

# WORKSHOP CAM-FORSCHUNG 2009

## Status Quo und Perspektiven für Komplementärmedizin und integrative Gesundheitsförderung

### Zur molekularen Situation der Risiko-Nutzenbewertung von Naturstoffen



A. Univ. Prof. Mag. Dr. Florian Überall, PhD  
Division of Medical Biochemistry  
Functional Gene Expression Bioinformatics  
Nutrigenomics Unit

email: [florian.ueberall@i-med.ac.at](mailto:florian.ueberall@i-med.ac.at)

Eine Risiko-Nutzenbewertung von Naturstoffen und pflanzlichen Arzneimitteln muss die allgemein gültigen rechtlichen Anforderungen für Verzehrprodukte, Nahrungsergänzungen, Lebensmittel oder pflanzliche Arzneimittel einschließen, als auch die Besonderheiten der **pleiotrop** wirkenden Einzeldrogen und **Vielstoffgemische** angemessen berücksichtigen. Die gesamte Pflanze ist der Wirkstoff, die Wirkung ist vielschichtig, die Analyse erschwert.

Die Auffassung, dass Naturstoffe, Zubereitungen aus solchen und pflanzliche Arzneimitteln nach Verzehr keine gesundheitlichen Risiken aufweisen, ist weit verbreitet, jedoch aus wissenschaftlicher und regulatorischer Sicht pauschal nicht haltbar. Selbstverständlich muss das etablierte und überlieferte Erfahrungswissen aufgearbeitet und wissenschaftlich kritisch hinterfragt werden. Eine Möglichkeit bietet die molekulare Prüfung hinsichtlich der **Wirk- und Gefahrenpotentiale** an ausgewählten Zell- oder Tiermodellen mit etablierten analytischen, zellbiologischen und biochemischen Methoden. Der gewünschte Sonderfall ist die Verzehrstudie.

#### **Phyto goes „omics“**

Der unmittelbare Nutzen von modernen **genomischen** Verfahren, wie sie etwa die Nutrigenomik, Phytopharmakogenomik, Proteomik oder Metabolomik verwendet, setzt die Einnahme (z.B. den placebo-) kontrollierten Verzehr voraus. Dies ist jedoch bei unbekanntem Stoffen oder Mischungen nicht möglich. Das Erstellen von genetischen und genomischen Funktions- und Risikoprofilen benötigt Protokolle zur Isolation und Reinigung von Erbsubstanz aus Zellkulturen oder Vollblut und unterliegt der Genehmigung durch die Ethikkommission.

#### **Analyse der Masse**

Die **massenspektrometrische „on-line“ Analytik** von serologischen Flüssigkeiten (Blutproben, Urin etc.) oder von Gewebeschnitten steckt noch in den Kinderschuhen besitzt jedoch ein enormes diagnostisches Potential.

Allgemein gesprochen wird derzeit der „*Beurteilungswert*“ genomischer und metabolomischer Methoden zur Risikoabschätzung von Naturstoffen und pflanzlichen Arzneimitteln in der Öffentlichkeit überschätzt. Unzweifelhaft sind jedoch diese Techniken (z. B. genomweite Assoziationsstudien mit Stoffwechselprodukten, genomweite Biochipanalytik etc.) zukunftsweisend.

Das Auffinden von **Expressionsprofilen** und funktionellen „**Surrogatmarkern**“ (genomweit), die unter dem Einfluss des Naturstoffes oder pflanzlichen Arzneimittels den Verlauf der Wirkung anzeigen, sind hoffnungsträchtige Szenarien zur Risiko-Nutzenabschätzung und ihre grundlagenorientierte Analytik in Zellkulturen und Propandensera voll im Gange. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gehören solche Methoden jedoch nicht zum angemessenen Prüfverfahren für die Masse der Produkte im Zulassungsverfahren.

### **Cell to cell models**

Enorme Potentiale zur verbesserten Risiko-Nutzenbewertung von Naturstoffen und pflanzlichen Arzneimitteln „*in-vitro*“ stellen standardisierte **Zellkulturmodelle** (i) zur Prüfung der Arzneimittelaufnahme (Caco-2, MDCK-MDR1, LLC-PK1, etc.), (ii) der Detoxifikation (Nrf-2-driven Gens, HepG2), (iii) der Metabolisierung (HepG2) und (iv) der Einflussnahme auf metabolische und immunologische Signale (PBMCs, THP-1, HUVEC) dar. Auch Primärkulturen sind wichtigen Untersuchungsmedien bei der Risikobewertung (z.B. primäre humane Hepatozyten, primäre Nabelschnurkulturen).

Für alle „*in vitro*“-Ansätze gilt die kritische Aufarbeitung des „**Konzentrations-Effekt**“ Paradigmas. Darunter versteht man den kritischen Umgang mit Konzentrationen die sehr häufig im mM Bereich gewählt unsinnige Messergebnisse liefern die keineswegs geeignet sind eine molekulare Risikonutzenabschätzung zu ermöglichen.

Zellmodelle können Basisinformation zur Abfrage der „evolutiv“ festgelegten Signalwege (z. B. Redox-Sensorik, Cytochrom P450-Isoenzyme, Entzündungssignalweiterleitung, DNS-Reparatur, Pumpen, etc.) liefern und damit eine „*molekulare*“ Vorhersage der Wirkung von pflanzlichen Arzneimitteln nach Verzehr begründen. Alle genannten Zellkulturverfahren besitzen biologische (artifizielle Züchtung, instabiles Genom etc.) und methodische Einschränkungen.

In der Kombination mit bioinformatischen und chemoinformatischen Auswertemethoden lassen sich jedoch Inhaltsstoffgruppen spezifische Signal- und Wirkmuster in Modellzellen bewerten. Die tatsächliche Risiko-Nutzensituation für den Verzehr beim Menschen bleibt dabei aber weitgehend unbeantwortet.

**Massenspektrometrische Verfahren** können diese zelluläre „Spurensuche“ auf den Patienten ausweiten. Die methodischen Hürden dazu sind bereits genommen, eine **personalisierte** Diagnostik aber noch in weiter Ferne. Ein Sonderkapitel stellen **Toxizitätsüberprüfungen** dar, die ebenfalls im Feld „Genomik“ eine neue Dimension erfahren. Exon-Genchip-Arrays bilden sogar jene Gene ab, die alternativ prozessiert (gesplitted) werden und so die Risiko-Nutzenbewertung auch an veränderten Genprodukten ermöglichen.

### **Spurensuche im Metagenom**

**Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe** werden von der Darmflora metabolisiert. Diese Metabolite können resorbiert werden und sind häufig die bioaktiven Komponenten (z.B. Enterolactone, Equol etc.). In Abhängigkeit von der Darmflora wird etwa Daidzein in den Metabolit Equol umgewandelt. Equol besitzt zwei Enantiomere mit unterschiedlicher Selektivität und Affinität für die Isoformen des Östrogenrezeptors. Damit wird klar, dass die Produkte des Enddarms (**Metagenom**) bei ernährungsrelevanten Risiko-Nutzenbewertungen wichtige Hinweise liefern können (*Daniel H et al, (2009), Nutrion goes „omics“, Profilierungstechniken in der Ernährungs- und Lebensmittelforschung, Biospektrum 266-270*).

Bei aller Messfreudigkeit bleibt der Umstand bestehen, dass die Bewertung der Unbedenklichkeit und der Risiken pflanzlicher Arzneimittel nicht eine Analytik zum Selbstzweck braucht sondern einen Beitrag zur **Patientensicherheit** leisten muss. Jegliche Analytik, synthetischer wie pflanzlicher Arzneimittel, ist eingebettet in den „State of the Art“ der methodischen Möglichkeiten und übergelagerten intellektuellen Auseinandersetzung zur Risiko-Nutzenabschätzung in der Gesellschaft. Was bestehen bleibt, ist der Umstand der **Nichtlinearität** der Signalweiterleitung unserer Zellen in Raum und Zeit. Hier gelten für alle Stoffe, auch für synthetische Arzneimittel, die wir zuführen, bei der Erstellung von Wirkprofilen dieselben methodischen „Unschärfen“. Diese gilt es wissenschaftlich zu bearbeiten.

Regulatorische Entscheidungen sind auf der Basis des aktuellen Kenntnisstandes sowohl stoffbezogen als auch wissenschaftsbezogen für den Einzelfall zu treffen. Die vorgestellten molekularen Methoden werden in Zukunft Teil solcher Entscheidungen sein und die Patientensicherheit verbessern.