

Bakterien einfach aushungern

Forschende finden neuen Ansatz gegen arzneimittelresistente Infektionen

Bakterien entwickeln seit Jahrzehnten Resistenzen gegen nahezu jedes Antibiotikum, das eingesetzt wird. Um ihnen einen Schritt voraus zu bleiben, müssen neue Wirkstoffe an Angriffspunkten ansetzen, die von bisherigen Antibiotika noch nicht genutzt werden. Ein Forschungsteam am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) hat nun eine Reihe synthetischer Wirkstoffkandidaten entwickelt, die genau das tun: Indem sie ein essenzielles molekulares Versorgungssystem blockieren, unterbrechen diese Moleküle die lebenswichtige Vitaminversorgung der Bakterien – und hungern sie so aus. Die Ergebnisse veröffentlichte das Team in zwei direkt aufeinanderfolgenden Studien im Journal of Medicinal Chemistry.

Wie alle lebenden Zellen benötigen auch Bakterien Vitamine, um zu überleben und Infektionen auszulösen. Anders als der Mensch sind viele Bakterien jedoch auf spezielle Membrantransporter angewiesen – sogenannte Energy-Coupling-Factor-Transporter (ECF-Transporter). Diese schleusen Vitamine aktiv und effizient aus der Umgebung in die Zelle. Werden diese Transporter blockiert, fehlt den Bakterien die Versorgung mit essenziellen Nährstoffen – sie sterben ab. Als Angriffspunkt für neue Medikamente sind ECF-Transporter besonders attraktiv, weil menschliche Zellen nicht über sie verfügen. Ein Wirkstoff, der diese Transporter hemmt, könnte daher gezielt Bakterien angreifen, während menschliche Zellen weitgehend verschont bleiben. Das Risiko von Nebenwirkungen ließe sich so deutlich verringern. Einem Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Anna Hirsch, Leiterin der Abteilung „Drug Design and Optimisation“ am HIPS, ist es nun gelungen, genau einen solchen Wirkstoffkandidaten zu entwickeln. Das HIPS ist ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Kooperation mit der Universität des Saarlandes.

Ausgangspunkt beider Studien war ein synthetisches Molekül, das die Arbeitsgruppe bereits in früheren Untersuchungen als Hemmstoff von ECF-Transportern identifiziert hatte. Das Problem: Stabilitätstests in Lebermikrosomen zeigten, dass dieser frühe Kandidat zu schnell abgebaut wurde, um sich als Medikament zu eignen. In der ersten Studie synthetisierten die Forschenden zahlreiche Varianten des ursprünglichen Moleküls und untersuchten systematisch deren pharmazeutische Eigenschaften. So konnten sie Kandidaten identifizieren, die nicht nur wirksamer gegen resistente Bakterien sind, sondern auch in Lebermikrosomen eine günstige Stabilität aufweisen. „Die Herausforderung bei der Optimierung dieser Wirkstoffklasse bestand lange darin, dass Wirksamkeit und Stabilität gegeneinander arbeiteten – Veränderungen, die die eine Eigenschaft verbesserten, verschlechterten häufig die andere. Der Durchbruch gelang, als wir begannen, heterozyklische Bausteine einzuführen, die beide Eigenschaften gleichzeitig verbesserten“, sagt Dr. Mostafa Hamed, leitender Wissenschaftler der Publikation. Darüber hinaus zeigten die Forschenden, dass die neue Molekülgeneration bakterielle Infektionen auch in Insekten sowie in Zebrafischlarven erfolgreich bekämpfen kann. Damit liegt erstmals ein Nachweis für die Wirksamkeit der Substanzen in lebenden Organismen vor.

Die parallel veröffentlichte zweite Studie ging einer grundsätzlichen Frage nach: Können Bakterien einen alternativen Weg finden, um die benötigten Vitamine aufzunehmen, wenn der Transporter blockiert ist? Das wäre ein möglicher Resistenzmechanismus. Um das zu untersuchen, setzte das Team eine Gen-Silencing-Technologie namens CRISPR-Interferenz ein, mit der sich die Gene der ECF-Transporter in *Streptococcus pneumoniae* – einem der weltweit wichtigsten Erreger von

Lungenentzündungen – gezielt an- und abschalten lassen.

Das Ergebnis war eindeutig: Bakterien, bei denen die Transportergene stillgelegt waren, reagierten deutlich empfindlicher auf die experimentellen Substanzen. Bakterien mit zusätzlichen Genkopien zeigten sich dagegen weniger empfindlich. „Am meisten beeindruckt mich an diesen Ergebnissen, wie konserviert dieses Ziel ist. Wir haben *Streptococcus*-Stämme aus aller Welt untersucht – isoliert aus Blut, Liquor und Lungenflüssigkeit infizierter Patientinnen und Patienten – und die Gene der ECF-Transporter sind in all diesen Stämmen nahezu identisch. Das ist ungewöhnlich. Es bedeutet, dass unser Ansatz möglicherweise nicht nur gegen einen einzelnen Stamm wirksam ist, sondern potenziell gegen die gesamte Spezies“, sagt Dr. Eleonora Diamanti, Erstautorin der zweiten Publikation. In einem Mausmodell der Lungeninfektion verringerte einer der vielversprechendsten Wirkstoffkandidaten die bakterielle Last in der Lunge im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe um das Zehnfache. Besonders ermutigend: Im Verlauf der Experimente traten keine resistenten bakteriellen Varianten auf. Das weckt die Hoffnung, dass ein künftiges Antibiotikum auf dieser Grundlage weniger anfällig für Resistenzentwicklung sein könnte.

Zusammen liefern die beiden Studien den ersten Nachweis dafür, dass ECF-Transporter ein geeigneter und medikamentös adressierbarer Angriffspunkt für die Entwicklung neuer Antibiotika sind. Als Nächstes will das Team die Wirksamkeit der Wirkstoffkandidaten weiter steigern und Strategien entwickeln, um höhere Konzentrationen der Substanzen gezielt an den Ort der Infektion zu bringen. „ECF-Transporter sind Biologinnen und Biologen seit Jahren bekannt, wurden in der Wirkstoffforschung aber weitgehend übersehen, weil sie als zu schwer angreifbar galten. Ich denke, dass diese beiden Studien zusammen sehr deutlich zeigen, dass es sich lohnt, weiterhin Zeit und Aufwand in die Entwicklung von Wirkstoffen gegen dieses Ziel zu investieren“, sagt Anna Hirsch.

Originalpublikationen

Ioulia Exapicheidou, Aleksei Tsarenko, Lena Zeller, Hamza Ibrahim, Carole Baumann, Atanaz Shams, Patrick A. Hoffmann, Yue Li, Andreas M. Kany, Jennifer Hermann, Dirk J. Slotboom, Rolf Müller, Andrea Volkamer, Mostafa M. Hamed, Eleonora Diamanti, Anna K. H. Hirsch: Hit-to-Lead Optimization of Energy-Coupling Factor (ECF) Transporter Inhibitors as Novel Antibiotic. *Journal of Medicinal Chemistry* (2026); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c02721>

Eleonora Diamanti, Amelieke J.H. Cremers, Yue Li, Ioulia Exapicheidou, Carole Baumann, Paddy Gibson, Atanaz Shams, Louise Martin, Rouven Becker, Inda Setyawati, Lucie Zeimet, Jörg Hauptenthal, Matthias Witschel, Dirk J. Slotboom, Jennifer Herrmann, Katharina Rox, Mostafa M. Hamed, Jan-Willem Veening, Anna K. H. Hirsch: Targeting the Energy-Coupling Factor Transporters: A Novel Antibiotic Drug Target in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Medicinal Chemistry* (2026); <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c03638>