



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Wirkung von Antibiotika auf *Listeria monocytogenes* in gentechnisch hergestellten multidrugresistenten Zellen

Autor: Marc-André Meyer
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. T. Nichterlein

In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Azithromycin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clindamycin, Doxycyclin, Erythromycin, Fusidinsäure, Phosphomycin, Pristinamycin, Rifampicin und Trimethoprim auf die intrazelluläre Infektion mit *Listeria monocytogenes* in MDR-Zellen untersucht. Die Wirkung wurde verglichen mit derjenigen der jeweiligen Antibiotika in Zellen ohne Überexpression des MDR-Gens. Es fanden sich bei einigen Antibiotika dabei erhebliche Unterschiede der Wirksamkeit.

Insbesondere die Makrolide Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin sowie das Streptogramin Pristinamycin wirkten bei Zugabe zu den MDR-Zellen wesentlich schwächer gegen *Listeria monocytogenes* als bei Zugabe zu den Zellen ohne Überexpression des MDR-Gens. Die schwächere Wirksamkeit in den MDR-Zellen war verursacht durch einen Export der Antibiotika durch das Genprodukt des MDR-Gens: das P-Glykoprotein.

Das zeigte sich zum einen bei der Bestimmung der intrazellulären Menge an Antibiotika. Diese war bei den Antibiotika mit verminderter Wirkung in den MDR-Zellen geringer als in den Zellen ohne MDR-Überexpression. Da der einzige Unterschied zwischen den normal sensitiven- und den MDR-Zellen eine Überexpression des P-Glykoproteins ist, kann gefolgert werden, daß P-Glykoprotein für die reduzierte intrazelluläre Wirkung auf *Listeria monocytogenes* verantwortlich war.

Zum anderen konnte der Wirkverlust der betroffenen Antibiotika durch Beigabe des Cyclosporin-analogons SDZ PSC 833, ein bekannter Inhibitor des P-Glykoproteins, reversibel gemacht werden.

Es zeigte sich, daß im Zellkulturmodell enorm hohe Konzentrationen einiger Antibiotika zu den MDR-Zellen zugegeben mußten, um das Keimwachstum zu unterdrücken. Diese Konzentrationen lagen teilweise deutlich höher als die in der Literatur beschriebenen maximal erreichbaren Gewebespiegel. Es ist somit sehr wahrscheinlich, daß insbesondere die Makrolide und Pristinamycin auch in vivo gegen *Listeria monocytogenes* in MDR-Zellen unwirksam sind.

Klinische Implikationen scheinen hierbei möglich, da P-Glykoproteinen physiologisch im Körper und in Tumoren exprimiert wird. Der Mechanismus der Multidrugresistenz könnte an Resistenzen von intrazellulären Erregern gegen Antibiotika beteiligt sein. Ferner könnte es beim Einschleußen des MDR-Gens in Stammzellen vor der Stammzelltransplantation, wie diese Arbeit zeigt, zu der Problematik kommen, daß in den gentechnisch veränderten Zellen intrazelluläre Infektionen mit einigen Antibiotika nicht mehr beherrscht werden können.