

Dirk Zimmermann
Dr. med.

Charakterisierung der Wirksamkeit von Methylenblau, Pyocyanin und Seleno-Methylenblau anhand von kulturadaptierten *Plasmodium falciparum*-Patientenisolaten

Promotionsfach: Infektiologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Lanzer

Malaria ist mit jährlich etwa 250 Millionen Erkrankungen und 1 Million Todesfälle eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten der Welt. Eine umgehende und wirksame Therapie ist das entscheidende Mittel im Kampf gegen Malaria. Da die Malariaparasiten gegen alle vorhandenen Wirkstoffe Resistenzen entwickeln können, werden immer neue Malariamittel benötigt.

In dieser Arbeit habe ich die *in vitro*-Aktivitäten von drei potentiellen Malariamitteln gegenüber kulturadaptierten *P. falciparum*-Patientenisolaten aus Kilifi in Kenia und dem Universitätsklinikum Heidelberg untersucht: Methylenblau (MB), Pyocyanin (PYO) und Seleno-Methylenblau (SeMB). MB und PYO wurden darüber hinaus auf einen analogen Wirkmechanismus sowie auf Kreuzresistenzen mit Chloroquin (CQ) und Mefloquin (MQ) analysiert. Die Ergebnisse zeigten für MB und SeMB deutlich homogenere und signifikant stärkere *in vitro*-Aktivitäten im nanomolaren Bereich als für PYO. Im Hinblick auf einen analogen Wirkmechanismus von MB und PYO, konnte eine signifikante Korrelation der IC_{50} -Werte ermittelt werden. Die Untersuchungen zu Kreuzresistenzen ergaben eine signifikante negative Korrelation der IC_{50} -Werte von PYO mit den IC_{50} -Werten von CQ.

Außerdem waren Isolate mit *Pfprt*-K76T-Mutation signifikant PYO-sensitiver als *Pfprt*-Wildtypisolate. Für MB wurde weder eine signifikante Korrelation mit CQ, noch ein signifikanter Einfluss der K76T-Mutation auf die MB-Sensitivität nachgewiesen. Hinsichtlich MQ wurde sowohl für PYO als auch für MB eine signifikante Korrelation mit der *in vitro*-Aktivität von MQ ermittelt. Die untersuchten Isolate waren jedoch alle MQ-sensitiv und haben bis auf eine Ausnahme nur ein *Pfmdr1*-Gen.

Zusammenfassend konnte eine starke antiplasmodiale Aktivität von MB ohne natürlich vorkommende Resistenzen beobachtet werden. Bezüglich CQ scheint eine Kreuzresistenz sowie eine Auswirkung der *Pfprt*-K76T-Mutation auf die MB-Sensitivität unwahrscheinlich. Eine Kreuzresistenz mit MQ ist hingegen möglich, ohne dass hierbei der Einfluss der *Pfmdr1*-Kopien auf die MB-Sensitivität geklärt werden konnte. Im Gegensatz zu MB scheint PYO kein hochwirksames Mittel gegen natürlich vorkommende *P. falciparum*-Stämme zu sein. Außerdem konnten Hinweise für einen ähnlichen Wirkmechanismus von MB und PYO gesammelt werden. Des Weiteren zeigte sich SeMB *in vitro* stark wirksam gegen *P. falciparum* und sollte als potentielles Malariamittel aber auch als Modellsubstanz für die Aufklärung der molekularen Wirkmechanismen von MB weiter erforscht werden.