



Planternes slægtskab som skattekort til nye lægemidler

Der er store muligheder for at finde nye potentielle lægemidler i naturen, men det er svært at vide, hvilke planter der gemmer på de mest interessante stoffer. Ny viden om planternes slægtskab baseret på DNA-analyser kan hjælpe med til at opdage nye potente lægemiddelstoffer.

Af Nina Rønsted, Birger Brodin, Søren B. Christensen, André Huss Eriksson og Anna K. Jäger.

Planter er historisk set den vigtigste kilde til lægemidler, og en fjerdedel af alle nye lægemidler, som registreres i dag, stammer fra planter eller andre naturressourcer. Planternes store potentiale skyldes, at de gennem evolutionen har udviklet mange slags avancerede forsvarsstoffer for at undgå at blive spist eller angrebet af sygdomme, og de biologisk aktive forsvarsstoffer kan i nogle tilfælde udnyttes til udvikling af nye lægemidler.

Identifikation, oprensning og test af farmakologisk aktive naturstoffer er både tidskrævende og dyrt, og derfor er kun en lille del af verdens enorme biodiversitet blevet undersøgt. Fx findes der alene over 250.000 arter af dækfrøede planter. Det er således nødvendigt med nye rationelle metoder til at udvælge de mest lovende planter med henblik på at opdage potentielle lægemiddelstoffer.

Effekt på centralnervesystemet

I vores forskningsgruppe arbejder vi på at finde nye lægemiddelstoffer fra Amaryllisfamilien med aktivitet over for lidelser i centralnervesystemet. Familien indeholder omkring 850 arter og findes primært omkring Middelhavet, i det sydlige Afrika og langs med Andesbjergene i Sydamerika. Til familien hører dog også de hjemlige vintergækker og påskeliljer, samt stueplanter som Clivia, der oprindeligt kommer fra Sydafrika, og arter af den sydamerikanske slægt Hippeastrum, som omkring juletid kan købes under navne som "De fire årstider", "Ridderstjerne" eller blot "Amaryllis". Planter fra Amaryllisfamilien indeholder familiespecifikke alkaloider, som udviser aktivitet i centralnervesystemet. Fx er lægemiddelstoffet galanthamin, som oprindeligt er isoleret fra vintergækker, registreret til brug mod Alzheimers sygdom. En række arter fra familien anvendes også mod mentale lidelser i traditionel medicin, bl.a. i Sydafrika. Men

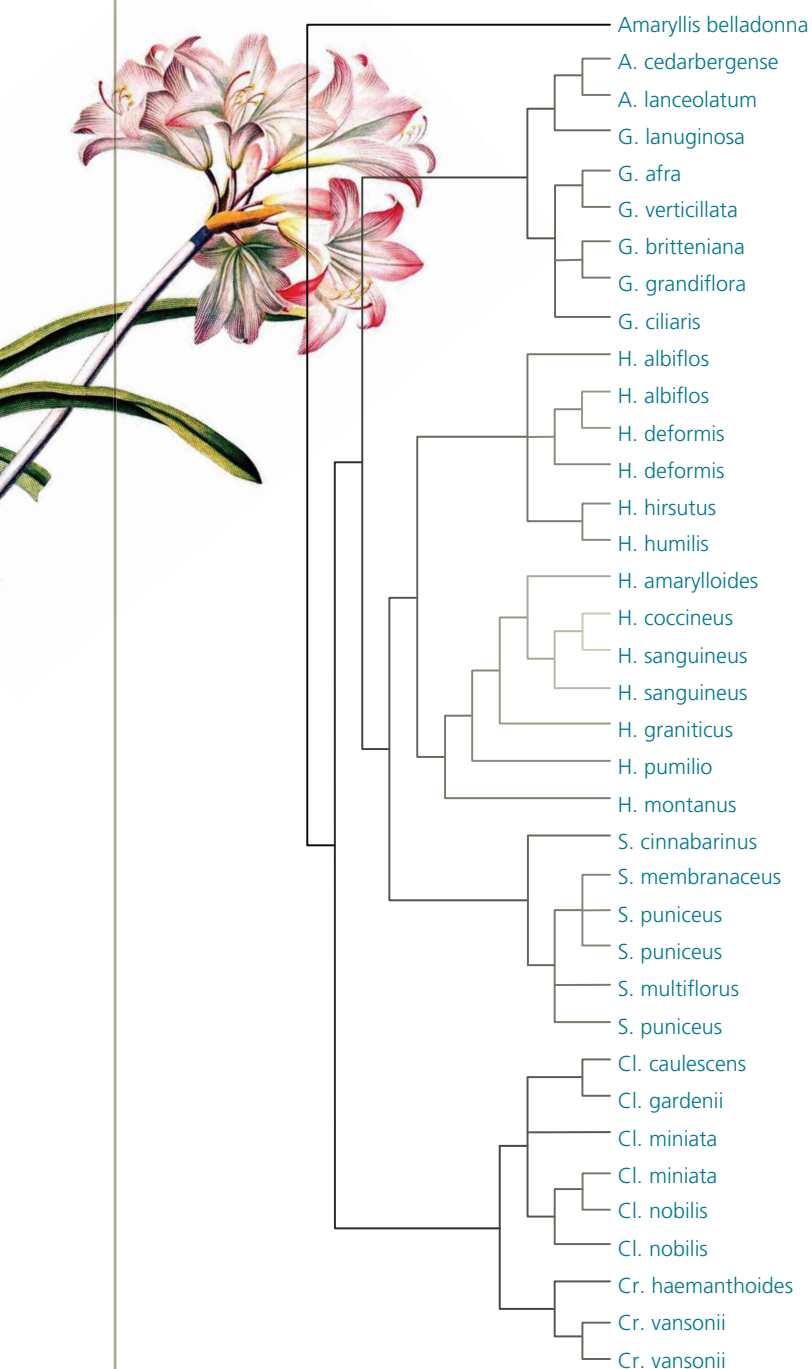
hvilke af de mange hundrede arter indeholder mon de mest lovende potentielle lægemiddelstoffer?

I dag kan genetiske slægtskabsanalyser bruges til at forudsige de forskellige slægters og arters medicinske potentiale og på den måde lede undersøgelserne i den rigtige retning. Fordelen ved at gruppere planterne efter slægtskab er, at det indbyrdes slægtskab kan bruges til at forudsige planternes egenskaber. Hvis en bestemt type naturstoffer er almindelige i en plantefamilie, er der stor sandsynlighed for, at arter fra familien, som endnu ikke er undersøgt, også vil indeholde denne type naturstoffer. Viden om planternes slægtskab kan således være en hjælp til rationel udvælgelse af de mest lovende plantearter til nærmere studier.



Planter fra Amaryllisfamilien indeholder familiespecifikke stoffer, som udviser aktivitet i centralnervesystemet. Vi har vist, at Haemanthus sanguineus og beslægtede arter producerer stofferne coccinin og montanin, som begge er alkaloider med antidepressiv aktivitet. Det mest potente stof, coccinin, har aldrig tidligere været studeret.

DNA-baseret slægtskabstræ for en gruppe sydafrikanske slægter fra Amaryllisfamilien.



**Gethyllis /
Apodolirion**
38 arter



Haemanthus
22 arter



Scadoxus
9 arter



Cryptostephanus
3 arter



Clivia
4 arter

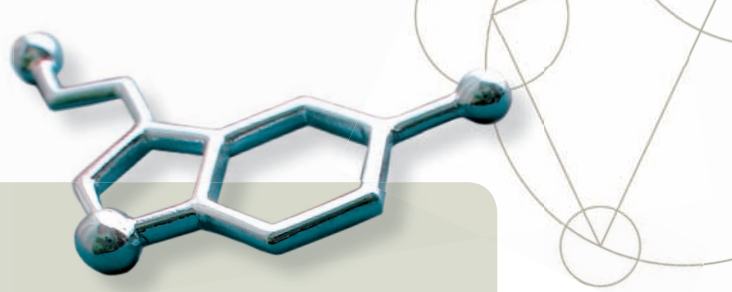
DNA-ANALYSER REVOLUTIONERER BOTANIKKEN

Når man leder efter mulige lægemiddelstoffer i en bestemt plantefamilie, er det rationelt at starte med en indledende screening af et repræsentativt udsnit af familien for biologisk aktivitet og på den måde indsnævre feltet til de mest lovende arter. Men hvad er et repræsentativt udsnit af familien?

I de store klassiske botaniske systemer, som blev udviklet på Linnés tid i midten af 1700-tallet, blev planterne grupperet i familier efter ligheder i udseende som fx antallet af støvdragere eller formen på selve blomsten som fx ærteblomster eller klokkeblomster, men man

vidste ikke noget om planternes genetiske slægtskab.

For 10-15 år siden blev det muligt at sammenligne mindre stykker af planternes DNA-sekvenser og opstille slægtskabstræer for planter og andre levende organismer ved hjælp af sofistikerede computeranalyser. Det viste sig, at over 60 procent af de plantefamilier, man kendte, ikke stemte overens med de nye slægtskabstræer. Botanikerne er stadig i gang med at omklassificere alle planter efter genetisk slægtskab, og det er et kæmpestort arbejde.



FOR LIDT SEROTONIN I HJERNEN VED DEPRESSION

Centralnervesystemet er den del af nervesystemet, som integrerer information til og fra alle dele af kroppen. Systemet fungerer via et komplekst samspil mellem en lang række forskellige signalstoffer, der kan opreguleres eller nedreguleres efter behov.

Ved en række lidelser i centralnervesystemet er der ubalance i sammensætningen af signalstoffer i hjernen. Fx er der en sammenhæng mellem et lavere niveau af stoffet serotonin og depression, selvom mange andre faktorer også spiller ind.

Serotonin-transportøren genoptager normalt serotonin i nervecellerne og reducerer derved mængden af serotonin i synapsen mellem to nerver. Hvis et stof hæmmer transportøren, kan det således øge serotonin-niveaue i hjernen og dermed have en gavnlig virkning på depression. Når vi tester potentielle lægemiddelstoffer som montanin og coccinin i laboratoriet, bruger vi derfor en metode, som måler, om stofferne binder sig til serotonin-transportører isoleret fra rotter

Amaryllisarter mod depression

I samarbejde med forskere fra University of KwaZulu-Natal i Sydafrika har vi produceret et genetisk slægtskabstræ med repræsentanter for alle seks slægter i en sydafrikansk gruppe af Amaryllisplanter, som blandt andet indeholder arter af slægterne Clivia og Haemanthus.

Ekstrakter af planterne blev undersøgt for, om de kunne hæmme et enzym, der har betydning for udviklingen af Alzheimers syge, samt for, om de kunne hæmme genoptagelsen af signalstoffet serotonin i nervecellerne i hjernen. Mangel på serotonin er karakteristisk for depression, og ved at begrænse genoptagelsen øges den mængde af stoffet, som er tilgængelig for nervecellernes indbyrdes kommunikation. Forsøgene viste, at der var stor forskel på de forskellige arters hæmning af genoptagelsen af serotonin. Kun arter fra slægten Haemanthus udviste dosisafhængig aktivitet.

Vi kunne således ved at sammenligne slægtskabstræet med de indledende aktivitetsstudier udvælge Haemanthus som den mest lovende slægt for videre studier. Vi isolerede derpå de aktive stoffer fra tre Haemanthus-arter. Ved hjælp af spektroskopiske teknikker kunne vi opklare strukturerne og identificere stofferne montanin og coccinin, som har næsten samme kemiske struktur.

I en cellekulturmodel i laboratoriet testede vi begge stoffers hæmning af genoptagelsen af serotonin og fandt, at coccinin er dobbelt så aktivt som montanin. Andre forskere har tidligere påvist montanins aktivitet i dyremodeller for depression i rotter, hvilket bekræfter vores resultater. Coccinin har man derimod ikke studeret tidligere.

Over blod-hjerne-barrieren

For at et aktivt stof skal kunne påvirke centralnervesystemet, skal det være i stand til at passere blod-hjerne-barrieren, der består af et næsten uigennemtrængeligt cellelag, som beskytter hjernen mod farlige stoffer. Nogle stoffer kan dog krydse blod-hjerne-barrieren på grund af de rette fysiske kemiske egenskaber, men hvis de er skadelige kan stofferne

blive pumpet tilbage i blodet, inden de når ind til hjernevævet. Det skyldes, at cellerne i blod-hjerne-barrieren har et yderligere forsvarsværk i form af såkaldte transportører, som returnerer uønskede stoffer til blodet.

Hvis et potentielt lægemiddelstof genkendes af disse transportører og ikke får lov at passere blod-hjerne-barrieren, vil man som regel ikke kunne opnå tilstrækkelig høj koncentration af lægemiddelstoffet i hjernen til at give den ønskede effekt. Man regner med at cirka 98 procent af alle lægemidler ikke er i stand til at krydse blod-hjerne-barrieren på grund af ovennævnte forsvarsmekanismer.

Vi undersøgte derfor, om montanin og coccinin genkendes af en vigtig transportør fra blod-hjerne-barrieren, p-glycoprotein-pumpen. I laboratoriet brugte vi en cellemodel, hvor vi måler, om lægemiddelstoffer binder til transportøren. Dette forsøg kan bruges til at forudsige, om stoffer vil blive pumpet ud af hjernen.

Både montanin og coccinin bandt dårligt til transportøren, hvilket betyder, at der er en god chance for at de vil transporteres igennem blod-hjerne-barrieren. Det stemmer også godt overens med, at montanin viser aktivitet i dyreforsøg med rotter.

I laboratoriemodellen er coccinin dobbelt så effektiv som montanin til at hæmme nervecellernes genoptagelse af serotonin, og stoffet vil formentlig også kunne passere blod-hjerne-barrieren. Fremtidige forsøg vil vise, om coccinin så er mere aktivt end montanin i dyremodeller og måske har potentiale som udgangspunkt for udvikling af et lægemiddelstof til behandling af depression. Det er tænkeligt, at man yderligere vil kunne forbedre naturstoffernes aktivitet ved at ændre lidt på deres kemiske struktur og undersøge, om resultatet bliver et endnu mere aktivt stof.

Ideen med at tage udgangspunkt i planternes slægtskabstræer baseret på DNA-analyser kan naturligvis også bruges til at lede efter stoffer med potentiale overfor mange andre sygdomme. Der er masser at hente i naturens store skatkammer.

Ph.d. Nina Rønsted er lektor og Steno-stipendiat på Institut for Medicinalkemi

Ph.d. Birger Brodin er lektor på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi

Ph.d. Søren Brøgger Christensen er professor på Institut for Medicinalkemi

Ph.d. André Huss Eriksson er videnskabelig medarbejder ved Bioneer:FARMA, Bioneer A/S

Ph.d. Anna K. Jäger er lektor på Institut for Medicinalkemi

