Bedeutung von Naturstoffen: Analysiert man die Verwendung von pharmakologisch aktiven Naturstoffen in der Menschheitsgeschichte, so wird klar, daß Arzneipflanzen und ihre Inhaltsstoffe in allen Kulturkreisen seit jeher eine wichtige Rolle in der Behandlung von Krankheiten und Verletzungen spielen. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, daß der Gebrauch von Heilpflanzen nicht auf Menschen beschränkt ist, sondern bereits bei Menschenaffen beobachtet wird (Huffman, 1997). Der früheste bekannte fossile Nachweis zur Verwendung von Arzneipflanzen datiert aus der Zeit der Neandertaler (ca. 60.000 Jahre v. Chr.). So wurden in einer Grabstätte der Neandertaler (Shamidar IV), die im heutigen Irak gelegen ist, Pollen von sieben Pflanzenarten entdeckt, die wahrscheinlich bereits damals als Heilpflanzen in Gebrauch waren. Bei den genannten Pflanzen handelt es sich z. B. um die Schafgarbe (*Achillea* spp., Asteraceae) und um den Eibisch (*Althea* spp., Malvaceae) (Heinrich, 2001), die auch heute noch in der traditionellen Heilkunde des Iraks sowie auch in der modernen Phytotherapie in Deutschland und in anderen Ländern eine Rolle spielen.

Die ersten schriftlichen Aufzeichnungen über den Gebrauch von Heilpflanzen datieren ca. 2.600 v. Chr. Auf Tontafeln Mesopotamiens fanden sich Eintragungen zum Gebrauch mehrerer Hundert Pflanzen, unten anderem werden die Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza glabra*), *Commiphora*-Arten (Produzenten von Myrrhe) sowie der Schlafmohn (*Papaver somniferum*) erwähnt (Newman et al., 2000). Auch diese Pflanzen sind nach wie vor auf Grund ihrer pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe im arzneilichen Gebrauch bzw. dienen als Rohstoff zur Gewinnung pharmazeutisch

genutzter Reinstoffe (z. B. Morphinium aus *P. somniferum*). Die älteste bekannte ägyptische Aufzeichnung zur Verwendung von Arzneipflanzen (sowie in deutlich eingeschränktem Umfang auch von Tieren und Mineralien) ist der „Ebers-Papyrus“ aus der Zeit um 1.500 v. Chr., der sowohl die Verwendung als auch verschiedene pharmazeutische Darreichungsformen von Arzneipflanzen beschreibt. Die chinesische *Materia Medica* verfügt ebenfalls über sehr frühe Aufzeichnungen, die um 1.100 v. Chr. datieren und den Einsatz von Hunderten verschiedener Arznei-Drogen (Arzneidrogen = Rohstoffe aus dem Pflanzen- und Tierreich, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden) dokumentieren. Auch Indien besitzt im Rahmen seiner Ayurveda- Medizin sehr alte Aufzeichnungen zum Gebrauch von Heilpflanzen, die um 1.000 v. Chr. entstanden sind und mehrere Hundert Pflanzen beinhalten.

Einen frühen Beleg zur Verwendung von Arzneidrogen in Europa liefert der in den Ötztaler Alpen gefundene „Ötzi“, der Birkenporlinge bei sich trug. Diese Pilzart verfügt über stark abführend wirkende Inhaltsstoffe und wurde evtl. in der damaligen Zeit zur Bekämpfung von darmparasitischen Würmern verwendet. Eier von Peitschenwürmern wurden auch im Darm des „Ötzi“ gefunden (Heinrich, 2001). Die ersten bekannten schriftlichen Aufzeichnungen zur Verwendung von Arzneipflanzen gehen in Europa auf den Griechen Theophrast (300 v. Chr.) zurück. Besondere Bedeutung erlangte jedoch der griechische Arzt Dioskurides, der im zweiten Jahrhundert nach Christus lebte und während verschiedener Feldzüge mit den römischen Armeen die Verwendung von Arzneipflanzen im damaligen römischen Imperium dokumentierte. Im Mittelalter waren es vor allem die Klöster, die das überlieferte Wissen um den Gebrauch von Heilpflanzen bewahrten und praktizierten, bis dann mit der Erfindung des Buchdrucks ab dem 16. Jahrhundert die ersten Kräuterbücher (z. B. Otto Brunfels, „Contrafayt Kreuterbuch“, 1532) für eine weitere Verbreitung und Popularisierung dieser Informationen sorgten. Stand in der gesamten genannten Zeit ausschließlich die Verwendung von Extrakten aus Arznei-Drogen im Vordergrund, die mehrere Hundert verschiedene Einzelverbindungen enthalten können, so gelang im frühen 19. Jahrhundert erstmals die Isolierung und Reindarstellung von definierten, pharmakologisch aktiven Reinstoffen wie

z. B. dem Morphinum aus Schlafmohn (1805 durch Sertürner) oder dem Atropin aus Belladonnawurzel (1819 durch Brandes). Das erste synthetische Abwandlungsprodukt einer pharmakologisch aktiven Verbindung aus Arzneipflanzen (der Salicylsäure aus der Weidenrinde) wurde 1897 in Form der Acetylsalicylsäure (Aspirin) beschrieben und auf den Markt gebracht.

Aktuelle Bedeutung von Naturstoffen bzw. Naturstoffderivaten für den Welt-

Arzneimittelmarkt: Trotz des reichen Schatzes an Heilpflanzen und einer Vielzahl an pharmakologisch aktiven Naturstoffen aus anderen natürlichen Quellen wie Mikroorganismen und Tieren sowie aus der synthetischen Chemie ist die Versorgung der Weltbevölkerung mit Arzneimitteln selbst in den westlichen Industriestaaten auch heute noch unbefriedigend. Lediglich etwa ein Drittel der wichtigsten „Volkskrankheiten“ kann derzeit medikamentös zufriedenstellend behandelt werden. Gegen viele Krankheiten, die aktuell große Teile der Bevölkerung betreffen und hohe Kosten im Gesundheitssystem verursachen, gibt es dagegen noch immer keine befriedigende Therapie. Zu diesen nicht oder nur unbefriedigend behandelbaren Krankheiten gehören die Atherosklerose, die zumindest in den westlichen Ländern die häufigste Todesursache darstellt, viele Formen von Krebserkrankungen, die nach der Atherosklerose die zweithäufigste Todesursache sind, rheumatische Erkrankungen, ferner die immer mehr im Vormarsch befindlichen allergischen Erkrankungen wie Asthma oder allergische Hauterkrankungen (z.B. Neurodermitis), Osteoporose, die bei etwa einem Drittel aller Frauen über 50 Jahre zu Knochenbrüchen führt sowie das weite Feld der Infektionserkrankungen (Müller et al., 2000). Zumindest bakteriell bedingte Infektionserkrankungen wie z. B. die Tuberkulose schienen durch den Einsatz von Antibiotika bereits besiegt, sind aber bedingt durch immer häufiger auftretende Multiresistenzen der Erreger wieder auf dem Vormarsch und stellen besonders in Kliniken ein ernstes gesundheitliches Problem dar. Noch ungleich schwieriger ist die Situation bei der Behandlung lebensbedrohlicher viraler Infektionen wie z. B. AIDS oder der Lungenerkrankung SARS. Trotz der immensen Fortschritte in der arzneilichen Versorgung und medizinischen Betreuung der Bevölkerung, die in den letzten Hundert Jahren zumindest in den wohlha-

benden Ländern der westlichen Welt erreicht wurden, ist daher die Suche nach neuen, spezifisch wirksamen und besser verträglichen Arzneimitteln nach wie vor höchst aktuell.

Welche Wege können nun zu neuen und besseren Arzneimitteln führen und welcher Stellenwert kommt Naturstoffen bei einer modernen pharmazeutischen Wirkstoffsuche zu? Grundsätzlich speist sich die Suche nach neuen Arzneimitteln aus dem Pool der Naturstoffe, die in Pharmafirmen weltweit in Form von Extrakten und/oder von Reinsubstanzbanken (sogenannten „compound libraries“) zur Verfügung stehen sowie aus dem ungleich größeren Pool an synthetisch gewonnenen Verbindungen. Letztere setzen sich aus Substanzen zusammen, die meist aus „klassischen“ medizinisch-chemischen Syntheseprogrammen im Umfeld von bereits bekannten pharmakologisch aktiven Leitstrukturen entstammen. Zunehmend basieren synthetisch gewonnene Verbindungen aber auch auf Erkenntnissen über die Strukturen von therapeutisch wichtigen Targetmolekülen wie Rezeptoren oder Enzymen. Ausgehend von der dreidimensionalen Struktur z. B. eines Rezeptors können am Computer paßgenaue Liganden entworfen und anschließend synthetisiert werden. Voraussetzung für diese Computer-gestützte Arzneistoffentwicklung ist jedoch eine genaue Kenntnis über den molekularen Bau therapeutisch relevanter Zielmoleküle. Dies ist in vielen Fällen jedoch nicht gegeben.

Überwog die Anzahl der synthetisch gewonnenen Verbindungen schon seit jeher über die Zahl der strukturell bekannten Naturstoffe, so hat sich dieser Unterschied seit Einführung der kombinatorischen Chemie oder Parallelsynthese noch mehr zu Ungunsten der Naturstoffe verschoben. Kennt man heute ca. 120.000 strukturell definierte Naturstoffe, die in Pflanzen, Mikroorganismen und tierischen Organismen vorkommen, so liegt die Zahl der synthetisch dargestellten Verbindungen in der Größenordnung von mindestens 15.000.000 und ist damit um mehr als zwei Zehnerpotenzen größer (Müller, et al., 2000). Angesichts dieser Diskrepanz drängt sich die Frage förmlich auf, ob die Naturstoffe, die sich (wie die weiter oben skizzierte geschichtliche Entwicklung zeigt) zwar in der Vergangenheit bewährt haben, auch in der Zukunft eine nennenswerte Rolle bei der Suche nach neuen Arzneistoffen spielen werden.

Vor einer Prognose über den zukünftigen Stellenwert der Naturstoff-Forschung in der Wirkstoffsuche soll zunächst der „Ist-Stand“ im Hinblick auf diese Fragestellung analysiert werden. Im Jahr 1996 betrug der weltweite Umsatz auf dem Pharmamarkt ca. 227 Milliarden US Dollar. Etwa ein Drittel dieses Umsatzes (79 Milliarden Dollar) wurde mit Naturstoffen erzielt (Müller et al., 2000). Ungefähr 40% der weltweit am häufigsten verkauften zwanzig Arzneimittel (sogenannte „block buster“, die jährliche Umsätze von mehr als 1 Milliarde Dollar erzielen) sind Naturstoffe oder von Naturstoffen abgeleitete Verbindungen (Müller et al., 2000). Darunter befinden sich Antibiotika, ACE-Inhibitoren, Hormonpräparate sowie Cholesterinsenker (Tabelle 1). Gemessen an ihrem relativ bescheidenen Anteil am Gesamtpool an verfügbaren Substanzen (Naturstoffe und synthetisch gewonnene Verbindungen zusammen gefaßt) sind Naturstoffe oder davon abgeleitete Derivate unter den erfolgreichen Arzneimitteln damit deutlich überproportional vertreten. Andere Autoren kommen zu grundsätzlich ähnlichen Ergebnissen. So berichten Grifo et al. (1997) über eine Erhebung, die die 150 umsatzstärksten verschreibungspflichtigen Arzneimittel in den USA umfaßte. Demnach beinhalten 57% dieser Arzneimittel zumindest einen Wirkstoff, der basierend auf einer Leitstruktur aus der Natur gewonnen wurde. Frühere Erhebungen, die ebenfalls in den USA vorgenommen wurden, zeigen, daß etwa 25% der am meisten verkauften Arzneimittel in den USA speziell auf pflanzliche Inhaltsstoffe zurückgeführt werden können (Farnsworth et al., 1985). Cragg et al. (1997) kommen zu dem Ergebnis, daß unter den weltweit in den Jahren von 1983 – 94 von der US amerikanischen FDA oder ähnlichen Behörden in andern Ländern zugelassenen sogenannten „New Chemical Entities“ 56% rein synthetischen Ursprungs sind, 11% stellen Naturstoffe dar und weitere 34% wurden synthetisch bzw. partialsynthetisch basierend auf Vorbildern aus der Natur gewonnen.

Herkunft therapeutisch wichtiger Naturstoffe und ihrer Derivate: Betrachtet man die arzneilich genutzten Naturstoffe bzw. Naturstoffderivate mit den höchsten Umsätzen auf dem Arzneimittelmarkt näher, so fällt auf, daß Inhaltsstoffe aus **Mikroorganismen** (Bakterien und Pilzen) wie β -Lactam-Antibiotika, Makrolidantibiotika so-

wie die Statine Spitzenpositionen einnehmen (Müller et al., 2000). Der Erfolg von Mikroorganismen als Arzneistoffproduzenten beginnt 1928 mit der Entdeckung des Penicillins durch Fleming und der Einführung von Penicillin G auf den Arzneimittelmarkt zum Ende des zweiten Weltkrieges. Die Zeit von den vierziger bis zu den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts stand ganz im Zeichen der Entdeckung von weiteren wichtigen Gruppen von biogenen Antibiotika wie den noch heute genutzten Cephalosporinen, Tetracyclinen, Aminoglykosiden oder Makrolidantibiotika und wird auch als „Goldenes Zeitalter der Antibiotika“ bezeichnet. (Newman et al., 2000). Dachte man damals Volksseuchen wie die TBC und andere Infektionserkrankungen endgültig besiegen zu können, so lassen zunehmende bakterielle Resistenzen gegenüber den genannten wichtigen Gruppen von Antibiotika sowie auch gegenüber Reserveantibiotika wie dem Vancomycin das Pendel heute wieder vermehrt in Richtung der Bakterien schwingen und zwingen die Pharmaindustrie zu immer größeren Anstrengungen auf der Suche nach neuen Antibiotika, die die Multiresistenzen von infektiösen Keimen wie z. B. *Staphylococcus aureus* brechen können. Aber nicht nur auf dem Gebiet der Antibiotika sondern auch bei anderen therapeutisch wichtigen Indikationen wie z. B. der Hemmung der Cholesterolsynthese (Statine), den Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus) oder den Zytostatika (Anthracycline) haben sich Mikroorganismen als Produzenten pharmazeutisch wichtiger Naturstoffe bewährt (Graefe, 1992; Newman et al., 2000).

Der beeindruckende Erfolg von Mikroorganismen als Produzenten von Arzneistoffen bzw. als Quelle von pharmazeutisch relevanten Leitstrukturen gründet sich zum einen auf die außergewöhnliche strukturelle Vielfalt an pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffen, die biosynthetisch häufig auf Polyketidsynthesen und nichtribosomale Peptidsynthesen zurückführbar sind. Zum anderen können sowohl Bakterien als auch Pilze (mit Ausnahme solcher Stämme, die aus speziellen Lebensräumen wie z. B. symbiontischen Lebensgemeinschaften, heißen Quellen oder der Tiefsee stammen und daher nur schwer oder bislang auch gar nicht kultivierbar sind) relativ leicht aus nahezu jedem beliebigen Substrat (z. B. Abwasser, Bodenproben, Pflanzen, Tiere et c.) isoliert, *in vitro* kultiviert sowie kostengünstig und schnell auf unterschiedlichen Nährmedien angezogen werden. Die Kultivierungs-

bedingungen haben in der Regel großen Einfluß auf die gebildeten Naturstoffmuster, wodurch die Produktivität von Mikroorganismen im Hinblick auf die gebildeten Naturstoffe noch erhöht werden kann. Große Stammsammlungen von Bakterien und Pilzen können praktisch unbegrenzte Zeit platz- und ressourcensparend konserviert und bei Bedarf für Screeningzwecke wieder reaktiviert werden. Wurde durch Screening ein interessanter Naturstoffproduzent in einer Stammsammlung entdeckt, so ist prinzipiell eine Massenanzucht und damit verbunden eine großtechnische Herstellung des oder der Wirkstoff(e) mittels Fermentation im 50.000 – 100.000 Litermaßstab möglich. Engpässe im Nachschub therapeutisch wirksamer Substanzen wie sie z. B. bei Verbindungen aus Pflanzen oder Tieren auftreten können, werden so ausgeschlossen. Ferner ist insbesondere bei Bakterien die Molekulargenetik mittlerweile so weit fortgeschritten, daß Gene für wichtige Enzyme, die an der Biosynthese von Naturstoffen beteiligt sind, bekannt sind und mittels rekombinanter Verfahren von einem Organismus in den anderen transferiert werden können, um auf diese Weise mittels kombinatorischer Biosynthese zu neuen und bisher nicht dagewesenen Naturstoffen zu kommen (Hutchinson, 1999, Newman et al., 2000; Müller et al., 2000). Aus diesen Gründen genießen Mikroorganismen bei allen großen Pharmafirmen, die auf Naturstoffe als Leitstrukturen für neue Arzneistoffe setzen, ungebrochenes Interesse.

Auch **Pflanzen** sind als Produzenten von Arzneistoffen nach wie vor relevant. Zum einen werden Extrakte aus Heilpflanzen wie im folgendem Abschnitt näher dargelegt in großem Umfang in traditionelle Heilmittel verarbeitet und tragen so erheblich zu den Umsätzen des Arzneimittelmarchtes in Deutschland sowie in anderen Ländern bei (Gruenwald, 1998). Eine Reihe von pflanzlichen Inhaltsstoffen hat aber auch in Form von Monopräparaten erhebliche therapeutische Bedeutung erlangt. Beispiele hierfür sind Herzglykoside wie Digitoxin oder Digoxin, die für die Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Auch auf dem Gebiet der Therapie von Krebserkrankungen sind eine Reihe von Naturstoffen aus Pflanzen im Einsatz. So werden die dimeren Monoterpenindolalkaloide Vincristin und Vinblastin aus *Catharanthus roseus* z. B. zur Behandlung von Blasenkarzinomen, Hodenkarzinomen oder Lymphomen eingesetzt (Kojda, 2002).

Das Paclitaxel (Taxol) ist ein Diterpenalkaloid aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*), die entlang der Westküste der USA und Kanadas wächst. Taxol wurde Anfang der neunziger Jahre zur Behandlung von metastasierenden Ovarialkarzinomen sowie metastasierendem Brustkrebs zugelassen. Nachdem zu Beginn der Entdeckung des therapeutischen Potentials von Taxol die Ausrottung der Pazifischen Eibe durch Übersammeln spätestens nach Einführung der Substanz auf den Arzneimittelmarkt zu befürchten war, konnte diese Gefahr mittlerweile durch Entwicklung einer Partialsynthese ausgehend von natürlich vorkommenden Vorstufen des Taxols aus den Nadeln anderer Eibenarten abgewendet werden. Die Nadeln können in größerer Menge geerntet werden, ohne daß die Eiben dabei ernsthaften Schaden nehmen. Eine Totalsynthese des Taxols scheidet auf Grund der damit verbundenen hohen Kosten aus. Dieses Beispiel beleuchtet die häufig auftauchenden Probleme in der nachhaltigen Produktion von therapeutisch relevanten Naturstoffen, sofern es sich bei den Produzenten um Pflanzen oder andere Makroorganismen (z. B. marine Schwämme, s.u.) handelt, die nicht wie Bakterien oder Pilze in beliebiger Biomasse in Fermentern angezogen werden können. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß Taxol auch in verschiedenen endophytischen Pilzen wie *Taxomyces andreanae* nachgewiesen wurde, die in Eiben leben, nachgewiesen wurde (Strobel 2002). Bislang werden diese Pilzstämme aber nicht zur Produktion des Taxols verwendet.

Auch andere wichtige in der Krebstherapie eingesetzte Zytostatika werden aus Pflanzen gewonnen bzw. ausgehend von pflanzlichen Naturstoffen mittels Partialsynthese hergestellt. Beispiele sind das Irinotecan (Vorstufe Camptothecin aus *Camptotheca acuminata*, n en im südlichen China) sowie das Etoposid (Vorstufe Podophyllotoxin aus *Podophyllum peltatum*, natürliches Vorkommen in Nordamerika), die Derivate der jeweiligen Naturstoffe darstellen.

Tierische Organismen sind ebenfalls interessante Quellen für Arzneistoffe bzw. für Leitstrukturen, die zu therapeutisch relevanten Arzneistoffen führen. Die Entdeckung der wichtigen Arzneistoffklasse der ACE-Inhibitoren wie dem Captopril, dem Enalapril und anderen Derivaten, die sämtlich synthetisch gewonnen werden und durch kompetitive Hemmung des „Angiotensin Converting Enzyme´s zu einer

Erniedrigung des Blutdrucks führen, geht auf Untersuchungen des Giftes der Grubenotter (*Bothrops jararaca*) zurück, aus dem das Nonapeptid Teprotid als natürlich vorkommender ACE-Inhibitor isoliert und als peptidische Leitstruktur für die synthetischen ACE-Hemmer identifiziert wurde (Newman et al., 2000).

Ein weiteres Beispiel für einen aus Tieren gewonnenen Arzneistoff bilden Östrogen-haltige Präparate aus dem Harn von trächtigen Stuten, die z. B. unter dem Namen Premarin vertrieben werden, und eine wichtige Rolle im Rahmen der Östrogensubstitutionstherapie von Frauen nach der Menopause spielen (Müller et al., 2000). Die Massenhaltung trächtiger Stuten zwecks Gewinnung von „Pregnant Mare Urine“ (PMU) ist nicht unumstritten und wird von Tierschutzaktivisten angeprangert (<http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk05d-97.html>).

Nucleosidanaloga wie das gegen Herpesviren eingesetzte Aciclovir oder das in der HIV-Therapie verwendete AZT (Azidothymidin) gehen auf ungewöhnliche Nucleoside wie das Spongouridin und das Spongothymidin zurück, die erstmals in marinen Schwämmen gefunden wurden und als Musterverbindungen für die anschließend synthetisch gewonnenen Arzneistoffe vom Nucleosidtyp dienen (Newman et al., 2000). Interessanterweise wurde das 1960 durch Synthese erstmals dargestellte und ebenfalls antiviral wirksame Vidarabin oder Ara A im Jahr 1984 als natürlich vorkommender Inhaltsstoff aus der im Mittelmeer heimischen Gorgonie *Eunicella cavolini* isoliert (Cimino et al., 1984).

Die Bedeutung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel: Betrachtet man die in Tabelle 1 genannten Zahlen zur Bedeutung von modernen Arzneimitteln, die auf Naturstoffen oder naturstoffnahen Derivaten basieren und einen erheblichen Anteil an den Gesamterlösen des Welt-Arzneimittelmarktes erzielen, so darf dabei nicht vergessen werden, daß für die Mehrheit der Weltbevölkerung solche (zumeist vergleichsweise teuren) Arzneimittel nicht oder nur sehr eingeschränkt verfügbar sind. Schätzungen aus den achtziger Jahren gehen davon aus, daß mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung (manche Autoren sprechen sogar von 80%) zur Sicherung ihrer Gesundheitsversorgung vornehmlich auf traditionelle Heilmittel (meist Heil-

pflanzen) angewiesen sind (Farnsworth et al., 1985; Newman et al., 2000; Heinrich, 2001).

Der Einsatz von traditionellen Heilpflanzen zur Therapie von Erkrankungen ist jedoch keineswegs nur auf Länder der dritten Welt beschränkt, sondern spielt z. B. auch in Europa, den USA und Kanada sowie in Japan und China eine bedeutende Rolle. Im Gegensatz zu den oben dargelegten Zahlen zum Verkaufserfolg von Medikamenten, die auf Naturstoffen basieren, kommen in der traditionellen pflanzlichen Heilkunde keine Reinstoffe zum Einsatz. Vielmehr werden die Arzneidroge in diesem Fall entweder in Form von Tees zubereitet oder es werden Extrakte (z. B. als Preßsäfte, alkoholische Auszüge) als Bestandteile von Fertigarzneimitteln verabreicht. In Europa beträgt der Umsatz an pflanzlichen Arzneimitteln ca. 6 Milliarden US Dollar jährlich. In Nordamerika (USA und Kanada) sind es 1,5 Milliarden Dollar, in Japan 2,1 Milliarden und im restlichen Asien etwa 2,3 Milliarden Dollar pro Jahr (Zündorf und Dingermann, 1997; Gruenwald, 1998). Innerhalb von Europa werden die größten Umsätze an pflanzlichen Arzneimitteln in Deutschland erzielt (etwa 2,5 Milliarden Dollar) gefolgt von Frankreich (ca. 1,6 Milliarden Dollar). Andere Länder wie Italien, Großbritannien, Spanien oder die Benelux-Staaten liegen im Vergleich hierzu deutlich dahinter (Gruenwald, 1998). Ein wichtiger Grund für die große Akzeptanz und den Verkaufserfolg pflanzlicher Arzneimittel gerade in Deutschland beruht oder besser gesagt beruhte sicher darauf, daß ein beträchtlicher Teil aller verkauften Präparate aus dieser Sparte über ärztliche Verschreibungen verordnet und die anfallenden Kosten von den Krankenversicherungen übernommen wurden (Gruenwald, 1998). Diese Situation hat sich grundlegend geändert, da die Kosten für den überwiegenden Teil der pflanzlichen Arzneimittel vor kurzem aus dem GKV-Leistungskatalog herausgenommen wurden und diese mithin nicht mehr erstattungsfähig sind. Es bleibt abzuwarten, welchen Einfluß diese Maßnahmen auf den Umsatz pflanzlicher Arzneimittel in Deutschland haben werden. Nach wie vor ist aber in weiten Teilen der Bevölkerung gerade in Deutschland eine große Akzeptanz gegenüber Heilmitteln aus der Natur sowie ein Unbehagen oder Mißtrauen gegenüber Medikamenten aus der „Retorte“ vorhanden. Dies wird vermutlich dazu führen, daß pflanzliche Arzneimittel der verschiedenen in Deutschland etablierten

Therapierichtungen (vor allem Phytotherapie, Homöopathie und anthroposophische Therapierichtung) auch in Zukunft einen wichtigen Platz auf dem Arzneimittelmarkt behaupten werden.

In anderen Ländern wie z. B. den USA besitzen die meisten pflanzlichen Arzneimittel lediglich den Status von Nahrungsergänzungsmitteln und können in Supermärkten und Drug Stores gekauft werden. Eine Erstattung von damit verbundenen Kosten gab und gibt es in diesen Ländern nicht. Dennoch ist das Interesse der Verbraucher an diesen Präparaten hoch, wie die oben genannten Verkaufszahlen für Nordamerika belegen. Auch auf staatlicher Seite erwacht zumindest in den USA das Interesse an dieser Therapierichtung: hat der Staat die Forschung an „Naturheilmitteln“ im letzten Jahr mit 315 Millionen Dollar gefördert, so sollen im laufenden Jahr für diesen Zweck 325 Millionen Dollar ausgegeben werden (<http://nccam.nih.gov/about/budget/institute-center.htm>).

Zur Rolle der Ethnobotanik in der Wirkstoff-Forschung: Traditionelles Wissen indigener Kulturen als Kriterium für die gezielte Auswahl von Organismen für die Suche nach pharmakologisch relevanten Naturstoffen spielt nur im Fall von Heilpflanzen eine (in diesem Fall allerdings durchaus beträchtliche) Rolle. Daß traditionelle Heilpflanzen aus unserem eigenen Kulturkreis zu wichtigen Arzneimitteln geführt haben, wird durch viele Beispiele wie die aus *Digitalis*-Arten isolierten Herzglykoside oder das in Schneeglöckchen vorkommende und als Cholinesterasehemmer verwendete Galantamin belegt. Arzneipflanzen anderer Kulturkreise haben jedoch ebenfalls zu therapeutisch wichtigen Medikamenten geführt. So blicken die Pazifische Eibe (*Taxus brevifolia*; die ursprüngliche Quelle für Taxol), das Madagaskar-Immergün (*Catharanthus roseus*; Produzent von Vincristin und Vinblastin) sowie *Podophyllum peltatum* (Produzent des Podophyllotoxins, das als Leitstruktur für Etoposid dient) auf eine traditionelle arzneiliche Verwendung z. B. in Madagaskar sowie bei Indianerstämmen Nordamerikas zurück (Newman et al., 2000). Lediglich im Fall von *P. peltatum* (traditionelle Anwendung bei Formen von Hautkrebs und bei Warzen) ist jedoch eine direkte Parallele zwischen der ethnopharmazeutischen Verwendung der Pflanze und dem heutigen Gebrauch der

betreffenden Naturstoffe bzw. Naturstoffderivate gegeben (Newman et al., 2000). Im Fall von *C. roseus* stand eine traditionelle Nutzung bei Diabetes im Vordergrund, während das Holz und die Rinde von *T. brevifolia* von verschiedenen Indianerstämmen z. B. bei Magenschmerzen verabreicht wurden. Die Aufzählung der auf dem Arzneimittelmarkt etablierten Medikamenten, die ihren Ursprung in Heilpflanzen außereuropäischer Kulturkreise haben, ließe sich noch durch eine Reihe weiterer Beispiele ergänzen (Heinrich, 2001) und belegt die Bedeutung der Ethnobotanik bzw. Ethnopharmazie für die moderne Wirkstoff-Forschung.

Jedoch hat die direkte Übertragbarkeit der traditionellen Nutzung von Arzneipflanzen aus unserem eigenen oder aus anderen Kulturkreisen auf eine an der Indikation orientierte Wirkstoffsuche auch ihre Grenzen, wie bereits das Beispiel des Taxols und der traditionellen Nutzung der Eibenrinde zeigt. So wird ca. ein Drittel der in Industrieländern verwendeten Arzneipflanzen bei Erkrankungen des Nervensystems eingesetzt. Andere wichtige Indikationen sind z. B. Herz/Kreislaufkrankungen oder Stärkung des Immunsystems (Balick and Cox, 1997). Eine ähnliche Erhebung zum Einsatz von Heilpflanzen in indigenen Medizinsystemen aus 15 verschiedenen Drittweltländern ergab im Vergleich dazu, daß hier Hautkrankheiten und Magen/Darmerkrankungen die wichtigsten Einsatzgebiete für Heilpflanzen darstellen (Balick und Cox, 1997). Die recht geringe Bedeutung von bei uns verbreiteten Krankheiten in anderen Teilen der Welt zeigt eine Untersuchung von Schultes und Raffauf (1990), die im Norden des Amazonasbeckens durchgeführt wurde. Von über 1.500 verwendeten Heilpflanzen wurden lediglich 25 (1,7%) zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt, die im weitesten Sinn mit Demenzerkrankungen zusammenhängen.

Die Inventarisierung traditionell genutzter Heilpflanzen aus anderen Teilen der Welt, wie sie im Rahmen der Ethnobotanik bzw. Ethnopharmazie vorgenommen wird, liefert der Wirkstoff-Forschung ein Herbarium an Pflanzen, das durch indigene Medizinsysteme häufig über Jahrtausende hinweg selektioniert wurde. Dennoch dürfen die Hoffnungen auf neue Arzneistoffe auch in diesen Fällen nicht zu hoch gehängt werden. Viele traditionelle Arzneipflanzen erweisen sich erfahrungsgemäß bei einer Überprüfung ihrer Wirksamkeit mit naturwissenschaftlichen Methoden als

wirkungslos oder in manchen Fällen sogar eher als gesundheitsschädlich (siehe hierzu die aktuelle Diskussion über die schädigende Wirkung von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln). Andere werden in gänzlich anderen Indikationsgebieten, als sie der traditionellen Nutzung entsprechen, zu „Hits“ führen. Dennoch steht der Wert der Ethnobotanik als ein gerichteter Ansatz in der Wirkstoff-Forschung außer Zweifel.

Natürliche Selektion führt zu Wirkoptimierung von Naturstoffen: Woran liegt es, daß Naturstoffe, die entweder als Reinstoffe therapeutisch verwendet werden oder als Bestandteile von Extrakten zum Einsatz kommen, auf dem Arzneimittelmarkt eine Bedeutung erlangt haben, die weit über ihrem prozentualen Anteil am Gesamtpool von verfügbaren Verbindungen (Naturstoffe und Synthetika) liegt? Es ist heute unumstritten, daß Naturstoffe ihren Produzenten im ökologischen Kontext einen wichtigen Selektionsvorteil verschaffen und sie dazu befähigen, sich z. B. erfolgreich gegen Feinde bzw. konkurrierende Arten zu behaupten. Die überzeugendsten Belege für eine ökologische Funktion von Naturstoffen wurden bislang für Pflanzen erbracht (Harborne, 1995). Pflanzen, die ortsgebunden sind und über kein Immunsystem verfügen, wehren sich z. B. gegen den Angriff von Mikroorganismen wie phytopathogenen Pilzen durch die Akkumulation von fungitoxischen Naturstoffen, die oft erst lokal als Reaktion auf das Eindringen von Pilzhyphen als Phytoalexine gebildet werden.

Tierische Feinde wie z. B. herbivore Insekten werden durch insektizid wirksame Naturstoffe in Schach gehalten. Gerade auf dem Gebiet von Insektiziden leisten pflanzliche Naturstoffe oft Erstaunliches wie z. B. die Pyrethrine aus Blütenköpfen von *Chrysanthemum*-Arten zeigen, die für die Entwicklung der im Pflanzenschutz verwendeten Pyrethroide Pate standen. Ein anderes Beispiel ist das Azadirachtin aus dem Neembaum *Antalea azadirachta* (syn. *Azadirachta indica*). Extrakte aus Samen und Blättern des Neembaumes wurden in Indien schon seit langem als Insektenrepellentien eingesetzt und finden heute auch in kommerziellen Pflanzenschutzpräparaten Verwendung.

Nicht nur für Pflanzen, sondern auch für Tiere stellen Naturstoffe eine wichtige „Waffe“ dar, um sich gegenüber Streßfaktoren aus ihrer Umwelt (insbesondere gegen Freißfeinde) zur Wehr zu setzen. Im Tierreich sind niedere wirbellose Tiere wie z. B. Insekten, aber auch marine Schwämme, Manteltiere (Tunikaten) oder Moostierchen (Bryozoen) die reichhaltigsten und strukturell interessantesten Naturstoffquellen. Gerade aus Schwämmen und anderen marinen Invertebraten konnte in den letzten Jahren eine Fülle von strukturell neuen und biologisch hoch aktiven Naturstoffen isoliert werden (Faulkner, 2000). Viele dieser marinen Naturstoffe schützen ihre Produzenten vor Freißfeinden wie z. B. räuberischen Fischen, hemmen das Wachstum von Mikroorganismen oder drängen Konkurrenten um Siedlungsraum und Nährstoffe zurück (Proksch, 1998). Einige dieser Verbindungen rücken aber auch als Kandidaten für neue Arzneistoffe zunehmend in das Interesse der Pharma-Forschung, wie mehrere marine Naturstoffe belegen, die sich gegenwärtig in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung befinden (Proksch et al., 2002).

Naturstoffe stellen daher *a priori* Wirkstoffe dar, deren biologische Aktivität im Laufe der Evolution einer ständigen Optimierung durch Selektion unterlag. Eine Reihe von Naturstoffen entfaltet dabei ihre Wirkung nicht nur im Rahmen von Interaktionen zwischen verschiedenen Organismen sondern besitzt auch ausgeprägte pharmakologische Aktivitäten und daher Leitstrukturcharakter für neue Arzneistoffe. Eine Wirkstoffsuche in diesem über viele Millionen Jahre hinweg selektionierten Pool an Verbindungen wird oftmals mit einer statistisch höheren Wahrscheinlichkeit zum Erfolg führen als dies bei der Bearbeitung von chemisch-synthetisch erzeugten Substanzbanken zu erwarten ist, die keine Analogie zu Naturstoffen zeigen. Auch eine formale Betrachtung struktureller Merkmale von Naturstoffen und Verbindungen aus der chemischen Synthese ergibt deutliche Unterschiede und zeigt, daß beide Gruppen von Substanzen zueinander weitgehend komplementär sind. So weisen Naturstoffe z. B. mehr alkoholische und mehr Ether-Gruppen als synthetisch erzeugte Verbindungen auf. Letztere zeichnen sich dagegen durch ein häufigeres Vorkommen von Aromaten, Amin- und Amidgruppen aus (Müller et al., 2000). Naturstoffe und Synthetika besitzen demnach in großen Teilen jeweils eine

andere „chemische Diversität“. Während sich die chemische Diversität von Synthetika zuvorderst an bereits bekannten Wirkgruppen sowie an der Machbarkeit und Wirtschaftlichkeit ausrichtet, ist die chemische Diversität der Naturstoffe das Ergebnis evolutiver Selektion. Daher sind die Chancen besonders viele und biologisch besonders aktive Naturstoffe zu finden dort am höchsten, wo die stärksten Streßfaktoren auf Organismen einwirken. Dies ist z. T. auf tropischen Korallenriffen oder in tropischen Regenwäldern der Fall, wo der Fraßdruck durch Freßfeinde so hoch ist wie in kaum einem anderen Ökosystem und daher bei Pflanzen sowie sessilen Riffbewohnern (vor allem verschiedene wirbellose Organismen) zu einer effizienten chemischen Abwehr geführt hat (Proksch et al., 2003).

Schwierigkeiten von Naturstoffen bei der Umsetzung von „Hits“ in Produkte: Die meisten Bioprospecting-Programme, die die Suche nach neuen pharmakologisch aktiven Naturstoffen aus Pflanzen, Mikroorganismen oder tierischen Organismen zum Ziel haben, beginnen mit dem Screening von Extrakten in diversen Testmodellen. Häufig laufen Biostests in der pharmazeutischen Industrie jedoch nur eine beschränkte Zeit (in der Regel einige Monate) und werden in einem bestimmten Turnus gegen neue Testverfahren ausgetauscht. Erweist sich nun in einem Biotest ein Naturstoffextrakt, der mehrere Hundert Einzelkomponenten umfassen kann, als aktiv (ein „Hit“), so müssen sämtliche Fraktionierungs-, Isolierungs- und Reinigungsverfahren bis zur Stufe der aktiven Substanz(en) in dem engen Zeitfenster absolviert werden, in dem der betreffende Biotest operiert. Gelingt die Reindarstellung der aktiven Substanz (was angesichts der Komplexität vieler Extrakte manchmal der Suche nach der Nadel im Heuhaufen gleicht) im gesetzten Zeitraum nicht, weil sich z. B. bei der Isolierung methodische oder apparative Schwierigkeiten auftun, so verläuft das Projekt sehr schnell im Sande, da mit Wegfall des betreffenden Biotests die Richtschnur für die zielgerichtete Isolierung der Wirkstoffe fehlt. Proben, die aus der synthetischen Chemie angeliefert werden, sind - selbst wenn es sich um Substanzgemische aus der kombinatorischen Chemie handelt - in der Regel deutlich einfacher zusammengesetzt als ein Naturstoff-Extrakt und

daher analytisch auch weniger anspruchsvoll. Die Problematik des engen Zeitfensters stellt sich daher in solchen Fällen kaum.

Gelingt die Reindarstellung der Wirkprinzipien aus einem Naturstoff-Extrakt und erweisen sich die Reinstoffe auch in nachgeschalteten Biotests als interessant, so stellt sich sehr rasch die Frage nach dem Substanznachschub. Während für die spektroskopische Strukturermittlung eines Naturstoffs häufig bereits Mengen von ca. 10 mg oder weniger ausreichen, so sind für erste Tierversuche Substanzmengen von einigen 100 mg bis zu Gramm-Mengen erforderlich. Noch größere Substanzmengen sind notwendig, um die Verbindung klinischen Prüfungen an Patienten zu unterziehen, ganz zu schweigen von den Substanzmengen, die nach erfolgter Markteinführung notwendig sind. Im Fall der Halichondrine – antitumoral wirksame Polyketide aus marinen *Lissodendoryx*-Schwämmen, die sich derzeit in der präklinischen Prüfung befinden – wurde der jährliche Bedarf an Wirkstoff nach erfolgter Markteinführung mit 1 – 5 kg berechnet (Hart et al., 2000). Um diese Substanzmenge zu isolieren, müssten jährlich zwischen 3.000 – 16.000 Tonnen Schwammbiomasse (der Wirkstoffgehalt unterliegt natürlichen Schwankungen) gesammelt und extrahiert werden, was sehr rasch zur Ausrottung der Art führen würde. Eine totalsynthetische Herstellung der Halichondrine ist angesichts der Komplexität der Strukturen ökonomisch nicht vertretbar. Derzeit wird versucht, den Nachschub an Schwämmen per Marikultur zu sichern (Battershill et al. 1998).

Ganz ähnliche Probleme im Nachschub pharmakologisch interessanter Naturstoffe tauchen in vielen anderen Fällen ebenfalls auf und stellen ein ernstes Problem für die Umsetzung der im Screening ermittelten Naturstoff-Hits in kommerzielle Produkte dar. Gelingt es auf Grund der strukturellen Komplexität nicht, pharmakologisch aktive Naturstoffe synthetisch darzustellen, so müssen nachhaltige Methoden in der Kultivierung der betreffenden Organismen, die auf einen stetigen und berechenbaren Substanznachschub abzielen, zum frühest möglichen Zeitpunkt bedacht und umgesetzt werden, da sonst das Scheitern eines vielversprechenden Entwicklungsproduktes mangels Masse vorprogrammiert ist.

Neue vielversprechende Quellen für Wirkstoffe aus der Natur: Betrachtet man die derzeit auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe aus der Natur, so wird klar, daß sich sowohl Mikroorganismen als auch Pflanzen als auch Tiere als Quellen therapeutisch relevanter Naturstoffe bewährt haben. Es ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht davon auszugehen, daß sich dies in Zukunft gravierend ändern wird. Dennoch gibt es Organismengruppen, die für das Bioprospecting besonders lohnend scheinen, aber bisher nicht die gebührende Aufmerksamkeit erhalten haben.

Eine dieser bisher nur ungenügend erforschten Quellen sind **marine Organismen**. Die Weltmeere bedecken ca. 70% der Erdoberfläche. Bis heute wurden ca. 10.000 verschiedene Naturstoffe aus marinen Organismen isoliert, am ergiebigsten und interessantesten sowohl bezogen auf die strukturelle Variabilität als auch auf die pharmakologische Aktivität der betreffenden Verbindungen erwiesen sich dabei verschiedene Gruppen von wirbellosen Organismen (Invertebraten) wie Schwämme, Tunikaten, Bryozoen oder Meeresschnecken (MarinLit, 2001; Faulkner, 2002; Proksch et al. 2002). Marine Invertebraten zählen heute zu den interessantesten neuen Naturstoffquellen für die Wirkstoff-Forschung (Müller et al., 2000). Die besonderen physikochemischen Lebensbedingungen im Meer haben zur Herausbildung von chemischen Merkmalen wie z. B. dem häufigen Vorkommen von Halogensubstituenten oder auch zu ausschließlich marin vorkommenden Grundstrukturen (z. B. Acridinalkaloide) geführt, die bei Naturstoffen aus terrestrischen Organismen nicht oder zumindest wesentlich seltener angetroffen werden.

Die überragende Bedeutung von marinen Invertebraten als Quelle potentieller neuer Arzneistoffe verglichen z. B. mit marinen Algen wird durch eine Übersicht der derzeit in klinischer Prüfung befindlichen marinen Naturstoffe wiedergegeben (Tabelle 2). Bis auf das Squalaminlactat, das aus Haien gewonnen wird, und das aus Cyanobakterien gewonnene Cryptophycin stammen sämtliche Verbindungen aus Invertebraten wie Schwämmen, Tunikaten, Schnecken, Bryozoen, Weichkorallen sowie Würmern. Auch die bereits erwähnten ungewöhnlichen Nucleoside Spongouridin und Spongothymidin, die bei der Entwicklung antiviral wirksamer Nucleosidanaloga Pate gestanden haben, stammen aus marinen Schwämmen.

Unter den derzeit in klinischer Prüfung befindlichen marinen Naturstoffen ist das aus *Conus*-Schnecken wie der im Indo-Pazifik vorkommenden Art *C. geographicus* stammende peptidische Conotoxin MVIIA (Ziconotid) am weitesten fortgeschritten. Das Conotoxin, das von den carnivoren Schnecken als Bestandteil eines giftigen Peptid-Cocktails zum raschen Paralisieren von Fischen verwendet wird, inhibiert beim Menschen selektiv neuronale N-Typ-Calciumkanäle und unterdrückt damit das Schmerzempfinden (Olivera, 2000). Im Gegensatz zu anderen potenten Schmerzmitteln wie Morphin wird bei Gabe von Ziconotid keine Toleranzentwicklung der Patienten beobachtet. Ziconotid soll in den USA in Kürze die Zulassung als neues Schmerzmittel erhalten. Der Nachschub der Verbindung ist durch Synthese sichergestellt.

Das aus Tunikaten wie der in der Karibik vorkommenden Art *Ecteinascidia turbinata* gewonnene Ecteinascidin 743 (ET-743) gilt als hoffnungsvolles neues Medikament gegen solide Tumoren wie Brustkrebs oder Eierstockkrebs und befindet sich in der späten Phase II der klinischen Prüfung. Die sehr komplexe Struktur des ET-743 weist verblüffende Ähnlichkeiten zum Safracin B, einem Metaboliten aus *Pseudomonas fluorescens* auf. Das Safracin B wird als Vorstufe für die partialsynthetische Gewinnung von ET-743 verwendet (Proksch et al., 2002).

Bei anderen pharmakologisch interessanten marinen Naturstoffen wird versucht, die nachhaltige Produktion über Marikultur der Produzenten sicherzustellen. Die karibische Weichkoralle *Pseudopterogorgia elisabethae* ist die Quelle von antiinflammatorisch wirksamen Naturstoffen, die als Pseudopterosine bezeichnet werden und das für Entzündungsprozesse wichtige Enzym Phospholipase A2 hemmen. Extrakte aus *P. elisabethae* werden zur Herstellung von kosmetischen Hautcremes verwendet, während sich partialsynthetisch gewonnene Pseudopterosine in der frühen Phase der klinischen Prüfung als potentielle antientzündliche Arzneistoffe befinden. Bedingt durch die bereits erfolgte Kommerzialisierung des Extraktes als Bestandteil von Kosmetika ist der Bedarf an *P. elisabethae* schon jetzt hoch. Die Organismen werden derzeit vor den Bahamas in einer Menge von ca. 5.000 kg jährlich gesammelt, ohne daß das Überleben der Art dadurch bislang gefährdet scheint (Faulkner, 2000). Auch für andere interessante Naturstoffquellen

wie z. B. für das Moostierchen *Bugula neritina*, aus dem die antitumoral wirksamen Bryostatine isoliert werden (Tabelle 2), wurden bereits Erfolge in der nachhaltigen Produktion von Biomasse mittels Marikultur berichtet (Mendola, 2000).

Viele der aus marinen Invertebraten isolierten pharmakologisch aktiven Naturstoffe wie z. B. das ET-743 oder das Bryostatin I weisen deutliche strukturelle Analogien zu bereits aus Mikroorganismen (vor allem Bakterien und Cyanobakterien) bekannten Naturstoffen auf (Proksch et al., 2002). Bei den betreffenden Invertebraten handelt es sich um Nahrungsfiltrierer, die Mikroorganismen einstrudeln. Im Fall der als „molecular tool“ verwendeten Okadainsäure, die ein potenter Proteinphosphatase-Hemmstoff ist, konnte gezeigt werden, daß eingestrudelte Dinoflagellaten die eigentliche Quelle des Naturstoffs darstellen. Viele marine Invertebraten beherbergen zusätzlich (meist im Interzellularraum) Mikroorganismen, die wie bei marinen *Aplysina*-Schwämmen bis zu 40% der Biomasse des Wirtes ausmachen können und so gut wie keine taxonomische Übereinstimmung z. B. mit freilebenden Bakterien im Umgebungswasser zeigen (Proksch et al., 2002). Bei einigen marinen Invertebraten wie z. B. dem Schwamm *Theonella swinhoei* konnte durch Lokalisierungsstudien der Nachweis erbracht werden, daß assoziierte Bakterien (Endosymbionten?) die eigentlichen Produzenten von bislang dem Schwamm zugeschriebenen Inhaltsstoffen darstellen (Bewley and Faulkner, 1998). Für das Moostierchen *Bugula neritina*, der Quelle für das in klinischer Prüfung befindliche Bryostatin I, konnte gezeigt werden, daß das bislang nicht beschriebene γ -Proteobakterium „Candidatus Endobugula sertula“ die eigentliche Quelle für die Bryostatine ist. In Kultur gehaltene und mit Antibiotika behandelte Bryozoen weisen sowohl eine reduzierte Bakteriendichte als auch verringerte Wirkstoffgehalte auf. Gensegmente, die für eine Polyketidsynthase vom Typ I kodieren (die Bryostatine sind biogenetisch Polyketide), wurden aus *B. neritina* isoliert und kloniert. Eine hierzu komplementäre RNA-Sonde hybridisiert spezifisch mit „Candidatus Endobugula sertula“, aber nicht mit anderen Bakterien oder mit Zellen des Bryozoen (Haygood et al., 1997; Hildebrand et al., 2004).

Die Frage nach den eigentlichen Produzenten der aus marinen Invertebraten isolierten bioaktiven Naturstoffe, die wie das ET-743 oder das Bryostatin-I als aus-

sichtsreiche Kandidaten für neue Arzneistoffe gelten, wird sicher auch in den kommenden Jahren der marinen Naturstoff-Forschung ihren Stempel aufdrücken. Bestehende Beispiele belegen, daß „endosymbiontische“ Bakterien und andere Mikroorganismen aus marinen Invertebraten strukturell ungewöhnliche und pharmakologisch hochaktive Naturstoffe bilden, die z. T. Kandidaten für neue Arzneistoffe darstellen. Gelingt es in Zukunft, die betreffenden mikrobiellen Naturstoffproduzenten aus ihren Wirten zu isolieren und *in vitro* zu kultivieren, so würden sich damit völlig neue Wege in Hinblick auf eine nachhaltige biotechnologische Produktion mariner Wirkstoffe ergeben, die den jetzt noch vielfach bestehenden Versorgungsengpaß an marinen Arzneistoffen überwinden könnten. Gleichzeitig eröffnen sich für die Zukunft Möglichkeiten Biosynthesecluster für wichtige marine Naturstoffe aus symbiontischen Bakterien in leichter zugänglichen und kultivierbaren Systemen heterolog zu exprimieren, sollte sich die Kultivierung der eigentlichen Naturstoffproduzenten als zu schwierig erweisen.

An dieser Stelle soll zumindest kurz auch auf das beträchtliche naturstoffchemische Potential verwiesen werden, über das andere im weitesten Sinn ebenfalls symbiontisch mit Makroorganismen lebende Bakterien und Pilze verfügen. Am Beispiel des Taxols wurde bereits erwähnt, daß **endophytische Pilze**, die aus verschiedenen Eibenarten isoliert wurden, *in vitro* ebenfalls Taxol produzieren, was auf einen in der Evolution erfolgten horizontalen Gentransfer hindeutet (Strobel, 2002). In den letzten Jahren hat sich gezeigt, daß endophytische Pilze, die aus nahezu allen höheren Pflanzen sowie z. B. auch aus Algen isoliert werden können, generell eine reiche Quelle an neuen bioaktiven Naturstoffen darstellen (Tran und Zou, 2001), die derzeit aber erst in Ansätzen erforscht ist. Es kann davon ausgegangen werden, daß - wie für marine Organismen ausführlich diskutiert – gezielte Untersuchungen endophytischer Pilze einen wichtigen Beitrag zur Wirkstoff-Forschung liefern können. Gleiches dürfte für andere, in Symbiose lebende Mikroorganismen zutreffen. Jüngste Untersuchungen an **Mikroorganismen aus Insekten** haben z. B. gezeigt, daß der strukturell ungewöhnliche Naturstoff Pederin, der von *Paederus*-Käfern als Wehrstoff verwendet wird, auf bislang unbeschriebene endosymbiontische Bakterien zurückzuführen ist, die mit *Pseudomonas aeruginosa*

sa verwandt sind (Kellner, 2002). Das wahrscheinliche Biosynthesegencluster für Pederin, das Polyketidsynthasen und nichtribosomale Peptidsynthasen umfaßt, wurde kloniert und sequenziert, woraus geschlossen wurde, daß es sich bei den erwähnten bakteriellen Endosymbionten um die eigentlichen Produzenten des Pederins handelt (Piehl, 2002). Interessanterweise finden sich dem Pederin sehr ähnliche Naturstoffe wie das Mycalamid A auch in marinen Schwämmen, was zu der Vermutung Anlaß gibt, daß auch in diesem Fall prokaryotische Endosymbionten die Naturstoffquelle sind.

Ausblick: Im Kampf gegen Krankheiten und Verletzungen begleiten Naturstoffe den Menschen von Anbeginn an. Bis heute haben sie nichts von ihrer Bedeutung und Aktualität im Hinblick auf die Suche nach neuen Arzneimitteln verloren. Neben etablierten und bewährten Naturstoffproduzenten wie es z. B. die höheren Pflanzen sind, sollte in der Zukunft neuen und bislang nur ungenügend erforschten Quellen wie z. B. marinen Organismen oder Mikroorganismen aus speziellen Habitaten (z. B. Mikroorganismen aus symbiontischen Lebensgemeinschaften) besondere Aufmerksamkeit zuteil werden, da sie über strukturell neue und pharmakologisch z. T. hochaktive Inhaltsstoffe verfügen.

Eine weitere interessante Entwicklung auf dem Gebiet der Naturstoff-Forschung, die zu neuen interessanten Verbindungen führt, ist die „kombinatorische Biosynthese“, die mittels rekombinanter Verfahren Naturstoff-Biosynthesegene zwischen verschiedenen Mikroorganismen austauscht und so zu bisher in der Natur nicht verwirklichten „Naturstoffen“ führt (Hutchinson, 1999).

Schließlich ist für die Zukunft zu erwarten, daß die Klonierung und heterologe Exprimierung von Genclustern, die für wichtige an der Biosynthese von Naturstoffen beteiligte Enzyme (wie z. B. das Polyketid Synthase – Peptid Synthetase Gencluster aus *Paederus*-Käfern; Piehl, 2002) kodieren, den Zugriff zu pharmakologisch interessanten aber nur in ungenügender Menge verfügbaren Naturstoffen erleichtern werden und so helfen können, den „Flaschenhals“ in der Naturstoff-Forschung, der stets in der Verfügbarkeit des Materials liegt, dauerhaft zu überwinden.

Literatur

Balick, M.J. und Cox, P.A. (1997): Drogen, Kräuter und Kulturen. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.

Battershill, C.N., Page, M.J., Duckworth, A.R., Miller, K.A., Bergquist, P.R., Blunt, J.W., Munro, M.H.G., Northcote, P.T., Newman, D.J. und Pomponi, S.A. (1998): Discovery and sustainable supply of marine natural products as drugs, industrial compounds and agrochemicals: chemical ecology, genetics, aquaculture and cell culture. Abstracts, 16, 5th. International Sponge Symposium, Brisbane.

Bewley, C.A. und Faulkner, D.J. (1998): Lithistid sponges: Star performers or hosts to the stars? *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2162 – 2178.

Cimino, G., de Rosa, S. und de Stefano, S. (1984): Antiviral agents from a gorgonian; *Eunicella cavolini*; one previously found in the sponge *Cryptotethya crypta*. *Experientia* 40, 339 - 340 .

Cragg, G.M., Newman, D.J. und Snader, K.M. (1997): Natural products in drug discovery and development. *J. Nat. Prod.* 60, 52 – 60.

Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D. und Guo, Z. (1985): Medicinal plants in therapy. *Bull. WHO.* 63, 965 – 981.

Faulkner, D.J. (2000): Marine pharmacology. *Antonie van Leeuwenhoek* 77, 135 – 145.

Faulkner, D.J. (2002): Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 19, 1 – 48.

Graefe, U. (1992): Biochemie der Antibiotika: Struktur- Biosynthese- Wirkmechanismus. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-New York

- Grifo, F., Newman, D., Fairfield, A.S., Bhattacharya, B. und Grupenhoff, J.T. (1997): The origins of prescription drugs. In: *Biodiversity and Human Health*. F.T. Grifo and J. Rosenthal (eds.). Island Press, Washington, D.C., 131-163.
- Gruenwald, J. (1998): The emerging role of herbal medicine in health care in Europe. *Drug Information Journal* 32, 151 – 153.
- Harborne, J. (1995): *Ökologische Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford.
- Hart, J.B., Lill, R.E., Hickford, S.J.H., Blunt, J.W., und Munro, M.H.G. (2000): The halichondrins: Chemistry, biology, supply and delivery. In: *Drugs from the sea* (Fusetani, N., ed.), 134 – 153, Karger, Basel.
- Haygood, M.G. und Davidson, S.K. (1997): Small-subunit rRNA genes and in situ hybridization with oligonucleotides specific for the bacterial symbionts in the larvae of the bryozoan *Bugula neritina* and proposal of "Candidatus Endobugula sertula". *Appl. Env. Microbiol.* 63, 4612 – 4616.
- Heinrich, M. (2001): *Ethnopharmazie und Ethnobotanik*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Hildebrand, M., Waggoner, L.E., Lim, G.E., Sharp, K.H., Ridley, C.P. und Haygood, M.G. (2004): Approaches to identify, clone, and express symbiont bioactive metabolite genes. *Nat. Prod. Rep.* 21, 122 – 142.
- Huffman, M.A. (1997): Current evidence for self-medication in Primates: A multidisciplinary perspective. *Yearbook of Physical Anthropology* 40, 171 – 200.

Hutchinson, C.R. (1999): Microbial polyketide synthases: more and more prolific
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 3336 – 3338.

Kellner, R.L.L. (2002): Molecular identification of an endosymbiotic bacterium associated with pederin biosynthesis in *Paederus sabaesus* (Coleoptera: Staphylinidae). Insect Biochem. Mol. Biol. 32, 389 – 395.

Kojda, G. (2002): Pharmakologie/Toxikologie, 2. Auflage. Uni-Med Verlag AG Bremen.

MarinLit (2001): A marine database produced and maintained by the Department of Chemistry, University of Canterbury, New Zealand.

Mendola, D. (2000): Aquacultural production of bryostatin 1 and ecteinascidin 743. In: Drugs from the sea (Fusetani, N., ed.), 120 – 133, Karger, Basel.

Müller, H., Brackhagen, O., Brunne, R., Henkel, T. und Reichel, F. (2000): Natural products in drug discovery. Ernst Schering Res Found Workshop. 32, 205-216.

Newman, D.J., Cragg, G.M. und Snader, K.M. (2000): The influence of natural products upon drug discovery. Nat. Prod. Rep. 17, 215 – 234.

Olivera, B.M. (2000): Omega-Conotoxin MVIIA: From marine snail venom to analgesic drug. In: Drugs from the sea (Fusetani, N., ed.), 74 – 85, Karger, Basel.

Piehl, J. (2002): A polyketide synthase-peptide synthetase gene cluster from an uncultured bacterial symbiont of *Paederus* beetles. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 14002 – 14007.

Proksch, P. (1998): Chemical defense in marine ecosystems. In: Functions of plant secondary metabolites and their exploitation in biotechnology (Wink, M., ed.), 134 – 154. Sheffield Academic Press Ltd. England

Proksch, P., Edrada, R.A. und Ebel, R. (2002): Drugs from the sea – current status and microbiological implications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 59, 125 – 134.

Proksch, P., Ebel, R., Edrada, R.A., Schupp, P., Lin, W.H., Sudarsono, Wray, V. und Steube, K. (2003): Detection of pharmacologically active natural products using ecology. Selected examples from Indopacific marine invertebrates and sponge-derived fungi. *Pure Appl. Chem.* 75, 343 – 352.

Schultes, R.E. und Raffauf, R.F. (1990): *The healing forest*. Portland, Dioscorides Press.

Strobel, G (2002): Rainforest endophytes and bioactive products. *Critical Reviews in Biotechnology*, 22: 315-333.

Tran, R. X. und Zou, W. X. (2001): Endophytes: a rich source of functional metabolites. *Nat. Prod. Rep.* 18, 448-459.

Zündorf, I. und Dingermann, T. (1997): Bewertung der Qualität von Phytopharmaka. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 137, 3107 – 3118.