

# Abstracts

## Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1)

Vortragsreihe  
*„Dermatopharmakologie“*



Gesellschaft für  
Dermopharmazie

Vorsitzende der Vortragsreihe  
„Dermatopharmakologie“:  
Prof. Dr. Hans Merk, Aachen  
Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting, Berlin

WH1: Dermatopharmakologie

# Antiinflammatorische und pro-apoptotische Wirkungen von Myrtucommulon

*Apothekerin Katja Wiechmann,  
Institut für Pharmazie, Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

Myrtucommulon A, eines der Acylphloroglucinole aus der Myrte (*Myrtus communis*), wurde erstmals 1974 als antibakteriell wirksame Komponente des Myrtenextraktes identifiziert. In diesem Zusammenhang wurde die Isolierung dieses Naturstoffes aus den Blättern der Myrte von Rotstein et al. beschrieben [1]. Seit Kurzem sind Myrtucommulon A sowie dessen Derivate total synthetisch zugänglich [2].

Bei entzündlichen Prozessen spielt die durch die mikrosomale Prostaglandin E<sub>2</sub> Synthase-1 (mPGES-1) vermittelte PGE<sub>2</sub>-Synthese eine entscheidende Rolle. Eine Inhibition dieses Enzyms ermöglicht einen selektiven Eingriff in den Arachidonsäuremetabolismus und trägt somit zur antiinflammatorischen Wirkung bei. Es konnte gezeigt werden, dass Myrtucommulon A die mPGES-1 in mikrosomalen Präparationen von Interleukin 1 $\beta$ -stimulierten A549-Zellen sowie in intakten A549-Zellen konzentrationsabhängig hemmt. Die Aktivität der Cyclooxygenase-1 und -2 bleibt dabei im Bereich der für die Inhibition der mPGES-1 relevanten Konzentrationen von Myrtucommulon A unbeeinflusst [3]. Die im zellfreien und zellbasierten System ermittelte antiinflammatorische Aktivität von Myrtucommulon A konnte im Tiermodell bestätigt werden. In-vivo-Daten zeigen eine potente Aktivität des Myrtucommulon A bezüglich des Carrageen-induzierten Pfotenödems sowie im Pleuritis-Modell in Mäusen[4].

Neben der antiinflammatorischen Wirkung wurden auch pro-apoptotische Eigenschaften des Myrtucommulon A beschrieben, die selektiv bei proliferierenden Krebszelllinien, nicht jedoch bei physiologischen peripheren mononukleären Blutzellen auftreten. Dabei beruhen die pro-apoptotischen Effekte auf der Aktivierung des intrinsischen Weges der Apoptoseinduktion, in deren Verlauf Caspase-9 involviert ist [5].

Der Naturstoff Myrtucommulon A bietet somit Möglichkeiten in der Therapie entzündlicher Erkrankungen, insbesondere bei psoriatischen Erkrankungen, da hier sowohl entzündliche als auch hyperproliferative Prozesse beteiligt sind.

Literatur:

- [1] Rotstein A, Lifshitz A, Kashman Y. Isolation and antibacterial activity of acylphloroglucinols from *Myrtus communis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974 Nov; 6(5):539-42.
- [2] Müller H, Paul M, Hartmann D, Huch V, Blaesius D, Koeberle A, Werz O, Jauch J. Total synthesis of myrtucommulonone A. *AngewChemInt Ed Engl.* 2010 Mar 8;49(11):2045-9.
- [3] Koeberle A, Pollastro F, Northoff H, Werz O. Myrtucommulonone, a natural acylphloroglucinol, inhibits microsomal prostaglandin E(2) synthase-1. *Br J Pharmacol.* 2009 Mar;



156(6):952-61.

- [4] Rossi A, Di Paola R, Mazzon E, Genovese T, Caminiti R, Bramanti P, Pergola C, Koeberle A, Werz O, Sautebin L, Cuzzocrea S. Myrtucommulone from *Myrtus communis* exhibits potent anti-inflammatory effectiveness in vivo. *J PharmacolExpTher*. 2009 Apr; 329(1):76-86.
- [5] Tretiakova I, Blaesius D, Maxia L, Wesselborg S, Schulze-Osthoff K, Cinatl J Jr, Michaelis M, Werz O. Myrtucommulone from *Myrtus communis* induces apoptosis in cancer cells via the mitochondrial pathway involving caspase-9. *Apoptosis*. 2008 Jan; 13(1):119-31.



WH1: Dermatopharmakologie

# Beeinflussung molekularer Targets durch Boswelliasäuren

*Apotheker Johannes Ertelt,*

*AureliaSan GmbH,*

*unter Mitarbeit von Heidelberg-Apotheke, Bisingen,*

*Prof. Dr. Oliver Werz, Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Pharmazeutisches Institut, Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

Dermale und orale Weihrauchzubereitungen in pharmazeutischer Qualität zur Behandlung von (chronisch) entzündlichen Erkrankungen wie Arthritis, Asthma, Darmerkrankungen und Psoriasis sind von hohem Interesse. Sie könnten in Zukunft eine phytotherapeutische Alternative zu synthetischen Wirkstoffen darstellen. Die aus verschiedenen Kulturkreisen unabhängig voneinander berichteten und zum Teil auch sehr gut dokumentierten Anwendungserfolge bezüglich der entzündungshemmenden Wirkung des Weihrauchs werden durch jüngere Ergebnisse aus klinischen Studien bestätigt.

Lange Zeit unklar hingegen war es, welche Inhaltsstoffe über welche Wirkmechanismen zu den beobachteten entzündungshemmenden Effekten beitragen und über welche Extraktionsverfahren diese wirksamen Inhaltsstoffe gewonnen werden können.

Im Jahr 2009 konnte das Cathepsin G, eine Serinprotease, die extrazelluläre Matrixproteine degradiert und zum Beispiel in der psoriatischen Haut hochreguliert ist, als hochaffines Target von Boswelliasäuren identifiziert werden [1]. Kürzlich wurde das Enzym mikrosomale Prostaglandin E2 Synthase-1 (mPGES-1), ein Schlüsselenzym der Bildung von Prostaglandin (PG)E2 aus PGH2 als weiteres hochaffines, molekulares Target von Boswelliasäuren identifiziert [2]. Der Botenstoff Prostaglandin E2 (PGE2) vermittelt vor allem Entzündung, Schmerz, Fieber und Krebsentstehung.

Eine Hemmung der im Entzündungsverlauf herauf regulierten mPGES-1 durch Boswelliasäuren, insbesondere durch  $\beta$ -BA, führt zu einer verminderten PGE2-Bildung – ohne die Bildung anderer physiologischer Prostaglandine zu beeinflussen.

Während synthetische mPGES-1-Inhibitoren trotz intensiver, weltweiter Forschung noch keine Marktreife erlangt haben, konnte in einer vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie geförderten Forschungs Kooperation zwischen den Universitäten in Tübingen und Saarbrücken und AureliaSan GmbH (Tübingen) durch neuartige Extraktionsverfahren ein Extrakt aus Weihrauchharz gewonnen werden, der zur oralen und dermalen Anwendung in pharmazeutischer Qualität zur Verfügung steht.

Literatur:

[1] Tausch, L., Henkel, A., Siemoneit, U., Poeckel, D., Kather, N., Franke, L., Schneider, G., Angioni,



C., Geisslinger, G., Skarke, C., Holtmeier, W., Beckhaus, T., Karas, M., Jauch, J., and Werz, O. (2009) Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense. *J Immunol*, 183, 3433-3442.

[2] Siemoneit, U., Koeberle, A., Rossi, A., Dehm, F., Reckel, S., Maier, T.J., Jauch, L., Northoff, H., Bernhard, F., Doetsch, V., Sautebin, L., and Werz, A. (2011) Boswellic acids inhibit microsomal prostaglandin E2 synthase-1: A molecular basis for the anti-inflammatory actions of the bioactive ingredients from frankincense *Br. J. Pharmacol*, 162, 147-62.



WH1: Dermatopharmakologie

# Einblicke in die Wundheilungseffekte von Birkenkorkextrakt auf molekularer Ebene

*Prof. Dr. Irmgard Merfort,  
Institut für Pharmazeutische Biologie,  
Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg*

Die verzögerte Wundheilung und die damit verbundenen chronischen Wunden stellen noch immer ein ernstes Problem in der heutigen Medizin dar und sind damit eine Herausforderung für den behandelnden Arzt. Die Wundheilung der Haut ist ein biologisch komplexer Prozess, was eine effiziente und erfolgreiche Therapie nicht immer einfach macht. Neben den konventionellen Arzneimitteln und den so genannten Biologicals kann der Gebrauch von Phytopharmaka eine interessante Alternative sein. Hier hat der aus der äußeren Rinde gewonnene Extrakt der Birke (*Betula pendula*) zunehmend an Interesse gewonnen.

Die Birkenrinde wird seit Langem in der traditionellen Medizin verwendet. Bereits die Indianer Amerikas deckten ihre Wunden damit ab, um den Wundheilungsprozess zu beschleunigen. Kürzlich wurde ein Fallbericht veröffentlicht, der die erfolgreiche Behandlung bei nekrotisierendem Herpes Zoster aufzeigte [1]. Darüber hinaus war der Birkenextrakt effektiv bei der topischen Behandlung von Aktinischer Keratose in einer ersten randomisierten vergleichenden Pilotstudie [2]. Unveröffentlichte Ergebnisse zeigen überzeugende wundheilende Effekte bei Patienten nach einem plastischen chirurgischen Eingriff.

Die Frage stellt sich: Was sind die Wirkstoffe und der Wirkmechanismus? Ein Birkenkorkextrakt enthält etwa 95 % an pentazyklischen Triterpenen vom Lupan-Typ, mit 80 % an Betulin und weiteren Triterpenen, wie Lupeol, Betulinsäure, Oleanolsäure und Erythrodiol. Für diese Triterpene wurde ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten aufgezeigt, von denen die entzündungshemmenden Eigenschaften bei der wundheilenden Wirkung eine wichtige Rolle spielen. Bemerkenswerterweise konnte gezeigt werden, dass Birkenkorkextrakt und Betulin in In-vitro- und In-vivo-Versuchen die Differenzierung der Keratinozyten förderte, was bei der Reepithelialisierung in der Proliferationsphase von großer Bedeutung ist [4]. In unserer Arbeitsgruppe fokussieren wir uns auf die Entzündungsphase, in der verschiedene proinflammatorische Moleküle, wie Zytokine, Chemokine und Prostaglandine eine bedeutende Rolle spielen. Niedrige Spiegel zu Beginn wirken sich negativ auf die Wundheilung aus. Erste Ergebnisse zeigen, dass Birkenkorkextrakt und Betulin diese Botenstoffe erhöhen. Weitere Untersuchungen laufen, um weitere Einblicke in die vielversprechenden wundheilenden Effekte von Birkenkorkextrakt zu gewinnen.

Literatur:

- [1] Weckesser et al, Forsch Komplementmed 2010; 17; 271-273.
- [2] Huyke et al, JDDG, 2009, 2; 128-133.
- [3] Krasutsky, Nat. Prod. Rep. 2006, 23; 919-942
- [4] Woelfle et al., J. Invest. Dermatol 2010, 130; 113-123

