

Neuartiges Antibiotikum BTZ-043 erreicht auch Tuberkulosebakterien, die sich in abgestorbenem Lungengewebe verstecken

Jedes Jahr erkranken 10 Millionen Menschen an Tuberkulose (TB). Etwa 1,5 Millionen Patient:innen erliegen der durch das Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) verursachten Krankheit. Das neuartige Antibiotikum BTZ-043 hat in klinischen Studien am Menschen eine gute bakterizide Wirkung gezeigt. In einer kürzlich in der Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlichten Studie konnten DZIF-Wissenschaftler:innen unter Leitung der Universität Bayreuth und des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum zeigen, dass BTZ-043 effektiv in TB-Läsionen eindringt, sich dort in hohen Konzentrationen anreichert und damit die Mtb-Bakterien auch an schwer zugänglichen Stellen bekämpfen kann.

Jedes Jahr erkranken 10 Millionen Menschen an Tuberkulose (TB), einer Krankheit, die durch das Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) verursacht wird, und etwa 1,5 Millionen Patient:innen erliegen der Krankheit. Das neuartige Antibiotikum BTZ-043 hat in klinischen Studien am Menschen eine gute bakterizide Wirkung gezeigt. In einer Studie, die kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht wurde, konnten DZIF-Wissenschaftler:innen unter Federführung der Universität Bayreuth und des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum – in Zusammenarbeit mit dem Leibniz-HKI, dem Tropeninstitut des LMU Klinikums München und der Johns Hopkins University – wichtige Fortschritte bei der Erforschung dieses Medikaments erzielen. Sie konnten zeigen, dass BTZ-043 effektiv in TB-Läsionen eindringt und sich dort in hohen Konzentrationen anreichert. Damit kann das Medikament die Mtb-Bakterien auch an schwer zugänglichen Stellen bekämpfen.

Die Behandlung der TB erfordert in der Regel eine mehrmonatige Antibiotika-Therapie, doch die Zunahme arzneimittelresistenter Formen der TB hat zu einem dringenden Bedarf an neuen Medikamenten geführt. Das neuartige Antibiotikum BTZ-043 – eine gemeinsame Entwicklung von Forschenden des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF), des Instituts für Infektions- und Tropenmedizin (Tropeninstitut) am LMU Klinikum München und des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI) in Jena – hat in klinischen Studien am Menschen eine gute bakterizide Wirkung gezeigt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten DZIF-Wissenschaftler:innen unter Federführung der Universität Bayreuth und des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum zeigen, dass BTZ-043 effektiv in TB-Läsionen eindringt und sich dort in hohen Konzentrationen anreichert. Damit erreicht das Medikament die Mtb-Bakterien auch an schwer zugänglichen Stellen.

Ein charakteristisches Merkmal der Tuberkulose (Tuberkel = knotige Schwellung) ist die Bildung von Granulomen. Diese knötchenartigen Gewebeveränderungen werden vom Körper in der Lunge gebildet, um die Mtb-Bakterien einzuschließen. Granulome haben eine feste äußere Kapsel mit einer darunter liegenden Schicht aus Immunzellen und einen Kern aus abgestorbenem Gewebe (nekrotischer Kern), in dem sich die Bakterien verbergen und überleben können. Diese nekrotischen Bereiche stellen eine besondere Herausforderung dar, da sie schlecht durchblutet sind und Antibiotika sie daher nur schwer erreichen können. In einem Mausmodell, das die TB-Pathologie der

Granulomnektrose beim Menschen widerspiegelt, konnte das DZIF-Forschungsteam die bemerkenswerte Fähigkeit des neuen Antibiotikums BTZ-043 nachweisen, effizient in diese nekrotischen Granulome einzudringen, sich dort anzureichern und die Bakterienlast zu verringern.

Die Forschenden verwendeten ein besonderes Mausmodell, bei dem die Tiere durch eine genetische Modifikation Granulome entwickeln, die denen von TB-Patienten ähneln. In einer wegweisenden Studie an diesen Mäusen, die jetzt in Nature Communications veröffentlicht wurde, stellten die Forschenden fest, dass die Konzentration von BTZ-043 in den Läsionen um ein Vielfaches über der Mindestkonzentration lag, die für eine wirksame Bekämpfung von Mtb erforderlich ist.

Die hochauflösende MALDI-Massenspektrometrie zeigte zudem die besondere Fähigkeit von BTZ-043, tief in die Zellkompartimente der Läsionen einzudringen und die nekrotischen Zentren vollständig zu durchdringen.

„Unsere Studie stellt einen wichtigen Fortschritt bei der Etablierung neuer Tuberkulose-Antibiotika dar, da wir erstmals die Verteilung eines in der Entwicklung befindlichen TB-Wirkstoffs im Granulom sichtbar machen konnten“, sagt DZIF-Wissenschaftler Prof. Andreas Römpp von der Universität Bayreuth, Lehrstuhl für Bioanalytik und Lebensmittelanalytik, Erstautor und korrespondierender Autor der Studie.

„Die Fähigkeit von BTZ-043, diese schwer zugänglichen Läsionen zu erreichen und dort zu wirken, deutet auf eine starke bakterizide Wirkung hin, die die Tuberkulosetherapie effizienter machen könnte“, ergänzt die korrespondierende Letztautorin und DZIF-Wissenschaftlerin Dr. Kerstin Walter vom Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum.

„Die Entwicklung dieses besonderen Mausmodells, das im Gegensatz zu den sonst verwendeten Standardmäusen die Pathologie der menschlichen Tuberkulose sehr gut widerspiegelt, stellt einen Meilenstein auf der Suche nach neuen Antibiotika gegen die Tuberkulose dar“, ergänzt Dr. Christoph Hölscher, Forschungsgruppenleiter am Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum und Koordinator des Schwerpunkts „Neue Wirkstoffe und Therapiemuster“ im DZIF-Forschungsbereich „Tuberkulose“.

„Diese Erkenntnisse sind vielversprechend für die Millionen von Menschen, die weltweit an Tuberkulose erkrankt sind, und bieten einen Ausblick auf eine Zukunft, in der schwer zugängliche Tuberkuloseläsionen mit einem weiteren Wirkstoff erreicht werden können. Je weiter die Forschung voranschreitet, desto deutlicher wird das Potenzial von BTZ-043, die klinischen Ergebnisse für Tuberkulosepatienten zu verändern“, sagt Dr. med. vet. Julia Dreisbach, Scientific Program Manager BTZ-043 am Tropeninstitut München.

Die Arbeiten wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) gefördert. Die Forscher:innen danken insbesondere den Kolleg:innen des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum für die Organisation der Tierhaltung und die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente. Ein weiterer Dank geht an die Hapila GmbH, Gera, die für das LMU Klinikum München und das Leibniz-HKI BTZ-043 und die für die Studie erforderlichen analytischen Standards hergestellt hat.

Originalpublikation:

Römpp, A., Treu, A., Kokesch-Himmelreich, J. et al. The clinical-stage drug BTZ-043 accumulates in murine tuberculosis lesions and efficiently acts against Mycobacterium tuberculosis. Nat Commun 16, 826 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56146-9>