

Formular (Fo)		Mukoviszidose e.V Mukoviszidose Institut gGmbH
Titel:	Laienverständliche Projektbeschreibung nach Abschlussbericht	
Code:	Gültig ab:	Seite 1 von 2

Projekttitle: **Entwicklung eines neuen Antiinfektivums und Evaluation seiner in vitro und in vivo Aktivität gegen bakterielle Pathogene**

Beteiligte

Wissenschaftler: Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Goethe-Universität, Frankfurt am Main)

Projektnummer: **S03/08**

Laufzeit: **01.10.2008- 30.4.2011**

Datum

Projektabschluss: **Februar 2012**

Fördervolumen: **138.750 €**

Ziel des Projekts:

Im Rahmen der Entwicklung einer neuen antiinfektiven Wirkstoffkombination bestehend aus Folsäureantagonist und Thymidin-Stoffwechsel-Blocker ist das Ziel dieses Forschungsprojektes, optimierte Therapiestrategien bei der Behandlung von Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bakterieller Lungeninfektionen zu ermöglichen.

Ergebnisse:

Die Bereitstellung neuer Antiinfektiva hat vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotika-Resistenzen einen besonderen Stellenwert für die klinische Praxis und insbesondere für die infektiologische Betreuung von Patienten mit Mukoviszidose. Immerwiederkehrende Atemwegsinfektionen kennzeichnen die Cystische Fibrose (CF). CF-relevante bakterielle Infektionserreger zeichnen sich häufig durch eine ausgeprägte Antibiotikaresistenz aus, zeigen die Fähigkeit Bakterien-schützende Biofilme auszubilden und können als widerstandsfähige Bakterien-Varianten, den so genannten „small colony variants“ (SCVs), den Infektionsprozess aufrechterhalten.

Folsäureantagonisten sind in der klinischen Praxis häufig angewandte Antibiotika. Bakterien können sich jedoch der Keim-abtötenden Wirkung von Folsäureantagonisten entziehen, indem sie Thymidin aufnehmen, das in diversen Körpersekreten nachweisbar ist. Das Antibiotikum wird dann wirkungslos.

Das Forschungsprojekt konnte belegen, dass insbesondere in CF-Sputa und Eiter substantielle Mengen von Thymidin aber auch dTMP nachweisbar sind, die die antibakterielle Wirkung von Folsäureantagonisten aufheben.

Es konnte weiterhin in vitro gezeigt werden, dass 5-iodo-2'-deoxyuridine (IdU) in Kombination mit einem Folsäureantagonisten (SXT) als potenter Inhibitor des Thymidin-/dTMP-Stoffwechsels wirkt. In Anwesenheit von Thymidin und/oder dTMP konnte somit eine hohe Keim-abtötende (bakterizide) Wirksamkeit der Wirkstoffkombination gegenüber Staphylococcus aureus und anderen humanpathogenen Erregern dargestellt werden.

Toxizitätsstudien im Zellkulturmodell legten eine gute Verträglichkeit der Wirkstoffkombination nahe.

In vivo, im Mausinfektionsmodell, zeigte sich allerdings keine Überlegenheit der Wirkstoffkombination (SXT + IdU) gegenüber dem Folsäureantagonisten (SXT) allein.

Formular (Fo)		Mukoviszidose e.V Mukoviszidose Institut gGmbH
Titel:	Laienverständliche Projektbeschreibung nach Abschlussbericht	
Code:	Gültig ab:	Seite 2 von 2

Weiterführende Untersuchungen müssen nun aufzeigen, wie die Diskrepanz in vitro versus in vivo begründet werden kann und ob eine Optimierung der Löslichkeit der Wirkstoffkombination oder ein anderes Infektionsmodell auch eine in vivo Wirksamkeit der Wirkstoffkombination offenbart.

Die Ergebnisse des Forschungsprojektes haben zu 3 wissenschaftlichen Publikationen in international renommierten Journalen sowie zu mehreren Präsentationen auf wissenschaftlichen Kongressen geführt.

Unser besonderer Dank gilt der Förderung durch die Mukoviszidose e.V.