

## Strukturwirkungsbeziehungen der Hepatotoxizität von Pyrrolizidin-Alkaloiden

Falko Partosch<sup>1</sup>, Ralf Stahlmann<sup>2</sup>

1. Institut für Arbeitsmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

2. Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Pyrrolizidinalkaloide sind in vielen Pflanzen enthalten und können zum Beispiel in Salaten und Tees nachgewiesen werden, wenn diese durch Wildkräuter verunreinigt sind. Die Gehalte unterliegen erheblichen Schwankungen, hohe Belastungen sollten vermieden werden, denn die Alkaloide sind im Tierexperiment bereits in niedrigen Dosen hepatotoxisch und kanzerogen (vgl. TOXIKOLOGIE AKTUELL 9 / 2013). Chemisch gesehen sind Pyrrolizidinalkaloide heterozyklische Esteralkaloide aus einem 1-Hydroxymethylpyrrolizidin (Necinbase) und aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren (Necinensäuren). Da die Grundstrukturen zwei Hydroxylgruppen aufweisen, können sie als Mono- oder Diester vorliegen und so können sehr zahlreiche Strukturvarianten entstehen. Bei vielen Pyrrolizidinalkaloiden besteht eine ringförmige Verknüpfung mit einer zweibasigen Säure. Man unterscheidet im Wesentlichen die Pyrrolizidinalkaloide vom Retronecin-, Heliotridin-, Otonecin- oder Platynecintyp (Abbildung 1).

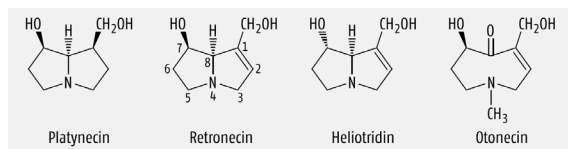


Abb. 1: Strukturformeln einiger Necinbasen.

Derivate, die eine Doppelbindung im Grundgerüst besitzen und mindestens mit einer verzweigten C5-Carbonsäure verestert sind, besitzen in der Regel hepatotoxische, mutagene und kanzerogene Wirkungen. Alkaloide mit gesättigter Grundstruktur vom Platynecin-Typ zeigen diese toxischen Wirkungen dagegen nicht. Die mannigfaltigen, möglichen Strukturen der Pyrrolizidinalkaloide sind ein wesentlicher Grund, weshalb die Kontrolle und Überwachung potentiell kontaminierter Lebensmittel so schwer fällt. Darüber hinaus liegen nur für wenige Alkaloide detaillierte und aussagekräftige Untersuchungen zur Toxizität vor. Angesichts der Vielfalt der möglichen Variationen und vor dem Hintergrund des Mangels an Daten ist es sinnvoll, Strukturwirkungsbeziehungen zu ermitteln, um Tierexperimente zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren. Dieser Frage gingen Wissenschaftler aus der Schweiz und Deutschland nach und publizierten ihre Ergebnisse vor einigen Wochen.<sup>1</sup> Sie überprüften zunächst, ob anhand der strukturellen Unterschiede der Pyrrolizidinalkaloide

Rückschlüsse auf deren hepatotoxische Wirkung gezogen werden können. Hierfür wurde mittels umfangreicher Literaturrecherche ein großer Datensatz aus 602 verschiedenen Strukturen von Vertretern der Stoffgruppe erstellt und analysiert. Zunächst wurden Modelle mit Hilfe von Trainingsdatensätzen erstellt, zu denen Wirkungen zur Hepatotoxizität beim Menschen verfügbar waren. So konnten molekulare Prädiktoren ermittelt werden, mit denen das Potential jedes einzelnen der Stoffe aus dem Datensatz erfasst wurde. Der Datensatz wurde zunächst standardisiert. In diesem Verlauf wurden beispielsweise Salze aus den Strukturen entfernt.

Mittels PaDEL-Descriptor, einer Open-Source-Software zur Berechnung von Deskriptoren wurden anschließend für jeden einzelnen der Stoffe aus dem Datensatz entsprechende Deskriptoren ermittelt. Auf dieser Grundlage wurden dann zwei verschiedene QSAR-Modelle entworfen, die entweder auf *Random-Forest(RF)*-Algorithmen oder künstlichen neuronalen Netzen (artificial neural network, aNN) basierten. Ein *Random Forest* beschreibt dabei ein Klassifikationsverfahren, das aus verschiedenen Entscheidungsbaumen besteht.

Trotz der Tatsache, dass es sich bei Pyrrolizidinalkaloiden um eine relativ homogene Substanzklasse handelt, konnten mit den Modellen Substrukturen mit unterschiedlicher hepatotoxischer Wirkung ermittelt werden. Von den 602 Stoffen wurden 105 mittels RF- und 496 mittels aNN-Modell als hepatotoxisch mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils mindestens 50 % eingestuft. Darüber hinaus konnte den Substanztypen ein unterschiedliches toxisches Potential zugewiesen werden. Bei den Necinbasen konnte folgenden Strukturen eine unterschiedliche Wirkung zugeordnet werden, mit abfallendem toxischem Potential: Otonecin > Retronecin > Platynecin. Analog bei den Necinensäuren: Macrozyklische Diester > Diester mit offenem Ring > Monoester. Modifikationen der Necinbasen scheinen außerdem erheblichen Einfluss auf die Toxizität zu haben. Während des Metabolismus der Pyrrolizidine über CYP2B und 3A entstehen u.a. reaktive Dehydropyrrolizidine (DHP). Diese wurden von beiden Algorithmen zum überwiegenden Teil als lebertoxisch identifiziert. Die Autoren erklären dementsprechend, dass unterschiedliche Stoffwechselwege der Alkaloide, bei denen verschiedene Mengen an DHP entstehen, entscheidend an der Toxizität beteiligt sind. Sie empfehlen in einem nächsten Schritt zu überprüfen, ob Strukturelemente der Stoffe den Metabolismus beeinflussen könnten.

1) Schöning V, Hammann F, Peinl M, Drewe J. Identification of any structure-specific hepatotoxic potential of different pyrrolizidine alkaloids using Random Forest and artificial Neural Network. *Toxicol Sci.* 2017 Sep 9. doi:10.1093/toxsci/kfx187. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28973379.