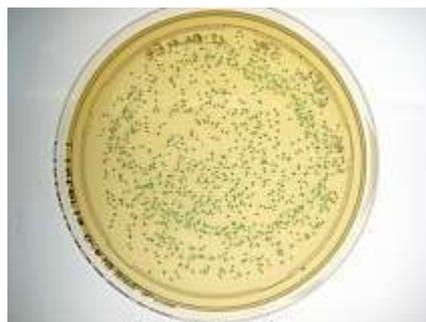




Staphylococcus aureus produziert viele Toxine, die schädlich für den Menschen sind.



Wenn Staphylococcus aureus auf Blutagar wächst, lysieren Toxine rote Blutkörperchen, was sich an der hellen Färbung rund um die Bakterienkulturen erkennen lässt.



Das Bakterium Listeria monocytogenes ruft vor allem über damit verunreinigte Lebensmittel Infektionen hervor.

Neue Antibiotika dank neuer Analytik

Einen mit 1,5 Millionen Euro dotierten Starting Grant des European Research Council erhält Prof. Stephan A. Sieber, Ordinarius für Organische Chemie II der TUM, für seine Arbeiten zur Entwicklung von Medikamenten gegen multiresistente Keime.



Als Alexander Flemming 1928 das Penicillin entdeckte, war das der Anfang eines neuen Zeitalters der Medizin. Nun konnte man chemische Substanzen zur Behandlung und Heilung von Infektionskrankheiten einsetzen. Die allgemeine Lebenserwartung stieg signifikant an. Es begann die goldene Ära der Antibiotika – fast alle Infektionen ließen sich einfach mit Tabletten behandeln. Weil jedoch die neuen Wundermittel recht unbedacht verwendet wurden, entwickelten immer mehr Erreger Resistenzen gegen sie, fanden Mechanismen, die

Antibiotika für sich unschädlich zu machen. Das führte in den vergangenen Jahren zu einer Renaissance von Infektionskrankheiten, gegen die es keine wirksamen Medikamente mehr gibt. Jährlich sterben nun wieder mehr und mehr Menschen an »einfachen« Infektionen, trotz rechtzeitiger Behandlung. Mittlerweile führt mehr als eine von fünf Infektionen mit dem Methicilin-resistenten Erreger Staphylococcus aureus (MRSA-Infektionen) zum Tod des Patienten. Dieses Bakterium hat gegen fast alle gegenwärtigen Antibiotika Resistenzstrategien ausgebildet.

Antibiotika sind bei der Resistenzentwicklung ein Teil des Problems: Da sie die Bakterien töten, stehen diese unter großem Druck, sich anzupassen. Dies erreichen sie durch Mutation und Selektion, wobei sich Keime mit

neuen Resistenzwegen besonders schnell ausbreiten. Zudem sind die Angriffsziele der bekannten Antibiotika in den Bakterienzellen limitiert, und so gibt es gegen alle gängigen Wirkmechanismen meist schon multiple Resistenzstrategien.

Solche multiresistenten Keime sind es, gegen die die TUM-Wissenschaftler neue Behandlungsstrategien erforschen. Basis sind Naturstoffe, die bereits von Mikroorganismen im gegenseitigen Kampf um knappe Ressourcen und Raum auf biologische und antibiotische Aktivität optimiert wurden. Mit Methoden der organischen Synthese generieren die Forscher zunächst vielversprechende Naturstoffstrukturen und klären dann mit einer speziellen Analytik auf, wo genau diese Moleküle in den Bakterienzellen angreifen. So erhalten sie Einblick in neue Wirkmechanismen.

Mit diesem Ansatz konnte die Arbeitsgruppe Sieber bereits einen Erfolg verbuchen: Es gelang, in der Strukturfamilie der β -Lactone Moleküle zu finden, die einen völlig neuen Behandlungsansatz gegen MRSA bieten. Diese Moleküle binden an ein bakterielles Enzym namens ClpP, woraufhin die Erreger keine toxischen Virulenzfaktoren mehr herstellen können – zahlreiche für den Menschen schädliche Proteine, die etwa die humane Immunantwort unterbinden, Gewebe absterben lassen oder für Sepsis und toxischen Schock verantwortlich sind.

Die Bakterien werden durch die neuartige Strategie quasi entwapfnet, so dass das Immunsystem sie unschädlich machen und eliminieren kann – und das bedeutet: Heilung. Erste Versuche mit genetisch manipulierten Bakterien, denen das Enzym ClpP fehlt, haben das Konzept bereits bestätigt. Die weitere Optimierung des Wirkstoffs und die klinische Erprobung liegen bei der »AVIRU GmbH«, einer aus den Arbeiten hervorgegangenen Firma, die im Rahmen des Programms EXIST vom BMBF gefördert wird.

Stephan A. Sieber