

DNA-basierte Nanoantibiotika zur Bekämpfung resistenter Keime

Ohne effiziente Antibiotika wären viele Errungenschaften der modernen Medizin wie Organtransplantationen, die Behandlung von Frühgeborenen und die Krebstherapie nicht möglich. Antibiotikaresistenzen stellen somit eine globale Herausforderung dar. Zudem sind die Zulassungen neuer Antibiotika seit den 1980er Jahren um 90% zurückgegangen, was auf das Scheitern der etablierten Strategien zur Wirkstoffentdeckung zurückgeführt werden kann.

Das Ziel dieses Forschungspreis-Vorhabens ist deshalb die Etablierung einer essentiell neuen Strategie für die Entdeckung, Entwicklung und Formulierung neuartiger Antibiotika. Es werden verschiedene Werkzeuge der Nanotechnologie, der bioorganischen Chemie und der Pharmaforschung genutzt, um neuartige multifunktionale Wirkstoffe von etablierten Antibiotika abzuleiten und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu optimieren.

Im Kern steht hierbei die DNA-Origami-Technologie, welche sowohl die Herstellung vollständig biokompatibler und biologisch abbaubarer Nanopartikel ermöglicht, als auch deren präzise Dekoration mit definierten Anordnungen funktionaler Moleküle, so dass ebenfalls verschiedene Wirkstoffkombinationen dargestellt werden können. Das DNA-Origami-Gerüst dient nicht nur als molekulares Display, sondern wird auch als Trägermolekül für den Transport der Wirkstoffe zu den Zielzellen genutzt.

Diese Strategie soll am Beispiel des Glykopeptid-Antibiotikums Vancomycin, welches den Aufbau der bakteriellen Zellwand hemmt, validiert werden.

Vancomycin ist ein weltweit eingesetztes Reserveantibiotikum der dritten Linie und in der WHO-Liste der unentbehrlichen Arzneistoffe enthalten. Vancomycin-Resistenzen breiten sich seit den 1980er Jahren weltweit aus und seit 2017 belegen die Vancomycin-resistenten Krankenhauskeime *Enterococcus faecium* und *Staphylococcus aureus* die Plätze vier und fünf auf der WHO-Prioritätsliste antibiotikaresistenter Bakterien.

In diesem ausgezeichneten Projekt soll eine Steigerung der Wirksamkeit gegen Vancomycin-resistente Keime durch die multivalente Darstellung auf DNA-Origami-Nanostrukturen in Kombination mit weiteren Molekülen erreicht werden, welche zusätzlich die Zellmembran perforieren und damit einen zweiten, unabhängigen Wirkmechanismus beisteuern. Die Implementierung von zwei unabhängigen Wirkmechanismen sollte zu einer starken Reduktion der Gefahr führen, dass sich neue Resistenzen gegen das Nanoantibiotikum ausbilden.

Dieses Projekt verfolgt einen radikal neuen Ansatz für die Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika auf Basis der DNA-Nanotechnologie. Da hier nur klinisch getestete Arznei- oder Zusatzstoffe als Bestandteile verwendet werden, kann eine gute Bioverträglichkeit der entwickelten DNA-basierten Nanoantibiotika erwartet werden. Die aufgestellten Korrelationen zwischen antibakterieller Wirksamkeit und Vancomycin-Multimerisierung und Molekülpaarung werden zudem universell gültig sein und daher auch für andere synthetische Strategien und alternative Trägersysteme von Nutzen sein. Auch wird das entwickelte Verfahren zur Identifizierung multifunktionaler antimikrobieller Molekülpaare die rationale Neugestaltung von Glykopeptid-Antibiotika durch den Einbau ausgewählter Modifikationen mit Hilfe etablierter Methoden der medizinischen Chemie ermöglichen. Dieses interdisziplinäre Projekt hat damit das Potenzial, die Entwicklung neuer Antibiotika nachhaltig zu revolutionieren.

Herr Keller konnte mit seiner außergewöhnlichen und innovativen Forschungsidee die Kommission für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs und das Präsidium überzeugen.

Das Präsidium verleiht daher Herrn PD Dr. Adrian Keller den Forschungspreis 2022 der Universität Paderborn.

Dr. Oliver Seewald