

Pathoblocker- basierte Virulenz- modulation von *P. gingivalis*:

Ein Beitrag von Dr. Mirko Buchholz und
Dr. Nadine Taudte

[FACHBEITRAG]

Parodontitis gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und betrifft in Deutschland jeden zweiten Erwachsenen.¹ Als eine der Hauptursachen gilt eine Dysbiose des oralen Mikrobioms, bei der *Porphyromonas gingivalis* als sogenanntes „Keystone-Pathogen“ eine Schlüsselrolle spielt. Die klassische Parodontitistherapie setzt auf mechanische Plaquekontrolle, häufig ergänzt durch antimikrobielle Wirkstoffe. Doch dieser Ansatz hat seine Grenzen: Antibiotika treiben Resistenzentwicklungen voran und verursachen systemische Nebenwirkungen. Antiseptika führen bei längerer Anwendung zu einer schrittweisen Veränderung innerhalb des Mikrobioms hin zu mehr pathogenen Keimen.^{2,3} Als vielversprechende Alternativen rücken, zunehmend sogenannte „Pathoblocker“ als spezifische Form der „Next Generation Antimicrobials“ ins Rampenlicht.⁴ Im Folgenden wird das Thema kurz vorgestellt, der komplette Beitrag kann auf ZWP online gelesen werden.

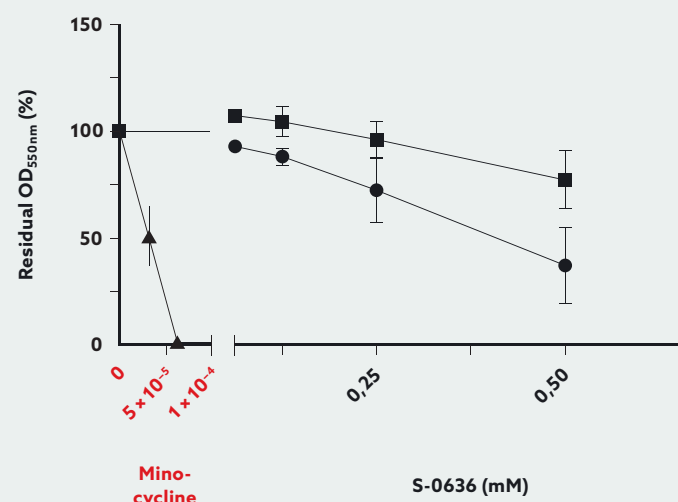
Abb. 1: Nichtbakterizide Pathoblocker S-0636 im Vergleich zur bakteriziden Wirkung von Minocyclin auf *P. gingivalis*. Während bereits sehr niedrige Minocyclin-Konzentrationen zum Absterben der Bakterien führen, zeigt S-0636 selbst bei 8.000-fachen Konzentrationen keine lethale Wirkung.¹⁰

Ein innovativer Ansatz in der Parodontologie

Diese „Pathoblocker“-Substanzen verfolgen eine grundlegend andere Strategie: Statt Bakterien abzutöten, nehmen sie ihnen gezielt die Pathogenität, indem sie spezifische Virulenzfaktoren hemmen und so die kommensale Mikrobiota weitgehend verschont bleibt. Im Zentrum dieser Strategie bei parodontalen Beschwerden steht die Typ II Glutaminylcyclase (*PgQC*) von *P. gingivalis*. Zwei aktuelle wissenschaftliche Arbeiten von Taudte et al. und Eick et al. untersuchen nun systematisch, wie effektiv ein neuartiger *PgQC*-Inhibitor sowohl in planktonischen Bakterienkulturen als auch in komplexen Biofilmen wirkt. Beide Publikationen haben noch nicht abschließend den Peer-Review-Prozess durchlaufen, liegen aber bereits als PrePrint-Versionen vor.⁵

Die Charakterisierung von S-0636: Vom Reagenzglas zum Biofilm

Taudte et al. nahmen sich den neuartigen Inhibitor S-0636 vor allem in planktonischen Kulturen vor. Die Substanz wurde auf eine Vielzahl von Effekten bezüglich der Virulenz, Resistenzentwicklung und möglichen Einfluss auf andere Bakterien getestet.



Die Ergebnisse waren vielversprechend: S-0636 erwies sich als hochpotenter *PgQC*-Inhibitor. In *P. gingivalis*-Kulturen halbierte bereits die Konzentration von 8 μM die intrazelluläre *PgQC*-Aktivität, was zeigt, dass die Substanz effizient ins Periplasma gelangt. Das Entscheidende aber ist: Selbst bei hohen Konzentrationen tötet S-0636 die Bakterien nicht ab (Abb. 1) – ganz im Gegensatz zu Minocyclin, das bereits bei einer 8.000-fach geringeren Konzentration bakterizid wirkt. Hier wird der fundamentale Unterschied zwischen klassischen Antibiotika und Pathoblockern sichtbar. Eick et al. gingen den nächsten logischen Schritt und testeten, wie sich S-0636 in klinisch relevanten Biofilmen auswirkt. So nahm im Zwölf-Spezies-Biofilm die charakteristische Schwarzpigmentierung von *P. gingivalis* ab, was als ein Zeichen des Verlustes der Virulenz gewertet wird. Die immunmodulatorischen Analysen brachten ein weiteres Ergebnis: Der Zwölf-Spezies-Biofilm ohne Inhibitor induzierte die höchste IL-1 β -Freisetzung aus Monozyten, eine Inkubation des Biofilms mit S-0636 reduzierte diese proinflammatorische Reaktion konzentrationsabhängig signifikant.



Pipettieren von Proben in einer 96-Well-Platte unter sterilen Laborbedingungen. Die Mikrotiterplatten-Assays dienen der Analyse bakterieller Aktivität und inhibitorischer Effekte im Rahmen der *PgQC*-Forschung.

© PerioTrap Pharmaceuticals GmbH

Ausblick

Die beiden Studien demonstrieren eindrucksvoll das Potenzial von *PgQC*-Inhibitoren als innovative Pathoblocker sowohl für die Parodontitisvorsorge als auch für spätere therapeutische Optionen. Der entscheidende Vorteil gegenüber konventionellen Ansätzen liegt in der fehlenden bakteriziden Wirkung und Selektivität: S-0636 lässt *P. gingivalis* in seiner ökologischen Nische, nimmt ihm aber die krankmachende Wirkung. Kommensale Bakterien bleiben unbeeinträchtigt. Damit kann sich innerhalb des oralen Mikrobioms die Dysbiose gar nicht erst ausbilden, was S-0636 für die Verwendung in Oral-care-Produkten qualifiziert. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeiten *PgQC* als valides Target für eine Pathoblocker-basierte Parodontitisvorsorge und spätere therapeutische Ansätze. Als adjuvante Komponente in Mundpflegeprodukten könnte dieser Ansatz die unterstützende Parodontistherapie grundlegend verändern, indem man kommensalen Bakterien bei der Wiederbesiedelung im sich nach der Reinigung der betreffenden Stellen normalerweise sofort wiederaufbauende Biofilm einen Vorteil verschafft.

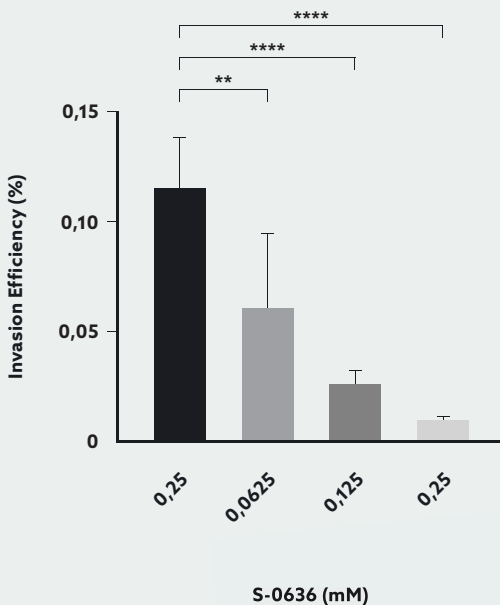
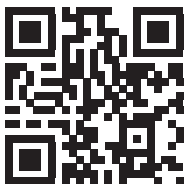


Abb. 2: Hemmung der Invasion von *P. gingivalis* (Stamm W83) in Keratinozyten (hTIGKs) durch S-0636. Mit steigenden Konzentrationen nimmt die Fähigkeit des Bakteriums, in die äußere Zellschicht der Mundschleimhaut einzudringen, signifikant ab, was den funktionellen Verlust zentraler Virulenzfaktoren zeigt.¹⁰



Literatur



Lesen Sie den gesamten Artikel auf ZWP online.

