

6 Zusammenfassung

Aus dem traditionell gegen Malaria verwendeten Pflanzenmaterial (*Exostema mexicanum* A.Gray, Rubiaceae; *Stachytarpheta guatemalensis* Moldenke, Verbenaceae; *Momordica foetida* Schum., Cucurbitaceae) aus unterschiedlichen geografischen Regionen in Latein-Amerika und Ost-Afrika konnten durch phytochemische Untersuchungen Substanzen unterschiedlicher Stoffklassen isoliert werden.

Aus dem Blattmaterial von *E. mexicanum* wurde erstmalig ein **neues 4-Phenylcumaringlykosid** 5-*O*- β -D-Glucopyranosyl-4'-hydroxy-7-methoxy-4-phenylcumarin (**2**) und zwei **neue acylierte Flavonoidglykoside** Kämpferol-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[2,4-diacetyl- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-(4-cumaroyl- β -D-galactopyranosyl)-7-*O*- α -L-rhamnopyranosid (**6**) und Kämpferol-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-(4-cumaroyl- β -D-galactopyranosyl)-7-*O*- α -L-rhamnopyranosid (**7**) und dazu bekannte 4-Phenylcumaringlykoside (**1**, **3**, **4**), ein 4-Phenylcumarinaglykon (**5**), Scopoletin (**8**), Loliolid (**9**) und Salicylsäure (**10**) gewonnen, die bisher aus *E. mexicanum* noch nicht isoliert worden waren.

Aus der bis dato noch nicht phytochemisch untersuchten Verbenaceae *S. guatemalensis* konnten aus dem Ethylacetat-Extrakt der Ganzdroge insgesamt fünf Phenylethanoid-Glykoside gewonnen werden. Drei dieser Phenylethanoid-Glykoside, Leucosceptosid A (**13**), Martynosid (**14**) und Jionosid D (**15**), sind zum ersten Mal in der Gattung *Stachytarpheta* nachgewiesen worden.

Aus dem Blattmaterial der zu den Kürbisgewächsen zählende *M. foetida* wurden aus den hydrophilen Butanol- und Ethylacetat-Extrakten zum ersten Mal phenolische Verbindungen, wie z. B. Flavanon- und Flavonol- sowie auch Chromonglykoside gewonnen. In den lipophilen Dichlormethan- bzw. Petrolether-Extrakten waren Verbindungen wie Chromonaglyka und Salicylsäure erhalten worden.

Ein weiterer Aspekt in dieser Arbeit war die Überprüfung der Zytotoxizität von drei in Uganda heimischen Pflanzen: *Aspilia africana* (Pers.) C .D. Adams, Asteraceae,

Momordica foetida Schum., Cucurbitaceae und *Vernonia amygdalina* Delile, Asteraceae, deren antiplasmodiale Aktivität aus früheren Untersuchungen bekannt war. In Gebieten, in den die Malaria endemisch vorkommt, vertrauen Einheimische dem umfassenden Wissen der traditionellen Heiler. Häufig werden in diesen Regionen Pflanzen eingesetzt, deren Inhaltsstoffe nicht hinreichend bekannt und deren pharmakologischen Auswirkungen nicht wissenschaftlich fundiert sind. Daher sollten die Roh-Extrakte dieser in Uganda traditionell gegen Malaria eingesetzten Heilpflanzen auf ihre Zytotoxizität an einer Blasenkarzinom- und einer Leberkarzinom-Zell-Linie (ECV-304 bzw. HepG2) untersucht werden, um Auskunft zu geben, ob deren ethnobotanischer Einsatz völlig unbedenklich ist oder die Inhaltsstoffe durch ihre eventuelle Toxizität den antiplasmodialen Effekt hervorrufen. Für den Zytotoxizitätstest wurden Roh-Extrakte der Blatt- und Wurzeldrogen von *A. africana* und *V. amygdalina* und des Blattmaterials von *M. foetida* verwendet. Die stärkste Toxizität, sowohl gegenüber der ECV-304- als auch der HepG2-Karzinomzelllinie, zeigte der Blattextrakt von *V. amygdalina*.

Am Pflanzenmaterial von *M. foetida*, deren lipophiler Extrakt eine halbmaximale Hemmwirkung von 7,3 µg/mL am chloroquin-sensitiven (PoW) und von 13 µg/mL am chloroquin-resistenten *P. falciparum* (Jenett-Siems Habil., 2002) zeigte, und die damit von allen untersuchten Pflanzen mit Abstand die beste antiplasmodiale Aktivität und darüber hinaus die geringste Toxizität aufwies, wurden weitergehende Untersuchungen hinsichtlich denkbarer Wirkmechanismen vorgenommen. Als mögliches Target für Malaria-Therapeutika zählt insbesondere die Nahrungsvakuole.

Wenn *Plasmodium falciparum* einen menschlichen Erythrozyten infiziert hat, ernährt es sich vom Abbau des Hämoglobins. Vor allem während des Trophoziten- und frühen Schizontenstadiums nehmen die Parasiten das Hämoglobin der Wirtszelle durch Pinozytose in eine spezialisierten Organelle, dem Cystosom auf und transportieren es zur sauren Nahrungsvakuole (pH 4,5-5,2), um es dort abzubauen (Yayon et al. 1984). Das Hämoglobin wird in der sauren Nahrungsvakuole zum Methämoglobin oxidiert und mittels Proteasen in denaturiertes Globin und freies Häm gespalten. Das toxische Nebenprodukt Häm oder auch Ferrin-III-protoporphyrin-IX wird durch Polymerisierung zu dem unlöslichen Hämozoin (= Malaria Pigment) entgiftet. Nicht polymerisiertes Häm verlässt die Nahrungsvakuole und geht in das parasitische Cytosol

über, um dort mittels Glutathion in Bruchstücke abgebaut zu werden. Die Beeinflussung dieses glutathionabhängigen Häminabbaus konnte im Rahmen dieser Arbeit methodisch mit dem Testmodell von Steele und Mitarbeitern (2002) untersucht werden. Es wurden die Roh-Extrakte und Reinsubstanzen von *Momordica foetida* Schum. und die von Hänsel und Mitarbeitern (1988) isolierten Chalkone aus *Humulus lupulus* L., Cannabaceae (Hänsel et al. 1988) untersucht. Dabei zeigte das Flavanonglykosid Eriodicytol-7-O- β -D-glucopyranosid (**17**) eine mit dem Anti-Malaria-Wirkstoff Chloroquindiphosphat vergleichbare Aktivität. Unter den aus *Humulus lupulus* isolierten Inhaltsstoffen wiesen die Substanzen Xanthohumol (**I**), 2'',3''Dihydroxanthohumol (**II**) und das Pyrano-Derivat (**IV**) Hemmungen des glutathionabhängigen Hemin-Abbaus von über 60 % im Vergleich zum Chloroquindiphosphat mit über 82 % auf, was mit den vorab bestimmten antiplasmodialen Aktivitäten an einem chloroquin-sensitiven (PoW) und einem chloroquin-resistenten (Dd2) *P. falciparum* Stamm nur partiell übereinstimmte.

Ein weiteres Testverfahren fand Anwendung, bei dem die Hämoglobinhydrolyse im Innern der Nahrungsvakuole durch Inhibierung einer Cystein-Protease nachempfunden werden sollte. Anstelle der Falcipaine, die natürlicherweise im Parasiten zu finden sind und deren rekombinate Herstellung nicht nur schwierig und aufwendig, sondern auch sehr kostspielig ist, wurde die pflanzliche Cystein-Protease Papain gewählt. An diesem Testmodell wurden die von Hänsel und Mitarbeitern (1988) isolierten Chalkone aus *Humulus lupulus* L., Cannabaceae, sowie das käuflich erworbene Phloretin auf ihre Hemmwirkung gegenüber Papain überprüft. Von den Hopfeninhaltsstoffen wurden 5 Substanzen zusätzlich an den beiden parasitären Cystein-Proteasen Rhodesain (aus *Trypanosoma brucei rhodesiense*) und Cruzain (aus *Trypanosoma cruzi*) am Sandler Center der Universität von Kalifornien in San Francisco, USA getestet. *Trypanosoma cruzi* ist der Verursacher der Chagas-Krankheit, eine chronische Erkrankung, die in Zentral- und Süd-Amerika endemisch ist und mit Herzversagen und Schäden des Verdauungstraktes einhergeht. *Trypanosoma brucei rhodesiense* wiederum verursacht die Schlafkrankheit, eine weit verbreitete Erkrankung, die vorwiegend südlich der Sahara im tropischen Afrika anzutreffen ist und bei Befall des Zentralen Nervensystems unbehandelt immer tödlich endet.

Im Papain-Assay schnitten das 6'-Desmethylxanthohumol (**VI**) mit einer Hemmung von 70,8 % und Xanthohumol (**I**) mit 69,6 % in einer Konzentration von 100 µg/mL am besten ab. Betrachtet man dazu die antiplasmodialen Aktivitäten an chloroquin-sensitiven (PoW) und chloroquin-resistenten *P. falciparum* Stämmen, so lassen sich nur bedingt Übereinstimmungen feststellen. Das 6'-Desmethylxanthohumol (**VI**) war hinsichtlich seiner antiplasmodialen Aktivität um den Faktor 5 schwächer (IC₅₀-Wert 42,4 µM (PoW)) als das Xanthohumol (**I**), hob sich bezüglich seiner inhibitorischen Aktivität gegenüber Papain hervor. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Hopfeninhaltsstoffe **I**, **II**, **V**, **VI** und **VII**, die vom Kooperationspartner in San Francisco gegenüber den parasitären Cystein-Proteasen Cruzain und Rhodesain erhalten worden sind. Nur das 6'-Desmethylxanthohumol **VI** war in der Lage, sowohl das Cruzain (89 %) als auch das Rhodesain (84 %) mit einer Konzentration von 1 µM zu hemmen. Alle anderen genannten Substanzen hatten keinen nennenswerten Effekt.