

Buruli-Ulkus: Medikament gegen eine vergessene Krankheit in Sicht

Das Buruli-Ulkus ist eine vernachlässigte Tropenkrankheit, die zu schweren Hautveränderungen und Behinderungen führt. Die empfohlene Antibiotikabehandlung ist langwierig und mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Forschende des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts (Swiss TPH), das mit der Universität Basel assoziiert ist, haben mit Partnern eine gegen das Buruli-Ulkus hochwirksame chemische Verbindung entdeckt. Diese könnte zu einer wirkungsvollen Alternative zu den bisherigen Behandlungen führen, berichten die Forschenden in der Fachzeitschrift «Nature Communications».

Das Buruli-Ulkus – eine der am meisten vernachlässigten der «Neglected Tropical Diseases» (NTDs) – ist eine chronische, schwer beeinträchtigende und stigmatisierende Hautkrankheit. Die Erkrankung, von der vor allem Kinder in West- und Zentralafrika betroffen sind, kann zu verheerenden Hautläsionen sowie dauerhaften Entstellungen und Behinderungen führen. Das Buruli-Ulkus wird durch *Mycobacterium ulcerans* verursacht, das zur gleichen Gruppe von Bakterien gehört, welche Tuberkulose (TB) und Lepra hervorrufen. Das Bakterium kommt in der Umwelt vor, doch trotz erheblicher Forschungsanstrengungen ist sein Übertragungsmodus auf den Menschen nach wie vor unklar.

Bisherige Behandlung mit Nebenwirkungen

Traditionell wurden die durch das Buruli-Ulkus verursachten Hautverletzungen durch weitreichendes Herausschneiden chirurgisch entfernt. Seit 2004 empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) auch die Behandlung mit einer Antibiotika-Kombination: mit oral verabreichtem Rifampicin und injiziertem Streptomycin. In ärmeren Gebieten sind solche Operationen oft nicht möglich, und die Kombinationstherapie erfordert tägliche Besuche in Gesundheitszentren über einen Zeitraum von acht Wochen. Zudem können die Antibiotika zu schweren Nebenwirkungen führen – so erleiden über 20% der behandelten Patienten einen Hörverlust. Die Angst vor dem Auftreten von Rifampicin-Resistenz erhöht den Druck, neue und bessere medikamentöse Behandlungsmethoden zu entwickeln.

Forschende am Swiss TPH, das mit der Universität Basel assoziiert ist, haben nun zusammen mit Partnerinstitutionen wie der Nanyang Technological University in Singapur einen vielversprechenden Medikamentenkandidaten gegen das Buruli-Ulkus entdeckt. Ihre Studie ergab, dass der Wirkstoff Q203 – ein Imidazopyridinamid – gegen *M. ulcerans* sowohl *in vitro* als auch *in vivo* hochwirksam ist.

«Wir waren sehr überrascht, eine derart hohe Aktivität zu sehen. Zuvor hatten wir Hunderte von Substanzen untersucht, die ursprünglich für die Entwicklung von TB-Medikamenten bestimmt waren. Doch keine zeigte eine derart vielversprechende Wirkung gegen *M. ulcerans*», sagt Prof. Dr. Gerd Pluschke, Leiter der Einheit Molecular Immunology am Swiss TPH. «Q203 ist sogar noch wirksamer gegen das Buruli-Ulkus als das derzeit aktivste Antibiotikum Rifampicin. Ein solches neues, ausserordentlich wirksames Medikament könnte in Kombination mit einem zweiten Antibiotikum die Entwicklung eines erheblich kürzeren oralen Behandlungsschemas mit weniger

Nebenwirkungen ermöglichen.»

Ein weiterer Vorteil von Q203 ist, dass seine Verträglichkeit bereits in einer klinischen Studie der Phase I gegen TB getestet wurde. «Das bedeutet, dass wir das neue Präparat direkt in einer Phase-II-Studie mit Buruli-Ulkus-Patienten testen werden, sobald die Finanzierung dafür gesichert ist», so Pluschke.

Erkenntnisse dokumentiert

Der Vergleich des Genoms von *M. ulcerans* mit jenem anderer Mykobakterien lieferte eine Erklärung dafür, warum dieses Bakterium so ausserordentlich empfindlich auf Q203 reagiert. Das Bakterium scheint sich von einem Umweltorganismus zu einem spezialisierten Krankheitserreger zu entwickeln, der sich an ein Leben in stabilerer Umgebung anpasst. Im Lauf dieser Evolution hat das Bakterium die Anzahl seiner aktiven Gene reduziert, da viele Zellfunktionen nur von frei lebenden Umweltorganismen benötigt werden. Die Atmung der weniger empfindlichen TB-Bakterien beruht auf zwei Stoffwechselwegen, wobei nur einer durch Q203 blockiert wird. Dagegen hat *M. ulcerans* den alternativen, gegen Q203 resistenten Signalweg verloren und kann gegen das Medikament nicht lange überleben.

Das Swiss TPH verfolgt ein langjähriges Interesse und verfügt über umfassende Expertisen in der Erforschung des Buruli-Ulkus. Neben Medikamenten arbeiten die Wissenschaftler als alternative Behandlungsmöglichkeit auch an einer Wärmetherapie und unternahmen erste Schritte für einen Impfstoff und einen Schnelltest.

Originalbeitrag

Nicole Scherr, Raphael Bieri, Sangeeta S. Thomas, Aurélie Chauffour, Nitin Pal Kalia, Paul Schneide, Marie-Thérèse Ruf, Araceli Lamelas, Malathy S. S. Manimekalai, Gerhard Grüber, Norihisa Ishii, Koichi Suzuki, Marcel Tanner, Garrett C. Moraski, Marvin J. Miller, Matthias Witschel, Vincent Jarlier, Gerd Pluschke & Kevin Pethe

[Targeting the Mycobacterium ulcerans cytochrome bc1:aa3 for the treatment of Buruli ulcer](#)

Nature Communications (2018), doi: 10.1038/s41467-018-07804-8