

Antibiotika mit neuartiger Wirkung entdeckt

Viele lebensbedrohliche Bakterien werden zunehmend resistent gegen Antibiotika. Forschende der Universität Zürich und der Polyphor AG haben eine neue Antibiotikaklasse entdeckt, die gegen mehrere Bakterien wirksam sind und über einen einzigartigen Wirkmechanismus verfügen. Sie blockieren den Aufbau der äusseren Membran und töten so gramnegative Bakterien effektiv ab.

Die rasche Verbreitung von Antibiotikaresistenzen ist ein weltweites Problem. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellen insbesondere gramnegative Bakterien, die gegen Carbapenem- und Cephalosporin-Antibiotika resistent sind, eine wachsende Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar. Diese Erreger können schwere und oft lebensbedrohliche Infektionen wie Lungen- oder Hirnhautentzündungen, Wundinfekte oder Blutvergiftungen verursachen. Die letzte neue Klasse von Antibiotika, die gegen diese Mikroorganismen auf den Markt kam – die Fluorchinolone – stammt aus den 1960er-Jahren. Neue Antibiotika mit neuartigen Wirkmechanismen gegen gramnegative Bakterien werden dringend benötigt, zumal auch Resistenzen gegen das letzte Reserve-Antibiotikum Colistin weltweit zunehmen.

Neuartige Antibiotika gegen gefährliche Bakterien

Schweizer Forscherteams unter der gemeinsamen Leitung der Universität Zürich (UZH) und der Polyphor AG haben eine neue Familie von synthetischen Antibiotika, die gegen diverse gramnegative Mikroben wirken, entdeckt und charakterisiert. «Die neuen Antibiotika interagieren mit Proteinen der Aussenmembran von gramnegativen Bakterien», sagt John Robinson vom Institut für Chemie der UZH, einer der Co-Leiter der Studie. «Nach unseren Ergebnissen binden die Antibiotika einerseits an fettähnliche Membrankomponenten, den sogenannten Lipopolysacchariden, und andererseits an das Membranprotein BamA, das für den Aufbau der äusseren Hülle von gramnegativen Bakterien essenziell ist», ergänzt Robinson.

Aufbau der äusseren Membran wird blockiert

BamA ist der Hauptbestandteil des sogenannten β -Faltkomplexes (BAM), der für die Synthese der Aussenmembran unerlässlich ist. Nachdem die Antibiotika an dieses Protein binden, wird die Bakterienmembran zerstört, und die Zellen platzen. Die Aussenmembran schützt Bakterien etwa vor toxischen Umweltfaktoren und Antibiotika. Zudem ist sie für die Aufnahme und den Export von Nährstoffen und Signalmolekülen verantwortlich. «Trotz ihrer Bedeutung zielen keine der bisher klinisch eingesetzten Antibiotika auf Schlüsselproteine, die für die Biogenese der Aussenmembran erforderlich sind», sagt Robinson.

Klinische Phase I-Studie in Planung

Das Forschungsprojekt wurde in enger Zusammenarbeit mit der Polyphor AG durchgeführt, einem ehemaligen UZH-Start-up-Unternehmen, das 1996 gegründet wurde. Das biopharmazeutische Unternehmen mit Sitz in Allschwil plant nun, eine der Substanzen in die klinische Prüfung am Menschen zu bringen. «POL7306, ein erstes Leitmolekül der neuartigen Antibiotika-Klasse, befindet sich derzeit in der präklinischen Entwicklung», sagt Daniel Obrecht, Chief Scientific Officer bei Polyphor und Co-Studienleiter.

strong>Literatur:

Anatol Luther et. al. Chimeric Peptidomimetic Antibiotics Against Gram-Negative Bacteria. Nature. 23 October 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1665-6

Nationales Forschungsprogramm «Antimikrobielle Resistenz» (NFP 72)

Die in «Nature» veröffentlichte Studie wurde von der Universität Zürich und der Polyphor AG sowie von interdisziplinären Gruppen an der Universität Basel und der ETH Zürich durchgeführt. Die Arbeit fällt auch in den Rahmen des Nationalen Forschungsprogramms «Antimikrobielle Resistenz» (NFP 72). Sie ist Teil des Projekts «The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for new antibiotics» unter der Leitung von Prof. Sebastian Hiller vom Biozentrum der Universität Basel. Weitere Informationen: www.nfp72.ch