

# **Identifizierung, Synthese und therapeutische Anwendung von Knoblauch-Derivaten zur Bekämpfung der Pseudomonas Infektion bei CF**

**Projektleiter:** Prof. Michael Givskov, Center for Biomedical Microbiology, Technical University of Denmark, Lyngby

**Kooperationspartner:** Prof. Leo Eberl, Department of Microbiology der Universität Zürich, Schweiz

**Laufzeit:** März 2006 - Februar 2008 -

**Fördervolumen:** 480.000 €

## **Ziel des Projektes:**

Das Projekt startete im März 2006 mit der Frage, welche Substanz in Knoblauch enthalten ist, die bewirkt, dass Knoblauch eine anti-bakterielle Wirkung zugesprochen wird.

## **Ergebnisse:**

Im Rahmen des Projektes konnte die in Knoblauch wirksame Schlüsselsubstanz (Ajoene) erfolgreich isoliert werden. Darüber hinaus ist es gelungen, Ajoene im Labor künstlich herzustellen. Eine Patentierung u. a. des Synthesewegs konnte kurze Zeit nach Abschluss des Projektes erreicht werden.

Untersuchungen zur Wirkung von Ajoene auf Bakterienkulturen<sup>1</sup> (*Pseudomonas aeruginosa*) zeigten, dass die Substanz die Bakterienkommunikation effektiv unterbindet (Quorum Sensing Inhibition = QSI) und dadurch die pathogene Wirkung von Bakterien hemmen kann.

Erste toxikologische Untersuchungen der Substanz hinsichtlich von Nebenwirkungen wurden ebenfalls gemacht und bescheinigen der Substanz bislang eine gute Verträglichkeit.

Vergleiche im Mausmodell zur Wirksamkeit von Ajoene, welches von den Forschern aus Knoblauchextrakt isoliert wurde mit dem Ajoene, welches sie im Chemielabor synthetisch hergestellt haben, zeigten Unterschiede: die aus Extrakten isolierte Substanz erscheint weniger wirksam und schneidet in den toxikologischen Untersuchungen schlechter ab. Die Forscher vermuten, dass das synthetisch hergestellte Ajoene stabiler ist und daher biologisch aktiver wirkt.

Die Fähigkeit Biofilme zu bilden, wird durch Quorum Sensing Inhibition nicht verhindert, jedoch wird die Bildung einzelner Komponenten des Biofilms unterdrückt, so dass die Stabilität des Biofilms geringer ist und er daher leichter zu entfernen ist. Ganz wichtig aber, QSI verhindert, dass die Bakterien Ihre Waffe (Rhamnolipide) gegen die Abwehrzellen des körpereigenen Immunsystems, nicht mehr bilden können<sup>2</sup>. Dadurch bleiben die Abwehrzellen (neutrophile Granulozyten) funktionstüchtig und können die Bakterien auch im Biofilm angreifen und zerstören. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass *Pseudomonas aeruginosa* unter Biofilmwachstum einen Schutzschild aus

---

<sup>1</sup> In vitro Biofilm Modell und Maus-Infektionsmodell

<sup>2</sup> Die bakteriellen Rhamnolipide zerstören die körpereigenen Abwehrzellen (neutrophile Granulozyten)

Rhamnolipiden aufbaut, der die Abwehrzellen des Körpers zerstört und dadurch die körpereigene Abwehr massiv behindert – die chronische Besiedelung der Lunge mit *Pseudomonas* nimmt ihren Lauf. Die Zerstörung der Abwehrzellen setzt DNA, Enzyme und Sauerstoffradikale frei, was das Entzündungsgeschehen in der Lunge verstärkt und den Teufelskreis aus bakterieller Besiedelung, Abwehrreaktion und Entzündung auslöst.

Quorum Sensing Inhibitoren erscheinen daher sehr geeignet, um das Umschalten der Bakterien auf Biofilmwachstum mit einhergehender Zerstörung der körpereigenen Abwehrzellen zu verhindern. Die Bakterien selber werden durch QS Inhibitoren nicht getötet, was gut ist, da so die Ausbildung von Resistenzen der Bakterien gegen die QS Inhibitoren unwahrscheinlicher ist.

QSI scheinen daher geeignet, um den Teufelskreis der pulmonalen Entzündung zu verhindern, vielleicht sogar zu unterbrechen.