



FimH-Antagonisten: eine neue Option für die Therapie von Harnwegsinfekten

Beat Ernst, Anja Sigl

Institut für Molekulare Pharmazie, Pharmazentrum der Universität Basel

Harnwegsinfekte (HWI) gehören weltweit zu den häufigsten Infektionen. Die Hälfte aller Frauen erleidet mindestens einmal im Leben einen unkomplizierten HWI, bei einem Viertel kommt es innerhalb von sechs Monaten zu einem Rezidiv [1, 2]. Von komplizierten HWI hingegen sind Frauen und Männer mit anatomischen Anomalitäten der Harnwege, Kathetern, Diabetes mellitus, Paraplegie oder Infektionen mit multiresistenten Bakterien gleichermaßen betroffen [3, 4].

HWI werden mit Antibiotika behandelt. Deren häufiger Einsatz hat in den letzten Jahren zu einem alarmierenden Anstieg der Resistenzraten geführt. So lag im Jahr 2012 in der Schweiz die Resistenz von *E. coli* gegenüber dem häufig bei HWI eingesetzten Cotrimoxazol bei bereits 27,4% [5]. Neuartige Therapieansätze mit geringerem Resistenzpotential sind deshalb aus medizinischer Sicht dringend notwendig.

Unsere Forschungsgruppe untersucht die vielfältigen biologischen Funktionen und damit auch das therapeutische Potenzial komplexer Kohlenhydrate. Diese sind an zahllosen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen beteiligt. Unter anderem spielen sie eine wichtige Rolle bei bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen, so auch bei Infektionen der Harnwege.

Ansatz der antiadhäsiven Therapie

Ursächlich für einen HWI ist das Aufsteigen von Bakterien über die Harnröhre in die Blase. In den meisten Fällen (>80%) handelt es sich bei den verursachenden Bakterien um uropathogene *Escherichia coli* (UPEC),

die häufig aus der körpereigenen Darmflora stammen. Eine untergeordnete Rolle spielen *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Proteus mirabilis* [1, 6].

In der Blase angekommen, heften sich die UPEC an Oberflächenstrukturen des Blasenurothels. Bei diesem initialen Schritt der Infektion spielen haarähnliche Fimbrien auf der Bakterienoberfläche, auch Typ-1-Pili genannt, eine Schlüsselrolle. An deren Spitze befindet sich ein Rezeptor, der für den Adhäsionsmechanismus verantwortlich ist. Dabei handelt es sich um das Protein FimH, das mit seiner Kohlenhydrat-erkennenden Domäne (carbohydrate recognition domain, CRD) die Zuckerstrukturen des Glykoproteins Uroplakin 1A an der luminalen Seite der Urothelzellen erkennt und daran bindet. Die Zuckerstrukturen sind Oligomere des Mannose-Typus.

Mit dieser Wechselwirkung erreichen die Bakterien zweierlei: Sie entgehen dem Ausschwemmen aus der Blase mit dem Urinfluss und können die Invasion der Urothelzellen und damit den Infektionszyklus initiieren. Einmal im Innern einer Urothelzelle angelangt, sind die UPEC mehrheitlich vor der Antibiotikatherapie, aber auch vor Angriffen des Immunsystems geschützt. Nach einer intrazellulären Replikationsphase, in der die Bakterien biofilmartige Strukturen ausbilden, können sie das Blasenurothel aufbrechen und einen neuen Infektionszyklus starten. Die Bakterien können aber auch in tiefer liegende Zellschichten vordringen und über längere Zeit latent bleiben. Damit erklären sich die häufig auftretenden Rezidive, die auf dieses schlummernde Infektionspotential zurückzuführen sind.

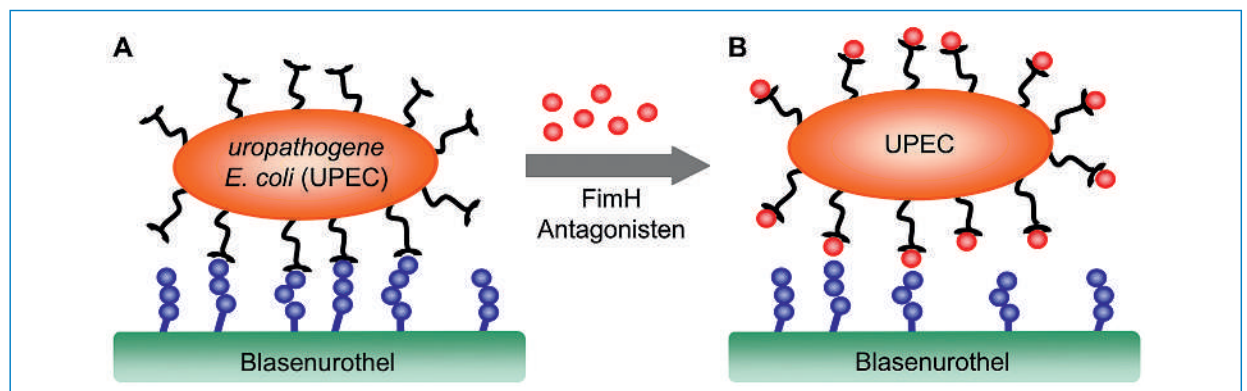


Abbildung 1


Hemmung der Adhäsion von UPEC an die Blasenurothel-Oberfläche.

A) Mit den Rezeptoren an der Spitze der Fimbrien (schwarz), den FimH, adhären die Bakterien an die Blasenurothelzellen.

B) Der FimH-Antagonist (rot) bindet an die bakteriellen Rezeptoren FimH, blockiert damit die Andockstellen und verhindert die Adhäsion der Bakterien an das Blasenurothel.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bereits in den 1970er Jahren wurde erkannt, dass Oligomannoside an FimH binden, damit den Rezeptor blockieren und folglich die Adhäsion von UPEC an Blasenurothelzellen verhindern können. Da jedoch natürlich vorkommende Glykane nur schwache Liganden sind und zudem unzureichende pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen, ist ihr therapeutischer Einsatz nicht sinnvoll. Deshalb begannen wir mit der Suche nach Glykomimetika, das heisst niedermolekularen Verbindungen, welche die natürlichen Zuckerliganden imitieren, aber eine höhere Affinität zum bakteriellen Rezeptor FimH und verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen.

Der von uns verfolgte therapeutische Ansatz zielt also auf die Hemmung der Adhäsion an das Blasenurothel und somit den initialen Schritt des Infektionszyklus (Abb. 1 ). Das soll mit einem Mimetikum erreicht werden, das den natürlichen Liganden imitiert und an dessen Stelle an FimH bindet. Damit kann die Wechselwirkung mit dem Blasenurothel verhindert und das Bakterium mit dem Urin ausgeschieden werden. Dieser Ansatz nutzt zudem den Vorteil, dass der Adhäsionsmechanismus über mehrere Bakterienklassen konserviert ist, was die therapeutische Anwendung nicht unwesentlich verbreitern könnte.

Ausserdem sind die Typ-1-Pili ein wichtiger Virulenzfaktor der Bakterien. UPEC mit defekten Typ-1-Pili sind viel schwächer virulent und bilden damit ein deutlich geringeres Infektionsrisiko. Schliesslich bietet die Behandlung mit FimH-Antagonisten einen weiteren wichtigen Vorteil, nämlich das zu erwartende geringe Resistenzpotential. Weil die Bakterien lediglich in ihrer Adhäsion an das Blasenurothel gehemmt werden, bleibt ein Selektionsdruck aus, der eine Voraussetzung für die Selektion von resistenten Mutanten darstellt.

Erfolge im Tiermodell

Ausgehend von D-Mannose konnten nach medizinisch-chemischen Optimierungsverfahren FimH-Antagonisten entwickelt werden, die sowohl eine hohe Affinität für FimH als auch gute pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen. Einige können sogar zur oralen Applikation verwendet werden. Die besten Vertreter wurden in vivo in einem Infektionsmodell in der Maus validiert. Dabei zeigte sich, dass mit den besten Antagonisten die thera-

peutische Konzentration in der Blase nach einer Einmalgabe über acht Stunden aufrechterhalten werden kann und die Bakterienlast bis um das 1000-Fache reduziert wird [7]. Dieser Wert ist vergleichbar mit der antibiotischen Bakterienreduktion des bei HWI traditionell häufig angewandten Antibiotikums Ciprofloxazin [8]. Weil im menschlichen Körper vor allem im Immunsystem zahlreiche Mannose-Rezeptoren eine wichtige physiologische Rolle spielen, war es auch wichtig zu zeigen, dass unsere FimH-Antagonisten eine hohe Selektivität für den bakteriellen Rezeptor aufweisen [9].

Wie geht es weiter?

Dank dieser vielversprechenden Resultate wird zurzeit die präklinische Evaluierung der besten Kandidaten vorbereitet. Für einen späteren therapeutischen Einsatz bieten sich vor allem die Prävention, aber auch die Therapie – allenfalls auch in Kombination mit Antibiotika – der HWI an.

Korrespondenz:

Prof. Beat Ernst
Institut für Molekulare Pharmazie
Universität Basel
CH-4056 Basel
[beat.ernst\[at\]unibas.ch](mailto:beat.ernst[at]unibas.ch)

Literatur

- 1 Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113:5–13.
- 2 Tarr P, Baumann K, Wallnöfer A, Zimmerli F, Maritz D, Burri U. Akute Harnwegsinfektionen, Teil 1: HWI in der Praxis. *Schweiz Med Forum.* 2013;13(23):467–71.
- 3 Pathophysiology of Complicated Urinary Tract Infections. 2013; <http://emedicine.medscape.com/article/2039975-overview>.
- 4 Tarr P, Baumann K, Wallnöfer A, Zimmerli F, Maritz D, Burri U, et al. Akute Harnwegsinfektionen, Teil 2: HWI im Spital sowie Alters- und Pflegeheim. *Schweiz Med Forum.* 2013;13(24):472–5.
- 5 Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern. Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen; www.anresis.ch.
- 6 Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002;113:14–9.
- 7 Klein T, Abgottspon D, Wittwer M, Rabbani S, Herold J, Jiang X, et al. FimH Antagonists for the Oral Treatment of Urinary Tract Infections: From Design and Synthesis to in Vitro and in Vivo Evaluation. *J Med Chem.* 2010;53:8627–41.
- 8 Jiang X, Abgottspon D, Kleeb S, Rabbani S, Scharenberg M, Wittwer M, et al. Antiadhesion therapy for urinary tract infections – a balanced PK/PD profile proved to be key for success. *J Med Chem.* 2012;55:4700–13.
- 9 Scharenberg M, Schwardt O, Rabbani S, Ernst B. Target Selectivity of FimH Antagonists. *J Med Chem.* 2012;55:9810–6.