

Eike Christian Pfefferkorn  
Dr. med.

## **Die Bedeutung der Serinphosphorylierung für die Funktion des *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistance Transporter (PfCRT)**

Promotionsfach: Infektiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Michael Lanzer

*Malaria tropica*, verursacht durch Endoparasiten der Spezies *Plasmodium falciparum*, zählt zu den verheerendsten Infektionskrankheiten der Menschheitsgeschichte und verursacht auch heutzutage weltweit Millionen an Krankheits- und Todesfällen. Chloroquin (CQ), ein hoch wirksames Medikament zur Bekämpfung dieses Erregers, konnte ab Mitte des 20. Jahrhunderts maßgeblich zur Reduktion dieser Krankheitslast beitragen. Nach einigen Jahrzehnten der Anwendung wurden die Parasiten aber durch diverse Anpassungen, insbesondere Mutationen im sogenannten *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistance Transporter (PfCRT) resistent gegenüber diesem Wirkstoff. Ein besseres Verständnis der Funktion und Regulation des PfCRT und damit der Mechanismen der CQ-Resistenz könnte dazu beitragen, Chloroquin wieder mit alter Wirksamkeit zum Einsatz zu bringen oder alternative Ziele für eine Pharmakotherapie zu identifizieren.

In der vorliegenden Arbeit wird mittels episomaler Expression mutierter Proteinvarianten in *P.falciparum* gezeigt, dass der Austausch zweier phosphorylierter Aminosäurereste (*S33* und *S411*) einzeln und in Kombination gegen Alaninreste zu einem signifikant erhöhten Chloroquintransport durch *PfCRT* führt. Daraus kann geschlossen werden, dass die dynamische Phosphorylierung an diesen Positionen der Regulation der Proteinfunktion *in vivo* dient. Ausgehend von dieser Erkenntnis lassen sich neue Wege der medikamentösen Therapie der *Malaria tropica* aufzeigen.

*Malaria tropica*, caused by endoparasites of the species *Plasmodium falciparum* has to be counted among the most devastating infectious diseases of human history. It causes millions of sickness episodes and fatalities around the globe up to date.

Chloroquine (CQ), a highly efficient anti-parasitic agent, was developed in the mid 20th century and proved able to reduce this staggering toll over a long period of time. However, as decades passed, the parasites developed several adaptations, most important within the so called *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistance Transporter (PfCRT), which rendered CQ almost useless. A better understanding of *PfCRT*'s function and regulation might enable us to reinstate CQ with its original efficiency or even define new targets for pharmacotherapy.

The research presented here shows via episomal expression of mutated protein variants, that the exchange of two phosphorylated serine residuals (*S33* and *S411*) against alanine residuals alone or in combination with each other leads to a significantly increased CQ transport by *PfCRT*. This allows us to presume that the evaluated amino acid residuals play a critical role in regulation of the protein's function by dynamic phosphorylation *in vivo*. Based on this, we might be able to develop new ways to target *Malaria tropica* pharmaceutically.