

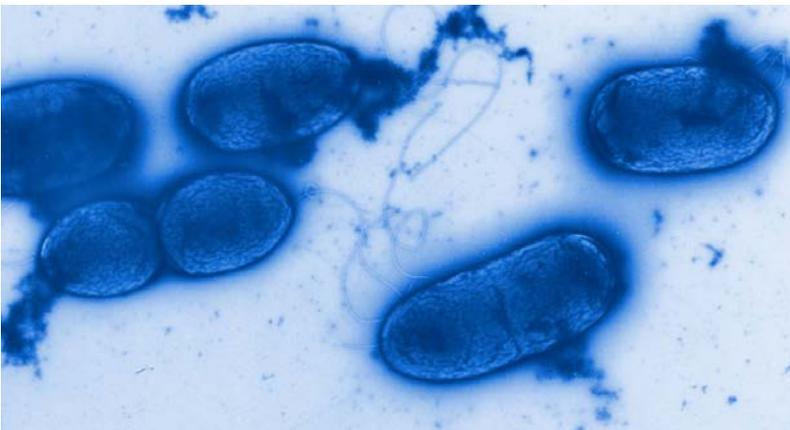
Presseinformation

1354

11. Dezember 2013

PSEUDOMONAS-INFEKTIONEN OHNE RESISTENZENTWICKLUNG BEKÄMPFEN GEZIELTES WIRKSTOFFDESIGN VERHILFT FORSCHERN ZU EFFEKTIVEM HEMMSTOFF GEGEN BAKTERIEN

Antibiotikaresistenzen werden immer häufiger und stellen insbesondere bei Krankenhauskeimen wie *Pseudomonas aeruginosa* ein lebensbedrohliches Problem dar. Forschern des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland gelang es erstmals, mithilfe gezielten Wirkstoffdesigns eine Substanz zu entwickeln, die Infektionen mit Pseudomonaden erfolgreich bekämpft. Sie unterbricht die bakterielle Kommunikation und verhindert die Herstellung bakterieller Giftstoffe. Aufgrund dieser Wirkungsweise gehen die Forscher davon aus, dass bei der Substanz eine geringere Resistenzentwicklung zu erwarten ist als bei gängigen Antibiotika.



Pseudomonas aeruginosa - ein weitverbreiteter Krankenhauskeim. © HZI

Pseudomonas aeruginosa ist ein weitverbreiteter Krankenhauskeim. Besonders in Patienten mit der Stoffwechselkrankheit Zystische Fibrose kann er die Lunge befallen und chronische Entzündungen hervorrufen. Durch einen schleimigen Biofilm schützt er sich vor dem Immunsystem und vor Antibiotika. Dazu kooperieren viele Bakterien miteinander und produzieren den Schleim gemeinsam. Sie verständigen sich mithilfe eines bakteriellen Kommunikationssystems namens Quorum Sensing. „Beim Quorum Sensing setzen Pseudomonaden kontinuierlich Stoffe frei. Diese Stoffe werden von anderen Bakterien mithilfe ihrer Rezeptoren wahrgenommen – allerdings nur, wenn die Konzentration hoch genug ist“, sagt Lu Cenbin, Wissenschaftler am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS). „Daraufhin ändern sie gemeinsam ihr genetisches Programm.“ Nimmt die Dichte der Bakterienpopulation zu, steigt auch die Konzentration der Signalstoffe. Pseudomonaden nutzen diese Art der Kommunikation auch, um Gifte wie das Pyocyanin herzustellen, das unter anderem Lungenzellen schädigt.

Forscher am HIPS haben nun erstmals einen Wirkstoff entwickelt, der diese bakterielle Kommunikation unterbricht. Ihre Ergebnisse stellten sie nun in der Fachzeitschrift „Angewandte Chemie“ vor. „Ein zentraler Rezeptor im Quorum Sensing ist PqsR. Wir haben gezielt nach Substanzen gesucht, die die Informationsübertragung an diesem Molekül blockieren“, sagt Prof. Rolf Hartmann, Abteilungsleiter am HIPS. Als Vorlage für ihre chemischen Synthesen dienten den Forschern Signalstoffe, die normalerweise an den Rezeptor PqsR binden. Schon vor einem Jahr hatten die Forscher eine Substanz hergestellt, die in ersten Tests die Signalweiterleitung am Rezeptor unterbrach. Allerdings konnten die Forscher diese Wirkung in *Pseudomonas aeruginosa* nicht bestätigen. „Wir wissen jetzt, dass ein bakterielles Enzym unsere Substanz chemisch so verändert, dass sie den Rezeptor aktiviert statt ihn zu hemmen“, sagt Hartmann. Eine kleine Modifikation an einer bestimmten Stelle der Molekülstruktur reichte aus, um die Wirkung der Substanz komplett umzukehren.

Durch gezielte Veränderungen konnten die Saarbrücker Wissenschaftler die Substanz so weiterentwickeln, dass das Enzym nicht mehr an der kritischen Stelle angreifen und die Substanz umwandeln konnte. Im Test zeigte die finale

Substanz das gewünschte Ergebnis: Sie verhinderte, dass der Rezeptor PqsR angeschaltet wurde. Als Folge produzierten die Bakterien weniger Pyocyanin. Im weiteren Versuchen erhöhte die Substanz erfolgreich die Überlebensrate von Tieren, die mit *Pseudomonas* infiziert waren.

Das Besondere an der neu entdeckten Substanz ist, dass keine Resistenzentwicklung zu befürchten ist, wie sie bei Antibiotika beobachtet wird. „Unser Molekül greift in keine lebenswichtigen Prozesse der Bakterien ein. Daher haben Pseudomonaden, die eine Resistenz dagegen entwickeln, keinen Überlebensvorteil und verbreiten sich nicht“, sagt Hartmann. „Da die Substanz die Verständigung der Bakterien miteinander stört, können wir so dennoch die Infektion bekämpfen.“

Originalpublikation

Cenbin Lu, Christine K. Maurer, Benjamin Kirsch, Anke Steinbach und Rolf W. Hartmann
Overcoming the Unexpected Functional Inversion of a PqsR Antagonist in *Pseudomonas aeruginosa*: An vivo Potent Antivirulence Agent Targeting *pqs* Quorum Sensing
Angewandte Chemie, 2013, DOI: 10.1002/ange.201307547

Die Abteilung „**Wirkstoffdesign und Optimierung**“ am HIPS entwickelt Substanzen, die die zunehmend auftretenden Antibiotikaresistenzen von krankmachenden Bakterien umgehen sollen.

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. www.helmholtz-hzi.de

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS)

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) ist eine Außenstelle des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und wurde im Jahr 2009 vom HZI und der Universität des Saarlandes gegründet. Die Forscher suchen hier insbesondere nach neuen Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten, optimieren diese für die Anwendung am Menschen und erforschen, wie diese am besten durch den Körper zum Wirkort transportiert werden können.