




Krankenhauskeime im Klammergriff



Zunehmend entwickeln Bakterien Resistenzen gegen Antibiotika. Der Antibiotika-Forscher Prof. Stephan A. Sieber und sein Team haben jetzt eine Substanz gefunden, die nicht nur gegen gefährliche multiresistente Krankenhauskeime wirkt. Sie kann Bakterien sogar abtöten, wenn sie sich mit einem Biofilm-Schutzmantel umgeben und für Medikamente schwer erreichbar sind.

Link

www.department.ch.tum.de/oc2

Short version

Fighting superbugs with super drugs



Infectious bacterial diseases are treatable today thanks to the discovery of antibiotics around 100 years ago. Antibiotics are tolerable, cost efficient and effective. For many years, they were widely prescribed and used liberally in animal husbandry. However, since the late 1990s, a growing problem has become apparent: Multi-resistant germs endemic in hospitals that represent a life-threatening danger to vulnerable patients. Hardly any effective antibiotics exist to counter them. Prof. Stephan Sieber, holder of the Chair of Organic Chemistry II at TUM, discovered PK150 – a substance effective against multi-resistant bacteria. PK150 is effective because it attacks bacteria on two fronts: First, it instigates the uncontrolled release of certain proteins that essentially cause the bacterium to break itself down; second, it disrupts the bacterium's energy supply. Consequently, PK150 is also capable of killing off "persistent" bacteria in an idle state, even when they have also surrounded themselves with a protective biofilm layer. The next step will involve developing PK150 into a drug.

□

„Die Entwicklungspipeline für Antibiotika weltweit ist recht übersichtlich.“

Stephan A. Sieber

Klaus M. schien großes Glück gehabt zu haben, als er bei einem Routinecheck von seinem Herzleiden erfuhr. Der Endfünfziger war schlank und sportlich, das Herzleiden hätte niemand bei ihm vermutet. Es wurde rechtzeitig erkannt und erfolgreich operiert. Ein halbes Jahr später war Klaus M. tot. Krankenhauskeime hatten ihn infiziert, multiresistente Bakterien, die auf keines der verabreichten Antibiotika ansprachen. Ohne die Unterstützung dieser Medikamente hatte sein Körper, der durch die OP geschwächt war, der Infektion nichts entgegenzusetzen.

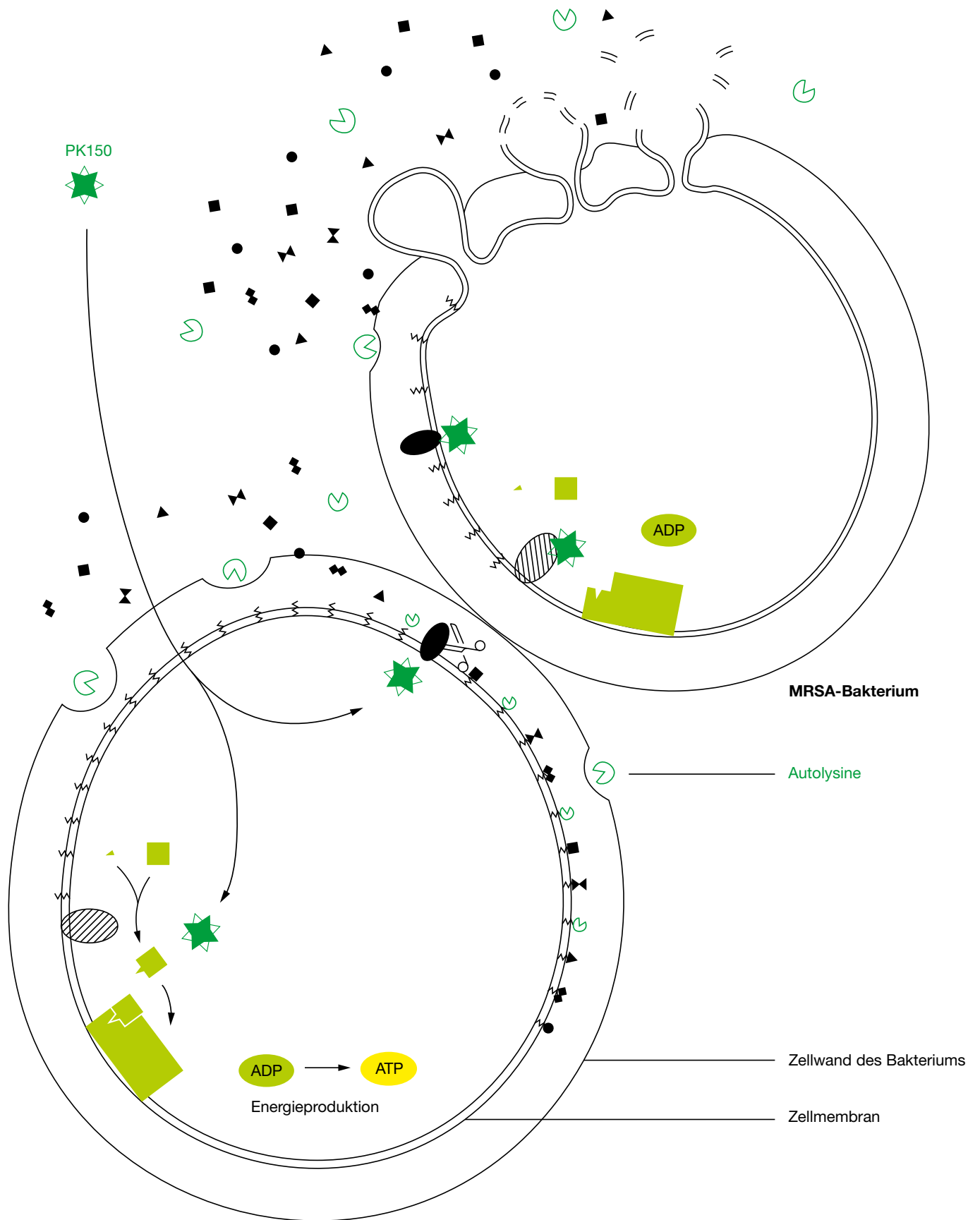
Dass jemand in der westlichen Welt an bakteriellen Infektionen stirbt, ist heutzutage selten. Einst gefürchtete Krankheiten wie Pest, Cholera und Fleckfieber, die in früheren Jahrhunderten ganze Landstriche entvölkerten, treten in Deutschland nicht mehr auf. Zwei Drittel der rund 1 Million Menschen, die jährlich in Deutschland sterben, erliegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs. 2018 waren nur rund 0,1 Prozent der Sterbefälle auf (meldepflichtige) bakterielle Infektionskrankheiten zurückzuführen.

Die Gründe liegen in unseren hohen Hygienestandards und der guten medizinischen Versorgung, gegen einige Erreger kann man impfen. Vor allem aber gibt es viele effektive und gut verträgliche Antibiotika.

Antibiotikaresistenzen bedrohen die Weltgesundheit

Seit Alexander Fleming 1928 das Penicillin entdeckte, haben die Antibiotika einen wahren Siegeszug gegen bakterielle Erkrankungen gehalten. Heute sind rund 80 verschiedene Klassen an Antibiotika zugelassen, die meisten von ihnen wurden in den „goldenen Jahren“ der Antibiotika-Forschung von 1940 bis 1970 entwickelt. Antibiotika galten als „Wundermittel“ und wurden oft verschrieben. Auch in der landwirtschaftlichen Tierhaltung und Tiermast wurden Antibiotika breit eingesetzt.

Doch seit Ende der 1990er-Jahre zeigen sich die Schattenseiten: Bakterien entwickeln zunehmend Resistenzen, einzelne Bakterienstämme sogar gegen mehrere Substanzklassen gleichzeitig: Multiresistente Keime entstehen, ▶



PK150 blockiert im Bakterium zwei wichtige Mechanismen gleichzeitig. Es bindet an zwei Enzyme in der Bakterienzelle. Das eine Enzym (schwarz) setzt in der Folge Proteine frei. Darunter sind auch Autolysine, das sind Proteine, die die Zellwand auflösen. Das andere Enzym (gestrichelt), das an PK150 bindet, ist für die Energiegewinnung im Bakterium wichtig. PK150 tötet das Bakterium, indem es seine Energieversorgung blockiert und die Zellwand der Bakterienzelle platzen lässt.

die in Krankenhäusern heimisch werden. Medien sprechen von „Superkeimen“, die Weltgesundheitsorganisation WHO nennt Antibiotikaresistenzen eine der größten Bedrohungen für die Weltgesundheit. Sie veröffentlichte 2017 eine Liste mit den zwölf gefährlichsten resistenten Keimen und fordert Regierungen auf, Anreize für die Entwicklung von Medikamenten gegen diese Erreger zu setzen – zu wenig neuartige Antibiotika sind entwickelt worden, um mit der Resistenzbildung Schritt zu halten. Denn die Pharmariesen haben sich aus der Antibiotika-Entwicklung längst zurückgezogen und überlassen das Feld mittleren und kleinen Unternehmen. Neuentwicklungen kosten Milliarden und das Risiko ist hoch, dass Bakterien resistent werden, wenn die neuen Medikamente auf dem Markt sind. Antibiotika mit neuen Wirkweisen werden zudem erst eingesetzt, wenn gängige Mittel versagen, daher machen sie zunächst nur wenig Umsatz. Stephan Sieber, Antibiotika-Forscher und Professor für Organische Chemie an der TUM, hat kürzlich zusammen mit Kolleginnen und Kollegen eine Studie zur aktuellen Antibiotikaforschung verfasst: „Die Entwicklungspipeline für Antibiotika weltweit ist recht übersichtlich“, findet er. „Von den rund 50 Wirkstoffen, die derzeit in klinischen Phasen getestet werden, gibt es nur wenige echte Neuentwicklungen. Die meisten Kandidaten sind Abwandlungen klassischer Antibiotika, die nochmal etwas verbessert werden.“

Ein Krebsmedikament weist den Weg

Umso mehr freut es Sieber, dass er und sein Team in seinem Projekt „aBACTER“ einem Antibiotika-Kandidaten auf die Spur gekommen sind, der anders wirkt als die meisten Antibiotika. Diese klassischen Medikamente stören entweder die Neubildung der Bakterienzellwand die bakterielle Proteinherstellung oder die DNA-Verdopplung. Siebers Wirkstoff hingegen greift die Bakterien auf zwei Weisen an, von denen jede einzelne bereits tödlich wäre: Die Substanz bringt die Zellen dazu, selbst ihre Zellwand aufzulösen, und sie blockiert die Energiegewinnung. Die Forschungsgeschichte des aBACTER-Projekts beginnt vor gut fünf Jahren. Auf der Suche nach Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen stößt das Team um Sieber auf ein Medikament, das eigentlich gegen Krebs zugelassen ist, jedoch auch schwach antibiotische Eigenschaften hat. Um diese womöglich zu verbessern, stellen die Forscherinnen und Forscher der TUM eine Reihe von chemischen Varianten her und testen sie gegen multiresistente MRSA-Bakterien, gefährliche Krankenhauskeime.

Eine Variante ist ein Volltreffer. Das Molekül erhält den Namen PK150. Schon winzige Mengen reichen aus, um MRSA-Bakterien abzutöten. „Eine geringe Wirkkonzentration ist wichtig, damit der Stoff später im menschlichen Körper eine möglichst geringe Toxizität entfaltet“, erklärt Sieber.

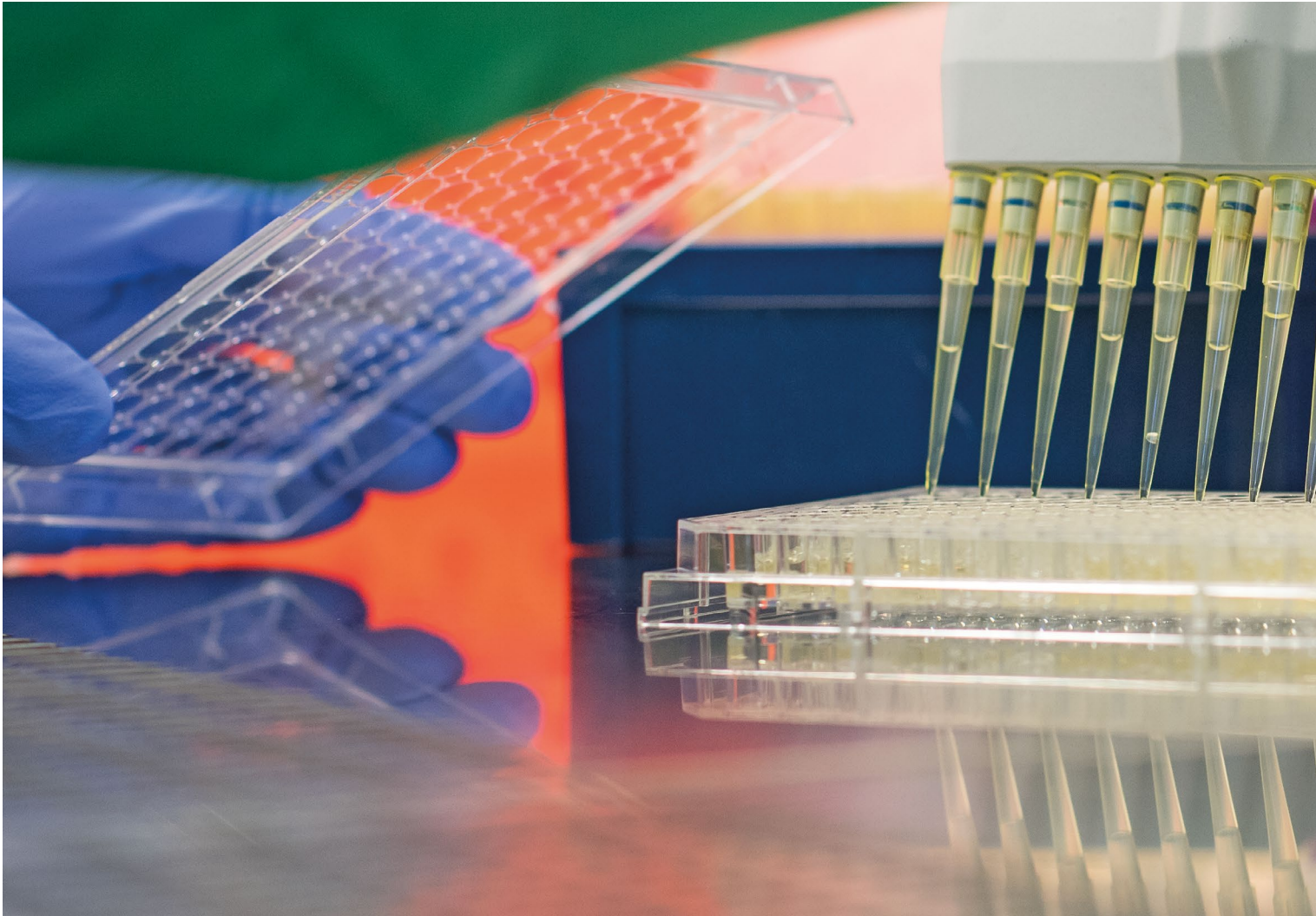
Doch können die Bakterien womöglich rasch unempfindlich gegen PK150 werden? Siebers Team gibt sich alle Mühe, Resistenzen gegen PK150 zu provozieren. Die Forscherinnen und Forscher setzen die MRSA-Bakterien über längere Zeit geringen Wirkstoffkonzentrationen aus, die nur einen Teil von ihnen abtöten. Die Überlebenden erhalten auf diese Weise die Möglichkeit, ihr Erbgut so zu verändern, dass ihnen das Antibiotikum nichts mehr anhaben kann. Meist brauchen die Bakterien dafür vier bis zehn Tage. ▶

Prof. Stephan A. Sieber

Stephan A. Sieber, Jahrgang 1976, ist Professor für Organische Chemie II an der TUM. Nach seiner Doktorarbeit in Marburg und Boston (Harvard) lernte der Chemiker als Postdoc im Scripps Research Institute, Kalifornien, die Technik der Target-Identifizierung kennen. Damit lässt sich in humanen Zellen nach Bindungspartnern von Krebswirkstoffen suchen. Als Emmy-Noether-Stipendiat an der LMU begann er, diese Technik auf Bakterien zu übertragen, um Wirkmechanismen von Antibiotika aufzuklären. 2009 wurde er an die TUM berufen, 2010 startete er AVIRU, ein Spin-off, das multiresistente Keime mit einer neuen Technik zu Leibe rückt. Sein Projekt aBACTER wird vom VIP+-Programm des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert, 2019 gewann es den bayerischen m4 Award.



Bildquelle: Astrid Eckert

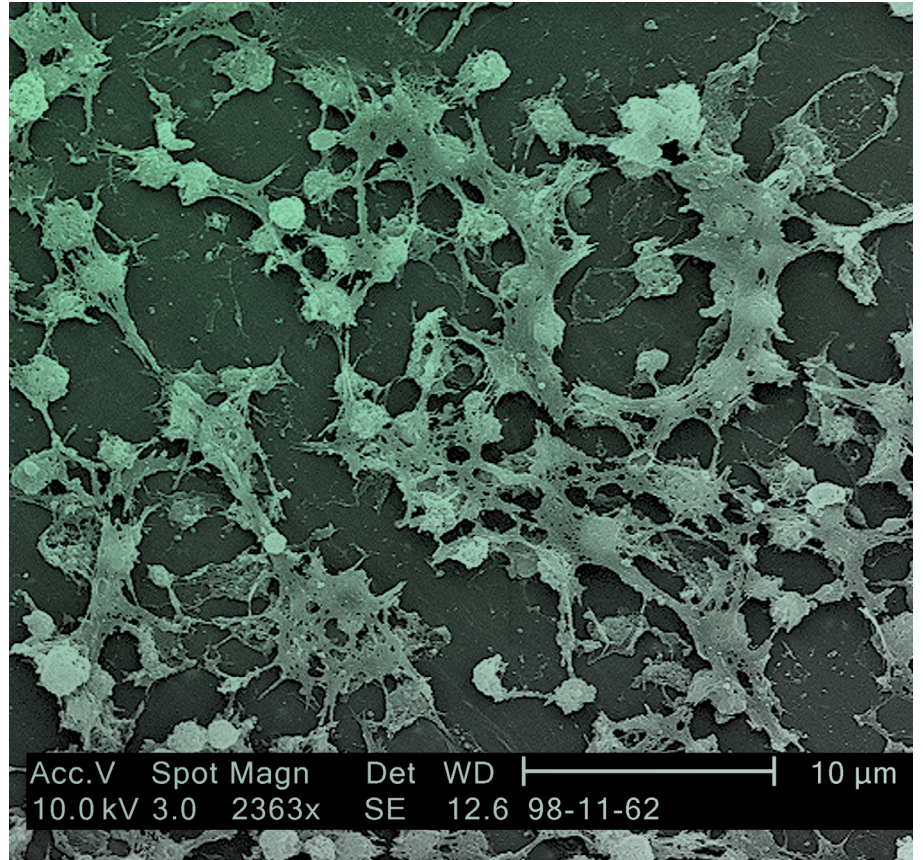
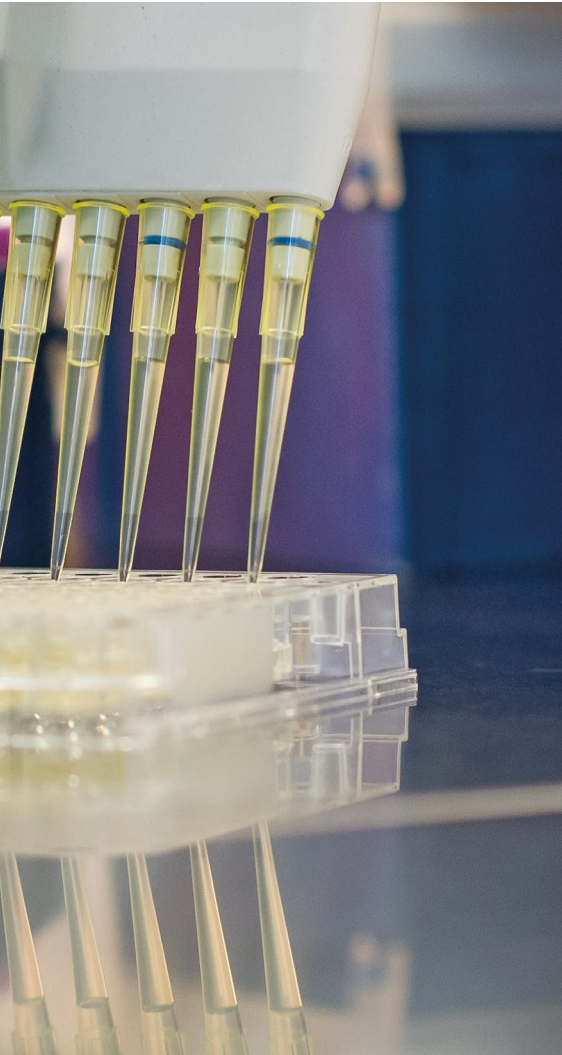


An PK150 scheitern sie jedoch auch noch nach einem Monat. Sieber freut sich: „Im Labor ist es uns nicht gelungen, die Bakterien resistent gegen PK150 zu bekommen. Noch nicht einmal, als wir über spezielle Substanzen die genetische Variantenbildung in Bakterien gefördert haben.“ Sieber und sein Team wollen nun genau wissen, wie PK150 wirkt. Sie finden heraus, dass PK150 an zwei Enzyme in der Bakterienzelle bindet. Das eine Enzym kontrolliert in den Bakterienzellen den Proteintransport. PK150 überaktiviert es, mit fatalen Folgen für das Bakterium: Unkontrolliert werden Proteine freigesetzt, darunter solche, die die Zellwand auflösen, sogenannte Autolysine (deutsch: „Selbstaflöser“). Normalerweise benötigt das Bakterium Autolysine lediglich sehr fein dosiert während der Zellteilung. Jetzt aber durchlöchern sie die Bakterienzellwand geradezu.

Das andere Enzym, an das PK150 bindet, nutzt das Bakterium für den Energiestoffwechsel. PK150 blockiert es, schon das alleine brächte dem Bakterium den Tod. „Weil PK150 zwei wichtige Mechanismen gleichzeitig blockiert, ist es wohl so schwierig für das Bakterium, gegen PK150 resistent zu werden“, vermutet Sieber.

Tests an vielen resistenten Keimen

Der nächste Schritt führt die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der TUM in den Harz, nach Wernigerode ins Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken des Robert Koch-Instituts. Dort werden resistente Keime aus ganz Deutschland gesammelt, und dort zeigt PK150, dass es nicht nur gegen MRSA-Bakterien, sondern auch gegen eine Menge weiterer gefährlicher Bakterien wirkt.



Rasterelektronenmikroskopisches (REM) Bild von Staphylococcus aureus-Bakterien, die an der Innenfläche (Lumen) eines Dauerkatheters gefunden wurden. Die klebrig aussehende Substanz zwischen den runden Bakterien wird als Biofilm bezeichnet. Die Bakterien sondern diese Substanz ab, um sich vor Angriffen durch antimikrobielle Mittel wie Antibiotika zu schützen.

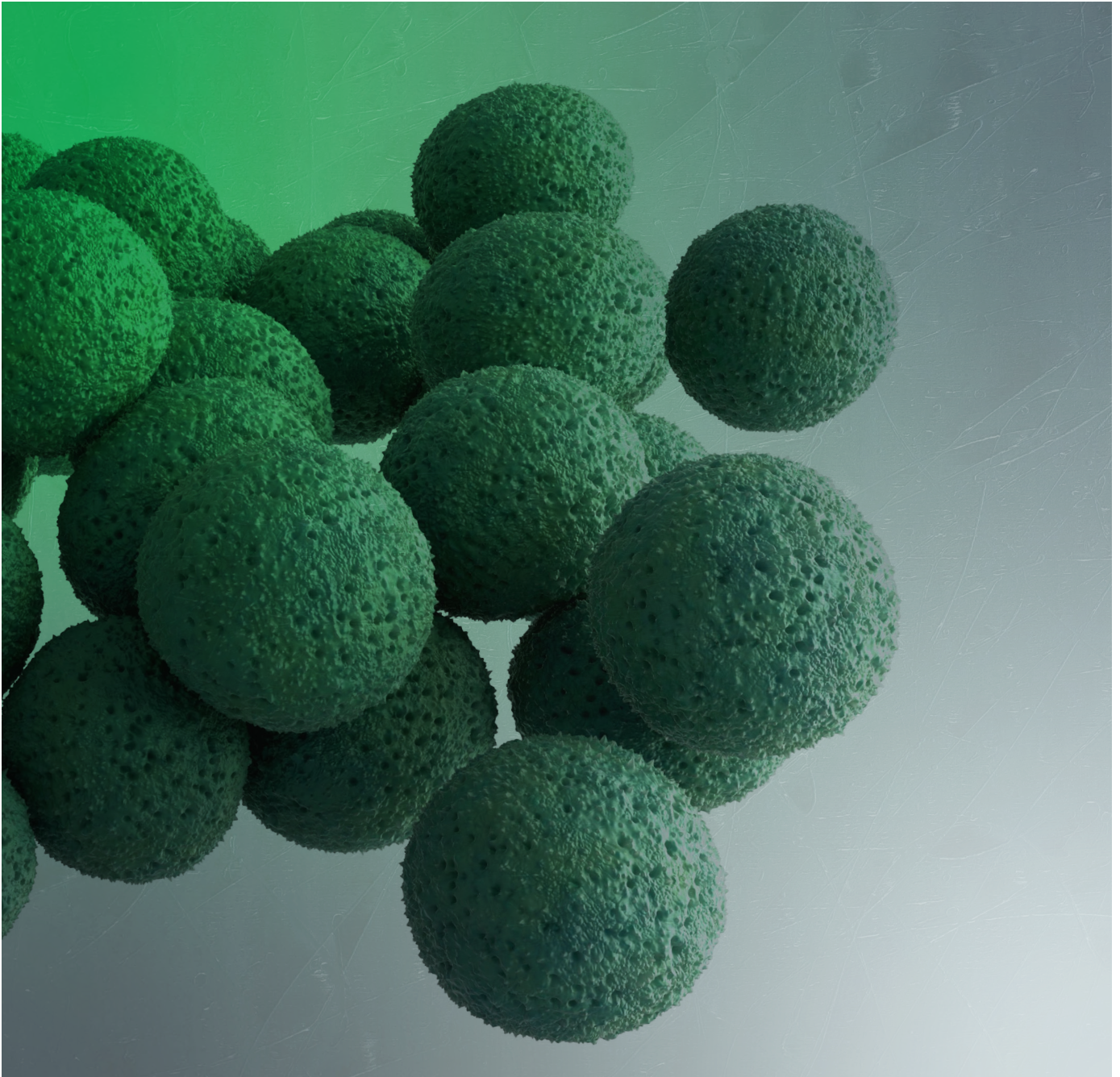
Außerdem kann PK150 durch seine neuartige Wirkungsweise auch solche Bakterien erwischen, an denen andere Antibiotika scheitern. Denn Bakterien tolerieren zuweilen Antibiotika, indem sie sich „totstellen“: Sie verfallen in einen Ruhezustand, in dem sie sich kaum noch teilen und nur noch einen minimalen Stoffwechsel haben. In diesem Ruhezustand werden sie Persister genannt. Weil viele Antibiotika auf den Teilungsmechanismus oder einen aktiven Stoffwechsel zielen, sind Persister vor ihnen sicher. Gruppen von Persister-Bakterien umgeben sich teilweise auch mit einem zähen Schleim, einem schützenden Biofilm. Auf einer künstlichen Hüfte oder einem Katheter im menschlichen Körper sind sie so vor dem Immunsystem und auch vor vielen Antibiotika sicher, können aber zum Ausgangspunkt schwerer Infektionen werden. Siebers Team beobachtete, dass PK150 sowohl Persister töten als auch ►

Petrischale mit wachsenden Bakterien (links) und nicht wachsenden Bakterien (rechts), denen ein wichtiges Gen fehlt. Das Protein, das von diesem Gen kodiert wird, ist ein attraktives Angriffsziel für Antibiotika.



Bakterienkolonien (kleine Punkte) werden für anschließende Untersuchungen ausgewählt.





3D-Illustration von Staphylococcus-Bakterien

Biofilme auflösen kann. „Das ist wohl von allen Merkmalen dieser Substanz das spannendste“, meint Sieber, „denn ein Antibiotikum, das Biofilme dauerhaft auflösen kann, gibt es nicht auf dem Markt.“

In den kommenden Jahren soll PK150 zu einem Wirkstoff weiterentwickelt werden, der sich in klinischen Studien an Patienten bewähren soll. Die Forscher der TUM haben die bakteriell verursachte Herzinnenhautentzündung (infektiöse Endokarditis) im Visier, für deren Behandlung PK150

einmal zugelassen werden soll – Biofilme und Krankenhauskeime spielen bei dieser Krankheit eine große Rolle. Bis zu einer Zulassung als Medikament muss PK150 allerdings erst einmal zeigen, dass die Substanz auch im menschlichen Körper wirkt und gut verträglich ist. Dann aber könnten viele multiresistente Keime mit einer vollkommen neuen Antibiotika-Klasse bekämpft werden.

■ *Markus Bernards*