Zuckerbasierte Inhibitoren entwaffnen den Krankheitserreger Pseudomonas aeruginosa

Der Krankenhauskeim Pseudomonas aeruginosa benötigt die Zucker-bindenden Proteine LecA und LecB, um Biofilme zu bilden und sich an Wirtszellen anzuheften, um in diese einzudringen. Diese sogenannten Lektine eignen sich daher als Angriffspunkte für Wirkstoffe zur Bekämpfung von Pseudomonas-Infektionen. Forschende aus Saarbrücken und Freiburg haben nun potente Inhibitoren für LecA und LecB hergestellt, die stabiler und besser löslich sind als bisherige Wirkstoffkandidaten. Diese optimierten Moleküle wurden in Virulenztests untersucht und zeigen vielversprechende Eigenschaften für die Entwicklung neuer Wirkstoffe.

Pseudomonas aeruginosa ist ein gramnegatives Bakterium, das zur Gruppe der hochgradig antibiotikaresistenten und klinisch relevanten ESKAPE-Erreger gehört. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehört es zu den Krankheitserregern mit kritischer Priorität, da es oft gegen Antibiotika resistent ist und Behandlungsmöglichkeiten fehlen. *P. aeruginosa* produziert die beiden Lektine LecA und LecB, mit denen es an Zuckermoleküle bindet und die es für die Adhäsion an Wirtszellen sowie zur Biofilmbildung benötigt – zwei Eigenschaften, die für die Pathogenität des Bakteriums entscheidend sind. Das macht diese Lektine zu vielversprechenden Angriffsstellen für synthetische Wirkstoffe, die den krankmachenden Eigenschaften des Bakteriums entgegenwirken und dessen antimikrobielle Resistenz umgehen.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. **Alexander Titz** am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) und an der Universität des Saarlandes (UdS) erforscht Moleküle zur Inhibierung bakterieller Lektine, insbesondere von *P. aeruginosa*. Das HIPS ist ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Zusammenarbeit mit der UdS. Die Gruppe, die auch Teil des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) ist, hatte bereits hochwirksame LecA-Inhibitoren entwickelt, die allerdings nur eine geringe Wasserlöslichkeit und begrenzte Stabilität aufwiesen, was deren weitere biologische Analyse verhinderte. Die aktuellen Ergebnisse stammen aus einem gemeinsamen Forschungsprojekt mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. **Winfried Römer** an der Universität Freiburg und dem Exzellenzcluster CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies. Römer und sein Team untersuchen, wie die Lektine LecA und LecB von *P. aeruginosa* physiologische Prozesse wie Immunantwort und Wundheilung beeinflussen und wie sich dies durch Inhibitoren verhindern lässt.

Den Forschenden ist es nun gelungen, die chemischen Eigenschaften der bisherigen Lektin-Inhibitoren deutlich zu verbessern. Die gezielte Veränderung von Verbindungsregionen innerhalb der Moleküle steigerte deren Löslichkeit um den Faktor 1000 und erhöhte ihre chemische und metabolische Stabilität. Die Ergebnisse des Kooperationsprojekts sind in der renommierten Fachzeitschrift *Angewandte Chemie* als Hot Paper erschienen.

Die stark erhöhte Löslichkeit der Lektin-Inhibitoren ermöglichte es, ihre biologische Wirkung in zellbasierten Tests zu evaluieren. „Wir haben untersucht, welchen Einfluss die Inhibitoren auf die die biologische Funktion von LecA und die Invasivität von *P. aeruginosa* haben", erklärt Römer. „Dabei konnten wir zeigen, dass schon relativ geringe Konzentrationen des LecA-Inhibitors ausreichen, um das Eindringen von *P. aeruginosa* in Wirtszellen zu verhindern." Die Inhibitoren blockieren also effektiv die Bindung von LecA an menschliche Zellen. „Neben diesen positiven Ergebnissen in den Zellassays haben wir auch gesehen, dass der neue Inhibitor lange im Urin nachweisbar ist und sich somit möglicherweise weitere Behandlungsmöglichkeiten für Harnwegsinfektionen eröffnen", sagt Titz, Leiter der Forschungsgruppe „Chemische Biologie der Kohlenhydrate" am HIPS.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die entwickelten Wirkstoffkandidaten das Potenzial haben, die Antibiotikaresistenz gefährlicher Krankheitserreger zu umgehen. Insbesondere die Hemmung der LecA-vermittelten Virulenz bietet einen vielversprechenden Ansatzpunkt für neue Wirkstoffe zur Behandlung von oft hochproblematischen Infektionen mit *P. aeruginosa*. Die aktuellen Ergebnisse sind ein erster Schritt und öffnen die Tür für die zukünftige Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten.

Exzellenzcluster CIBSS:

Der Exzellenzcluster CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies der Universität Freiburg hat das Ziel, ein umfassendes Verständnis von biologischen Signalvorgängen über Skalen hinweg zu gewinnen – von den

Wechselwirkungen einzelner Moleküle und Zellen bis hin zu den Prozessen in Organen und ganzen Organismen. Die Forscherinnen und Forscher setzen das gewonnene Wissen ein, um Strategien zu entwickeln, mit denen sich Signale gezielt kontrollieren lassen. Sie erschließen dank dieser Technologien nicht nur neue Erkenntnisse in der Forschung, sondern ermöglichen auch Innovationen in der Medizin und den Pflanzenwissenschaften.

Publikation:

Zahorska, E., Rosato, F., Stober, K., Kuhaudomlarp, S., Meiers, J., Hauck, D., Reith, D., Gillon, E., Rox, K., Imberty, A., Römer, W., Titz, A. (2022): Neutralizing the Impact of the Virulence Factor LecA from Pseudomonas aeruginosa on Human Cells with New Glycomimetic Inhibitors. In: Angew. Chem. Int. Ed. Engl., DOI: 10.1002/anie.202215535.

Pressemitteilung

17.01.2023
Quelle: Universität Freiburg

Weitere Informationen

- Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- CIBSS Centre for Integrative Biological Signalling Studies