

Im Januar 2016 habe ich mein Promotionsstudium zum Thema „Anti-adhäsive Naturstoffe gegen *Helicobacter pylori*“ an der Westfälischen-Wilhelms Universität Münster am Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie (IPBP) unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Hensel begonnen.

Das hochspezialisierte, Gram-negative Bakterium ist neben Stress und Übersäuerung des Magens hauptverantwortlich für die Entstehung von Magenschleimhautentzündungen, Magengeschwüren und Magenkrebs. Die aktuelle S2k-Leitlinie sieht eine Behandlung mittels mindestens zwei Antibiotika und einem Protonenpumpeninhibitor vor. Auftretende Nebenwirkungen, zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika sowie auch nach Eradikation immer wieder auftretende klinische Infektionssymptomatik (Recurrence), machen die Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden, die ihre antibakterielle Wirkung über einen in der Therapie bisher nicht genutzten Wirkmechanismus ausüben, essentiell.

Eine vielversprechende Klasse stellen Wirkstoffe mit anti-adhäsiven Effekten dar, die spezifisch die Erkennung zwischen Pathogen und Wirtszelle unterbinden. Hierdurch wird die Adhäsion an die Zielzelle zu einem sehr frühen Zeitpunkt unterbunden.

Im Rahmen von Untersuchungen zu anti-adhäsiv wirksamen Naturstoffen aus Pflanzen erwies sich ein wässriger Extrakt aus unreifen Früchten von *Abelmoschus esculentus*, Malvaceae, auch bekannt als Okra (ORG-I-Ac), als hochaktiv; der Extrakt inhibiert den spezifischen Dockingprozess von *H. pylori* an Magenschleimhautzellen und verhindert somit den ersten essentiellen Schritt in der Pathogenitätsentwicklung. Durch bioaktivitätsgeleitete Fraktionierung wurden hochveresterte, Pektin-ähnliche Rhamnogalacturonan I Polysaccharide als für diesen Effekt verantwortliche Strukturen identifiziert.

Bis jetzt gibt es keine detaillierten Kenntnisse bezüglich des genauen Mechanismus solcher Adhäsionsinhibitoren. Eine Blockierung der äußeren Membranproteine (OMP), welche die initiale und anhaltende Kolonisation von *H. pylori* an Magenepithelzellen ermöglichen, würde zu einer wirksamen und starken Reduktion der bakteriellen Anheftung führen und könnte eine Erklärung für die anti-adhäsive Wirkungen darstellen.

Dank der Apothekerstiftung Westfalen-Lippe konnte ich während eines dreiwöchigen Aufenthaltes an der University of Nottingham, School of Pharmacy, UK, im Labor von Prof. Dr. Franco Falcone, den sehr potenten Adhäsionsinhibitor ORG-I-Ac auf seine Interaktion mit dem am besten untersuchten Adhäsin BabA (*blood group antigen binding adhesin*) untersuchen. Die Bindung von zuvor rekombinant exprimierten BabA an seinen natürlichen Liganden Lewis(b) konnte mit einer Konzentration von 1 mg/mL ORG-I-Ac komplett inhibiert werden. Die ermittelte mittlere inhibitorische Konzentration von ORG-I-Ac liegt bei knapp unter 18 µg/mL. Zur weiteren Charakterisierung dieser Interaktion wurde eine isothermale Titrationskalorimetrie durchgeführt, welche den Konkurrenzmechanismus zwischen ORG-I-Ac und Lewis(b) bestätigte.

Des Weiteren sind Lipopolysaccharide (LPS) auf der äußeren Membran des Bakteriums bedeutend für die Anheftung an die Magenschleimhautzellen. Bereits an meiner Heimatuniversität durchgeführte Experimente zeigten, dass der anti-adhäsiv wirksame Extrakt die Adhäsion auch über eine Beeinflussung der LPS-vermittelten Interaktion mit Magenepithelzellen inhibierte. Die Arbeitsgruppe in Nottingham entwickelte kürzlich eine LPS-verkürzte Mutante, der das O-Antigen des LPS fehlt. Dieses strukturelle Merkmal ist verantwortlich für die

Anheftung des Bakteriums an den auf Magenepithelzellen exprimierten komplementären Rezeptor, Galectin-3, der Gal β 1-4GlcNAc enthaltene Strukturen bindet. Auch diese Untersuchungen zeigten, dass ORG-I-Ac die LPS vermittelte Adhäsion unterbindet.

Während meines Aufenthaltes an der University of Nottingham konnten BabA und LPS als zwei wichtige Targets für den Adhäsionsinhibitor ORG-I-Ac charakterisiert werden.

Neben den interessanten und vielversprechenden erzielten Ergebnissen hat auch das Forschen in einem anderen Land, in einem anderen Labor und mit neuen Kollegen, viele persönliche Gewinne gebracht. Der tägliche Austausch mit den internationalen Studenten der Arbeitsgruppe in Nottingham führte zu regen Diskussionen mit Denkanstößen für weitere mögliche Experimente mit anti-adhäsiven Substanzen und *H. pylori*.

Die nächsten Schritte in meiner Forschung sehen vor, den potenten BabA-/LPS-Inhibitor für die Entwicklung intelligenter Nanokapseln zu nutzen. Während meines Aufenthaltes konnte ich weitere Kontakte zu einem Experten im Feld der Nano-Forschung knüpfen. Weitere Experimente sind bereits geplant; bzw. in Münster auch schon gestartet. Hierbei erkennt ORG-I-Ac auf der Oberfläche spezieller Nanokapseln das Protein BabA auf der Oberfläche des Bakteriums spezifisch und nach erfolgreichem Docking der gecoateten Nanokapsel an *H. pylori* wird der antibiotikahaltige Inhalt der Nanokapsel in direkter Umgebung der Bakterien freigesetzt. Ziel dieser Entwicklungen ist ein verbessertes Arzneimitteltargeting.