

Projektbericht

Untersuchungen zur Amikacin-Empfindlichkeit von *Mycobacterium abscessus*

Peter Sander, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich und Nationales Zentrum für Mykobakterien (NZM)

Mycobacterium abscessus ist ein gefürchteter bakterieller Erreger von Lungeninfektionen, besonders bei Personen mit Cystischer Fibrose. Die Therapie pulmonaler *M. abscessus* Erkrankungen basiert auf einer Kombination mehrerer Medikamente, die über einen langen Zeitraum verabreicht werden müssen. Trotz langwieriger und intensiver Therapie ist die Elimination von *M. abscessus* selten. Eine effiziente Therapie ist schwierig zu etablieren, da *M. abscessus* natürlicherweise resistent gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika ist. Darüber hinaus sind die Bakterien nur mässig empfindlich gegenüber den therapeutischen Antibiotika.

Amikacin ist ein wichtiges Antibiotikum der Therapie von *M. abscessus* Infektionen. Unsere früheren Untersuchungen zeigten, dass das *M. abscessus* Enzym Eis2 Amikacin inaktiviert. Jetzt konnten wir wichtige Erkenntnisse zur Regulation des *eis2* Gens und die Wirksamkeit von Amikacin gewinnen. 1. Das *eis2* Gen wird nur exprimiert, wenn der Regulator WhiB7 vorhanden ist. WhiB7 reguliert neben der Expression des *eis2* Gens viele weitere Resistenzgene und trägt so zum Multiresistenzphänotyp von *M. abscessus* bei. 2. Eine Überexpression von *eis2* führt zu einer weiteren Verminderung der Amikacinempfindlichkeit. 3. Ein funktionelles Eis2 Enzym erhöht nicht nur die Minimale Hemmkonzentration (MHK), sondern vor allem die Minimale Bakterizide Konzentration (MBK). Entsprechend verhindert Eis2 die letale Wirkung von Amikacin. 4. In einem *in vivo* Modell konnten wir zeigen, dass Eis2 die therapeutische Wirksamkeit von Amikacin vermindert und zum Wachstum, zur Streuung und Lungenpathogenese von *M. abscessus* beiträgt. 5. Die Wirksamkeit des strukturell ungewöhnlichen Antibiotikums Apramycin wird weder durch den Multiresistenzregulator WhiB7 noch durch bekannte Aminoglycosidresistenzmechanismen in seiner Wirksamkeit abgeschwächt. Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit stellt Apramycin eine vielversprechende Substanz zur Entwicklung einer Therapie dar.

Für die Projektförderung möchten wir Cystische Fibrose Schweiz (CFCH) herzlich danken. Die im Rahmen unserer Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse wurden durch Publikationen in hochrangigen Journalen einer breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Durch die Unterstützung von CFCH konnten wir unsere Expertise ausbauen und uns weiter vernetzen. Die erzielten Erfolge haben zur Akquisition weiterer Forschungsmittel z.B. im Rahmen des EU-Programmes *Joint Programme Initiative Antimicrobial Resistance* (JPIAMR) beigetragen.

Publikationen mit Verdankung Cystische Fibrose Schweiz

Selchow, P., Ordway, D.J., Verma, D., Whittel, N., Petrig, A., Hobbie, S.N., Böttger, E.C. & Sander, P. (2022) Apramycin overcomes the inherent lack of antimicrobial bactericidal activity in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**: e01510-21. doi: 10.1128/AAC.01510-21.

Lorè, N.I., Saliu, F., Spitaleri, A., Schäfle, D., Nicola, F., Cirillo, D.M. & Sander, P. (2022) The aminoglycoside modifying enzyme Eis2 represents a new potential *in vivo* target for reducing antimicrobial drug resistance in *Mycobacterium abscessus* complex. *Eur. Resp. J.* **60**: 2201541. doi: 10.1183/13993003.01541-2022.

Schulthess, B., Akdogan Kittana, F.N., Hömke, R. & Sander, P. (2022) *In vitro* bedaquiline and clofazimine susceptibility testing in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**: e0234621. doi: 10.1128/aac.02346-21.

Schäfle, D., Selchow, P., Borer, B., Meuli, M., Rominski, A., Schulthess, B. & Sander, P. (2021) Rifabutin is inactivated by *Mycobacterium abscessus* Arr. *Antimicrob. Agents Chemother.* **65**: e02215-20. doi: 10.1128/AAC.02215-20.