

## Jenaer Wissenschaftler entdecken Tuberkulose-Wirkstoff

Über den weiten Weg von einer Substanz zu einem Medikament, das Millionen von Menschen helfen soll: Zu Besuch bei den Wissenschaftlern im Hans-Knöll-Institut.

07. Juli 2018 / 05:01 Uhr



*Arbeit hinter der Glasscheibe: Florian Kloß leitet am Hans-Knöll-Institut in Jena die Transfergruppe Antiinfektiva. Sein Team treibt mit Projektpartnern die Entwicklung des Naturstoffs zum Medikament voran. Foto: Tino Zippel*

**Jena. Wissenschaftler des Jenaer Hans-Knöll-Instituts schauen derzeit gespannt nach Neu-Ulm.** In der bayrischen Stadt erproben Forscher eines Studienzentrums die Substanz BTZ043. Dahinter verbirgt sich ein neues Antibiotika, das künftig sehr wirksam den Tuberkuloseerreger bekämpfen soll. Forscher aus Jena haben den Stoff entdeckt, der nun erstmals am Menschen getestet wird.



*Dr. Florian Kloß ist Leiter der Transfergruppe Antiinfektiva. Foto: Tino Zippel*

„Der Wirkstoff bindet sich irreversibel an ein Enzym, das die Mykobakterien – die Erreger der Tuberkulose – zum Aufbau der Bakterienzellwand benötigen“, erläutert Florian Kloß, Leiter der Transfergruppe Antiinfektiva am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie Jena, besser bekannt als Hans-Knöll-Institut. Dieses Enzym kann durch den Wirkstoff nicht mehr arbeiten. In

den Zellwänden der Mykobakterien entstehen Löcher und sie laufen aus. „Dieser Angriff auf die Tuberkuloseerreger ist so gezielt, dass BTZ043 nur die Erreger, nicht aber andere für uns wichtige Bakterien bekämpft“, sagt Kloß.

Die Entdeckung liegt in der Tradition des Institutes. „Tuberkulose zählte schon immer zu den Forschungsthemen“, sagt Michael Ramm von der Wissenschaftlichen Organisation des Hans-Knöll-Institutes. Die Jenaer Einrichtung stellte zu DDR-Zeiten den Tuberkulose-Impfstoff BCG (Bacillus Calmette-Guérin) für ganz Osteuropa her. Noch heute hängt an einem Gebäude auf dem Campus das Lothringer Kreuz für den Einsatz im Kampf gegen die Tuberkulose.

Parallel dazu forschte das Institut, um neue Wirkstoffe gegen den Infektionserreger zu finden. Die Mikrobiologin Ute Möllmann bearbeitete Anfang der 1990er Jahre eine aussichtsreiche Substanz. Sie lernte den russischen Chemiker Vadim Makarov kennen, der während eines Sommerurlaubs in Jena die Labors nutzen wollte. Daraus entwickelte sich eine jahrelange Kooperation. Schließlich gelang es, das gegen Tuberkulose hochaktive Molekül zu synthetisieren. Die Jenaer meldeten das Patent für die Substanz an.

### **Resistenzen gegen Antibiotika als Antrieb**

Doch der Weg zu einem Medikament ist weit. Seit 2014 kooperieren die Forscher mit dem Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) unter anderem im Konsortium InfectControl 2020 und im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung, um das Medikament weiterzuentwickeln. Die Thüringer erarbeiteten dafür analytischen Nachweismethoden. Sie untersuchten im Tierversuch, wie die Substanz aufgenommen, im Blutkreislauf verteilt und im Stoffwechsel berücksichtigt wird.

Die Forscher treibt an, dass sich in den vergangenen Jahrzehnten das Problem der Antibiotikaresistenz weltweit dramatisch verschärft hat. „Wir stehen heute vor der Herausforderung, dass es immer mehr resistente Keime gibt, gegen die nur noch wenige Antibiotika helfen“, sagt Kloß. Im Falle der Tuberkulose sei die Situation besonders schwierig, denn für ihre Behandlung müssten stets mehrere Antibiotika gleichzeitig verabreicht werden. Hinzu komme, dass die Tuberkuloseerreger immer öfter gegen diese Antibiotika resistent seien. „Um neue Therapieformen zu entwickeln, werden daher dringend mehrere neue Wirkstoffe benötigt, idealerweise mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“, sagt Kloß.



*Hanna Heidel-Fischer von InfectControl 2020 und Michael Ramm, Leiter der Forschungskoordination am Hans-Knöll-Institut, unterstützen das Projekt. Foto: Tino Zippel*

Axel Brakhage, Direktor des Jenaer Instituts und Lehrstuhlinhaber an der Friedrich-Schiller-Universität, begleitet die Entwicklung des Wirkstoffes seit seiner Entdeckung: „Es bedarf immenser finanzieller und organisatorischer Anstrengungen, wenn öffentlich finanzierte Institutionen in die Medikamentenentwicklung einsteigen“, sagt der Professor. „Die bedrohliche Ausbreitung multiresistenter Erreger macht es jedoch absolut erforderlich, der Industrie auf diesem wenig lukrativen Weg entgegenzugehen.“

Als Sponsor ist das Klinikum der LMU für die präklinische und klinische Entwicklung sowie für die Qualität und Sicherheit des Arzneimittels verantwortlich. Die Herstellung der hochwirksamen Substanz erfolgt bei Hapila in Gera. Das Unternehmen entwickelt darüber hinaus das Herstellungsverfahren nach allen einschlägigen Vorgaben des Arzneimittelrechts sowie international geltenden Vorschriften.

Nun erproben sie die Substanz erstmals am Menschen. 40 freiwillige, gesunde Teilnehmer erhalten das Antibiotikum am Studienzentrum in Neu-Ulm. „Wir wollen sicherstellen, dass das Medikament im Körper gut aufgenommen und vertragen wird. Hierzu wird einmalig eine sehr geringe Dosis verabreicht, die dann bei den nächsten Probanden Schritt für Schritt erhöht wird“, sagt Michael Hoelscher, Direktor des Tropeninstituts der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ziel der Studie sei es, die Dosierung zu erreichen, die im Tiermodell eine gute Wirksamkeit gezeigt hat.

Läuft diese Phase-1-Studie erfolgreich, starten Tests, wie ein Proband mehrere Dosen verträgt. Erst in der zweiten Phase kommt das Medikament am kranken Patienten zum Einsatz – bestenfalls gelingt das im Jahr 2020. „Das erfolgt in Kombination mit einem anderen Präparat“, erläutert Kloß. Wieder einen erfolgreichen Einsatz vorausgesetzt, kommt es zu zwei unabhängigen Zulassungsstudien. In der Regel braucht es dafür jeweils 2000 bis 8000 Patienten in mehreren Krankenhäusern, möglichst auf verschiedenen Kontinenten. Kloß: „Diese Untersuchungen müssen dem Medikament bescheinigen, dass es mindestens so gut wie andere Medikamente auf Markt ist.“



*Auf dem Campus hängt auch das Lothringer Kreuz für den Kampf gegen die Tuberkulose. Foto: Tino Zippel*

Dieses Prozedere nimmt nicht nur viel Zeit in Anspruch, sondern kostet auch viel Geld. 500 Millionen Euro, so lauten vorsichtige Schätzungen, braucht es bis zum zugelassenen Präparat. Dabei schafft es aber nur jedes zehnte Medikament, das in eine Phase-1-Studie geht, letztlich zur Marktreife. Da es sich bei der Tuberkulose um eine in der westlichen Welt seltene Erkrankung handelt, könnte das Konsortium von beschleunigten Zulassungsverfahren profitieren. „Erste positive Entscheidungen dazu haben wir bereits bekommen“, sagt Kloß. Doch zunächst muss das Medikament die erste Hürde beim Test in Neu-Ulm nimmt.

### **Zur Tuberkulose**

- Es handelt sich um eine weltweit verbreitete bakterielle Infektionskrankheit.
- Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jährlich fast neun Millionen Menschen an einer Tuberkulose und etwa 1,4 Millionen Menschen sterben jedes Jahr an den Folgen dieser Krankheit, oftmals aufgrund einer unzureichenden Behandlung.
- Laut Robert-Koch-Institut geht eine Infektion in der Regel von Menschen aus, die an einer offenen Lungentuberkulose erkrankt sind. Durch Husten oder Niesen verbreiten sich die Bakterien in die Umwelt.
- Die Inkubationszeit beträgt zwischen sechs und acht Wochen.
- Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt mit einer Kombination von Medikamenten.
- Entscheidend für eine effektive Bekämpfung sind die rasche Entdeckung Erkrankter, die Isolierung infektiöser Patienten und eine schnell einsetzende effiziente Therapie.

Tino Zippel / 07.07.18