

Neue Wege gegen Arzneimittelresistenzen bei Malaria

FAU-Forschungsteam entwickelt Wirkstoffe gegen Malaria

Malaria gehört zu den weltweit am weitesten verbreiteten und tödlichsten Infektionskrankheiten. Zur Malariabekämpfung werden stetig neue Wirkstoffe benötigt, weil die Gefahr besteht, dass die Malariaerreger unempfindlich gegen Medikamente werden, also Resistenzen entwickeln. Ein Forschungsteam der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) um Prof. Dr. Svetlana B. Tsogoeva hat das Antimalariamittel Artemisinin mit dem ebenfalls in Pflanzen vorkommenden Stoff Cumarin kombiniert und dabei erstmals einen autofluoreszierenden Wirkstoff aus den beiden bioaktiven Substanzen entwickelt. Diese Autofluoreszenz ist besonders vorteilhaft, weil sie für die Bildgebung in lebenden Zellen eingesetzt werden kann und die Wirkweise des Medikaments in genauer Zeitabfolge zeigt. Doch die Arbeitsgruppe entdeckte auch, dass die autofluoreszierenden Artemisinin-Cumarin-Hybride in der Lage sind, Arzneimittelresistenzen bestimmter Malariaerreger mit dem Namen *Plasmodium falciparum* zu überwinden. Ihre Ergebnisse haben sie in *Chemical Science* veröffentlicht.

Artemisinin ist ein höchst effektiver und häufig eingesetzter Grundstoff für die Herstellung von Malariamedikamenten, der aus dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua* L.) gewonnen wird. Cumarin ist ein sekundärer Pflanzenstoff, der in verschiedenen Pflanzen vorkommt. Bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Malaria werden Wirkstoffe mit fluoreszierenden Stoffen markiert, um mithilfe bildgebender Techniken in genauer zeitlicher Abfolge zu erkennen, wie sie gegen Malariaerreger vorgehen. Diese Fluoreszenzmarkierung wurde bereits auch bei Artemisinin angewandt.

Wirkstoffe kombinieren - Autofluoreszenz erreichen

Ein großer Nachteil der Markierung mit fluoreszierenden Stoffen liegt darin, dass sie die Wirkungsweise des Medikaments verändern. So nehmen die malariainfizierten Zellen ein Medikament wie Artemisinin nach Fluoreszenzmarkierung unter Umständen in anderer Weise auf als vorher. Auch die Löslichkeit des Medikaments kann sich verändern. Umgehen lässt sich dies durch die Entwicklung von autofluoreszierenden Hybriden – also Wirkstoffen aus zweien oder mehreren Grundstoffen –, die eine eigene Fluoreszenz aufweisen und deren Wirkweise mit bildgebenden Verfahren genau beobachtet werden kann.

Wirkstoff mit besonderen Fähigkeiten

Das Team um Prof. Tsogoeva, Lehrstuhl für Organische Chemie I, entschied sich, Artemisinin mit bioaktiven Cumarinen zu kombinieren – unter anderem, weil Cumarin-Derivate ebenfalls Anti-Malaria-Eigenschaften besitzen. Daneben lassen sie sich chemisch leicht verändern, sodass sie stark fluoreszieren. Die Forschenden fanden heraus, dass sich nicht nur die Wirkweise dieses ersten autofluoreszierenden Artemisinin-Cumarin-Hybrids in mit *P. falciparum* infizierten lebenden roten Blutkörperchen gut beobachten ließ. In Zusammenarbeit mit Prof. Barbara Kappes (Department Chemie- und Bioingenieurwesen, FAU) und Dr. Diogo R. M. Moreira (Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz Bahia, Brasilien) stellten sie auch fest, dass der Wirkstoff *in vitro*, also „im Reagenzglas“, hervorragend gegen *P. falciparum*-Stämme wirkte, die gegen Chloroquin und andere Malariamedikamente resistent waren. Vor allem aber bewährte sich der neue Wirkstoff auch *in vivo*,

also in Mausmodellen, und wirkte diesen Malariaerregern hocheffektiv entgegen.

Die FAU-Forschenden hoffen, mit der Schaffung des ersten autofluoreszierenden Artemisinin-Cumarin-Hybrids die Grundlage für die Entwicklung weiterer autofluoreszierender Wirkstoffe zur Malariabehandlung geschaffen und einen Schritt zur Überwindung von Multiresistenzen gegen Malariamedikamente getan zu haben.

* <https://doi.org/10.1039/D3SC03661H>

Mehr Informationen zu den Forschungsprojekten von Prof. Tsogoeva finden Sie auf ihrer Website: <https://www.chemistry.nat.fau.eu/tsogoeva-group/>