

Charakterisierung von neuen Inhibitoren der RNA Polymerase und Gyrase B von *Mycobacterium abscessus* unter CF-relevanten Testbedingungen (2202)

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Adrian Richter, Prof. Dr. Peter Imming, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Prof. Dr. Florian Maurer, Forschungszentrum Borstel

Laufzeit: 24 Monate, 01. August 2022 – 31. Juli 2024

Fördervolumen: 152.000 €

Ziel des Projekts:

Die Resistenz gegenüber antibakteriellen Substanzen ist eine Entwicklung, die die Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten zunehmend erschwert. Hervorzuheben sind Infektionen mit Mykobakterien: Vertreter der nicht-tuberkulösen Mykobakterien wie *Mycobacterium abscessus* können schwerwiegende Lungeninfektionen hervorrufen und Mukoviszidose-Patienten zählen zu den Risikogruppen für eine Erkrankung. Die Therapie erfordert die Anwendung von mehreren Arzneimitteln und ist langwierig. Häufig ist die Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen begleitet und eine vollständige Heilung wird oft nicht erzielt.

Dieses Forschungsvorhaben setzte an dieser Problematik an und hatte sich die Entwicklung von Wirkstoffen und deren Untersuchung an den bakteriellen Krankheitserregern zum Ziel gesetzt. Hierfür sollten die Wirkstoffkandidaten in Kombination mit zugelassenen Arzneistoffen an den Bakterien getestet werden, um ihre Wechselwirkung zu beschreiben. Ein weiterer Aspekt war die Überprüfung der Wirksamkeit gegen verschiedene bakterielle Unterarten, die sich hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Stoffen stark unterscheiden. Zudem sollte geprüft werden, ob die neuartigen Wirkstoffe in der Lage sind, die Bakterien soweit zu schädigen, dass sie nicht mehr wachstumsfähig sind. Neben der Durchführung der Experimente war ein Bestandteil des Projektes die Entwicklung der Testmethoden, die erst auf die Erreger wie *Mycobacterium abscessus* angepasst werden mussten.

Ergebnis:

Die Testung von mehreren Wirkstoffen ergab, dass sich die Wirkstoffkandidaten mit Kombinationspartnern ergänzen. Für die Kombination mit Makrolidantibiotika zeigte sich eine Wirkverstärkung (Synergie). Die Erkenntnis ist interessant, da Makrolidantibiotika für die Behandlung von *Mycobacterium abscessus* Infektionen eingesetzt werden und die neuartigen Wirkstoffe eine Resistenz unterdrücken.

Daran schloss sich die Testung gegen 28 bakterielle (Unter)Arten an, die zur Gruppe der nicht-tuberkulösen Mykobakterien gehören. Keine der untersuchten Spezies zeigte Resistenz. Auch aus Patienten isolierte Bakterien waren hierbei empfindlich gegen die Verbindungen. Dies ist hervorzuheben, da sich diese häufig nicht so verhalten wie Bakterien, die im Labor gezüchtet wurden.

Die dauerhafte Verhinderung von bakteriellem Wachstum ist eine wichtige Eigenschaft von Wirkstoffen, die als Bakterizidie bezeichnet wird. Um diesen Effekt zu untersuchen wurde eine neue Methode entwickelt, die auf der mikroskopischen Sichtbarmachung der Bakterien durch einen Farbstoff beruht. Die Testung ergab, dass Bakterien, die dem neuartigen Wirkstoff ausgesetzt waren, nicht mehr wuchsen, die Stoffe wirkten also bakterizid.

Die Ergebnisse tragen zur Entwicklung antibakterieller Stoffe bei, weshalb die wissenschaftlichen Arbeiten in den nächsten Jahren fortgesetzt werden. Die Resultate sind der wissenschaftlichen Gemeinschaft durch Publikationen zugänglich.