LS18-053 - Targeting mucosal biofilms in patients with gastrointestinal disorders

Zusammenfassung

Unser Forschungsprojekt konzentrierte sich auf Darmbiofilme und ihren Beitrag zu chronischen Erkrankungen wie entzündlichen Darmerkrankungen (IBD, einschließlich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) und Reizdarmsyndrom (IBS). Diese Erkrankungen betreffen etwa 10-15 % der westlichen Bevölkerung, beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich und verursachen erhebliche sozioökonomische Kosten.

Was sind Biofilme?

Biofilme sind schleimige Schichten von Mikroorganismen, wie Bakterien oder Pilze, die an Oberflächen haften. Biofilme bieten den Mikroorganismen Schutz und machen sie hochresistent gegen ihr Umfeld, inklusive Antibiotika und Abwehrmechanismen im Darm, was ihre Behandlung erschwert.

Biofilme und Darmgesundheit

Der menschliche Gastrointestinaltrakt ist dicht besiedelt mit einer Vielzahl von Mikroorganismen, die das Darmmikrobiom bilden und eine entscheidende Rolle bei der Verdauung und der allgemeinen Gesundheit spielen. Während viele Darmmikroben frei im Darm schweben, bilden andere Biofilme. Unsere klinische Studie zeigte eine hohe Prävalenz von Biofilmen bei Patienten mit IBS und IBD, was auf eine bedeutende Rolle von Biofilmen bei diesen Darmerkrankungen hinweist. Biofilme waren bei 57% der IBS-Patienten und 34% der Colitis-ulcerosa-Patienten vorhanden, verglichen mit nur 6% der gesunden Personen.

Auswirkungen auf IBS und IBD

IBS und IBD verursachen Symptome wie Bauchschmerzen, Blähungen, Entzündungen und unregelmäßige Stuhlbewegungen. Darmbiofilme können die Darmfunktionen beeinträchtigen und die Darmmikrobiota verändern, was zu diesen Symptomen beiträgt. Unsere Forschung hat gezeigt, dass biofilm-positive Patienten eine unausgeglichene Darmmikrobiota mit reduzierter Vielfalt und einem Bakterienüberwuchs aufweisen, der die Bildung von Biofilmen unterstützt. Zudem haben diese Patienten eine reduzierte Schleimschicht, die eine enge Interaktion der Bakterien mit dem Darmepithel ermöglicht und entzündliche Reaktionen verursachen kann.

Gesellschaftliche Herausforderungen

IBS und IBD beeinträchtigen nicht nur die individuelle Gesundheit, sondern stellen auch gesellschaftliche Herausforderungen dar, einschließlich hoher Gesundheitskosten, Produktivitätsverluste und einer verminderten Lebensqualität. Indem wir uns auf die Rolle von Darmbiofilmen bei diesen Erkrankungen konzentrierten, schloss unsere Forschung eine wichtige Lücke im Verständnis und Management dieser weit verbreiteten Bedingungen. Verbesserte therapeutische Strategien für IBS und IBD könnten die persönlichen und wirtschaftlichen Belastungen, die mit diesen Krankheiten verbunden sind, verringern und zu besseren Gesundheitsergebnissen führen.

Therapeutische Ansätze

Wir haben gezeigt, dass das Spülen mit Wasserstrahlen während einer Koloskopie größere Biofilme entfernen kann, aber dies bleibt invasiv. Daher haben wir erfolgreich das erste Wirkstoffentdeckungsprogramm zur Entwicklung neuer und weniger invasiver Behandlungen etabliert. Inspiriert von der Natur haben wir antimikrobielle Peptide von Tieren untersucht, die sich auf natürliche Weise gegen Biofilme verteidigen, einschließlich Frösche, Kühe, Schafe und Beuteltiere. Dies führte zur Entdeckung therapeutischer Leitstrukturen, die in der Lage sind, Darmbiofilme zu entfernen. Durch innovative medizinische Chemie wurden diese therapeutischen Verbindungen hinsichtlich ihrer Stabilität im Darm, Biofilmselektivität und Sicherheit verbessert, mit dem Ziel, orale Medikamente zu entwickeln, die Darmbiofilme entfernen können, ohne das nützliche Darmmikrobiom zu schädigen.

Mittelfristige bis langfristige Anwendungen

Unsere Forschung zielte direkt auf die Darmgesundheit und könnten für Millionen von Menschen, die an biofilm-assoziierten IBD und IBS leiden, wegweisend sein. Das Verständnis und die Kontrolle von Biofilmen könnten darüber hinaus zu Fortschritten in Bereichen wie dem Management von Infektionskrankheiten, der Sicherheit medizinischer Geräte und der Pflege chronischer Wunden führen. Dies wird erhebliche Auswirkungen auf die Reduzierung von Gesundheitskosten und die Verbesserung der Patientenergebnisse bei verschiedenen medizinischen Bedingungen haben.

Zukünftige Richtungen

Wir werden unsere Wirkstoffkandidaten weiter verbessern und deren Wirksamkeit und Sicherheit testen. Unser Ziel ist es, diese Verbindungen und Erkenntnisse in die Klinik zu bringen, um das Leben von Patienten mit solchen Biofilmen zu verbessern. Wir werden weiterhin das Bewusstsein für Darmbiofilme bei IBS- und IBD-Patienten, insbesondere im medizinischen Bereich und in Patientengemeinschaften, schärfen, damit neue Strategien entwickelt werden können, um Patienten mit diesen herausfordernden Bedingungen zu helfen.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Gastroenterology (40%) | Medicinal Chemistry (30%) | Medical microbiology (30%)

Keywords:
inflammatory bowel diseases (IBD); irritable bowel syndrome (IBS), bacterial gut biofilm, biomarkers, antimicrobial peptides, chemical biology, venom drug discovery, antibiotics, personalised medicine

Principal Investigator:	Markus Muttenthaler
Institution:	University of Vienna
Co-Principal Investigator(s):	Christoph Gasche (Medical University of Vienna) Athanasios Makristathis (Medical University of Vienna)

Status: Abgeschlossen (04.02.2019 - 30.09.2023)
GrantID: 10.47379/LS18053

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/ls/LS18-053/