

Neue CF-Behandlung: Inhibitoren der bakteriellen Chinolonbiosynthese in *P. aeruginosa* und *B. cepacia*

Anwendungsgebiet

Pseudomonas aeruginosa ist ein weltweit verbreitetes Bakterium und dafür bekannt, insbesondere bei chronisch Kranken, bzw. Menschen mit geschwächter Immunabwehr, schwere Verläufe zu verursachen. So trifft eine Infektion bspw. Mukoviszidose- (CF-) Patienten besonders schwer, da eine zusätzliche chronische Infektion der Atemwege eine drastische Verschlechterung der Lungenfunktion bedeutet. Auch eine langfristige Veränderung des Mikrobioms der Lunge wird dem Keim inzwischen bescheinigt.

Ein Angriff wird in Abhängigkeit der bakteriellen Populationsdichte über Botenstoffe (Chinolone) koordiniert; die gezielte Störung des Prozesses kann einen Angriff effizient eindämmen. Da effektive Antibiotika immer seltener langfristig wirksam sind, ist die Nutzung effizienter Inhibitoren insbesondere bei chronischen Erkrankungen ein lohnenswerter Ansatz im Kampf gegen pathogene Keime.

Stand der Technik

Diverse Inhibitoren der Signalwege, d. h. der Chinolon-Biosynthese, sind bereits bekannt, doch ihre Wirksamkeit konnte bislang in lebenden Zellen nicht in ausreichendem Umfang nachgewiesen werden, bzw. die notwendigen Konzentrationen waren zu hoch. Daher war die Hemmung dieses Signalweges bislang pharmakologisch uninteressant. Das sollte sich nun ändern.

Innovation

Durch die hier beschriebene Verbindung wird die Produktion der 2-Alkyl-Chinolone (über PqsD bzw. HmqD), d. h. die signalbasierte Angriffs-Koordination unter den pathogenen Bakterien und die damit einhergehende Toxinproduktion effektiv gehemmt und so die Ausbreitung der Keime eingedämmt. Gleichzeitig wird dadurch die Immunsuppression aufgehoben.

Eine Infektion mit einem solchen Keim wird insbesondere bei CF-Patienten mit einer deutlich verschlechterten Lungenfunktion in Verbindung gebracht. Durch die Hemmung der bakteriellen Signalwege kann die Verbreitung effektiv eingedämmt werden, ohne Nebenwirkungen oder Resistenzen zu verursachen.

Diese neue und einzigartig potente Verbindung könnte anstelle oder zusammen mit Antibiotika zum Einsatz kommen und so auf längere Sicht – insbesondere aber nicht ausschließlich für CF-Patienten – von großem Nutzen sein.

Ihre Vorteile auf einen Blick

- ✓ Selektive Bindung und hohe Aktivität in niedrigem Konzentrationsbereich
- ✓ Vollständige Hemmung der Chinolon-Biosynthese
- ✓ Wirksamkeit *in situ* bestätigt an Zellkulturen von pathogenen *P. aeruginosa* und *Burkholderia*
- ✓ Vermeidung neuer Resistenzen und Erhöhung der Antibiotika-Wirkung durch Wirkstoff-Kombination

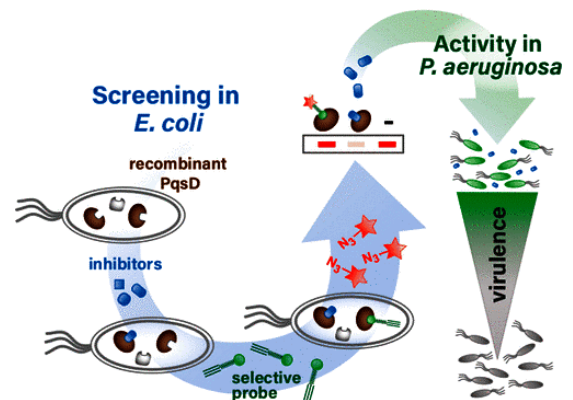


Abb.: Schema der aktivitätsbasierten Teststrategie zur Identifikation geeigneter PqsD-Hemmer: Die Hemmung der Virulenzfaktoren erfolgt durch vollständige Abschaltung der Produktion von Chinolon-Quorum-Sensing-Signalen [Bild: Universität Konstanz].

Technologietransfer

Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH ist mit der Verwertung der Technologie beauftragt und bietet Unternehmen die Möglichkeit der Lizenznahme.

Patent-Portfolio

Eine EP-Patentanmeldung ist anhängig.

Kontakt

Anne Böse, Business Development
boese@tlb.de
 Technologie-Lizenz-Büro (TLB)
 der Baden-Württembergischen Hochschulen GmbH
 Ettlinger Straße 25, D-76137 Karlsruhe
 Tel. 0721 79004-0, Fax 0721 79004-79
www.tlb.de

Referenz-Nummer: 18/095TLB