

Naturstoffe als Quelle für Therapeutika gegen parasitäre Krankheiten

Christian Hertweck*

Antiparasitika · Artemisinin · Avermectin · Malaria ·
Naturstoffe · Nobelpreis

Ein einziger Insektenstich genügt, um die entsetzlichsten Krankheiten auszulösen. Viele blutsaugende Fliegen und Mücken tragen Parasiten wie Protozoen und Würmer in sich, die durch die kleine Wunde in den Körper eines Menschen oder Säugetiers gelangen können. Während sie verschiedene Lebensstadien durchlaufen, zirkulieren die Parasiten im Körper des Wirts und vermehren sich, was zu lebenslangem Leiden, Organfunktionsstörungen, verformten Körperteilen, Verlust der Sehkraft und tödlichem Fieber führen kann. Nach Angaben der WHO ist fast die Hälfte der Weltbevölkerung gefährdet, schwere parasitäre Infektionen wie Malaria, Flussblindheit oder Elephantiasis zu erleiden. Hunderte Millionen Menschen stecken sich jedes Jahr neu an. Glücklicherweise liefert die Natur selbst wirksame Mittel gegen solche Parasiten. Aber natürlich muss sich jemand finden, der sie entdeckt und daraus Therapeutika entwickelt. Aufgrund ihrer herausragenden Leistungen auf dem Gebiet der Erforschung von Naturstoffen gegen Parasiten wurden drei Wissenschaftler nun mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet: Youyou Tu, Satoshi Omura und William C. Campbell. Ihre Arbeit ist vor allem für die Heilung von parasitären Krankheiten entscheidend, die besonders arme Menschen betreffen und in Ländern grassieren, die keine präventiven Maßnahmen oder effektive Therapien gewährleisten können.

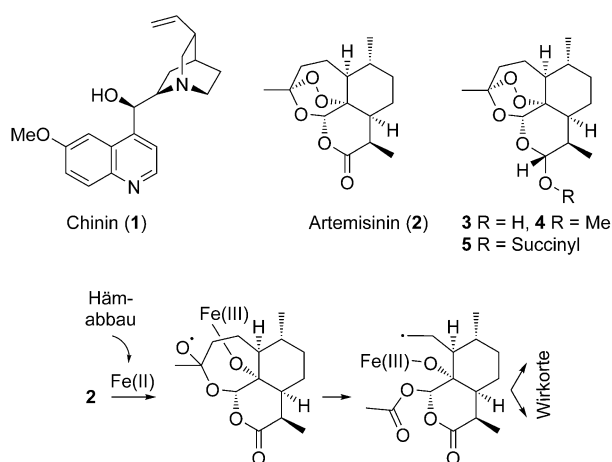
Eine dieser bedrohlichen Krankheiten ist Malaria. Ausgelöst von verschiedenen Protozoen, wird die Krankheit durch weibliche Anopheles-Mücken übertragen. *Plasmodium falciparum* ist dabei für die schwersten Fieber und die hohe Zahl an Todesopfern durch Hämolyse und Organversagen verantwortlich. 300 bis 500 Millionen Menschen werden jährlich infiziert, Hunderttausende von ihnen sterben. Und das, obwohl natürliche Heilmittel und prophylaktische Maßnahmen gegen Malaria eine lange Geschichte haben. Die Borke der Cinchona-Bäume (Chinarinde) wurde beispielsweise schon von den indigenen Völkern in Südamerika als traditionelles Arzneimittel angewandt. Ihr Wirkstoff Chinin

(1) hemmt Enzyme zur Detoxifizierung des freigesetzten Häms im Parasiten. Chinin-Resistenzen sind jedoch bereits weit verbreitet.^[1]

Derzeit wird Malaria vor allem mit Therapeutika behandelt, die auf dem Naturstoff Artemisinin (2) (chinesisch: *qing hao su*) basieren. Dieser Stoff entstammt einem geheimen chinesischen Militärforschungsprogramm aus dem Jahr 1967, welches alliierte Truppen in Nordvietnam mit Antimalariamitteln versorgen sollte. An diesem Programm waren hunderte Wissenschaftler beteiligt. Eine Gruppe darunter, unter der Leitung von Youyou Tu, erforschte dabei die aktiven Bestandteile von Präparaten der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) gegen Fieber. Diese wurden schon vor 2000 Jahren in Ge Hongs „Handbuch der Rezepturen für Notfälle“ aufgenommen. Die Wissenschaftler testeten 200 Extrakte aus chinesischen Kräutern, wobei sich eine Mischung aus Blättern (*qing hao*) der Pflanze *Artemisia annua* L. (Beifuß) als die wirksamste erwies. Den Wirkstoff daraus zu isolieren und seine Struktur aufzuklären war mühsam, hielt aber eine Überraschung bereit: Das gegen Malaria wirksame Mittel ist ein Sesquiterpenlacton mit einer Endoperoxid-Brücke. Die ungewöhnliche Cadinan-Struktur und seine Aktivität blieben allerdings bis in die 1980er Jahre allein der chinesischen Literatur vorbehalten.^[2]

Angeichts der bereits bekannten, instabilen Endoperoxid-Zwischenprodukte bei der Biosynthese bei Eicosanoiden ist es überraschend, dass der Endoperoxidrest von Artemisinin relativ stabil ist und die pharmakophore Gruppe stellt. Während seiner sogenannten erythrozytären Lebensphase dringt *Plasmodium* in die roten Blutkörperchen ein und baut Hämoglobin – seine Hauptnahrungsquelle im Wirt – in speziellen Nahrungsvakuolen ab. Laut eines plausiblen Modells wird Artemisinin durch von Häm freigesetztes Eisen(II) aktiviert, was seine Selektivität gegenüber infizierten Blutzellen erklärt. Einzelelektronenübergänge unter Beteiligung von Eisen(II) führen zu einer reduktiven Spaltung der Peroxid-Brücke, wobei zunächst Sauerstoff-Radikale entstehen. Durch Umlagerung entstehen Kohlenstoff-Radikale, die den Parasiten auf verschiedene Weise beeinträchtigen könnten (Schema 1). Neben der potentiellen Störung des Entgiftungsprozesses durch Alkylierung des Häms wird bioaktiviertes Artemisinin mit verschiedenen essentiellen Plasmodium-Proteinen in Verbindung gebracht. Dazu zählt auch die Ca^{2+} -transportierende ATPase (pfATP6) des Parasiten.^[3] Um die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Artemisinin zu

[*] Prof. Dr. C. Hertweck
Abteilung Biomolekulare Chemie, Leibniz-Institut für Naturstoff-
Forschung und Infektionsbiologie (HKI)
Beutenbergstraße 11a, 07745 Jena (Deutschland)
und
Lehrstuhl Naturstoffchemie
Friedrich-Schiller-Universität Jena (Deutschland)
E-Mail: christian.hertweck@leibniz-hki.de



Schema 1. Die Strukturen der Antimalaria-Wirkstoffe Chinin (1), Artemisinin (2) und der semi-synthetischen Derivate Dihydroartemisinin (3), Artemether (4) sowie Artesunat (5). Eine von verschiedenen möglichen Routen der Artemisinin-Aktivierung durch Eisen(II) in der Plasmodium-Nahrungsvakuole.

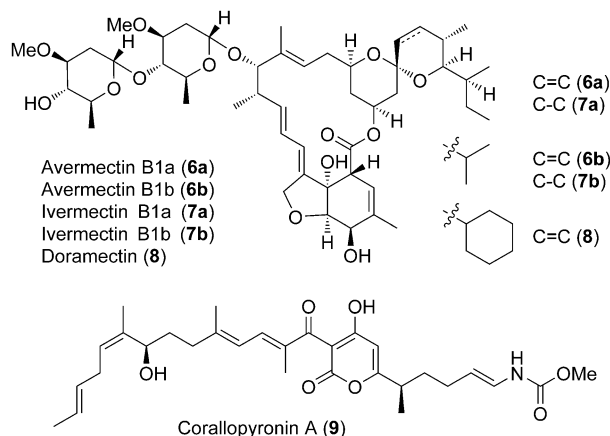
verbessern, wurden zahlreiche Derivate mit einer besseren Bioverfügbarkeit hergestellt, die nun in Kombinationstherapien eingesetzt werden. Dihydroartemisinin (3), das durch Reduktion des Lactons erhaltene Halbacetal, sowie der entsprechende Artemether (4) haben sich dabei als wirksamere Antimalariatherapeutika als die Stammverbindung herausgestellt. Zur Behandlung von Komapatienten mit zerebraler Malaria wurde das wasserlösliche Derivat Artesunat (5) entwickelt.^[2,3b]

Obwohl sich *Artemisia*-Pflanzen als zuverlässige Quelle für Artemisinin erwiesen haben, können die Ernteerträge und damit der Preis für Therapeutika jährlich schwanken. Neue Ansätze der synthetischen Biologie versuchen, dieses durch die heterologe Produktion von Artemisininsäure in gentechnisch veränderter Hefe zu lösen. Artemisininsäure wird leicht durch Semisynthese mit chemisch erzeugtem Singulett-Sauerstoff in das Endoperoxid umgewandelt.^[4] Die Hoffnung ist groß, dass eine Malariatherapie bald für alle Patienten erschwinglich sein wird und sich die Kosten stabilisieren.

Abgesehen von Protozoen übertragen blutsaugende Insekten auch parasitäre Würmer (Helminthen), die die Gesundheit der Menschen in den Tropen schwerwiegend beeinträchtigen können.^[5] 25 Millionen Menschen sind weltweit von einer Infektion durch den Fadenwurm *Onchocerca volvulus* betroffen und erkranken dadurch an Flussblindheit (Onchozerkose). Die Larven des Wurms werden durch Stechfliegen in die Haut des Wirts übertragen und dringen durch Bisswunden in den Körper ein. Nach der Paarung geben die erwachsenen Würmer täglich bis zu 1000 Larven ab, die dann durch den Körper des Wirts wandern. Davon zeugen vielfältige Symptome wie die chronische Entzündung der Augen und Hornhautnarben. Die Onchozerkose ist damit eine der führenden Infektionsursachen für Erblindung. Eine weitere äußerliche Stigmatisierung und behindernde Erkrankung ist die Elephantiasis, auch als lymphatische Filariose bekannt. Auch diese Krankheit, unter der mehr als 100 Millionen Menschen weltweit leiden, wird durch ver-

schiedene parasitäre Würmer verursacht. Jene werden durch Mücken übertragen und infizieren das Lymphsystem, wodurch chronische Schwellungen, Ödeme und Deformationen der betroffenen Körperteile entstehen.

Erfreulicherweise können beide Krankheiten heute effektiv mit Avermectin (6), einem bakteriellen Naturstoff, behandelt werden (Schema 2). Dessen Produzent, *Strepto-*



Schema 2. Die Strukturen von anthelmintischen Makroliden (6–8), die Glutamat-abhängigen Chlorid-Kanäle hemmen, und Corallopyronin A (9), einem Antibiotikum gegen essentielle bakterielle Symbionten verschiedener parasitärer Würmer.

myces avermitilis, wurde im Jahr 1974 aus dem Boden eines küstennahen japanischen Golfplatzes isoliert.^[6] In einem breiten Bioaktivitäts-Screening wurde herausgefunden, dass die Bakterienbrühe anthelminthische Aktivitäten aufweist. Der Omura-Gruppe am Kitasato-Institut ist es daraufhin gelungen, den aktiven Wirkstoff, das Avermectin, zu isolieren und seine Struktur aufzuklären. Avermectin ist ein glycosyliertes, 16-gliedriges Makrolid mit ungewöhnlichen Spiroacetal- und Tetrahydrofuran-Einheiten. Genaugenommen werden von einer multimodularen Polyketidsynthese und modifizierenden Enzymen mehrere Avermectine gebildet, die sich im Substitutionsmuster unterscheiden.^[6] Die Wirksamkeit von Avermectin gegen verschiedene Parasiten wurde von einer Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung Campbells vom Unternehmen MSD ermittelt. MSD entwickelte auch das semi-synthetische Dihydro-Derivat Ivermectin (7), welches sogar noch wirksamer gegen Würmer ist. Elektrophysiologische Experimente haben gezeigt, dass die Makrolide die Parasiten durch die Blockade Glutamat-abhängiger Chloridkanäle in beispiellos niedriger Dosierung töten. Da diese Chloridkanäle gerade in den Neuronen des Fadenwurms und seiner Schlundmuskeln vorkommen, wird der Parasit so effektiv gelähmt.

Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass Avermectine besonders sicher im Einsatz bei Säugetieren sind, weil sie deren Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Darüber hinaus haben verschiedene Avermectin-Derivate aufgrund ihrer größeren Lipophilie eine erhöhte Halbwertszeit. Das Cyclohexyl-substituierte Analogon (Doramectin, 8), das über Vorläufer-dirigierte Biosynthese entsteht,^[7] wird im

Körper erst nach über zwei Monaten abgebaut. Somit ist der Einsatz von Doramectin nicht nur als Therapeutikum gegen Parasiten von Interesse, sondern hat auch einen prophylaktischen Wert. Dieser konnte bisher allerdings noch nicht ausgeschöpft werden, da es nur Einsatz in der Tiermedizin findet. Hinsichtlich der Behandlung der Flussblindheit ist anzumerken, dass Avermectine ausschließlich die Larven, nicht aber den erwachsenen Wurm töten. Daher wird empfohlen, die Behandlung mit Doxycyclin oder Rifampicin zu kombinieren. Diese antibiotischen Naturstoffderivate schwächen die erwachsenen Würmer, indem sie ihre bakteriellen Symbionten (*Wolbachia* spp.) töten, welche sie für das Überleben brauchen. Neue, aus Bakterien gewonnene Antibiotika wie Corallopyronin A (9) sind bereits in Aussicht und zielen speziell auf obligate Endosymbionten der parasitären Würmer ab.^[8]

Die Entdeckungen von Artemisinin und Avermectin und deren Weiterentwicklung in wirksame Medikamente sind herausragende Beispiele für den therapeutischen Wert von Naturstoffen. Bedenkt man das unvorstellbare Elend, das durch Parasiten ausgelöst wird, sind sie im wahrsten Sinne Geschenke aus der Natur. Dennoch müssen ihre ökologischen Rollen und die eigentlichen biologischen Funktionen noch geklärt werden.^[9] Außerdem sollte nicht vergessen werden, dass neben den genannten Erregern zahlreiche weitere parasitäre Infektionserreger existieren, z. B. Leishmanien und Trypanosomen, die die Leishmaniose und die Chagas-Krankheit auslösen. Auch hier stellen Naturstoffe eine wichtige Quelle für Therapeutika dar.^[10] Es ist zu hoffen, dass durch die Verleihung des Nobelpreises für Medizin 2015 ein Schlaglicht auf parasitäre Krankheiten geworfen wird, und dadurch weitere wirkungsvollere und bezahlbare Therapien

entwickelt werden, um das Leid der Ärmsten der Armen zu mindern.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14622–14624
Angew. Chem. **2015**, *127*, 14830–14832

- [1] a) J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274–5293; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5432–5451; b) J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malar. J.* **2011**, *10*, 144.
- [2] Y. Tu, *Nat. Med.* **2011**, *10*, 1217–1220.
- [3] a) P. M. O'Neill, V. E. Barton, S. A. Ward, *Molecules* **2010**, *15*, 1705–1721; b) L. Cui, X. Z. Su, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2009**, *7*, 999–1013.
- [4] C. J. Paddon, P. J. Westfall, D. J. Pitera, K. Benjamin, K. Fisher, et al., *Nature* **2013**, *496*, 528–532.
- [5] M. J. Taylor, A. Hoerauf, M. Bockarie, *Lancet* **2010**, *376*, 1175–1185.
- [6] a) S. Ōmura, A. Crump, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 984–989; b) S. Ōmura, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *31*, 91–98.
- [7] Y. J. Yoon, E. S. Kim, Y. S. Hwang, C. Y. Choi, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *63*, 626–634.
- [8] T. F. Schäberle, A. Schiefer, A. Schmitz, G. M. König, A. Hoerauf, K. Pfarr, *Int. J. Med. Microbiol.* **2014**, *304*, 72–78.
- [9] K. Knudsmark Jessing, S. O. Duke, N. Cedergreen, *J. Chem. Ecol.* **2014**, *40*, 100–117.
- [10] a) M. M. Salem, K. A. Werbovetz, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2571–2598; b) R. Pink, A. Hudson, M. A. Mouries, M. Bendig, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 727–740.

Eingegangen am 20. Oktober 2015

Online veröffentlicht am 6. November 2015

Übersetzt von Tina Kunath, Jena