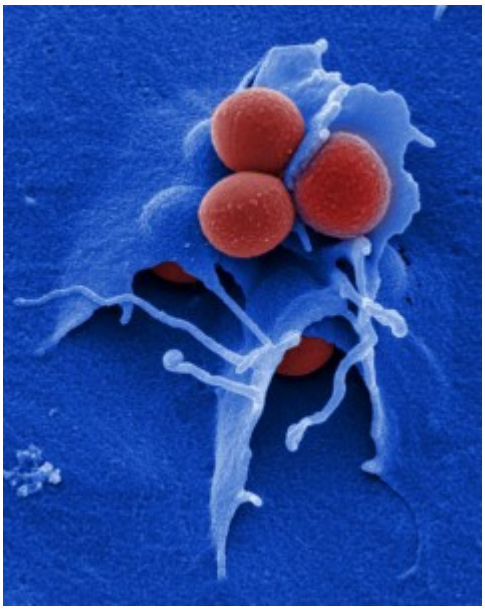
Quelle: www.lazarus.at/2016/07/12/doppelschlag-gegen-bakterien-und-viren

Doppelschlag gegen MRSA-Bakterien und HIV-Viren möglich?

Eine neuartige Substanzklasse wirkt sowohl gegen den AIDS-Erreger HIV als auch gegen Antibiotika-resistente MRSA-Bakterien, beide Krankheitserreger treten häufig gemeinsam auf. Künftig – so die Hoffnung der Entdecker – könnten sie mit einem einzigen Medikament bekämpft werden.



Das Bakterium Staphylococcus aureus (rot) bildet häufig Resistenzen gegen Antibiotika aus und ist besonders für Patienten gefährlich, die bereits unter einer Infektion mit dem AIDS-Erreger HIV leiden (HZI/M. Rohde)

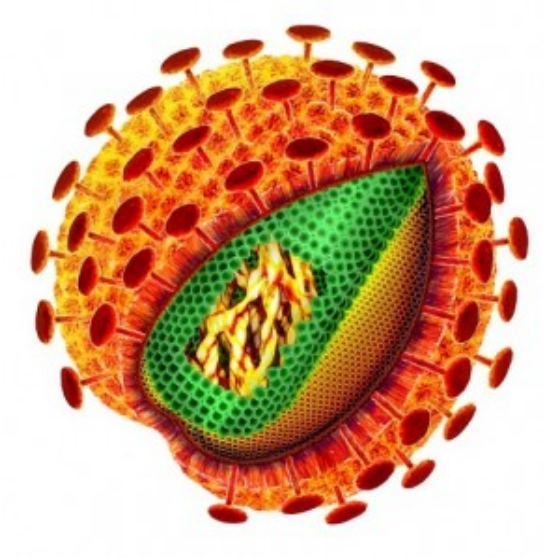
Wissenschaftler des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) haben sogenannte duale Wirkstoffe entwickelt, die das Wachstum beider Erreger hemmen. Ihre Erkenntnisse darüber beschreiben sie in der

Fachzeitschrift „Journal of Medicinal Chemistry“.

Das Humane Immundefizienz-Virus HIV gehört zu den gefährlichsten und verbreitetsten Krankheitserregern weltweit. 37 Millionen Menschen tragen HIV in sich; im Jahr 2014 starben 1,2 Millionen daran. Mittlerweile lassen sich die Vermehrung des Erregers und das Fortschreiten der Krankheit zwar durch eine Kombinationstherapie aufhalten, doch zunehmend entwickeln die Viren Resistenzen und sprechen nicht mehr auf die eingesetzten Medikamente an.

Ähnlich hartnäckig zeigen sich die berüchtigten MRSA-Bakterien, methicillinresistente Staphylococcus aureus-Stämme, gegen die mittlerweile viele gängige Antibiotika unwirksam sind. Gerade HIV-Patienten, deren Immunsystem durch ihre Krankheit geschwächt ist, werden vielfach noch zusätzlich von MRSA-Keimen befallen. Solche sogenannten Koinfektionen sind äußerst problematisch und schwierig zu behandeln. „Sowohl bei den Viren als auch bei den MRSA-Bakterien sind Resistenzen gegen die gängigen Therapien verbreitet – das macht es besonders kompliziert, die Koinfektion in den Griff zu bekommen“, erklärt der HZI-Wissenschaftler Prof. Rolf Hartmann, Leiter der Abteilung Wirkstoffdesign und Optimierung am HIPS. „Zudem muss man genau auf die Wechselwirkungen zwischen den verabreichten Medikamenten achten.“

Hier könnten die Ureidothiophen-Carbonsäuren Abhilfe schaffen. Hinter diesem komplizierten Namen verbirgt sich eine Klasse von Molekülen, die Chemiker und Biowissenschaftler am HIPS jetzt um einige neue Varianten erweitert haben. Darunter finden sich neuartige Wirkstoffe, die die Vermehrung sowohl von HIV als auch von MRSA effektiv blockieren. Das Interessanteste daran: „Bisher bekannte resistente Stämme – sowohl bei den Viren als auch bei den Bakterien – sind empfindlich gegen unsere dualen Wirkstoffe“, erklärt Walid Elgaher vom HIPS. „Eine schädliche Wirkung auf menschliche Zellen konnten wir bislang nicht feststellen.“



Grafisches Modell des AIDS-Erregers HIV (HZI/Mießen)

Viren und Bakterien sind zwar biochemisch sehr unterschiedlich, dennoch lässt sich der Effekt, dass ihr Wachstum durch einen einzigen Wirkstoff gehemmt werden kann, schlüssig erklären. Sowohl die HI-Viren als auch die Bakterien benutzen für Wachstum und Vermehrung bestimmte spezialisierte Enzyme, um ihre Erbinformation „umzucodieren“ und gewissermaßen von einer Schreibweise in eine andere zu übertragen. Die entsprechenden Enzyme – Eiweißmoleküle mit katalytischer Wirkung – sind sich in Funktion und Aufbau ähnlich.

Bei den Bakterien übersetzt das Enzym RNA-Polymerase die Erbinformation von Desoxyribonucleinsäure (DNA) in Ribonucleinsäure (RNA), die dann wiederum den Bauplan für die wichtigsten Bestandteile ihrer Zelle enthält. Der AIDS-Erreger HIV benötigt für seinen Lebenszyklus das Enzym Reverse Transkriptase, das den umgekehrten Prozess auslösen und RNA in DNA umwandeln kann.

Dass die RNA-Polymerase bestimmter Bakterien und die Reverse Transkriptase des AIDS-Erregers ähnliche chemische Bindungsstellen aufweisen – und damit möglicherweise auch gemeinsam blockiert und lahmgelegt werden könnten – war

Wissenschaftlern bereits vor einigen Jahren aufgefallen. Am HIPS nutzte man diese Erkenntnis: „Wir haben mehrere Substanzen entwickelt, die die RNA-Polymerase von Bakterien wie den MRSA hemmen können“, erklärt HZI-Forscher Dr. Jörg Haupenthal. „Diese haben wir dann weiter optimiert, sodass sie auch an die sehr ähnlichen Bindungsstellen der HI-Viren andocken und sie dadurch blockieren.“

Die Wissenschaftler hoffen, dass sich ihre Entdeckung künftig einmal für die klinische Anwendung nutzen lässt. „Dazu muss allerdings sorgfältig geklärt werden, ob die Substanzen auch in der Zelle und letztlich im menschlichen Patienten wirksam sind und ob sie nicht doch unerwünschte Nebenwirkungen haben“, erklärt Rolf Hartmann. „Das erfordert umfangreiche Studien und Entwicklungsarbeiten.“

Originalpublikation:
Walid A. M. Elgaher, Kamal Kant Sharma, Jörg Haupenthal, Francesco Saladini, Manuel Pires, Eleonore Real, Yves Mély, and Rolf W. Hartmann: Discovery and Structure-Based Optimization of 2 Ureidothiophene-3-Carboxylic Acids as Dual Bacterial RNA Polymerase and Viral Reverse Transcriptase Inhibitors. J. Med. Chem. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00730
Link: http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.6b00730

Das HIPS ist der Saarbrücker Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) mit Hauptsitz in Braunschweig. Es wurde im Jahr 2009 gemeinsam vom HZI und der Universität des Saarlands gegründet.

Ihre Ansprechpartner:
Dr. Andreas Fischer, Redakteur und stellv. Pressesprecher
andreas.fischer@helmholtz-hzi.de
Manfred Braun, Leiter Strategische Kommunikation
manfred.braun@helmholtz-hzi.de

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH
Presse und Kommunikation
Inhoffenstraße 7
D-38124 Braunschweig

Tel.: 0531 6181-1404
Fax: 0531 6181-1499