

Plante- metabolomer *in action*



*Perikon alias Johannesurt:
Der er stor uenighed om
virkningen over for lette
og moderate depressioner.*

Traditionel plantemedicin rummer ekstremt mange stoffer, som kan virke samtidig og på flere måder. Afprøvningen stiller derfor helt anderledes krav end test af almindelige lægemidler, som typisk indeholder ét virksomt stof. En ny metode – metabolomstudier – anvendes til at karakterisere plantemedicin.

Af Bonnie Rasmussen, Dan Stærk, Rasmus Bro og Jerzy W. Jaroszewski

Virker naturmedicin? Urter, udtræk, tabletter og kapsler hentes i stort omfang fra hylderne i landets helseforretninger – gerne uden lægens medvirken og i hvert fald uden recept. Er der tale om humbug, romantisk ønsketænkning, et virkningsløst, i værste fald farligt og i bedste fald ligegyldigt tilskud til folks selvtilfredsstillelse? En kynisk udnyttelse af kundernes naivitet og åbne pengepunge? Eller er der tale om værdifulde lægemidler, hvis virkning er bevist og bekræftet gennem århundreders anvendelse? Videnskabelig litteratur og kliniske afprøvninger har ikke bragt os nærmere et svar! For mens nogle undersøgelser viser målelige helbredelsesmæssige virkninger, kan de ikke påvises i andre, og den livlige debat ser ud til at fortsætte i al evighed. Jamen – virker naturmedicin så? – og hvis ikke al naturmedicin virker, er der så nogle typer, der faktisk gør det? Det spørgsmål besvares ikke her, fordi svaret naturligvis vil afhænge af det konkrete tilfælde. Men vi kommer med et godt bud på, hvorfor naturlægemidlers virkninger – eller mangel på samme – er omgivet af så meget kontrovers.

Kontroversen om perikon

Perikonplanten, *Hypericum perforatum* L., hører til den allermest undersøgte naturmedicin. I dette tilfælde er plantens virkning mod milde eller moderate depressioner rimeligt bredt accepteret. Nyere undersøgelser har endda påvist, at perikon kan behandle middelsvære depressioner, og virkningen var mindst lige så god som effekten af paroxetin, som er det aktive stof i "lykkepiller".

Men der findes også kritikere, der peger på kliniske undersøgelser, hvor perikon har været uden effekt. Kritikerne fokuserer samtidig på potentielt farlige interaktioner mellem perikon og andre typer medicin. Endnu større kontroverser opstår, når man prøver at finde ud af, hvad de virksomme plantestoffer i perikon er. Der fokuseres således på mindst tre stoftyper – hypericiner, hyperforiner og flavonoider.

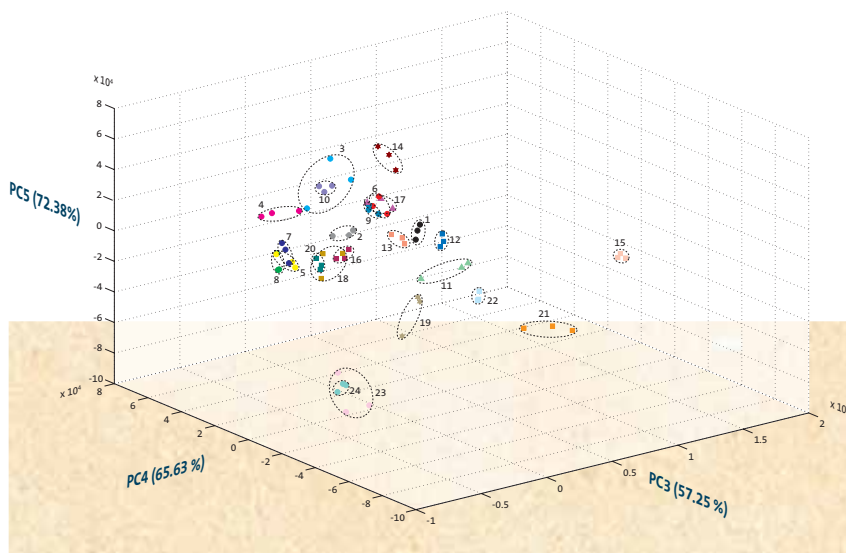
Hvorfor er selv en veletableret naturmedicin som perikon stadig omgivet af så mange spørgsmål og kontroverser, således at fortalere og skeptikere kan vælge og vrage blandt modstridende videnskabelige beviser? Svaret ligger nok i, at naturmedicin repræsenterer ekstremt komplekse multikomponentpræparater, hvis effekt ikke kan tilskrives et enkelt indholdsstof.

Virkningen af naturmedicin vurderes derimod at være et resultat af en kompliceret balance af mange påvirkninger og må som sådan i afgørende grad afhænge af præparatets sammensætning. Men perikonpræparater standardiseres kun for indholdet af en enkelt stofgruppe, nemlig hypericiner.

I den situation er det næppe overraskende, at de videnskabelige resultater er variable eller modstridende, og at brugerne kan have forskellige oplevelser af medikamenternes virkning på egen krop.

Komplekse plantemetabolomer

Anvendelse af mange stoffer på en gang for at opnå en ønsket terapeutisk effekt må ellers betegnes som et logisk princip, især i forhold til sygdomme med kompleks ætiologi, dvs. sygdomme, der ikke skyldes en enkel og veldefineret "fejl".



PCA analyse (Principal Component Analysis) er en multivariat statistisk analysemetode. Her ses et såkaldt scoreplot af perikonpræparater fra forskellige forhandlere i Europa, Amerika, Asien og Afrika, som viser, at præparaterne grupperer sig efter forhandler. Det betyder, at der er variation i mængden af de forskellige indholdsstoffer, hvilket må forventes at påvirke den farmakologiske effekt.



Brug af flere stoffer samtidig kan desuden minimere bivirkninger ved, at mængden af det enkelte, potentielt toksiske stof kan blive mindre. Kombinationsterapi, hvor en sygdom angribes fra mange sider samtidig, har således fået stor succes i forbindelse med især HIV og kræftsygdomme. Det eksempel på kombinationsterapi, som plantemedicin repræsenterer, stiller på den anden side formidable krav, ikke alene til forståelsen af den mulige virkning, men også til kontrol af sammensætningen af det naturmedicinske præparat.

Når en plante ekstraheres for at fremstille naturmedicin bliver størstedelen af de tilstedeværende naturstoffer – dvs. alle metabolitterne, som tilsammen udgør plantens metabolom – ekstraheret og indgår i en mere eller mindre uændret form i fremstillingen af medikamentet. Antallet af plantemetabolitter kan være enormt, og præparatets virkning er en kompleks funktion af den præcise sammensætning af det plantemetabolom, som planten danner under de aktuelle vækstbetingelser. Derfor er standardisering af et sådant ekstrakt ved hjælp af en enkelt metabolit eller metabolitgruppe, fx hypericinerne i perikon, givetvis ikke et godt grundlag for forståelse af den medicinske effekt.

Multikomponentanalyser

Der er to store udfordringer i forhold til analysen af metabolomer. For det første skal der indsamles kvantitative data om alle de individuelle stoffer uden forhåndskendskab til deres antal og identitet. For det andet skal man finde metoder til at fortolke de store datamængder, som analysen tilvejebringer. Først når disse forudsætninger er opfyldt, vil man kunne koble de analytiske data omkring naturmedicin til kliniske effekter på en sådan måde, at man kan designe en ønsket effekt ved at sammensætte de rette forhold af enkeltkomponenterne. Dette er en forudsætning for en meningsfuld standardisering.

En multikomponent analyse kan gennemføres ved ^1H NMR spektroskopi, som registrerer signaler fra alle hydrogenholdige stoffer i prøven over en vis detektionsgrænse. Sådanne

spektre kan indeholde tusindvis af signaler, og en manuel tolkning er umulig i praksis. Her kommer de såkaldte multivariate statistiske metoder ind i billedet. Metoderne gør det muligt at tage en vilkårlig stor mængde data og give både kvantitativ samt visuelt lettilgængelig information, som dels beskriver de enkelte ^1H NMR spektre, og dels gør det muligt at sammenligne dem.

Forskellen mellem multivariate statistiske metoder og de traditionelle analysemetoder er, at sidstnævnte leder efter én nål i en høstak ad gangen uden at vide, om nålen overhovedet findes i den pågældende høstak. I modsætning hertil beskriver de nye metoder samtlige høstakke i deres helhed, således at tilstedeværelsen af en eventuel nål så at sige popper op af sig selv. I denne sammenligning repræsenterer nålen en nyttig information, medens høstakken er det enkelte og meget komplekse spektrum.

Rationel vurdering

Anvendelsen af den nye metode på perikonpræparater fra det danske marked har vist, at der eksisterer meget store forskelle i sammensætningen af præparaterne, hvilket afspejler forskelle i metabolomet af de planter, som blev brugt til fremstilling af præparaterne.

Det viser, at der på trods af præparaternes standardiserede indhold af hypericiner kan forekomme meget store forskelle i metabolom-sammensætningen af præparaterne. På denne baggrund må det anses for udelukket, at alle de præparater, som har været anvendt i de forskellige kliniske forsøg, har haft ens sammensætning. Forskelle i sammensætningen kan således nemt forklare de divergerende kliniske resultater.

De beskrevne metoder kan nu danne grundlag for en rationel undersøgelse af traditionel plantemedicin og besvare spørgsmålet "virker det?" med en langt højere grad af sikkerhed. Samtidig åbnes der for muligheden for en rationel undersøgelse af medicinske præparater, hvor "et stof - en virkning"-princippet ikke længere gælder.



Cand. pharm. Bonnie Rasmussen er ph.d.-studerende ved Institut for Medicinalkemi.



Ph.d. Dan Stærk er lektor ved Institut for Medicinalkemi.



Ph.d. Rasmus Bro er professor ved Institut for Fødevarerenskab, KVL.



Ph.d. Jerzy W. Jaroszewski er professor ved Institut for Medicinalkemi.

INDHOLDSSTOFFER I PERIKON

Hypericin:

Stoffet har i lang tid været anset for at være det aktive indholdsstof i perikon, indtil nyere forskning har indikeret, at plantens virkning er langt mere kompliceret. Planten indeholder 0,05-0,4 procent hypericin samt varierende mængder af beslægtede stoffer, som samlet betegnes hypericiner.

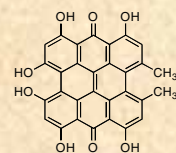
Perikonpræparater i form af tabletter og kapsler med tørret planteekstrakt, som forhandles i Danmark, standardiseres til et hypericinindhold på 0,3 procent. Hypericiner er den eneste stofgruppe, hvis indhold er kendt og bør være konstant i alle præparater – dog uden at indholdet af den enkelte hypericin behøver at være konstant.

Hyperforin:

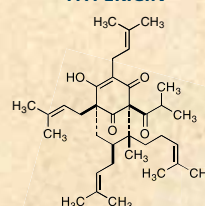
Hyperforin og beslægtede stoffer, som findes i planten i mængder på 0,2-3 procent, er hæmmere af genoptagelse af norepinefrin, serotonin, dopamin og andre af hjernens neurotransmittere.

Flavonoider:

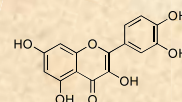
Der findes 3-5 procent af forskellige flavonoider i perikon. Flavonoider, som er meget udbredte i planter, er nok bedst kendt som antioxidanter, men mange af dem binder til hjernens receptorer, især GABA receptorerne. Flere forskningsresultater viser en sammenhæng mellem perikons flavonoidindhold og den antidepressive virkning.



HYPERICIN



HYPERFORIN



FLAVONOIDER

