



© Mike Westhoff. Source: X3DP-Orange und resistente MRSA-Bakterien zugleich

Doppelschlag gegen Bakterien und Viren

Braunschweig (11. Juli 2016). Eine neuartige Substanzklasse wirkt sowohl gegen den AIDS-Erreger HIV als auch gegen antibioklassensensitive MRSA-Bakterien. Diese beiden Krankheitserreger treten häufig gemeinsam auf. Königt – so die Hoffnung der Entwickler – können sie mit einem einzigen Medikament bekämpft werden. Wissenschaftler des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarlouis (HPFS) haben sogenannte duple Wirkstoffe entwickelt, die das Wachstum beider Erreger hemmen. Ihre Erkenntnisse darüber beschreiben sie in der Fachzeitschrift *Journal of Medicinal Chemistry*.

Das HPFS ist der Saarlöcher Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) mit Hauptsitz in Braunschweig. Es wurde im Jahr 2009 gemeinsam von HZI und der Universität des Saarlands gegründet.

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) gehört zu den gefährlichsten und weitverbreitetsten Krankheitserregern weltweit. 37 Millionen Menschen tragen HIV in sich. Im Jahr 2014 starben 1,2 Millionen davon. Wirkstoffe lassen sich die Vermehrung des Erregers und das Fortschreiten der Krankheit zwar durch eine Kombinationstherapie schützen, doch zunehmend entwickeln die Viren Resistenzen und sprechen nicht mehr auf die eingesetzten Medikamente an.

Zusätzlich handeln gegen sich die hochresistente *Methicillin-Resistente Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme, gegen die mittlerweile viele gängige Antibiotika unwirksam sind. Gerade HIV-Patienten, deren Immunsystem durch ihre Krankheit geschwächt ist, werden vielfach auch zusätzlich von MRSA-Kontakten betroffen. Solche sogenannten Koinfektionen sind äußerst problematisch und schwierig zu behandeln. „Sowohl bei den Viren als auch bei den MRSA-Bakterien sind Resistenzen gegen die gängigen Therapien verbreitet – das macht es besonders kompliziert, die Kombination in der Gift zu bekommen“, erklärt der HZI-Wissenschaftler Prof. Rolf Herremans, Leiter der Abteilung Wirkstoffdesign und Optimierung am HPFS. „Zudem muss man genau auf die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Medikamenten achten.“

Bei einem der Unidiphosphat-Carboxylate (duple Wirkstoffe) dieser Klasse von Molekülen, die Chemiker und Biochemiker am HPFS zum ersten Mal synthetisiert haben, deutete sich eine neue Wirkstoffklasse an. „Dieser Wirkstoff wirkt gegen HIV, indem er die Vermehrung sowohl von HIV als auch von MRSA effektiv blockiert. Das Interessante daran: „Bisher bekannte resistente Stämme – sowohl bei den Viren als auch bei den Bakterien – sind empfindlich gegen unsere duple Wirkstoffe“, erklärt Rolf Herremans vom HPFS. „Eine schädliche Wirkung auf menschliche Zellen konnten wir bislang nicht feststellen.“

Viren und Bakterien sind zwar biochemisch sehr unterschiedlich, dennoch lässt sich der Effekt, dass ihr Wachstum durch einen einzigen Wirkstoff gehemmt werden kann, schrittweise erklären. Sowohl die HIV-Viren als auch die Bakterien besitzen für Wachstum und Vermehrung bestimmte spezialisierte Enzyme, um ihre Erbinformation „anzusäuern“ und gewissermaßen von einer Schablonen- in eine andere zu übertragen. Die entsprechenden Enzyme – Einzelmoleküle mit katalytischer Wirkung – sind sich in Funktion und Aufbau ähnlich.

Bei den Bakterien besteht das Enzym-RNA-Polymerase die Erbinformation von Desoxyribonucleotid (DNA) in Ribonucleotid (RNA), die dann wiederum den Bauplan für die wichtigsten Bausteine ihrer Zelle enthält. Der AIDS-Erreger HIV benötigt für seinen Lebenszyklus das Enzym Reverse Transcriptase, das den umgekehrten Prozess ausführt und RNA in DNA umwandelt.

Dass die RNA-Polymerase (bakteriell) und die Reverse Transcriptase (des AIDS-Erregers) ähnliche chemische Bindungsstellen aufweisen – und damit möglicherweise auch gemeinsam blockiert und gehemmt werden können – war Wissenschaftler bereits vor einigen Jahren aufgefallen. Am HPFS wurde nun diese Erkenntnis „auf höhere molekularer Ebene“ bestätigt, die die RNA-Polymerase von Bakterien wie der MRSA hemmen können“, erklärt HZI-Forscher Dr. Jörg Heupel. „Diese haben wir dann weiter optimiert, sodass sie auch so die sehr ähnlichen Bindungsstellen der HIV-Viren andocken und sie dadurch blockieren.“

Die Wissenschaftler hoffen, dass sich ihre Entdeckung künftig für die klinische Anwendung nutzen lässt. „Dazu muss allerdings sorgfältig geklärt werden, ob die Substanzen auch in der Zelle und letztlich im menschlichen Patienten wirksam sind und ob sie nicht doch unerwünschte Nebenwirkungen haben“, erklärt Rolf Herremans. „Das erfordert umfangreiche Studien und Entwicklungsarbeiten.“

Originalpublikation

Wald A, M. Elger, Karol Kert Szirmai, Jörg Heupel, Francesco Sebald, Manuel Pires, Ekaterina Pavli, Yves May, and Rolf W. Herremans. Discovery and Structure-Based Optimization of 2 Unidiphosphate-3-Carboxylic Acids as Dual Bacterial RNA Polymerase and Viral Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00720

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00720>

Über 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 ist den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe helfen. <http://www.helmholtz-hzi.de>

Über das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarlouis (HPFS)

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarlouis (HPFS) ist ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und wurde im Jahr 2009 von 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 sie am besten durch den Körper zum Wirkort transportiert werden können. <http://www.helmholtz-hzi.de/HPFS>

Über die Universität des Saarlandes

Die Saar-Universität ist international bekannt durch die Informationsforschung und die Nano- und Lebenswissenschaften. Allein in den Lebenswissenschaften, vor allem der Medizin, Pharmazie und Biologie sowie den Naturwissenschaften, forschen über 800 Wissenschaftler auf dem Uni-Campus in Saarbrücken. Die engen Beziehungen zu Frankreich und der Europa-Schwerpunkt sind weitere Markenzeichen. www.uni-saarland.de

Abb. oben: Das Bakterium *Staphylococcus aureus* (rot) bildet häufig Resistenz gegen Antibiotika aus und ist besonders für Patienten gefährlich, die bereits unter einer Infektion mit dem AGC-Enzym VISA leiden. Photo: iStock/Robin

Quelle:

www.uni-saarland.de

, 11.07.2016 (8) Thomas Bachle