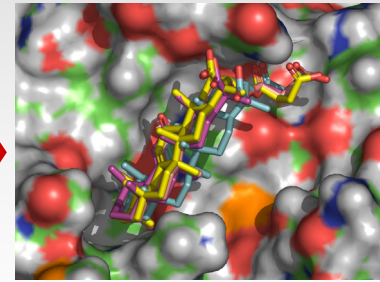




Weihrauch in der Therapie: Pharmakologische Wirksamkeit oder doch nur Hokuspokus?



Prof. Dr. Oliver Werz

Abteilung für Pharmazeutische Analytik
Pharmazeutisches Institut

04.01.1999 | ☆☆☆☆☆

Artikel merken ☆



Archiv

Aus FOCUS Nr. 1 (1999)

FOCUS Magazin > Archiv > 1999 > Nr. 1 > Redaktion

MEDIZIN

Weihrauch wirkt Wunder

Weihrauch hilft bei entzündlichen Darmerkrankungen, Hirntumoren und entzündlichem Rheuma, so die Ergebnisse von Forschungen in deutschen Labors. Die in dem Baumharz enthaltenen Boswelliasäuren blockieren ein Entzündungsenzym, das infektiöse Prozesse im Körper ankurbelt.

In drei Studien untersuchen jetzt Ärzte der Universitäten Heidelberg/Mannheim, Gießen und des Münchner Klinikums rechts der Isar an mehr als 700 Patienten, inwieweit das Weihrauchextrakt H15 in herkömmliche Therapien integriert werden kann.

DAS KÖNNTE SIE AUCH INTERESSIEREN

03.06.2008

Rheuma:
Gelenke unter Beschuss

26.06.2006

Reportage:
Das Wunder von
Deutschland

24.05.2006

Wirtschaftsstandort:
Das Wunder von
Deutschland

MEHR GESUNDHEIT

Service Community News | Fotos | Videos

Google Anzeigen

Ayurveda-Ausbildung

Ayurveda-Heilkunde und Therapie -
Gesundheitsberater, -Massage
www.ayurveda-akademie.org

GESUNDHEITSMANAGER



**Jetzt gratis anmelden und Services für die
Gesundheit nutzen**

Kostenfrei Coaches
abonnieren

Selbsttests

Persönlicher Newsletter

Anzeige

Informationen zum
Testsieger

securvita

Weihrauch: Traditionelle medizinische Anwendung

Volkmedizinische Anwendung:

(Alkoholische Extrakte):

- Ayurvedische Medizin: entzündliche und neurologische Erkrankungen, GIT Beschwerden, grippale Symptome etc.
- Wundverbände und Lotionen (Ägypten)
- Arthritis, entz. Darmerkrankungen, Asthma (Europa)



Tierstudien/Klinische Studien: Benefit in der Behandlung

- ... Entzündung (Arthritis, Ileitis, Colitis, Hepatitis)
- ... Allergien (Asthma)
- ... Schmerz
- ... Krebs (Hirntumore)
- ... entzündliche Hauterkrankungen (Psoriasis)

Benefit v.a. in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen!

Effekte von Boswelliasäuren oder Weihrauchextrakten *in vivo*

Pharmacology of Boswellic Acids

Current Medicinal Chemistry, 2006 Vol. 13, No. 22 3

Table 2. Beneficial Effects of BAs or Extracts of *B. Spec* on Various Diseases, Based on Studies with Animals or Humans

disease	animal studies	studies on humans
arthritis	carrageenan- or dextran-induced oedema in rats or mice ↓ [7] pleurisy in rats ↓ [15] Freund's adjuvant-induced rat paw edema ↓ [10, 11] papaya latex-induced rat paw inflammation ↓ [12, 13] population of leukocytes in BSA-injected knee ↓ [16] symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis in guinea pigs ↓ [17] intermittent lameness, local pain and stiff gait in osteoarthritic dogs ↓ [18]	Severity of pain and disability in osteoarthritic patients ↓ [19] Pain and swelling in the knee joint ↓; knee flexion and walking distance ↑ [20]
Inflammatory bowel disease	galactosamine/endotoxin-induced hepatitis in mice ↓ [22] inflammatory features in indomethacin-induced ileitis in rats ↓ [23] experimental murine colitis induced by DSS ↓ [24]	stool properties, histopathology and scan microscopy of rectal biopsies, blood parameters including Hb, serum iron, calcium, phosphorus, proteins, total leukocytes and eosinophils in ulcerative colitis grade II and III ↑ [27] and chronic colitis [29] ↑ Crohn Disease Activity Index [28] ↓
cancer	TPA-induced skin inflammation, epidermal proliferation and cell layers, and tumor promotion ↓ [30] tumor volume and proportion of apoptotic C6 tumor cells implanted into rat brain ↓ [31]	general health status, muscular strength, weight gain ↑; neurological symptoms (pareses, ataxia) ↓ in patients with intracranial tumors [33] edema in patients with brain tumors and progressive edema ↓ [34]
allergy	passive paw anaphylaxis reaction and degranulation of mast cells in rats ↓ [39]	dyspnoea, rhonchi, number of attacks, and eosinophilic count ↓, FEV subset1, FVC and PEFr ↑ in patients with bronchial asthma [99]

↓ reducing or suppressing effect, ↑ improved or stimulatory effect.

„Klinische Studien“ (meist Pilotcharakter)

Rheumatoider Arthritis (2)

- Etzel et al.(1996): H15®; Metaanalyse aus 15 unveröff. Studien (teilw. Placebo-kontroll.) ↑
- Sander et al.(1998): H15®; 18 Verum, 19 Placebo; als Begleittherapie zu Gluco + Basis. ↓

C
E
T

...klinische Erfahrung groß, aber Studien
entsprechen nicht dem in Zulassungsanträgen
üblichen Design (Größe, Placebokontrolle etc.)

→ bislang **keine** Zulassung als Phytopharmakon

→ Nischendasein als **Nahrungsergänzungsmittel**

Asthma bronchiale (1):

- Gupta et al. (1998): *B. serrata*-Harz; 40 Verum, 40 Placebo ↑



"I feel good"
VITAMINE - DIÄTPRODUKTE - SPORTNAHRUNG - BEAUTY - ANTI-AGING

Sie befinden sich hier: [Unsere Produkte](#) > [Gesund & Vital](#) > WEIHRAUCH Boswellia Serrata - Anti-Entzündung u. Anti-Rheuma (NEU: 140 Kapseln)



WEIHRAUCH Boswellia Serrata - Anti-Entzündung u. Anti-Rheuma (NEU: 140 Kapseln)

Wirksame, natürliche Hilfe gegen entzündliche Krankheiten wie Rheuma, Arthritis, Asthma, u.v.m.

Vegetarische, sehr gut verträgliche indische Weihrauch Kapseln (Boswellia Serrata) in höchster Qualität (garantiert schadstofffrei), gemäß ayurvedischer Heilslehre. Weihrauch wird seit Jahrhunderten in Indien und dem Orient eingesetzt gegen viele Arten von Erkrankungen wie z.B.: Entzündungen aller Art, Asthma, allergische Störungen, Knochen- und Gewebeerkrankungen, Arthritis, Rheuma, Schuppenflechte, Darmentzündungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Bauchspeicheldrüsen-Entzündung, Leberzirrhose, Multiple Sklerose, Durchblutungsstörungen im Herzbereich, Nikotinsucht, etc. ([weitere Infos...](#))

Ab 1 Stück 20,95 EUR
Ab 3 Stück 18,50 EUR

Anzahl Stück [In den Korb](#)

Mein Warenkorb

Artikel: 0
Summe: 0,00 EUR *
[Details](#)

EMPFEHLUNGEN

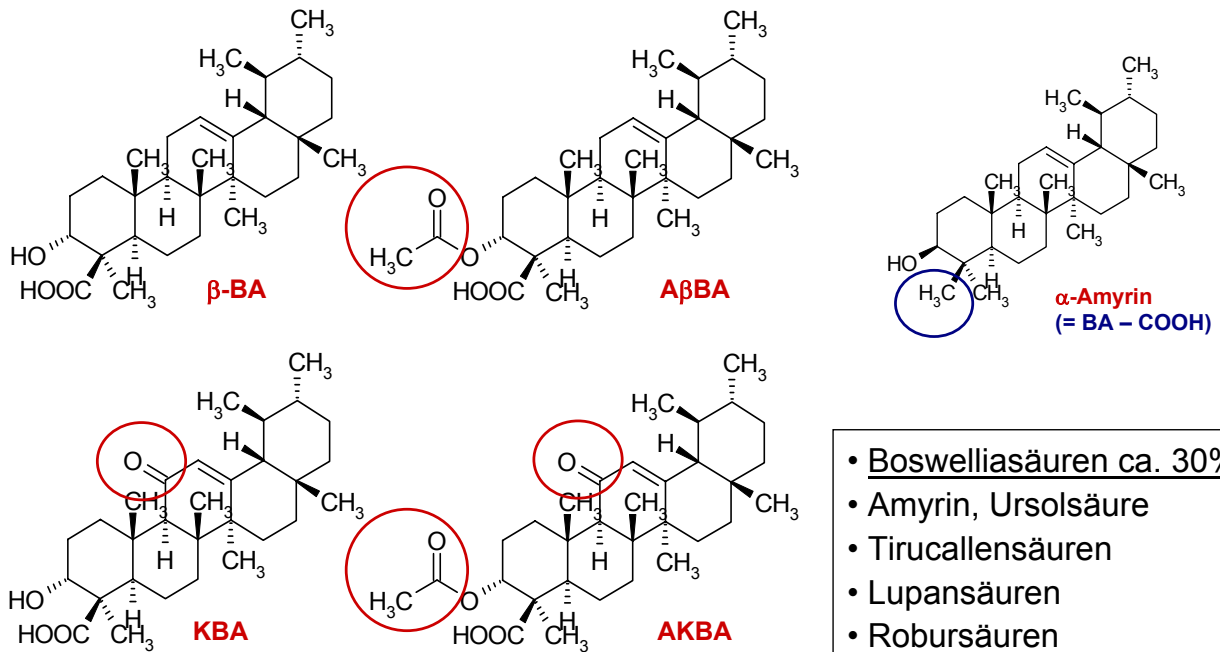


VITAMIN E 400 (100 Kaps.) [Infos!](#)



KALZIUM 500mg - Okinawa Korallenkalzium (50 Kaps.) [Infos!](#)

Lipophile Extrakte des Weihrauchharzes enthalten pentazyklische Triterpene wie z.B. Boswelliasäuren (BAs)



- Boswelliasäuren ca. 30%
- Amyrin, Ursolsäure
- Tirucallensäuren
- Lupansäuren
- Robursäuren
- etc.

Weihrauchharz von *Boswellia* species (Buseraceae) und Gehalt an lipophilen (Boswellia-)Säuren

Boswellia serrata (North and central India)

Boswellia sacra = *Boswellia carterii* (Oman, Yemen, Somalia)

Boswellia papyrifera (Nigeria, Cameroun, Ethiopia, Eritrea)

Boswellia frereana (Somalia)

Boswellia socotrana (Socotra)

Boswellia ameero (Socotra)

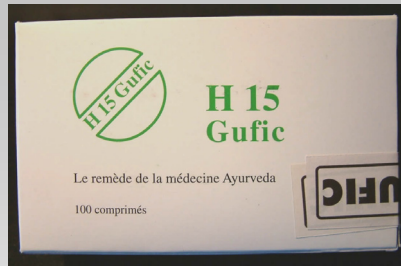
Boswellia ovalifoliata (South India)

+ approx. 10 more *Boswellia* species

species	extractable ^a material	lipophilic acids	boswellic acids
<i>B. serrata</i>	60%	25%	12 - 20%
<i>B. sacra</i>	65%	32%	11 - 19%
<i>B. frereana</i>	85%	<1%	n.d. ^b
<i>B. papyrifera</i>	65%	32%	n.d.
<i>B. socotrana</i>	92%	15%	n.d.

^a ethanol was used for extraction, ^b n.d. = not determined

Plasmaspiegel von Boswelliasäuren, die nach oraler Einnahme von Weihrauchextrakten (H15®, Boswellan) erhalten werden



ingredient	content in lipophilic extracts [%]
β-BA	18.2
AβBA	10.5
KBA	6.1
AKBA	3.7

max. plasma levels (μM) of BAs after oral intake of:

(A) 4 x 800 mg/d H15® after 10 days

(B) 3 x 800 mg/d „Boswellan“ after 4 weeks (steady state)

	β-BA	Aβ-BA	KBA	AKBA	
(A)	10	2.4	0.34	0.1	μM
(B)	6.4	4.9	0.33	0.04	μM

(A) Buchele, B. et al. (2003) *Journal of Chromatography*

(B) Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

Bioverfügbarkeit von Boswelliasäuren

Permeation of *Boswellia* extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2

Phillip Krüger^a, Johanna Kanzer^b, Jessica Hummel^b, Gert Fricker^b, Manfred Schubert-Zsilavecz^{a,c}, Mona Abdel-Tawab^{a,*}

^a Central Laboratory of German Pharmacists, Carl-Mannich Strasse 20, D-65760 Eschborn, Germany

^b Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, Ruprecht-Karls-University, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg, Germany

^c Institute of Pharmaceutical Chemistry, J.W. Goethe-University, ZAFES, Max-von-Laue-Str. 9, D-60438 Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 May 2008

Received in revised form

29 August 2008

Accepted 13 October 2008

Published on line 25 October 2008

Keywords:

Boswellic acids

Permeability

P-glycoprotein

OATP1B3

MRP2

Caco-2

Absorption

ABSTRACT

Traditionally *Boswellia serrata* extract is used in the Indian Ayurvedic medicine for the treatment of inflammatory diseases. In 2002 the EMEA designated *Boswellia* an orphan drug status for the treatment of peritumoral oedema. Pharmacokinetic studies yielded low plasma concentrations of the active ingredients 11-keto-β-boswellic acid (KBA) and 3-acetyl-11-keto-β-boswellic acid (AKBA). In continuation of the tests investigating the factors limiting bioavailability of boswellic acids, the present study examined the permeability of KBA and AKBA in human Caco-2 cell lines. In addition, the interaction of KBA and AKBA with the organic anion transporter OATP1B3 and the multi drug resistant proteins P-glycoprotein and MRP2 was evaluated using partly fluorescent-based assays. The permeability studies revealed poor permeability of AKBA and moderate absorption of KBA with a P_{app} value of 1.69×10^{-6} cm/s. Most of KBA and AKBA were found to be retained by the Caco-2 monolayer. Neither KBA nor AKBA could be identified as substrates of P-glycoprotein. However, both KBA and AKBA modulated the activity of OATP1B3 and MRP2, indicating that therapeutic relevant interactions with other anionic drugs may be expected. The results of the present study provide the first explanation for the pharmacokinetic properties of KBA and AKBA.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

Molekularer Wirkungsmechanismus der Weihrauchextrakte bzw. der Boswelliasäuren

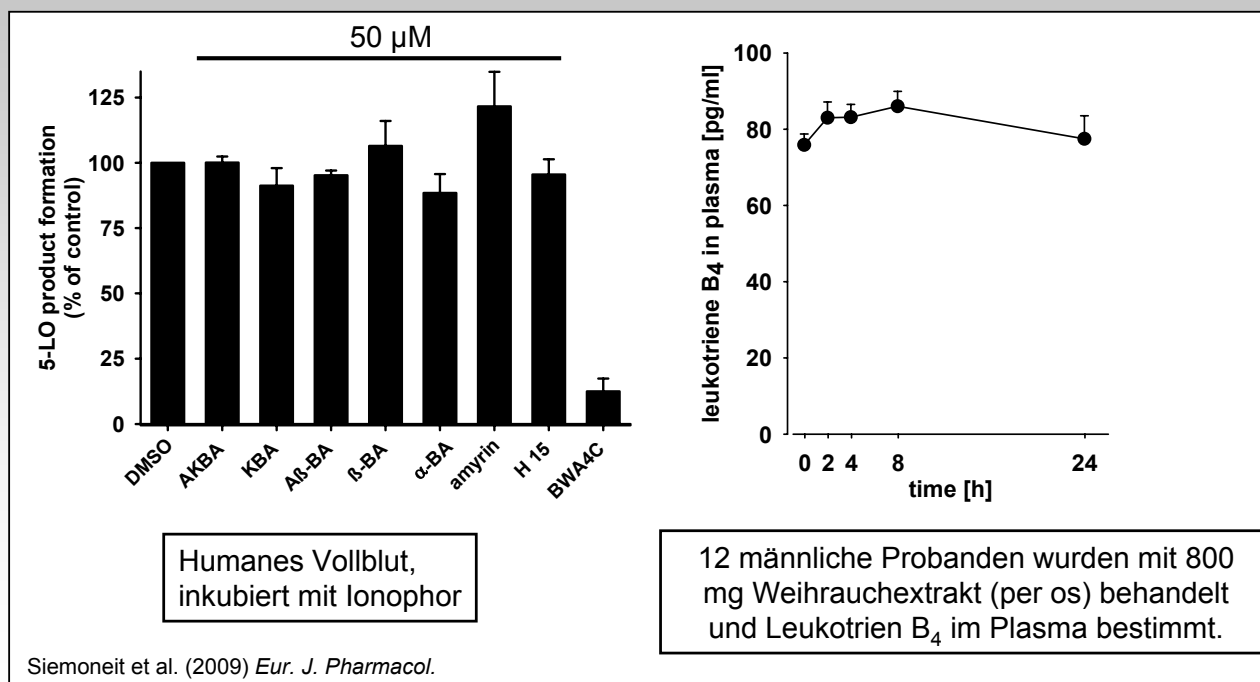
„AKBA suppresses formation of pro-inflammatory leukotrienes by selective inhibition of 5-lipoxygenase“

...BA in concentrations up to 400 microM did not impair the *cyclooxygenase* and *12-lipoxygenase* in isolated human platelets...

Safayhi et al. and Ammon (1992, J Pharmacol Exp Ther)

1. Weder 5-LO Inhibitoren (auch nicht solche, die 1000-fach potenter als AKBA sind) noch Leukotrien-Rezeptorantagonisten zeigen derartige anti-inflammatorische Eigenschaften wie Weihrauchextrakte bzw. BAs.
2. 5-LO-knock-out Mäuse zeigen einen völlig anderen Phänotyp im Vergleich zu Mäusen die mit Weihrauchextrakten behandelt werden.
3. Leukotriene spielen keine signifikante Rolle bei entzündlichen Darmerkrankungen
4. AKBA-Plasmaspiegel ($< 0.1 \mu\text{M}$) korrelieren nicht mit der Konz. an AKBA, die zur 5-LO Hemmung in intakten humanen Zellen notwendig ist (ca. $10 \mu\text{M}$).
5. Im humanen Vollblut hemmt AKBA (bis zu $50 \mu\text{M}$) die Leukotriensynthese nicht.
6. Eine Senkung der Leukotrienspiegel nach Einnahme von Weihrauchextrakten beim Menschen konnte bislang nicht gezeigt werden.

Molekularer Wirkungsmechanismus der Weihrauchextrakte bzw. der Boswelliasäuren



Molekulare Targets von Boswelliasäuren (AKBA)

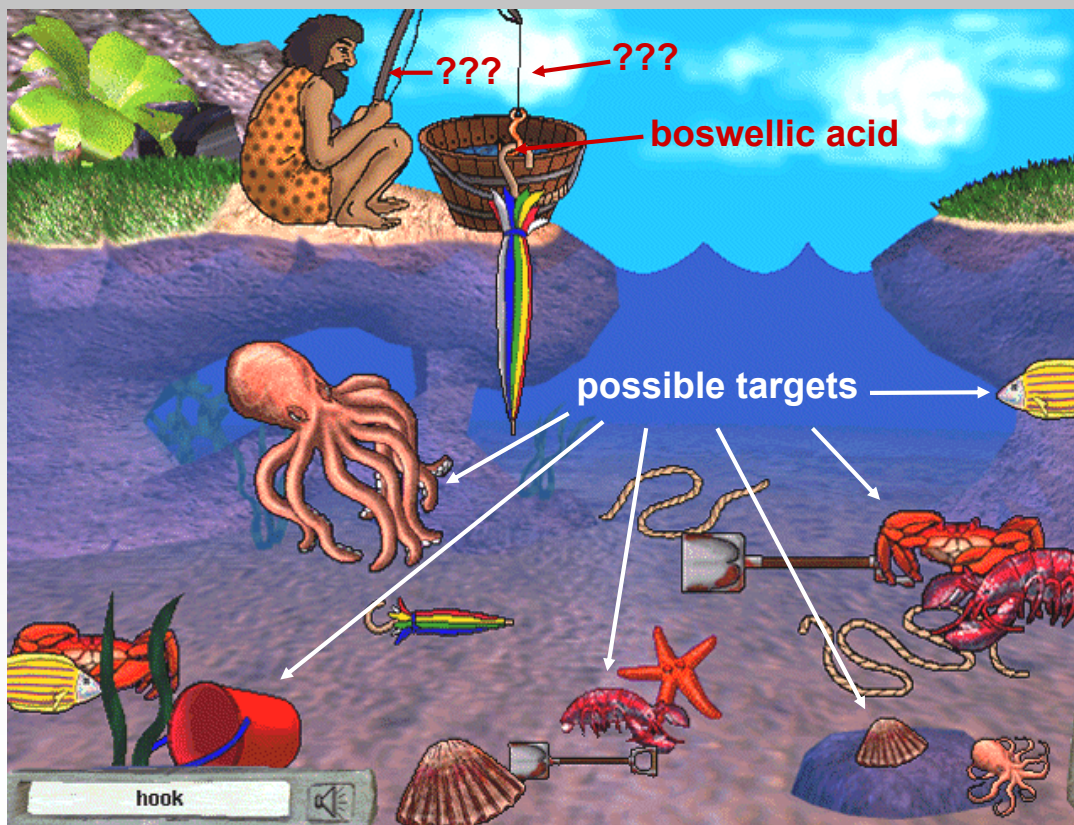
- | | |
|---|--------------------------------------|
| • rat/human 5-lipoxygenase (Safayhi, Ammon, 1992) | $IC_{50} \approx 1.5-16 \mu\text{M}$ |
| • human 5-lipoxygenase (Werz, 1997/1998) | $IC_{50} \approx 12-50 \mu\text{M}$ |
| • human leukocyte elastase (Safayhi, Ammon, 1997) | $IC_{50} \approx 15 \mu\text{M}$ |
| • human topoisomerases (Syrovets, 2000) | $IC_{50} \approx 10-30 \mu\text{M}$ |
| • I κ B kinase (Syrovets, 2005) | $IC_{50} \approx 1-10 \mu\text{M}$ |
| • cytochrome p450 subtypes (Frank, 2006) | $IC_{50} \approx 5-10 \mu\text{M}$ |
| • platelet-type 12-lipoxygenase (Poeckel, 2006) | $IC_{50} \approx 15 \mu\text{M}$ |
| • cyclooxygenase-1 (Siemoneit, 2008) | $IC_{50} \approx 6-17 \mu\text{M}$ |

Maximale Plasmaspiegel von AKBA liegen bei $< 0.1 \mu\text{M}$!

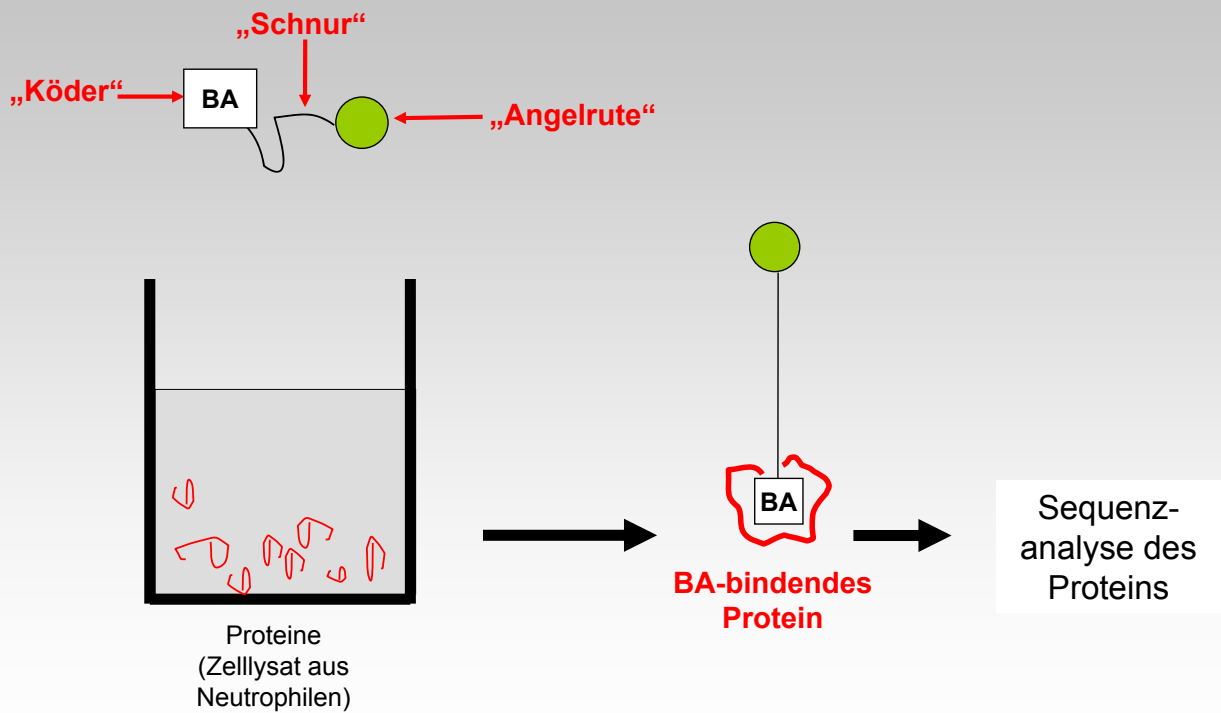


Andere Mechanismen und Targets oder auch Inhaltsstoffe müssen der entzündungshemmenden Aktivität der Weihrauchextrakte zu Grunde liegen!

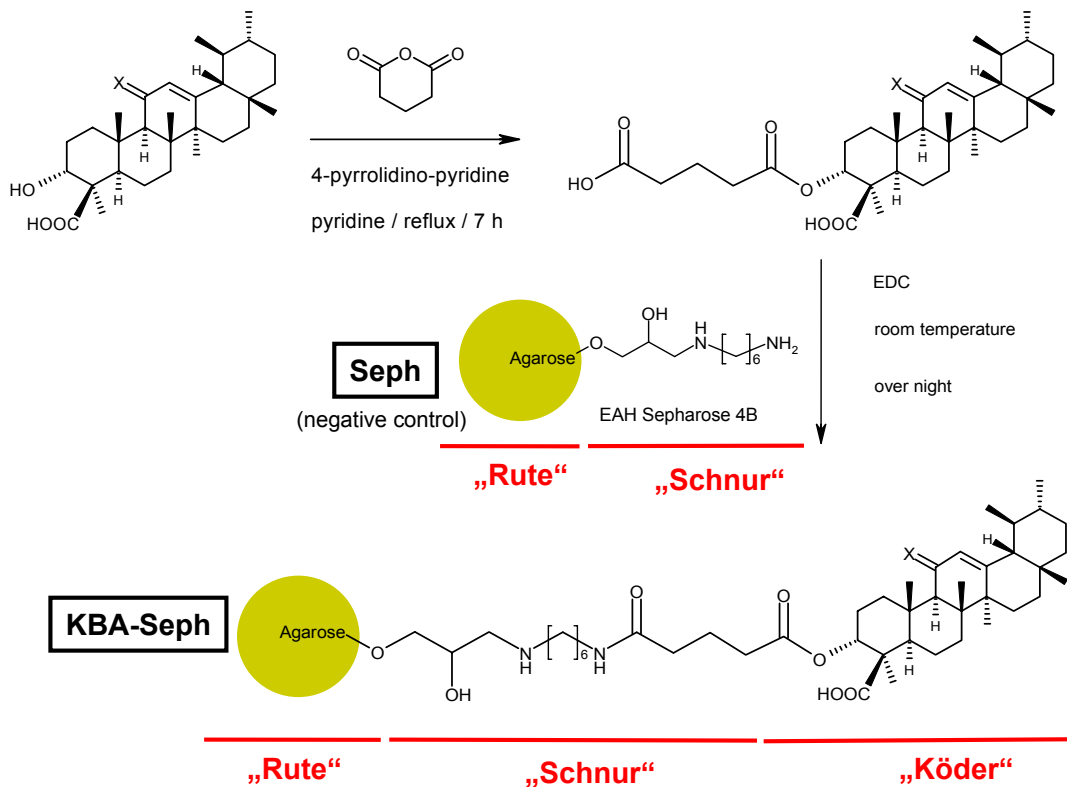
„A smart strategy is needed in order to identify molecular targets of boswellic acid“



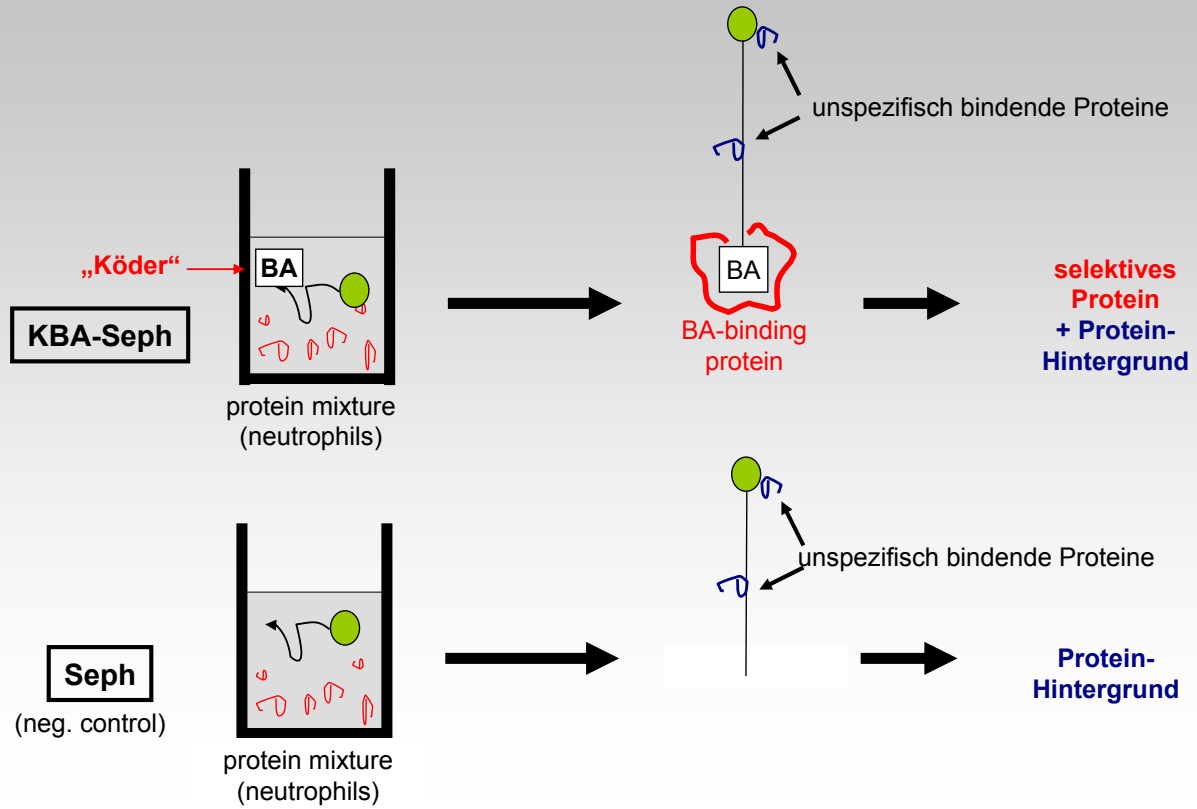
Protein-fishing-strategy zur Identifizierung molekularer Targets der Boswelliasäuren



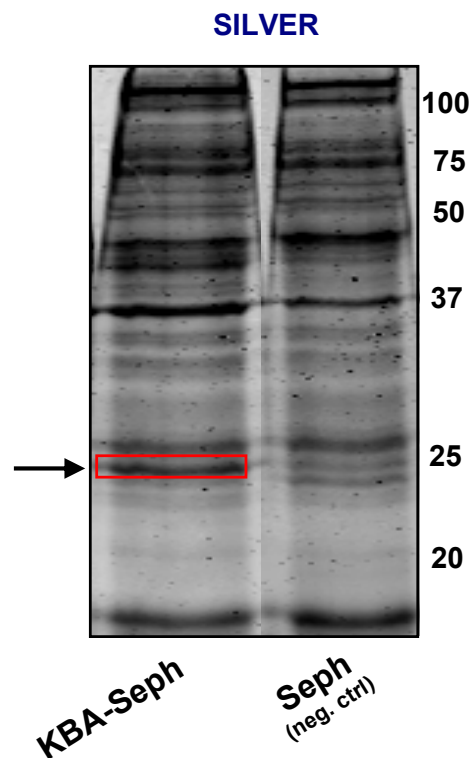
Immobilisierung von Boswelliasäuren an EAH-Sepharose



Protein-fishing-strategy zur Identifizierung molekularer Targets der Boswelliasäuren



Auftrennung der gefischten Proteine mittels SDS-PAGE



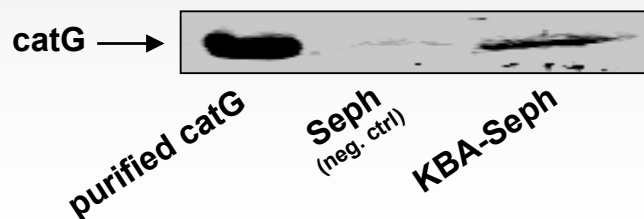
Identifizierung Boswelliasäure-bindender Proteine mittels MALDI-TOF-Massespektrometrie und Immunoblotting

MALDI-TOF-MS



1	I IGGRESRPH	SRPYMAYLQI	QSPAGQSRCG	GFLVREDFVL	TAAHCWGSNI
51	NVTLGAHNIQ	RRENTQQHIT	ARRAIRHPQY	NQRTIQNDIM	LLQLSRRVRR
101	NRNVNPVALP	RAQEGLRPGT	LCTVAGWGRV	SMRRGTDTLR	EVQLRVQRDR
151	QCLRIFGSYD	PRRQICVGDR	RERKAAAFKGD	SGGPLLCNNV	AHGIVSYGKS
201	SGVPPEVFTR	VSSFLPWIRT	TMRS		

human cathepsin G



Western Blot of catG in pull-downs using KBA-Seph and neutrophil lysates.

Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

Cathepsin G als molekulares Target der Boswelliasäuren(?)

Neutrale Serinprotease (verw. mit Chymase, Trypsin, Elastase, Proteinase 3, Chymotrypsin)

In azurophilen Granula von Neutrophilen gespeichert und nach Degranulierung freigesetzt

(Patho-)Physiologische Funktionen des CatG:

- Dient dem Eindringen invasiver pro-inflammatorischer Zellen, um extrazelluläre Matrixproteine (Elastin, Fibronectin, Proteoglykane, Kollagen etc.) zu hydrolysieren
- fördert allg. Entzündungsvorgänge und vermittelt Gewebumbau an verletzten Stellen
- aktiviert Thrombozyten u. Neutrophile
- induziert Leukozytenmigration und -infiltration in Gewebe

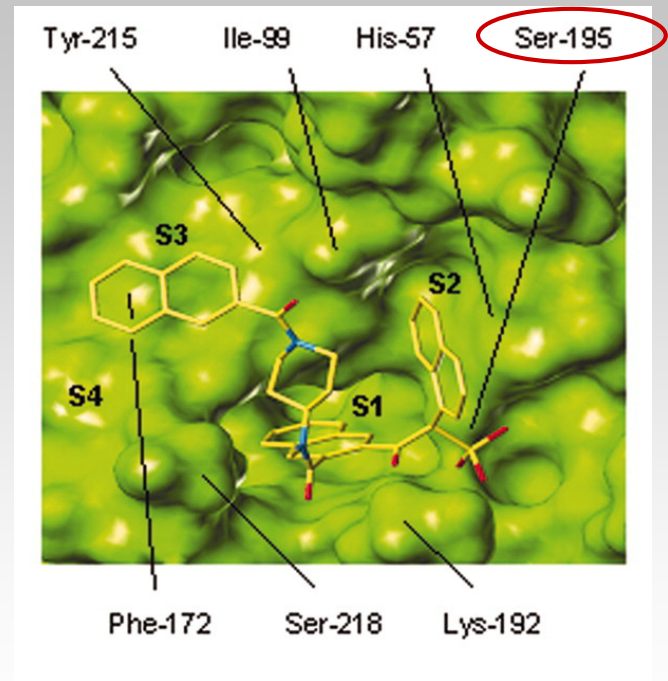
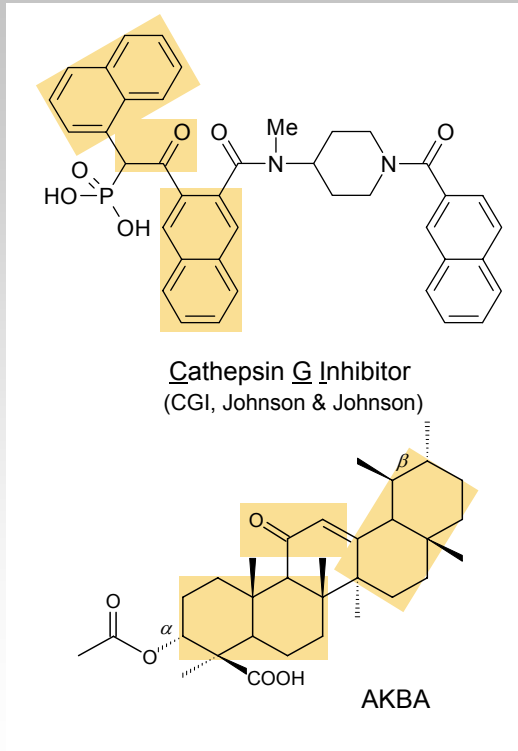
CatG KO Mäuse:

Reduzierte Entzündungsanzeichen, resistent gegenüber Arthritis-Induktion durch Anti-Kollagen Antikörper

Therapeutische Indikationen für CatG Inhibitoren:

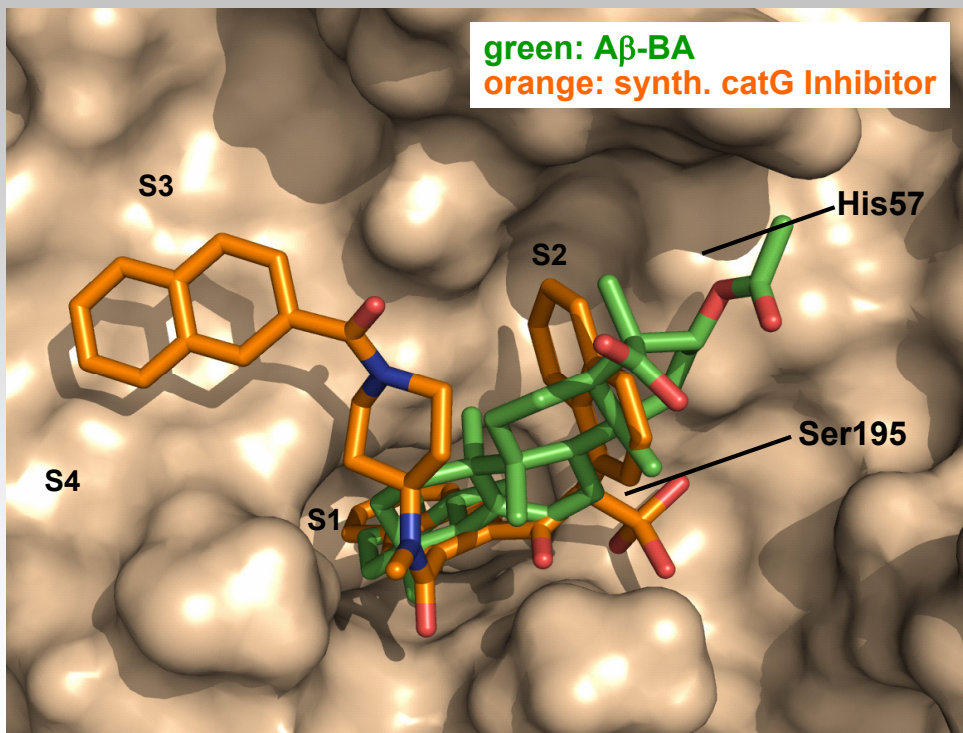
Asthma, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Emphyseme, Reperfusionsschäden, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Neurodermitis.

Struktur eines synthetischen CatG Inhibitors optimiert durch Molecular Modelling



de Garavilla et al. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280, 18001-18007

Docking von Boswelliasäuren und des synthetischen CatG Inhibitor in das aktive Zentrum des CatG

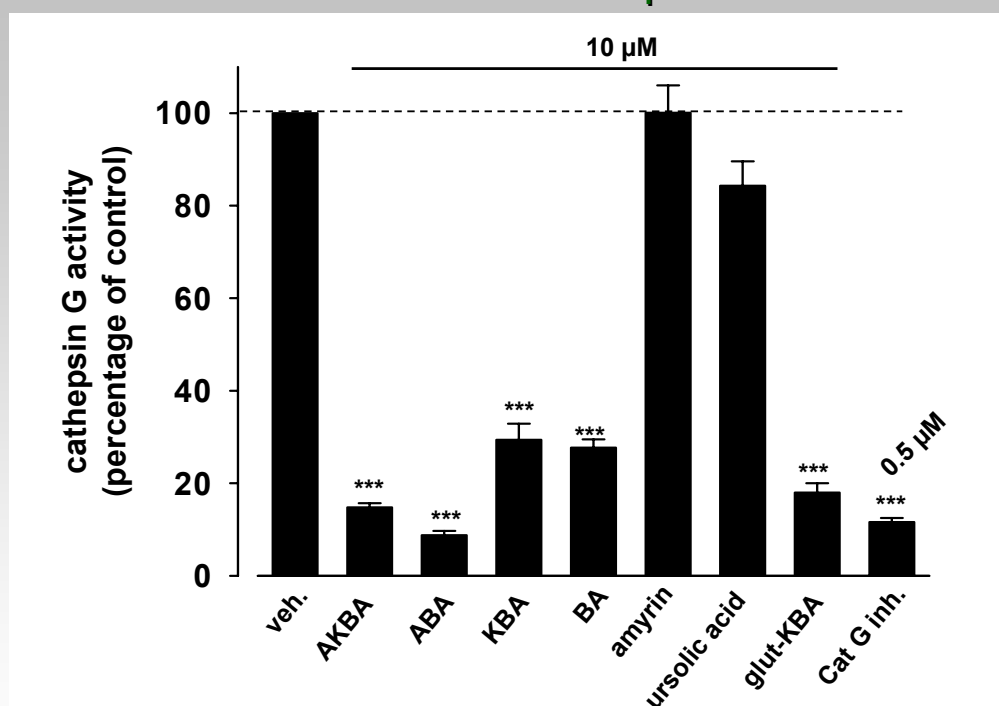


Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

Boswelliasäuren binden an CatG!

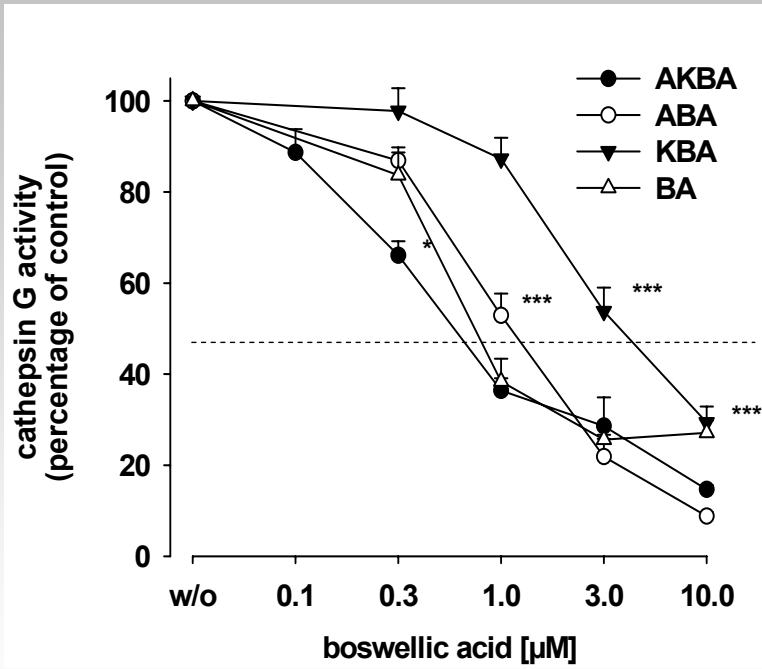
Hat diese Bindung auch eine funktionelle Konsequenz hinsichtlich enzymatischer Aktivität des CatG?

Boswelliasäuren hemmen die proteolytische Aktivität des humanen Cathepsin G



Purified human cathepsin G from neutrophils was pre-incubated with the indicated compounds and the proteolysis of a synthetic peptide substrate was recorded. Results are presented as percentage of the control (veh.) and data are given mean + S.E., n =4-6.

Konzentrations-Wirkungskurven von Boswelliasäuren für Cathepsin G

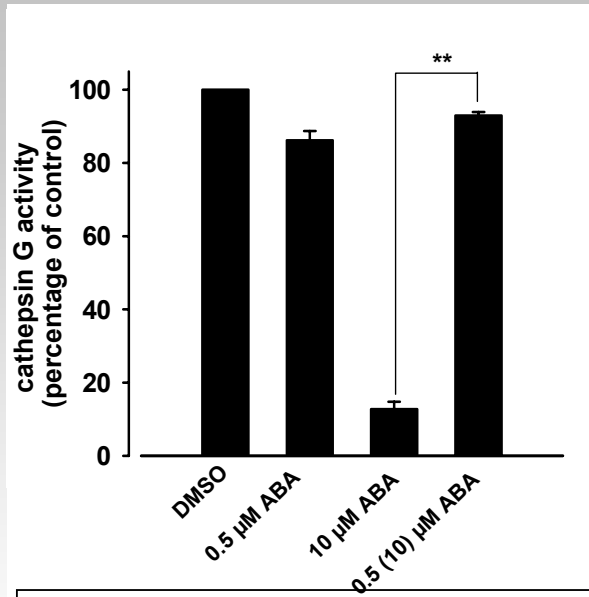
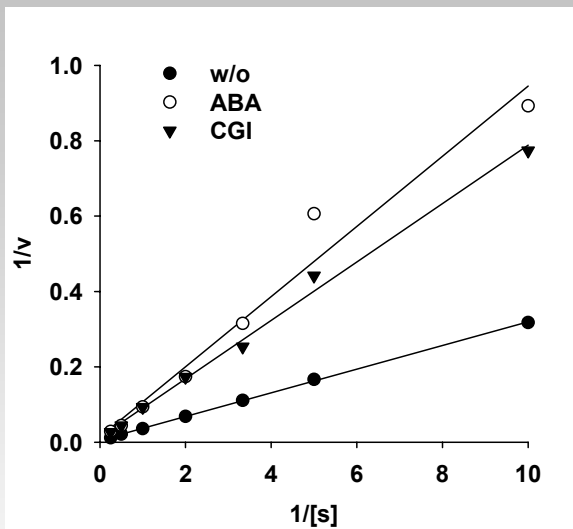


BA	IC ₅₀ [µM]	plasma level [µM]
AKBA	0.6	0.1 / 0.04
β-BA	0.8	10 / 6.4
AβBA	1.3	2.4 / 4.9
KBA	3.9	0.3 / 0.33

Inhibition of the activity of Cat G (200 ng, isolated enzyme from PMNL) by BAs was determined. Data are given as mean + S.E., n = 4.

Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

Acetyl-Boswelliasäure hemmt Cathepsin G kompetitiv und reversibel

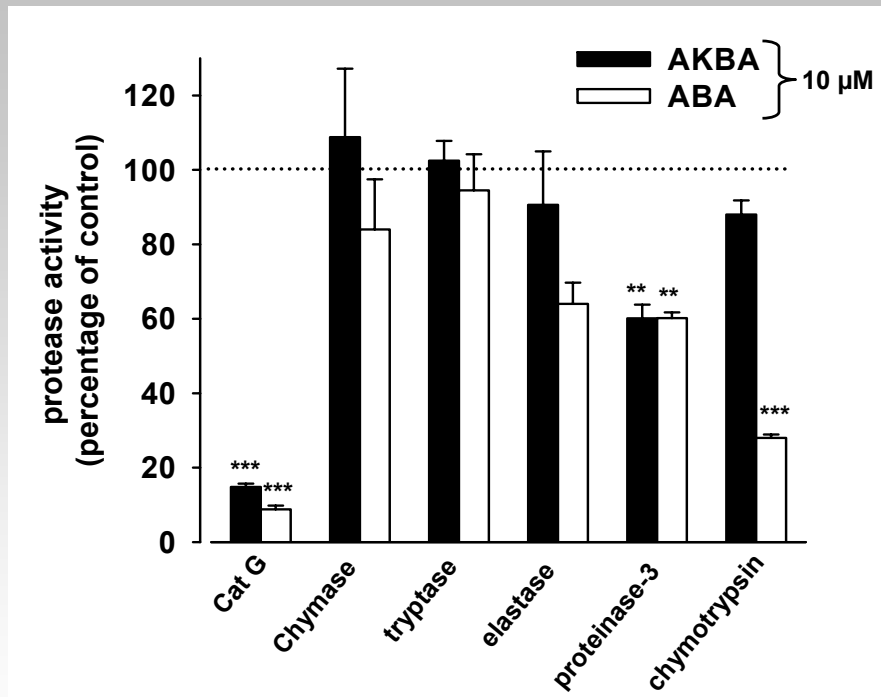


Kinetic analysis of Cat G inhibition by 10 µM Aβ-BA and 0.1 µM CGI. Data are given as mean of three independent experiments and results are presented as Lineweaver-Burke plots. The Cat G substrate concentrations were 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2, and 4 mM.

CatG was pre-incubated with 10 µM ABA or vehicle (DMSO) for 15 min at RT. Then, one aliquot of the ABA sample was diluted with assay buffer 20-fold, whereas the other one was not altered. For comparison, catG was pre-incubated with 0.5 µM ABA (no dilution). Then, catG activity was analyzed. Data are given as mean + S.E., n = 3, *p < 0.05 vs vehicle.

Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

Effekte von A β -BA und AKBA auf die Aktivität verschiedener Serinproteasen



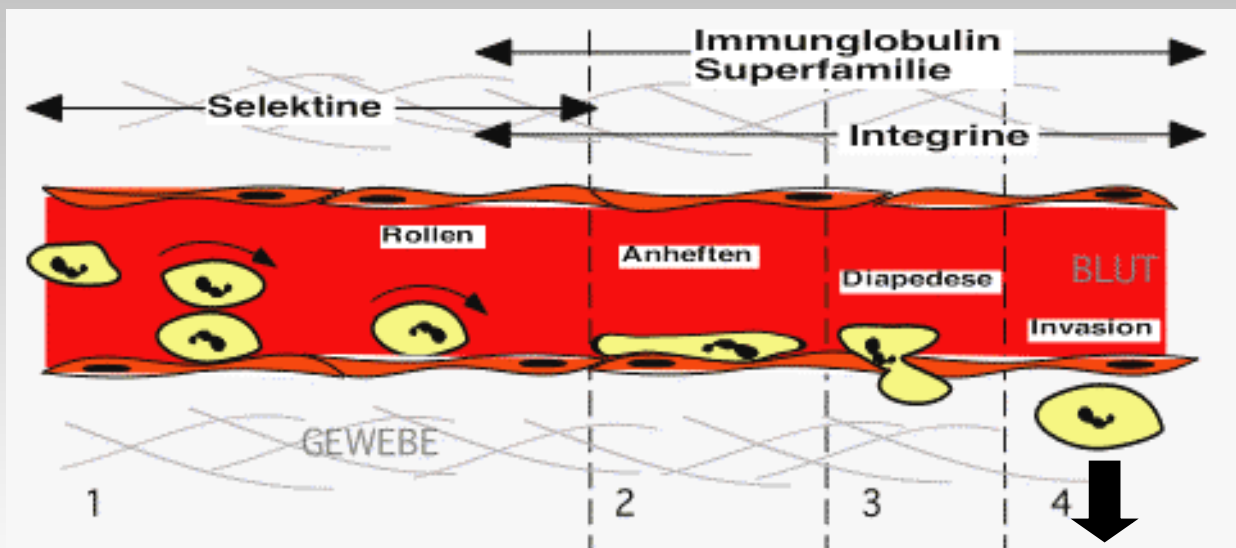
A β -BA and AKBA or vehicle (DMSO) were preincubated with the serine proteases for 20 min at 25°C. Then, the activities of the respective proteases were assayed. Results are presented as percentage of the control (vehicle) and data are given mean + S.E., n =4-5.

Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

**Boswelliasäuren binden an Cathepsin G
und hemmen dessen katalytische Aktivität !**

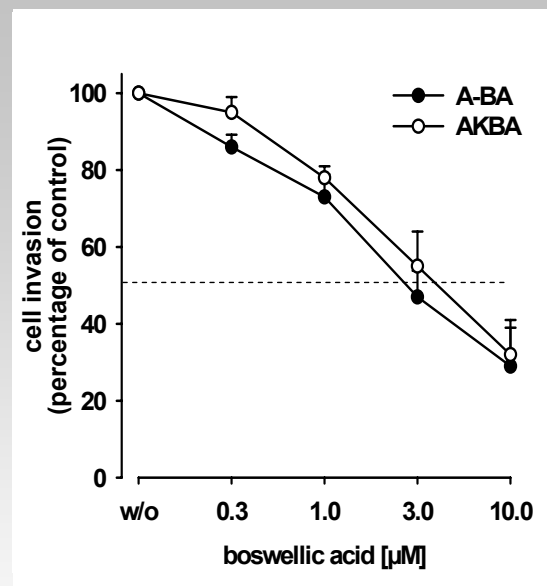
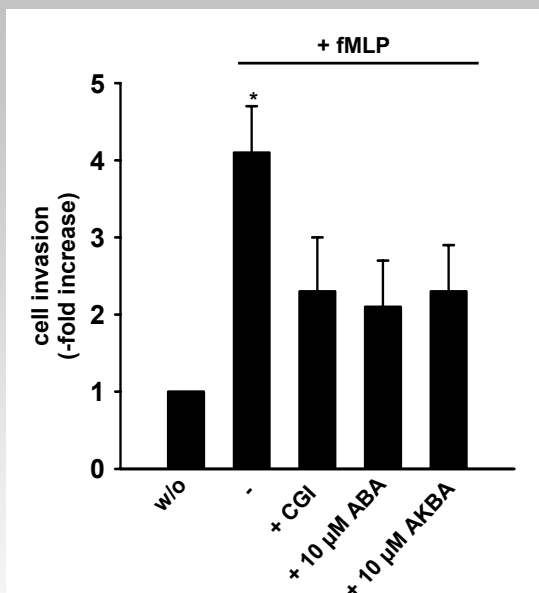
Hat dies Konsequenzen für zelluläre Funktionen?

Infiltration von Leukozyten in Gewebe



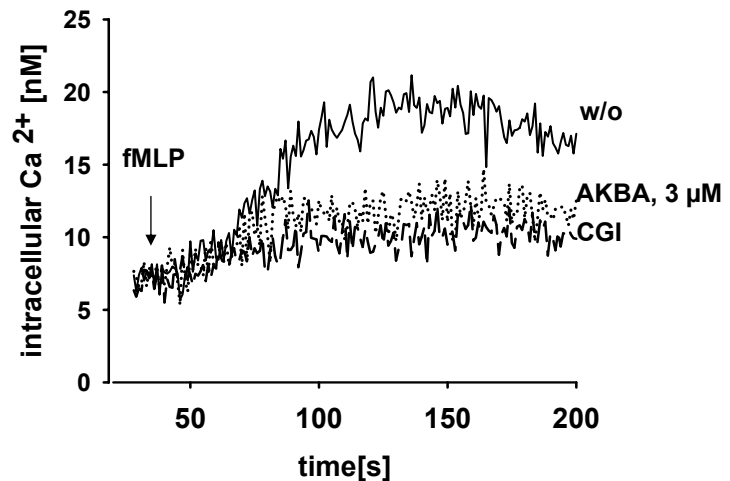
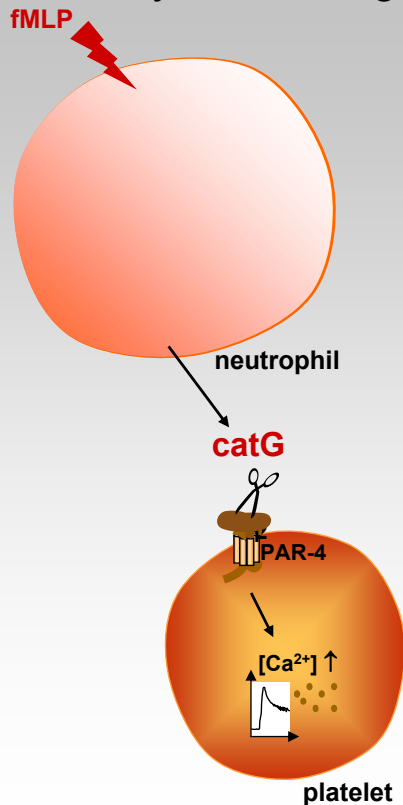
Eindringen in Gewebe erfordert die Proteolyse extrazellulärer Matrix durch v.a. Catepsin G, Elastase und Proteinase-3

Boswelliasäuren hemmen die CatG-vermittelte Invasion von Neutrophilen in vitro



PMNL were pretreated with the test compounds and placed on the upper chamber of a two compartment Boyden chamber. Cells that migrate through matrigel-coated pore-size filters in the lower chamber containing buffer (negative control) or 0.1 µM fMLP within 40 minutes were fixed, stained with Grams violet and the absorption of the solubilized stain was measured at 570 nm/620 nm, respectively. Results are given as fold-increase of the number of migrated cells where vehicle-treated cells (no fMLP, no inhibitor) were set to 100 %. Data are given as mean + S.E., n = 5.

AKBA hemmt die Cathepsin G-vermittelte Ca^{2+} Mobilisierung in Thrombozyten hervorgerufen durch fMLP-stimulierte Neutrophile



Fura-2-loaded platelets were mixed with unloaded PMNL in 1 ml PG buffer containing 0.1 mM EDTA and incubated with AKBA (3 μM), CGI (0.1 μM) or vehicle (DMSO) and after 5 min the measurement of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ was started. After 30 sec, 100 nM fMLP was added and the fluorescence was recorded. Curves are representative for at least 4 experiments.

Tausch, L. et al. (2009) *J Immunol*

**Boswelliasäuren binden an Cathepsin G,
hemmen die katalytische Aktivität
des Enzyms und supprimieren
Cathepsin G-vermittelte
funktionelle Zellantworten!**

**Sind diese Effekte der Boswelliasäuren von
pharmakologischer Relevanz?**

Klinische Studie: Weihrauchextrakt bei Morbus Crohn

Fragestellung/Ziel:

Führt die orale Einnahme von Weihrauchextrakt "Boswellia serrata Extract PS0201Bo" im Vergleich zu Placebo zu einer verringerten CatG-Aktivität im Plasma?

Design:

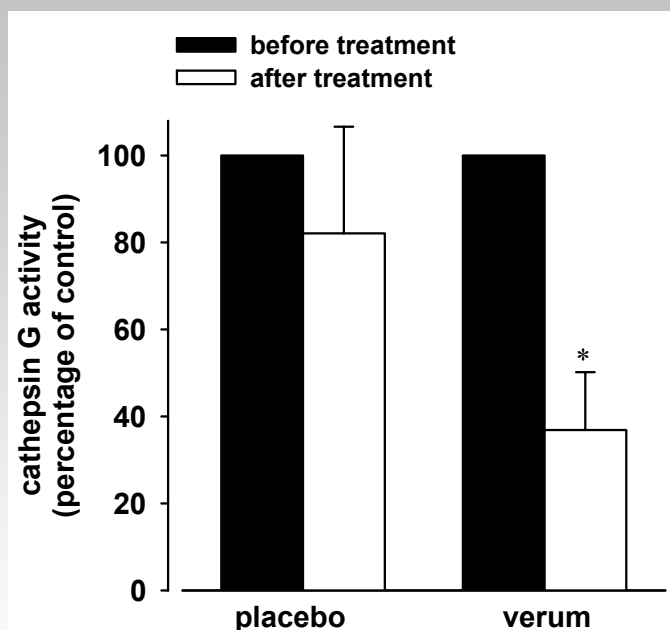
Behandlung von Morbus Crohn Patienten über 52 Wochen mit Weihrauchextrakt (3 x 2 Kapseln a 400 mg pro Tag), wobei die Hälfte der Patienten Placebo erhält.

Blutabnahme:

- vor der Behandlung.
- während der Behandlung (mind. 4 Wochen) mit Verum oder Placebo im steady-state (11-keto-BAs).

Analyse: Stimulation des frisch abgenommenen venösen Blutes mit fMLP und Cytochalasin und anschließende Messung der CatG-Aktivität im Plasma.

Perorale Einnahme von *B. spec* Extrakten erniedrigt die CatG-Aktivität in Plasma von Morbus Crohn Patienten



**nach
Entblindung**

plasma concentrations (verum group):

AKBA: $0.04 \pm 0.01 \mu\text{M}$
KBA: $0.33 \pm 0.1 \mu\text{M}$
A β BA: $4.90 \pm 0.5 \mu\text{M}$
 β -BA: $6.35 \pm 1.0 \mu\text{M}$

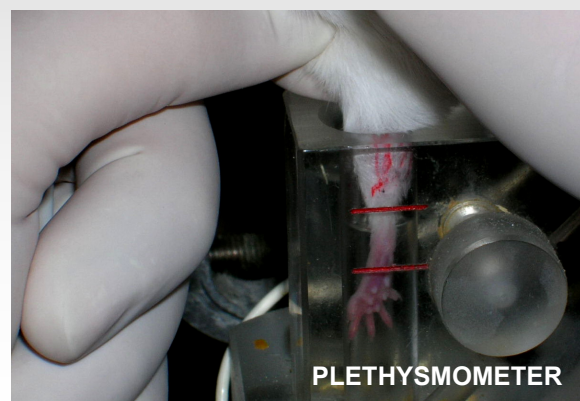
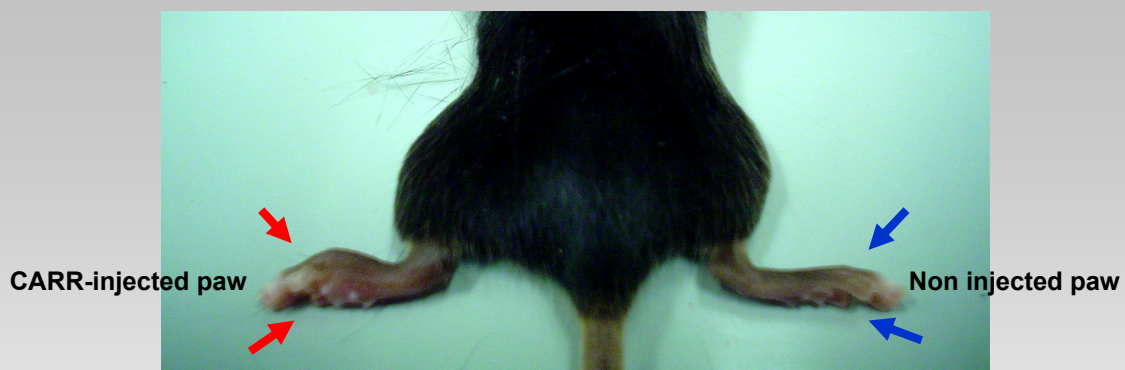
Blood was taken from subjects prior medication as well as after four weeks of continuous administration of 2 x 400 mg *B. spec* extracts trice/d. Blood was promptly stimulated with 10 μM cytochalasin B and 2.5 μM fMLP for 5 min, and plasma was prepared. 20 μl of the plasma were immediately used for determination of catG. Data are shown as mean + S.E., ***n* = 5 (placebo), *n* = 3 (verum)**; * $p < 0.05$.

Weihrauchextrakte als komplexe Naturstoffgemische zeigen *in vivo* pharmakologische Wirkung.

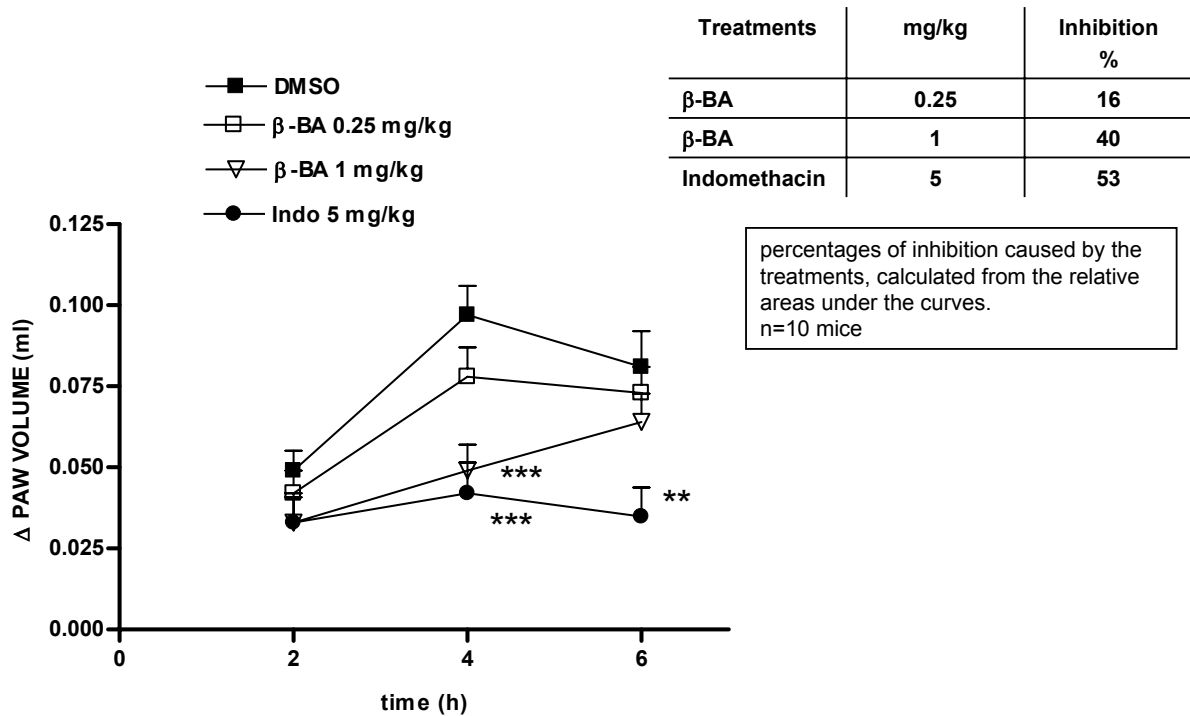
Kann diese Wirkung auf isolierte β -BA zurückgeführt werden?

Wirkt isolierte β -BA *in vivo* tatsächlich entzündungshemmend?

Carrageenin-induziertes Pfotenödem (Maus)

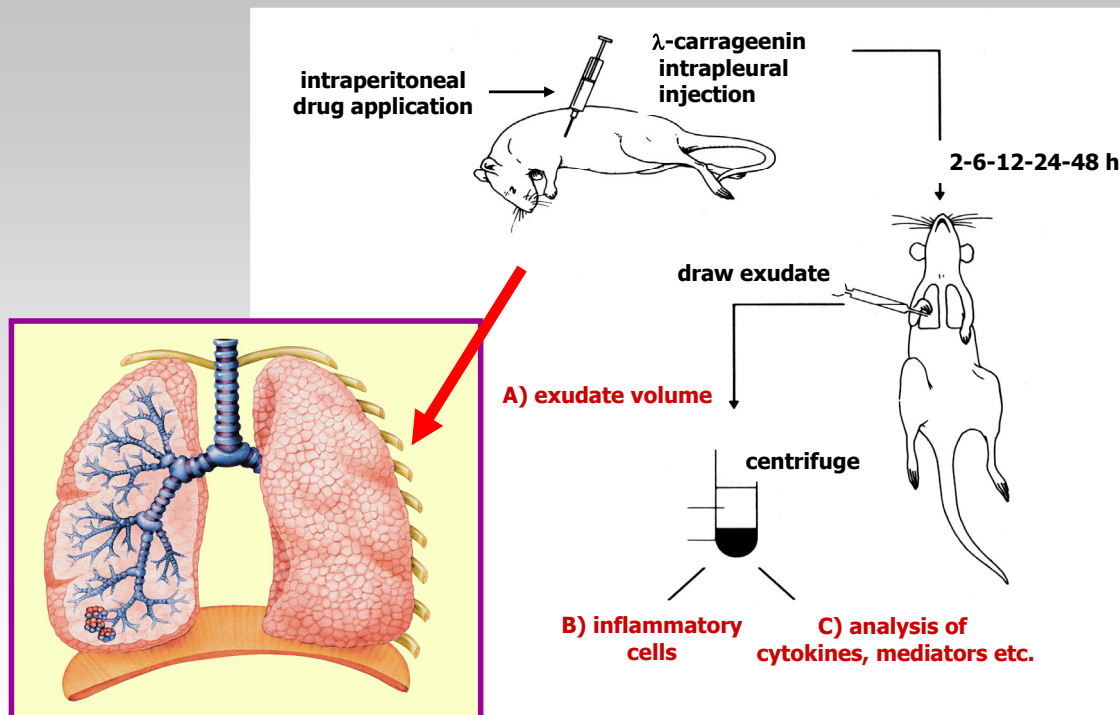


Entzündungshemmende Wirkung isolierter β -BA in Mäusen (Carrageen-induziertes Pfötchen-Ödem)



Siemoneit et al. (2009) submitted

Entzündungsmodell *in vivo*: Brustfellentzündung (Pleuritis) in der Ratte



β-BA, but not AKBA, exhibits anti-inflammatory efficacy in rats: Carrageenan-induced pleurisy

	exudate volume (ml)	inflammatory cells × 10 ⁶	PGE ₂ (ng/rat)	6-keto-PGF _{1α} (ng/rat)
vehicle	0.52 ± 0.03	49.0 ± 1.38	1.67 ± 0.11	5.46 ± 0.65
β-BA (1 mg/kg)	0.13 ± 0.04 ***	17.80 ± 4.20 ***	0.82 ± 0.19 **	3.46 ± 0.87
AKBA (1 mg/kg)	0.42 ± 0.06	42.6 ± 2.75	1.30 ± 0.15	n.d.
indomethacin (5 mg/kg)	0.12 ± 0.03 ***	17.15 ± 3.25 ***	0.17 ± 0.03 ***	0.03 ± 0.01 ***

Thirty min before intrapleural injection of carrageenan, rats (n=10 for each experimental group) were treated i.p. with β-BA, AKBA (1 mg/kg, each), indomethacin (5 mg/kg) or vehicle (DMSO 4%). Exudate volume, PGE₂ and 6-keto PGF_{1α} levels as well as inflammatory cell accumulation in pleural cavity were assessed 4 h after carrageenan injection. Data are expressed as mean ± S.E., n = 10. **p<0.01; ***p<0.01 vs vehicle (DMSO 4%).

Siemoneit et al. (2009) submitted

Schlussfolgerungen I

Weihrauchextrakte zeigen Wirksamkeit bei **verschiedenen entzündlichen Erkrankungen** wie Arthritis, chronisch-entzündlicher Darm- und Atemwegserkrankungen (Asthma).

Boswelliasäuren werden als Wirkprinzipien der Extrakte betrachtet, wobei **β-BA** und **αβ-BA** den **höchsten Gehalt** aufweisen.

Nach peroraler Gabe von Weihrauchextrakten liegen die **maximalen Plasmaspiegel von KBA und AKBA sehr niedrig** (<0.3 und <0.1 μM), während die von **β-BA und αβ-BA deutlich höher** liegen (bis zu 10 μM), jedoch kaum in Betracht gezogen wurden.

Die **pharmakologische Relevanz** der zahlreichen **niedrig-affinen Targets von AKBA** (5-, 12-LO, COX-1, CYP450, IκB Kinase, HLE, Topoisomerase) ist **fraglich**.

Mittels Target-Fishing-Approach wurde **Cathepsin G als Target** aller β-BAs identifiziert.

Speziell β-BA hemmt Cathepsin G potent und zwar bei Konzentrationen, die deutlich **unter den jeweiligen maximalen Plasmaspiegeln** liegen.

Cathepsin G Hemmung durch BAs hat **Konsequenzen für Zellfunktionen** (Neutrophileneinwanderung, Thrombozytenaktivierung)

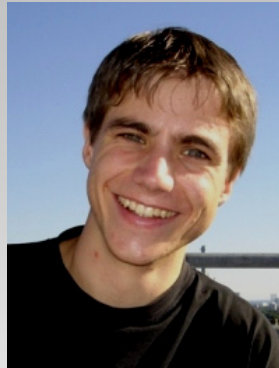
Cathepsin G Hemmung im Blut wird auch **ex vivo nach Einnahme von Weihrauchextrakten** beobachtet

Isolierte β-BA zeigt potente Entzündungshemmung in verschiedenen Tiermodellen, die **u.a. auf Cathepsin G-1-Suppression zurückgeführt** werden könnte.

Acknowledgement



Dr. Daniel Pöckel
(Univ. Tuebingen)



Dr. Lars Tausch
(Univ. Frankfurt)



Dr. Ulf Siemoneit
(Univ. Tuebingen)

Univ. Frankfurt

Prof. Dr. Michael Karas
Tobias Beckhaus
PD Dr. Wolfgang Holtmeier
Dr. Carsten Skarke
Prof. Dr. Gerd Geisslinger
Prof. Dr. Gisbert Schneider
Dr. Lutz Franke
Bettina Hoffmann

Univ. Tübingen

Arne Henkel

Univ. des Saarlandes

Prof. Dr. Johann Jauch
Dr. Nicole Kather

Univ. Neapel

Prof. Dr. Lidia Sautebin
Dr. Antonietta Rossi

*Deutsche Forschungsgemeinschaft
Pharmasan GmbH
Medeon GmbH*



Vielen Dank!