



Warum Bakterien nicht auf Medikamente reagieren

Ref. 2018-02

Originaltitel: A genome wide screen for drug resistance and drug tolerance mechanisms in *Mycobacterium abscessus* - a pathogen referred to as «antibiotic nightmare»

Antragsteller: Prof. Dr. Peter Sander, Universität Zürich
Dr. Bettina Schulthess, Universität Zürich
Dr. Frank Imkamp, Universität Zürich

Zusammenfassung

Mycobacterium abscessus (*M. abscessus*) ist ein Krankheitserreger, der wegen seiner hartnäckigen Antibiotikaresistenz gefürchtet ist. Das Bakterium infiziert vor allem Menschen mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose). Die Resistenz begrenzt die Behandlungsmöglichkeiten und verlängert so die Heilungszeit. Würde man die Mechanismen der Resistenz verstehen, könnten wirksame Therapien entwickelt werden.



Bakterienkolonievarianten von *Mycobacterium abscessus*. Man nennt dieses Bakterium auch den «antibiotischen Albtraum». Die glatte Variante (links) wird mit frühen Stadien der Infektion in Verbindung gebracht, während die raue Variante (rechts) häufig von chronisch infizierten Patienten isoliert wird. Wir entschlüsseln die molekularen Mechanismen, die der Antibiotikaresistenz zugrunde liegen. Foto: P. Selchow

Ein äusserst resistentes Bakterium

Das Bakterium *M. abscessus* ist ein Krankheitserreger, der vor allem bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose zu schweren Lungeninfektionen führt. Die zystische Fibrose ist eine angeborene Störung des Stoffwechsels, die zur Produktion von zähem Schleim führt. Das macht sich in den Lungen durch eine erhöhte Infektanfälligkeit bemerkbar.

Die antibiotische Behandlung von Lungeninfektionen mit *M. abscessus* dauert mehr als 12 Monate. Dazu braucht es eine Kombination verschiedener Medikamente. Dennoch ist die Therapie nur in etwa der Hälfte der Fälle erfolgreich. Die geringe Erfolgsrate wird auf die hohe natürliche Medikamentenresistenz des Bakteriums zurückgeführt. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind weitgehend unbekannt.

Der Schlüssel liegt in den Genen

Die Forschergruppe um Prof. Peter Sander beabsichtigte, die molekularen Mechanismen aufzuklären, die der Medikamentenresistenz in *M. abscessus* zugrunde liegen. Zu diesem Zweck sequenzierten sie das gesamte bakterielle Genom, benutzten Techniken zur Manipulation von Genen und untersuchten dann die Empfindlichkeit des Bakteriums auf Medikamente.

Gene löschen führt zum Erfolg

Rifabutin und Isoniazid sind Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* (Tuberkulose). Leider zeigen diese Medikamente nur eine geringe Wirksamkeit gegen den verwandten Erreger *M. abscessus*. Rifabutin wird durch ein Enzym inaktiviert, das von einem Gen des Erregers kodiert wird. «Löscht» man das Gen, reagiert *M. abscessus* sehr empfindlich auf das Medikament. Im Gegensatz dazu ist Isoniazid ein «Pro-Drug», das einer Aktivierung im Bakterium bedarf, um seine Aktivität aufzunehmen. Die geringe Aktivität von bestimmten Enzymen im Bakterium verhindert die Aktivierung und erklärt die geringe Empfindlichkeit von *M. abscessus* gegenüber Isoniazid.

Ausblick

Die Forschergruppe identifizierte verschiedene Mechanismen der Medikamentenresistenz von *M. abscessus*, deckte essentielle Wirkstoffziele auf und liefert damit eine rationale Grundlage für den Einsatz aktueller Medikamente und die zukünftige Entwicklung von Wirkstoffkandidaten.

Literatur

Schäfle D, Selchow P, Borer B, et al. Rifabutin is inactivated by *Mycobacterium abscessus* Arr. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021, 65:e02215-20

Dorst A, Berg R, Gertzen CGW, et al. Semisynthetic analogs of the antibiotic Fidaxomicin - design, synthesis, and biological evaluation. *ACS Med. Chem. Lett.* 2020, 11:2414-2420

Dorst A, Shchelik IS, Schäfle D, et al. Synthesis and biological evaluation of iodinated fidaxomicin antibiotics. *Helv. Chim. Acta* 2020, 103:e2000130

Gagliardi A, Selchow P, Luthra S, et al. KatG as counter-selection marker for non-tuberculous mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 64:(5)e02508-19

Kaelin MB, Kuster SP, Hasse B, et al. Diversity of nontuberculous mycobacteria in heatercooler devices - results from prospective surveillance. *J. Hosp. Infect.* 2020, 105:480-485

Hohl M, Remm S, Eskandarian HA, et al. Increased drug permeability of a stiffened mycobacterial outer membrane in cells lacking MFS transporter Rv1410 and lipoprotein LprG. *Mol. Microbiol.* 2019, 111:1263-1282

Dal Molin M, Selchow P, Schäfle D, et al. Identification of novel scaffolds targeting *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Med.* 2019, 97:1601-1613