

Neues Wirkprinzip gegen Tuberkulose

Gemeinsam ist es Forschenden der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) und der Universität Duisburg-Essen (UDE) gelungen, eine Gruppe von Molekülen zu identifizieren und zu synthetisieren, die auf neue Art und Weise gegen den Auslöser der Tuberkulose wirkt. In der Fachzeitschrift [Cell Chemical Biology](#) beschreiben sie, dass die sogenannten Callyaerine grundlegend anders als bisherige antibiotische Wirkstoffe gegen die Infektionskrankheit wirken.

Die Infektionskrankheit Tuberkulose wird durch das Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* (kurz *M. tuberculosis*) verursacht. Weltweit erkranken jährlich über zehn Millionen Menschen neu. Allein im Jahr 2021 starben laut WHO-Angaben 1,6 Millionen Menschen an Tuberkulose. Damit zählt sie zu den bedeutsamsten Infektionskrankheiten. Insbesondere in Ländern mit unzureichender Gesundheitsversorgung stellt sie eine ernsthafte Bedrohung für die Bevölkerung dar.

M. tuberculosis hat inzwischen Resistenzen gegen viele Antibiotika entwickelt, was die Therapie sehr erschwert. Es stehen heute nur noch wenige Medikamente gegen resistente Stämme zur Verfügung. Die Forschung sucht deshalb nach neuen antibakteriellen Verbindungen und Wirkmechanismen, um auf deren Basis grundlegend neue Arzneimittel entwickeln zu können.

Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Rainer Kalscheuer vom Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der HHU und [Prof. Dr. Markus Kaiser](#) vom Zentrum für Medizinische Biotechnologie der UDE hat mit den sogenannten Callyaerinen einen solchen grundlegend neuen Ansatz gefunden. Diese ursprünglich marinen Naturstoffe zählen chemisch zu den sogenannten Cyclopeptiden.

„Uns ist es gelungen, die ursprünglich in Meeresschwämmen vorkommende Substanz chemisch zu synthetisieren, um mit ihr in Zellkulturen die Wirkung auf Tuberkulosebakterien zu testen. Dadurch konnten wir neue, potentere Derivate herstellen, die es in der Natur so nicht gibt. Erst wenn eine solche chemische Synthese gelingt, ist ein potenzieller Wirkstoff später auch im großen Maßstab als Medikament einsetzbar“, erläutert [Dr. David Podlesainski](#) (UDE), einer der beiden Erstautoren der in *Cell Chemical Biology* erschienenen Studie.

Das Tuberkulosebakterium infiziert vor allem die menschlichen Fresszellen, die sogenannten Makrophagen, anschließend vermehren sich die Bakterien in den Makrophagen. Die Forschenden fanden nun heraus, dass Callyaerine das Wachstum des Bakteriums innerhalb der menschlichen Zelle hemmen können.

Emmanuel Tola Adeniyi, Doktorand an der HHU, der weitere Erstautor der Studie: „Die Callyaerine greifen ein bestimmtes, für die Lebensfähigkeit des Bakteriums nicht-essentiell Membranprotein von *M. tuberculosis* namens Rv2113 an. Geschieht dies, wird der Stoffwechsel des Bakteriums umfassend gestört und es am Wachstum gehindert. Menschliche Zellen bleiben dagegen von den Callyaerinen unberührt.“

Prof. Kalscheuer, Korrespondenzautor der Studie: „Mit den Callyaerinen haben wir einen neuen Wirkmechanismus entdeckt. Diese Stoffe blockieren nicht, wie andere Antibiotika, lebenswichtige Stoffwechselwege in der bakteriellen Zelle. Vielmehr greifen sie direkt ein nicht-essentiell

Membranprotein des Bakteriums an, welches bislang nicht als möglicher Wirkort in Betracht gezogen wurde.“

Prof. Kaiser, der zweite Korrespondenzautor, legt den Fokus auf die weitere Perspektive: „In weiteren Forschungsarbeiten muss jetzt geklärt werden, wie Callyaerine genau mit Rv2113 interagieren und wie diese Interaktion verschiedene zelluläre Prozesse so stört, so dass *M. tuberculosis* nicht mehr wachsen kann. Wir konnten aber grundsätzlich zeigen, dass auch nicht-essentielle Proteine wertvolle Zielstrukturen für die Entwicklung neuartiger Antibiotika darstellen können.“

Originalpublikation: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451945624002216?via%3Dihub>