

Jagten på tempeltræets hemmelighed

Ekstrakt af tempeltræets blade er et af verdens mest solgte naturlægemidler. Ved at studere stoffer i ekstraktet forsøger forskere på Danmarks Farmaceutiske Universitet at opklare, hvordan stofferne virker i hjernen.

Af Kristian Strømgaard.

Et af verdens mest solgte naturlægemidler er ekstrakt fra træet *Ginkgo biloba*, også kaldet *tempeltræet*. *Ginkgo biloba*-ekstrakt bruges især i mange europæiske lande, hvor det bruges til at afhjælpe symptomer på demens, især Alzheimers sygdom, og en række kliniske studier har antydnet, at ekstraktet rent faktisk har en vis effekt. Den påståede positive virkning på almindelige menneskers hukommelse er mere tvivlsom.

Naturlægemidlet indeholder en kompleks blanding af mange forskellige stoffer, hvoraf særligt to typer formodes at have afgørende betydning for effekten. Stoffer af den ene type, de såkaldte *terpentrilaktoner*, er unikke for *Ginkgo biloba*, og de findes ikke andre steder i planteriget. Den anden type, der-

mod, de såkaldte *flavonoider*, forekommer i en lang række planter, og man ved, at de kan have gavnlige virkninger, f.eks. som antioxidanter.

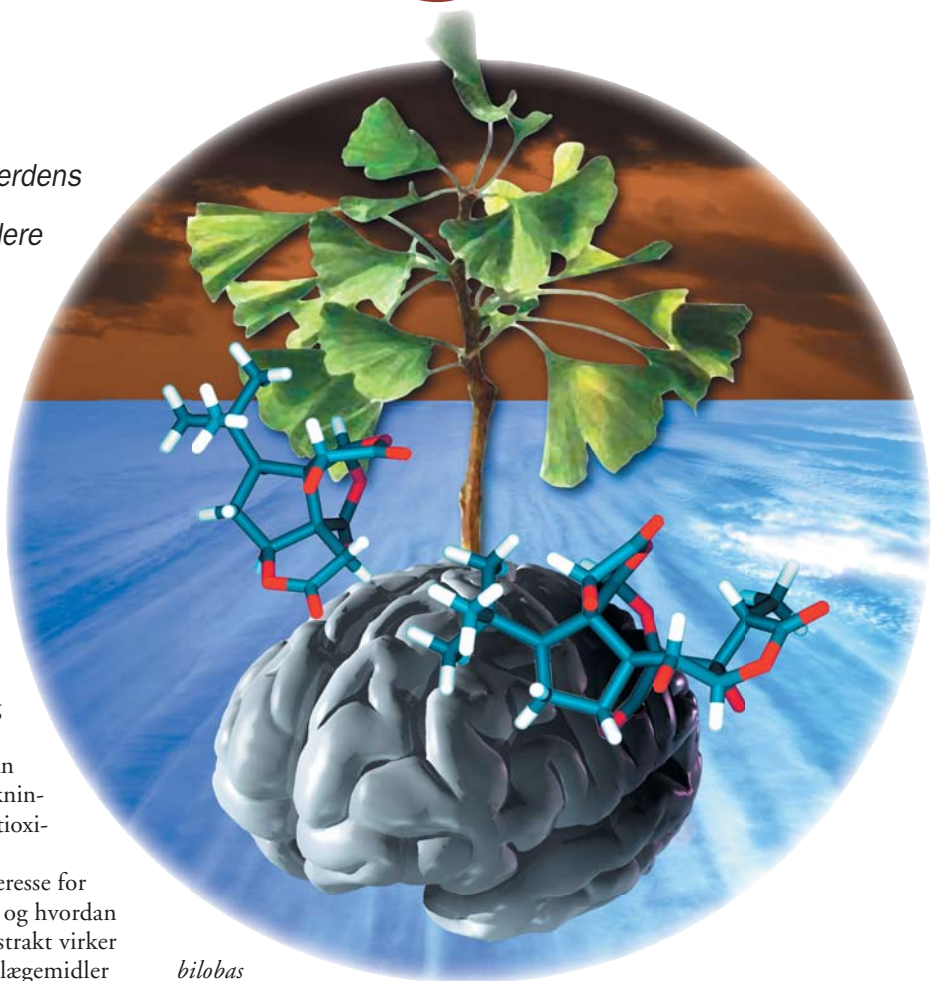
Der er stor interesse for at forstå, hvorfor og hvordan *Ginkgo biloba*-ekstrakt virker og for at udvikle lægemidler baseret på indholdsstofferne. Da der er forholdsvis gode tegn på, at de unikke *Ginkgo biloba* stoffer (terpentrilaktonerne) er helt eller delvist ansvarlige for *Ginkgo biloba*s terapeutiske effekt, er disse stoffer et godt sted at starte. Der er to grundlæggende spørgsmål, som må afklares, hvis man skal sandsynliggøre, at netop den stofgruppe er involveret i *Ginkgo*

*biloba*s effekt på sygdomme i hjernen: Først og fremmest må man vise, at stofferne rent faktisk trænger ind i hjernen. Dernæst må man afklare, hvordan de påvirker hjernens funktion. At besvare de to spørgsmål var målet for et forskningsprojekt, der blev udført i samarbejde mellem Institut for Medicinalkemi på Danmarks Farmaceutiske Uni-

versitet og Kemisk Institut på Columbia University i New York.

Ind i hjernen

Det er ofte et stort problem at få lægemiddelstoffer transporteret ind i hjernen, fordi naturen har været så snedig at danne den såkaldte blod-hjernebarriere, der netop forhindrer fremmede stoffer i at trænge ind i hjernen.





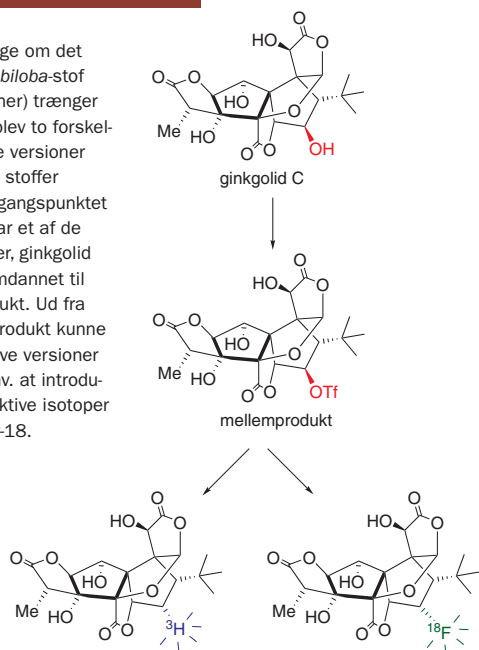
Verdens ældste træ

Tempeltræet er verdens ældste træ, som har vokset på Jorden gennem mere end 250 millioner år. Brugen af Ginkgo biloba-ekstrakt til medicinsk behandling blev allerede beskrevet i kinesiske lægebøger for over 3000 år siden. I dag vokser der mere end 50 millioner tempeltræer verden over, specielt i Kina, Frankrig og USA, og der produceres hvert år omkring 8000 tons tørrede blade, der bruges til at fremstille ekstrakt. Et standardiseret ekstrakt indeholder 6 procent af de såkaldte terpenlaktoner, som er stoffer unikke for *Ginkgo biloba* og 24 procent af de såkaldte flavonoider, der også findes i andre planter. Ekstrakter markedsføres blandt andet under navnene Tanakan (Frankrig) og Rökan (Tyskland).

I Tyskland bliver Ginkgo biloba-ekstrakt ordineret til behandling af forskellige lidelser relateret til hukommelse og demens.

Radioaktiv undersøgelse

For at undersøge om det unikke *Ginkgo biloba*-stof (terpenlaktoner) trænger ind i hjernen, blev to forskellige radioaktive versioner af de naturlige stoffer fremstillet. Udgangspunktet for syntesen var et af de naturlige stoffer, ginkgolid C, som blev omdannet til et mellemprodukt. Ud fra dette mellemprodukt kunne de to radioaktive versioner dannes ved hhv. at introducere de radioaktive isotoper tritium og fluor-18.



Blod-hjernebarrieren fungerer som et filter mellem hjernen og resten af kroppen, der sikrer at uønskede eller skadelige forbindelser ikke trænger ind i hjernen. Barrieren kan dog overskrides på forskellig vis, bl.a. mener man, at stoffer, som er meget fedtopløselige, nemmere trænger over blod-hjernebarrieren end mere vandopløselige stoffer. Når man vil undersøge, om bestemte stoffer trænger ind i

hjernen, kan man fremstille en radioaktivt mærket version af stoffet. Det radioaktivt mærkede stof gives til forsøgsdyr, og derefter kan man undersøge, om radioaktiviteten og dermed stoffet trænger ind i hjernen.

Denne metode har vi brugt til at undersøge de unikke *Ginkgo biloba*-stoffer, ved at mærke dem med radioaktive udgaver af brint og fluor – hhv. tritium og fluor-18. De to radioaktive

atomer har vidt forskellige egenskaber, som gør, at de hver for sig kan besvare basale spørgsmål om stoffernes skæbne i kroppen. Tritium har en lang halveringstid på 12 år, og er velegnet til at påvise radioaktiviteten ved obduktion efter aflivning. Fluor-18 har en kort halveringstid på 110 minutter og kan bruges til undersøgelser af den levende hjerne ved hjælp af såkaldt PET skanning (Positron Emission Tomografi).

De radioaktive stoffer blev sprøjtet ind i rotter, som blev aflivet på forskellige tidspunkter efter indsprøjtningen. Derefter blev de forskellige dele af kroppen, især hjernen, analyseret for spor af radioaktivitet. De største mængder af stofferne blev fundet i nyren og leveren, men en fraktion af de radioaktive stoffer trængte over blod-hjernebarrieren. Studierne viste præcist, hvor i hjernen stofferne fandtes. Så på spørgsmålet om de unikke *Ginkgo biloba*-stoffer trænger ind i hjernen, kan vi nu svare: Ja, det gør de!

Påvirkning af signalstoffer

Tidligere studier tyder på, at de unikke stoffer påvirker de signalstoffer i hjernen, som dæmper kommunikationen mellem nerveceller. Disse signalstoffer kaldes gamma-aminosmørsyre (GABA) og glycin, og deres

effekt skyldes, at de påvirker ionkanaler – dvs. specifikke proteiner, der er bundet til cellemembranen, og som tillader ioner at trænge over cellemembranen. Signalstofferne kontrollerer åbning og lukning af disse ionkanaler. Når GABA eller glycin binder til en ionkanal, åbnes denne og tillader chlorid-ioner (og ikke andre ioner!) at strømme ind i cellen. Derved ændres nervecellens elektriske tilstand, hvilket hæmmer kommunikation mellem nerveceller.

Flere lægemidler påvirker GABA-styrede ionkanaler (også blot kaldet GABA-receptorer), mens man ved væsentligt mindre om glycin-styrede ionkanaler (glycin-receptorer). For at undersøge om de unikke *Ginkgo biloba*-stoffer har en effekt på ionkanaler styret af GABA og glycin, brugte vi dele af rottehjerner, hvor disse ionkanaler findes. Det viste sig, at Ginkgo biloba-stoffet havde en tydelig effekt på glycin-styrede ionkanaler, idet det formentlig binder nede i selve ionkanalen og fungerer som en prop, der lukker kanalen. Dermed har vi påvist den første direkte effekt på vigtige signalstoffer i hjernen. Hvilken betydning en sådan blokering af glycin-styrede ionkanaler kan have i relation til behandling af sygdomme i hjernen er

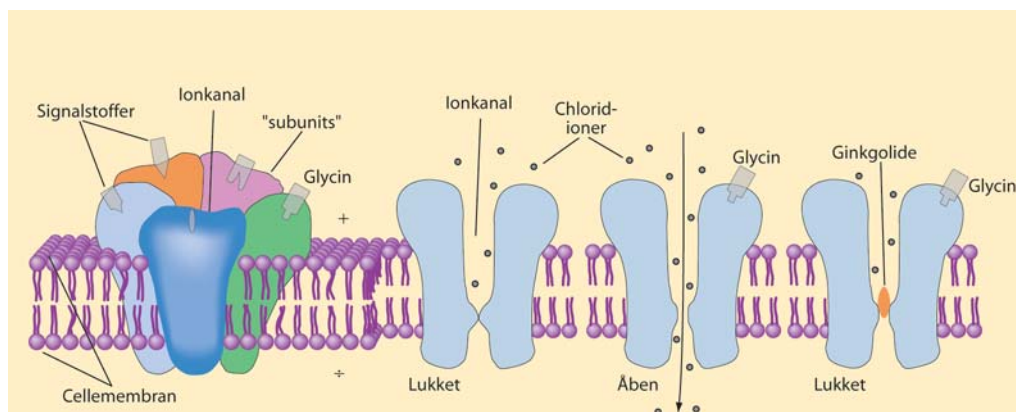


Illustration af den såkaldte glycineceptor – en ionkanal, der er styret af signaltstoffet glycine. Denne type ionkanal sidder i cellemembranen på nerveceller i hjernen, og er opbygget af fem proteiner (subunits) der tilsammen danner en ionkanal. Igennem denne kanal kan der strømme chloridioner: når glycine binder til ionkanalen, åbnes den og chloridioner strømmer igennem. Dette ændrer på nervecellens elektriske tilstand og hæmmer kommunikationen mellem nerveceller.

Det har vist sig, at inikt stof fra *Ginkgo biloba* kan sætte sig som en prop i denne ionkanal (yderst til højre). Dermed er det påvist, at indholdsstoffer fra *Ginkgo biloba* faktisk har effekt på et vigtigt signalstof i hjernen – noget, der måske kan udnyttes i udviklingen af nye lægemidler.

dog dermed langt fra klarlagt.

I forhold til effekten på glycine-styrede ionkanaler havde stofferne en meget mindre effekt på ionkanaler styret af GABA.

Nye stoffer og testmetoder

Hvis man vil udvikle lægemidler baseret på *Ginkgo biloba*, er det nødvendigt at forstå, hvilke dele af stoffet, der er nødvendige for aktiviteten. Samtidig er det absolut ikke sikkert, at det naturlige stof isoleret fra *Ginkgo biloba* virker optimalt.

Derfor er det nødvendigt at ændre på stoffet og undersøge,

hvad ændringerne betyder for aktiviteten på ionkanalerne.

Til det formål, har vi fremstillet op mod 70 varianter af stoffet. De nye stoffer er lavet ud fra de naturlige stoffer og derefter analyseret for deres aktivitet på ionkanalen ved hjælp af et testsystem, der hurtigt og effektivt kan give svar på stoffernes aktivitet. Foreløbigt har det vist sig at være svært at forbedre aktiviteten af de naturlige stoffer. Men det har været muligt at forsimple den relativt komplicerede struktur og samtidig bevare aktiviteten. ■

Da glycine-styrede ionkanaler i hjernen er involveret i en række arvelige sygdomme (især sygdommen hyperekpleksi, der er en sjælden neurologisk sygdom, forårsaget af bestemte mutationer i glycine-styrede ionkanaler) kan man forestille sig, at de unikke *Ginkgo biloba*-stoffer kan bruges til behandling af disse sygdomme. Samtidig kan stofferne bruges som værktøjer til at skabe ny forståelse for glycine-styrede ionkanalers funktion og derved bane vej for udvikling af nye lægemidler. ■

Om forfatteren



Kristian Strømgaard er lektor ved Institut for Medicinalkemi Danmarks Farmaceutiske Universitet
Tlf. 35 30 61 14
E-mail: krst@dfuni.dk

Læs videre

Artiklen er baseret på en artikel i *Lægemiddelforskning 2004*, s. 14-15 fra Danmarks Farmaceutiske Universitet

K. Strømgaard & K. Nakanishi, *Chemistry and biology of terpene trilactones from Ginkgo biloba*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1640-1658.

K. Strømgaard, *Medicinal chemistry of ginkgolides from Ginkgo biloba*, in *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products* (Eds. X. Liang & W. Fang), John Wiley & Sons, New York, 2006, 301-323.