

ARNOLD SOMMERFELD-PREIS 2009

Neue Methoden im Kampf gegen multiresistente Bakterien

AUF DER SUCHE NACH NEUEN WIRKSTOFFEN GEGEN BAKTERIELLE KRANKHEITSERREGER: DER DIESJÄHRIGE TRÄGER DES ARNOLD SOMMERFELD-PREISES DER BAYERISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN GIBT EINEN EINBLICK IN DIE FORSCHUNGEN SEINER EMMY NOETHER-ARBEITSGRUPPE AN DER LMU MÜNCHEN.

VON STEPHAN A. SIEBER

Die Resistenzbildung von bakteriellen Krankheitserregern gegenüber Antibiotika stellt eine weltweit rapide zunehmende Bedrohung dar, an der seit kurzem sogar in entwickelten Ländern wie den USA mehr Menschen sterben als an HIV-Infektionen.

Mittlerweile haben Antibiotika für einige Bakterienstämme ihre Wirkung gänzlich eingebüßt, weshalb man für die Behandlung von Infektionen in der Regel zu Kombinationen mehrerer Medikamente greifen muss. Doch auch hier haben sich in den letzten Jahren multire-

sistente Stämme ausgebreitet, die bereits gegen nahezu alle gebräuchlichen Antibiotika resistent sind.

Exzessiver Einsatz von Antibiotika

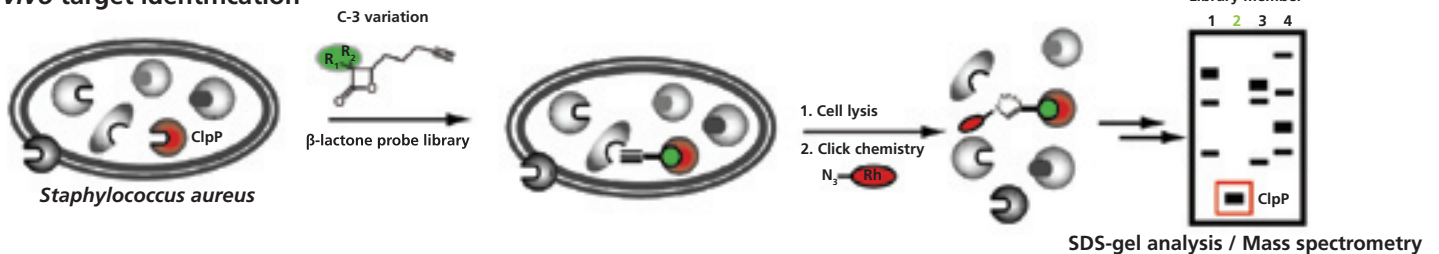
Auf der anderen Seite ist die Entwicklung und Zulassung neuer Antibiotika ins Stocken geraten, und in den letzten zehn Jahren wurden gerade einmal zwei gänzlich neue Medikamente zugelassen, gegen die aber bereits auch schon erste Resistenzen aufgetreten sind. Die Bildung von Resistenzen ist ein unvermeidliches Resultat des exzessiven Einsatzes von Antibiotika in der Medizin und des dabei auf die Bakterien ausgeübten Selektionsdrucks.

Resistenz durch Selektionsdruck

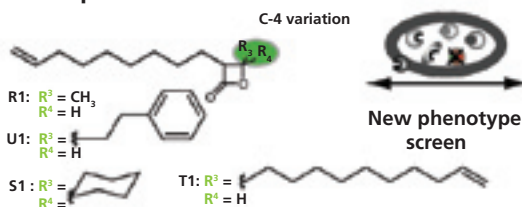
Viele pathogene Bakterien werden erst dann zu einer Bedrohung, wenn das Immunsystem des Menschen geschwächt ist, was vor allem bei Krankenhauspatienten und älteren Menschen ein Problem darstellt. Ein geschwächtes Immunsystem erlaubt es Bakterien, sich ungestört zu vermehren und eine kritische Dichte zu erreichen, die ausreicht, um einen Angriff auf den Wirtsorganismus über ein Arsenal an gefährlichen Virulenzfaktoren zu führen. Viele molekulare Schalter wirken während einer Infektion daran mit, dass zur richtigen Zeit die entsprechenden Virulenzfak-

Abb. 1: Schematische Darstellung der Identifikation von zellulären Angriffszielen und anschließender funktioneller Studien.

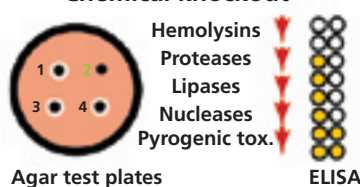
In vivo target identification



Lead optimization



Chemical knockout



SDS-gel analysis / Mass spectrometry

Lead compound of C-3 screen

toren freigesetzt werden, die das Bakterium vor der menschlichen Immunreaktion schützen und durch ihre Toxine und Enzyme die Krankheitssymptome hervorrufen.

Naturstoffe als privilegierte Leitstrukturen für neue Medikamente

Das Ziel der Emmy Noether-Arbeitsgruppe an der LMU München ist es, neue therapeutische Angriffsziele in pathogenen Bakterien zu identifizieren, ihre Funktion und ihren Mechanismus zu verstehen und die Entwicklung von spezifischen Wirkstoffen voranzutreiben, um so das drängende Problem der durch resistente Bakterien unbehandelbaren Infektionskrankheiten einzudämmen. Die Arbeitsgruppe Sieber hat bereits mit mehreren Arbeiten einen Beitrag leisten können, um diesem Ziel näherzukommen.

Zunächst wurde eine kleine biomimetische Bibliothek von β -Lactonen synthetisiert und anschließend für die Markierung und Identifikation krankheitsassoziierter Enzyme in Bakterien eingesetzt (Abb. 1). Obwohl bereits bekannt war, dass einzelne natürliche β -Lactone antibiotische Aktivität aufweisen, waren die molekularen Angriffsziele dieser bedeutenden Naturstoffklasse weitgehend unerforscht. Der Doktorand Thomas Böttcher konnte durch den Einsatz der β -Lactone in unterschiedlichen bakteriellen Proteomen und gezielter massenspektrometrischer Identifikation der entsprechenden Bindungspartner zum ersten Mal zeigen, dass viele unterschiedliche Enzymklassen durch die Moleküle markiert und inhibiert werden. Darunter befanden sich interessanterweise auch Enzyme, die für die Resistenz und Virulenz von Bakterien verantwortlich sind.

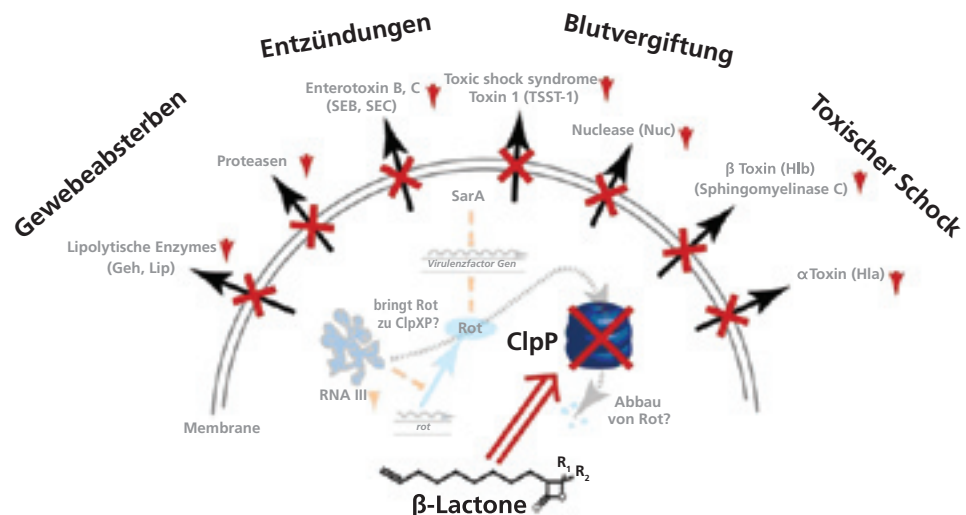
ARBEITSGRUPPE SIEBER

Hemmung der Virulenz

In auf diesen Ergebnissen aufbauenden Arbeiten zeigten die Forscher, dass ClpP, ein Enzym, welches die Virulenz in pathogenen Bakterien wie *Staphylococcus aureus* zentral steuert, von einem der β -Lacton Moleküle in lebenden Zellen komplett ausgeschaltet werden konnte und somit zu einer drastisch verminderten Virulenz in *Staphylococcus aureus*, aber auch in den zerstörerischen multiresistenten MRSA Stämmen führte (Abb. 2).

Weitere biologische Untersuchungen mit synthetisch für ClpP optimierten β -Lacton Molekülen verdeutlichten, dass diese Verbindungen noch wesentlich besser die Virulenz unterdrückten. Dieser Ansatz stellt daher eine neuartige Strategie im Kampf gegen pathogene und vor allem resistente Bakterien dar: Die Bakterien werden nicht abgetötet – wie bei herkömmlichen Antibiotika –, sondern in ihrer Virulenzfähigkeit entwaftet. Die in ihrem zerstörerischen Potenzial beraubten Bakterien können durch die Immunantwort eliminiert werden. Aufgrund des fehlenden Selektions-

Virulenzfaktoren bewirken:



drucks ist eine schnelle Bildung neuer Resistenzen gegen ClpP als therapeutisches Angriffsziel nicht zu erwarten. Da die Verbindung für menschliche Zellen nicht toxisch ist, ist eine Anwendung in der Therapie von Infektionskrankheiten prinzipiell denkbar, was weitere Studien an lebenden Organismen in der Zukunft zeigen sollen.



Abb. 2: Wirkungsweise der β -Lactone durch Hemmung des zentralen Regulators ClpP und dadurch Ausschaltung der gefährlichen Virulenzfaktoren.

Der Autor studierte an der Universität Marburg Chemie. Während der Promotion war er ein Jahr lang an der Harvard Medical School tätig. Er wurde 2004 mit einer Arbeit promoviert, in der er natürliche Peptidcyclasen zur Herstellung von Antibiotika beschrieb. Stephan A. Sieber leitet eine Emmy Noether-Nachwuchsgruppe am Department für Chemie und Biochemie der LMU München.