

Pressemitteilung

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Johannes Seiler

22.02.2013

<http://idw-online.de/de/news520417>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional



Hemmstoff gegen das Elephantiasis-Syndrom

Parasitäre Fadenwürmer verursachen in den Tropen zahlreiche Krankheiten. Ein Beispiel ist die Elephantiasis, bei der es zu abnormen Schwellungen an den Gliedmaßen kommt. Wissenschaftler des Bonner Universitätsklinikums und der Bonner Universität haben nun einen neuartigen Wirkstoff gefunden, der die Würmer abtötet. Die Substanz blockiert ein Enzym in Bakterien, auf die die Würmer zum Überleben angewiesen sind. Die Forscher stellen ihre Ergebnisse nun in der Fachzeitschrift „Chemistry & Biology“ vor.

Häufig schwellen die Beine oder andere Gliedmaßen sehr stark an und bilden dicke Wülste. Beim Elefantennann-Syndrom (Elephantiasis) kommt es durch einen Lymphstau zu einer abnormen Vergrößerung eines Körperteils. Krankheitserreger sind parasitäre Fadenwürmer (Filarien), die vor allem durch Stechmücken übertragen werden. Neben der Elephantiasis gibt es weitere durch Filarien ausgelöste Krankheiten, die als „Lymphatische Filariose“ und „Onchozerkose“ bekannt sind. Weltweit sind davon rund 150 Millionen Menschen betroffen. „Gegenwärtig werden die Betroffenen mit Antiwurmmitteln behandelt, die allerdings nur Wurmlarven, nicht jedoch die langlebigen erwachsenen Würmer abtöten“, sagt Christian Lentz, Doktorand am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn. „Darüber hinaus werden die Filarien dagegen zunehmend resistent, weshalb die Gefahr besteht, dass die Behandlung in Zukunft nicht mehr wirkt.“

Werden die Bakterien abgetötet, stirbt auch der Fadenwurm

Zusammen mit dem Life & Medical Sciences (LIMES) Institut der Universität Bonn suchten die Parasitologen nach einem Wirkstoff, der die Fadenwürmer abtötet, ohne den Patienten zu schaden. Die Forscher machten sich dabei zunutze, dass die Filarien endosymbiontische Bakterien der Gattung Wolbachia in sich tragen, die sie zum Überleben brauchen. Lentz: „Werden diese Bakterien mit einem Wirkstoff abgetötet, sterben auch die Fadenwürmer. Unsere Hypothese war: Wenn wir die Symbiose gezielt an den Stoffwechselwegen der Wolbachien unterbrechen, können wir die Würmer an ihrer schwächsten Stelle angreifen.“ Mit molekularbiologischen Methoden entdeckten die Forscher der Universität Bonn, dass Würmer und Bakterien auf das bakterielle Enzym „ALAD“ angewiesen sind, das in dieser Form beim Menschen nicht vorkommt. „Ziel war deshalb, einen geeigneten Hemmstoff zu finden, der dieses Enzym blockiert“, berichtet Lentz, der zusammen mit Victoria Halls vom LIMES Institut die Erstautorenschaft der Studie übernommen hat.

Wissenschaftler testeten 18.000 verschiedene Substanzen

Die Forscher um den Biochemiker Prof. Dr. Michael Famulok am LIMES-Institut und die Parasitologen Prof. Dr. Achim Hörauf und Dr. Kenneth Pfarr testeten deshalb im Hochdurchsatzverfahren insgesamt 18.000 verschiedene Substanzen, um diejenigen aufzuspüren, die das ALAD-Enzym möglicherweise blockieren können. Mit wALADin₁ entdeckten sie schließlich einen geeigneten Wirkstoff. „Die Besonderheit ist, dass das ALAD in den Bakterien durch Magnesium-Ionen aktiviert wird, was wALADin₁ jedoch verhindert“, berichtet Prof. Famulok. „Im Menschen braucht dieses Enzym dagegen Zink, weshalb der Hemmstoff dort keinen Schaden anrichten kann.“ Tests an Filarienkulturen zeigten, dass

auch die erwachsenen Fadenwürmer durch den hochdosierten Bakterien-Hemmstoff tatsächlich binnen zwei Wochen abgetötet wurden. Bei geringerer Dosierung waren die Filarien immerhin geschwächt.

Besseres Verständnis von der Wirkweise des Hemmstoffs

Die Wissenschaftler der Universität Bonn und des Universitätsklinikums versuchten deshalb herauszufinden, ob es eine noch wirksamere Variante des Hemmstoffs gibt. Sie testeten die Wirkung von mehr als einem Dutzend verschiedener Abwandlungen des wALADin-Hemmstoffs auf die Fadenwürmer. „Durch diese Untersuchungen haben wir ein besseres Verständnis davon entwickelt, wie der Hemmstoff genau auf das Bakterienenzym wirkt“, sagt Victoria Halls. Es besteht noch weiterer Forschungsbedarf, bis ein geeignetes Medikament auf den Markt kommen kann. Lentz: „Unsere Untersuchungen bilden jedoch eine sehr gute Basis dafür, langfristig noch potentere Wirkstoffe zur Behandlung Lymphatischer Filariosen zu finden.“

Publikation: A Selective Inhibitor of Heme Biosynthesis in Endosymbiotic Bacteria Elicits Antifilarial Activity In Vitro, Journal „Chemistry & Biology“, DOI: 10.1016/j.chembiol.2012.11.009

Kontakt:

Christian S. Lentz
Arbeitsgruppe Dr. Kenneth Pfarr/Prof. Dr. Achim Hörauf
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Parasitologie
Universitätsklinikum Bonn
Tel. 0228/28716312
E-Mail: clentz@uni-bonn.de

Victoria Halls
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Michael Famulok
LIMES-Institut
Universität Bonn
Tel. 0228/7360027
E-Mail: vhalls@uni-bonn.de



Christian Lentz vergleicht am Computer Aufnahmen von Würmern, die mit wALADim behandelt wurden, mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.
(c) Foto: Rolf Müller/UKB



Beim Elefantenmann-Syndrom (Elephantiasis) kommt es durch Lymphstau zu einer abnormen Vergrößerung eines Körperteils. Krankheitserreger sind parasitäre Fadenwürmer, die vor allem durch Stechmücken übertragen werden. (c) Achim Hörauf/UKB