

Biofilm – Sprengstoff-Suche

Arzneiforschung Viele Bakterien hüllen sich in einen zähen Biofilm. Neue Wirkstoffe sollen diesen Schutz knacken

Antibiotika greifen bakterielle Krankheitserreger an und töten sie. Doch die Mikroben wehren sich, indem sie auf Oberflächen eine Schutzschicht bilden, einen „Biofilm“ aus Eiweißen, Zuckern und Nukleinsäuren. So sind sie ziemlich sicher vor Medikamenten und Angriffen durch das Immunsystem. Biofilme verursachen pro Jahr in Deutschland rund 100 000 Krankheitsfälle, schätzt das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI). Professorin Susanne Häußler von Twincore, einer gemeinsamen Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover und des HZI in Braunschweig, geht davon aus, dass die Zahl der Patienten weiter steigen wird. „Zunehmend mehr Menschen erhalten eine invasive medizinische Versorgung“, erklärt die Fachärztin für Medizinische Mikrobiologie. Und auf den künstlichen Oberflächen von Kathetern, Atemschläuchen und Prothesen im Körper bilden Bakterien bevorzugt Biofilme. Auch offene Wunden bieten einen guten Nährboden für bakterielle „Wohngemeinschaften“. Diese verursachen chronische Infektionen, die sich kaum bekämpfen lassen. Häußler bringt das Problem auf den Punkt: „Es gibt kein einziges Medikament gegen Biofilme. Wir haben nicht einmal Substanzen in der klinischen Erprobung.“ So heißt die mehrjährige Testphase an Freiwilligen. Nur wenn sich ein Wirkstoff hier bewährt, wird er schließlich als Medikament zugelassen.

Gemeinsam gegen Pseudomonaden

Arzneiforscher weltweit haben dieses Problem mittlerweile erkannt. Im Januar 2012 taten sich daher mehrere Forschungseinrichtungen in Deutschland mit der Firma Sanofi zusammen. Gemeinsam will man in drei Jahren Biofilm-Hemmstoffe gegen *Pseudomonas aeruginosa* bis zur vorklinischen Prüfung entwickeln. Der Erreger verursacht vor allem in Krankenhäusern lebensbedrohliche Lungenentzündungen.

Der Forscherverbund hat bereits eine Schwachstelle bei diesem „Problemkeim“ erkannt: das sogenannte Pseudomonas-Chinolon-Signal, kurz PQS. Jedes einzelne Bakterium produziert diese Substanz und schüttet sie in seine Umgebung aus. Bei einem bestimmten Schwellenwert geben die Pseudomonaden ihr Leben als Einzelgänger auf und bilden einen Biofilm. Hier wollen die Wissenschaftler des HZI ansetzen, indem sie ein wichtiges Eiweiß blockieren, mit dessen Hilfe die *Pseudomonas*-Bakterien PQS bilden. Die Forschergruppen um Professor Rolf Hartmann und Professor Rolf Müller am HZI für Pharmazeutische Forschung

Saarland haben dieses Eiweiß – ein Enzym – isoliert und ein Testsystem für Hemmstoffe entwickelt. Damit sollen nun rund 10 000 Substanzen überprüft werden. Dabei handelt es sich um Naturstoffe, die von verschiedenen Mikroorganismen stammen. „Wir suchen gezielt nach Substanzen, die in Bakterien eindringen“, sagt Müller. Er erhofft sich eine gute Erfolgsquote, denn Mikroorganismen benutzen natürlicherweise solche Stoffe, um sich in ihrem Lebensraum zu behaupten. Müller: „Rund 80 Prozent aller Antibiotika auf dem Markt sind Naturstoffe oder leiten sich davon ab.“

Substanzen, die sich im Enzymtest bewähren, erhält Susanne Häußler für weitere Tests. Ihr System misst Effekte auf *Pseudomonas*-Biofilme. Auf einer Platte so groß wie eine Tafel Schokolade wachsen zunächst 96 Biofilme heran. So lassen sich viele Wirkstoffe gleichzeitig in mehreren Dosierungen überprüfen. Ein Spezialmikroskop erfasst und analysiert dann vollautomatisch die Platte. „Das Mikroskop macht Bilder von jeder Schicht. So erhalten wir die dreidimensionale Struktur aller Biofilme“, sagt Häußler. Ihr System eignet sich auch dafür, verschiedene Mikroorganismen zu vergleichen. „Nahezu identische Stämme einer Bakterienart bilden manchmal ganz unterschiedliche Biofilme“, erklärt Häußler. So variieren Größe, Form und Konsistenz der Gebilde erheblich. Die jeweilige Struktur entscheidet mit, wie gut zum Beispiel ein Antibiotikum angreifen kann. „Bakterien vertragen im Biofilm bis zu tausendmal höhere Medikamentendosen, als wenn sie einzeln leben“, betont Häußler.

Universaler Hemmstoff gesucht

Ein Hemmstoff, der die Bildung von PQS verhindert, würde sich allerdings nur gegen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* richten. Doch viele weitere Krankheitserreger bilden ebenfalls Biofilme. Dazu zählen der Hautkeim *Staphylococcus aureus* sowie die Darmbakterien *Vibrio cholerae* und *Escherichia coli*. In Deutschland bereitet

Vibrio cholerae keine Probleme, doch

in Ländern mit schlechter Hygiene verursacht der Cholera-Erreger schwere Durchfälle, die oft tödlich verlaufen. Im vergangenen Juli haben Forscher der Universität von Kalifornien in Berkeley (USA) geklärt, wie Choleraerregern einen Biofilm bilden (siehe Grafik auf Seite 70/71). *Escherichia coli* ist Teil der gesunden Darmflora, doch bestimmte Stämme können Krankheiten auslösen. So verursacht dieser Erreger zum Beispiel wiederkehrende Blasenentzündungen. „Bis vor ein paar Jahren dachte man, das seien jeweils Neuinfektionen“, erklärt Professorin Regine Hengge. „Doch einige Bakterien verstecken sich im Gewebe und werden durch Antibiotika nicht erreicht. Denn sie bilden Mini-Biofilme im tiefer liegenden Blasenepithel.“ Hengge leitet an der Freien Universität Berlin ein Team, das die Entstehung von Biofilmen bei *Escherichia coli* erforscht.

Ein Wirkstoff gegen alle

Apotheken Umschau A 13/02 70
/Bakterien/Forschung + Wissen/

47088

Dabei untersucht sie die Rolle eines Botenstoffs, den fast alle Bakterien benötigen, um ihre freie Lebensweise aufzugeben und sich an Oberflächen zu heften: zyklisches di-GMP. Derzeit haben Labore weltweit die Enzyme im Visier, die zyklisches di-GMP produzieren. Außerdem gibt es bereits Reihenuntersuchungen, um Wirkstoffe zu finden, die diese Enzyme blockieren. Hengge zeigt sich optimistisch: „Diese Enzyme sind aussichtsreiche Angriffsziele, denn ein Hemmstoff dagegen könnte gegen die meisten Biofilme wirken.“ Dr. Achim G. Schneider