

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Antidesmon, einem neuartigen pflanzlichen Alkaloid, auf humanpathogene Protozoen *in vitro* getestet. Dabei wurde eine bisher unbekannte Wirkung auf *Trypanosoma cruzi*, den Erreger der Chagas-Krankheit, gefunden. Antidesmon war gegen *T. cruzi* wirksamer als das Standardmedikament Benznidazol. Der IC50-Wert (der die Substanzkonzentration angibt, bei der das Parasitenwachstum auf die Hälfte reduziert wird) betrug 0,04 µg/ml für Antidesmon und 0,6 µg/ml für Benznidazol. Antidesmon zeigte keine wesentliche Wirkung *in vitro* gegen zwei andere pathogene Trypanosomenspezies, *T. brucei rhodesiense* und *T. evansi*. Die Bioaktivität des Antidesmons ist für *T. cruzi* spezifisch. Um diese für einen Naturstoff ungewöhnlich hohe Aktivität genauer zu untersuchen, wurden sieben neu synthetisierte Antidesmon-Derivate sowie zwei natürliche Derivate vergleichend mit Antidesmon und einer Referenzsubstanz auf ihre Aktivität untersucht. Das Derivat AdOMeb wirkte in einer 90fach niedrigeren Konzentration als Benznidazol auf *T. cruzi* und übertraf mit einem IC50-Wert von 0,007 µg/ml die Wirksamkeit der Muttersubstanz Antidesmon. Zwei weitere Derivate, AdOL und AdAc, wirkten ebenfalls in niedrigerer Konzentration als Benznidazol. Es konnte ausgeschlossen werden, dass die Aktivität der Substanzen auf einer Schädigung der murinen Wirtszellen der Parasiten beruht. Für Antidesmon und AdOMeb ergaben sich hohe Werte für den Selektivitätsindex, ein Hinweis auf eine spezifische antiparasitäre Wirkung. Gegen *Leishmania donovani*, einen Erreger der viszerale Leishmaniose, zeigten lediglich Antidesmon und AdOMeb schwache Wirksamkeit. Die Zytotoxizitätsprüfung mit den Wirtszellen der Leishmanien ergab, dass die Wirkung von Antidesmon auf diese Parasiten eher auf allgemeiner als auf spezifischer Toxizität beruht; bei AdOMeb dagegen ist eine spezifische Aktivität anzunehmen. Keine der Testsubstanzen erwies sich als aktiv gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum*. Im Zytotoxizitätstest mit humanen und murinen Zelllinien lag die Toxizität von Antidesmon zwischen der für Benznidazol und Mefloquin. Vorbereitend für Versuche an *T. cruzi*-infizierten Mäusen wurde in einem *in-vivo*-Experiment an gesunden Mäusen die höchste tolerierte Dosis von Antidesmon bei i.p.-Applikation mit 20 mg/kg festgestellt.

Weltweit sind etwa 16-18 Millionen Menschen mit *T. cruzi* infiziert. Bis heute existiert keine befriedigende Therapiemöglichkeit für die Chagaskrankheit. Mit Antidesmon wurde im Rahmen dieser Arbeit eine neue Leitstruktur zur Entwicklung dringend benötigter Medikamente gegen *T. cruzi* gefunden. Der Wirkungsmechanismus von Antidesmon ist noch unklar, da es sich um eine neue Substanzklasse mit antiparasitärer Wirkung handelt. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass die Aktivität des Alkaloids spezifisch für *T. cruzi* ist und nicht auf allgemeiner Toxizität beruht. Durch N-Methylierung am ersten Ring des Bicyclus konnte die Wirksamkeit der Muttersubstanz um das Fünffache gesteigert werden; gleichzeitig verringerte sich die Toxizität auf Säugetierzellen. Für die antiparasitäre Wirkung von Antidesmon und seinen Derivaten wurde in Deutschland und international ein Patent erteilt.