

Neue Wege, um bakterielle Strategien zu durchkreuzen

Bakterien liefern selbst den Schlüssel zu ihrer Bekämpfung. Neue Erkenntnisse über das Wachstum und die Interaktion zwischen unterschiedlichen pathogenen Keimen werden in der Mikrobiellen Genetik genutzt, um innovative Methoden und Wirksubstanzen zur Bekämpfung multiresistenter Stämme zu finden.

Man muss den Feind kennen, um ihn wirksam bekämpfen zu können. Deshalb erforscht Prof. Dr. Friedrich Götz mit seinem Team an der Universität Tübingen die Besiedlungs- und Wachstumsstrategien von human- und tierpathogenen Bakterien – mit besonderem Fokus auf Biofilmbildner. Wenn Bakterien Biofilme auf Implantatoberflächen bilden, kommt es meist zu einer langwierigen Infektion, die auch als Fremdkörper-assoziierte Infektion bezeichnet wird. In einem Biofilm ist der Stoffwechsel der Bakterien so verändert, dass sie resistent gegen die meisten Antibiotika werden. Deshalb ist eine derartige Infektion besonders schwer zu behandeln. Götz fahndet mit molekulargenetischen Methoden nach Schwachstellen im Bakterienleben und testet neue Wirkstoffe zur Bekämpfung. „Wir wollen die Interaktion der Bakterien im Biofilm verstehen und nutzen dabei den Proteomansatz, das heißt, wir erforschen, welche Proteine die Bakterien für die Kommunikation untereinander und für ihre Wechselwirkungen brauchen“, erklärt Götz.

Bakterielle Adhäsion stören

Eine zentrale Frage ist, wie die Biofilmbildung molekulargenetisch eingeleitet und getriggert wird. Götz und seine Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass die Biofilmbildung in zwei Stufen abläuft. Zunächst findet eine Adhäsion einzelner Bakterien auf dem Gewebe beziehungsweise der Implantatoberfläche statt. Das wird durch „Adhäsine“ vermittelt – spezielle Zuckerpolymere und Proteine auf der Bakterienoberfläche, die für das Andocken verantwortlich sind. „Adhäsine können sich auch an fast allen nicht-organischen Materialien anheften, an Metallen fast so gut wie an Kunststoffen wie Silikon und Polycarbonaten“, verdeutlicht Götz die Problematik bei Implantaten. Seine Gruppe hat bereits zahlreiche Adhäsine identifiziert und sucht nun nach Wirkstoffen, mit denen die Bakterienzelle daran gehindert werden kann, sie zu produzieren. In Götz' Abteilung wurden in großem Stil Methoden etabliert und optimiert, mit denen Substanzen auf ihre biofilmmhemmende Aktivität getestet werden können. Einige Wirkstoff-Kandidaten haben sich dabei bereits als effektiv erwiesen und werden näher untersucht.

Auf die Adhäsionsphase folgt die Aggregationsphase, in der sich genügend Bakterien zusammenfinden und vermehren, um einen mehrschichtigen Zellbelag zu bilden. Dabei scheiden die Bakterien häufig eine Art Schleim aus, in den sie sich zum Schutz einhüllen. Götz' Team hat Proteine identifiziert und analysiert, die die Bakterienzelle speziell zur Aggregationsphase herstellt. Das



Prof. Dr. Friedrich Götz forscht in der Mikrobiellen Genetik daran, neue Wege zur Bekämpfung bakterieller Infektionen zu finden.

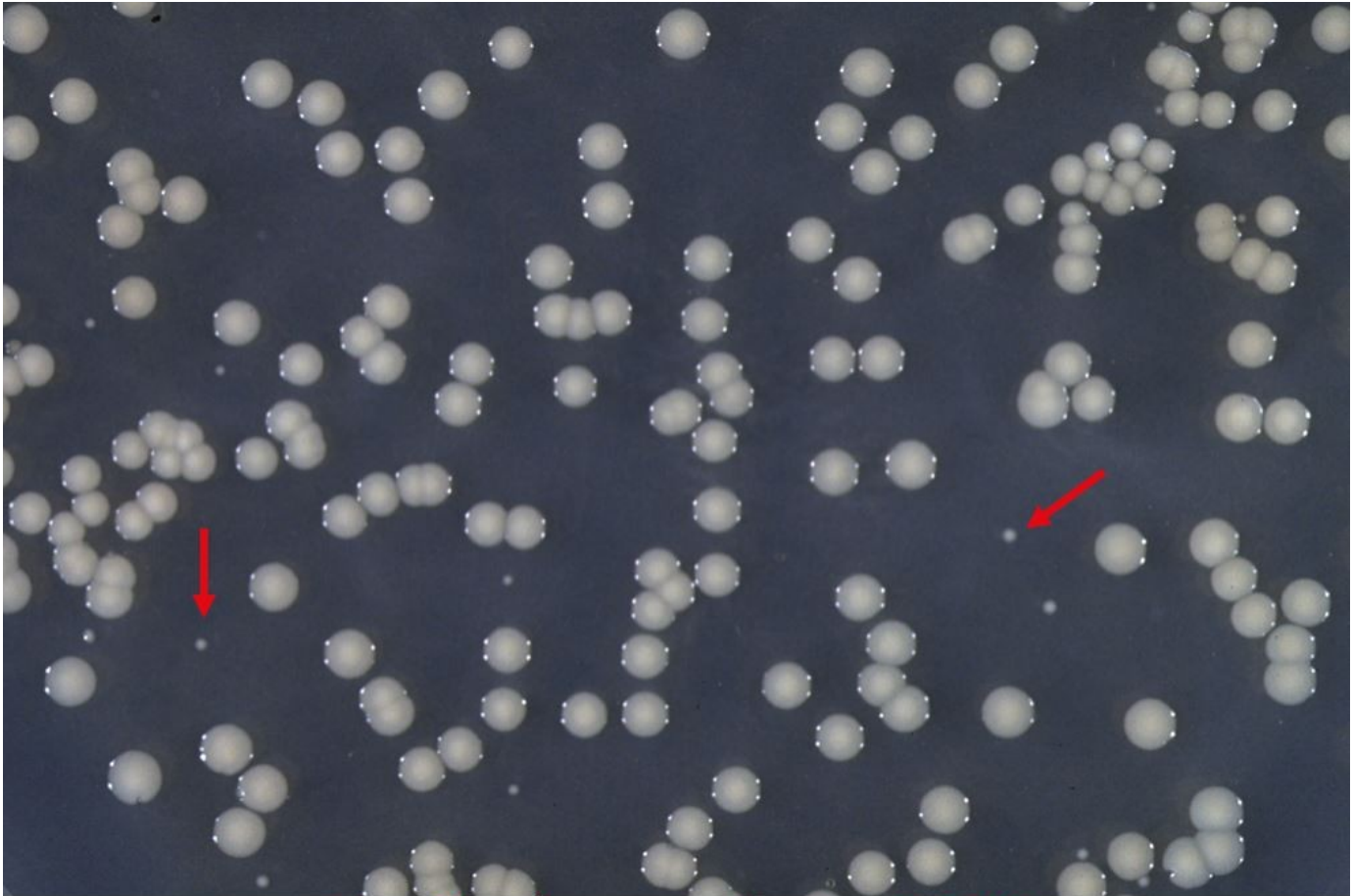
© Universität Tübingen

weitere Ziel war dann, Substanzen zu suchen, die die Produktion solcher Aggregationsproteine blockieren.

In einem BMBF-geförderten Projekt hat die Tübinger Gruppe vor einigen Jahren gemeinsam mit der Evotec AG Substanzen gesucht, die speziell den Aufbau der bakteriellen Zellwand verhindern. Die Grundidee war, dass das Bakterienwachstum ohne intakte Zellwand massiv gestört wird. Auch Penicillin und andere Antibiotika aus der Gruppe der Beta-Lactame behindern die Zellwand-Synthese. Wegen der Resistenzproblematik sollten die neuen Wirkstoffe jedoch einer völlig anderen Stoffgruppe angehören. Es wurden zwar einige Wirkstoffe gefunden, die prinzipiell die Zellwandsynthese hemmen. Insgesamt lieferte das Projekt jedoch ein ernüchterndes Ergebnis, wie Götz erklärt: „Es zeigte sich,

dass die Aggregation kaum noch gehemmt werden kann, wenn die Adhäsion bereits stattgefunden hat. Das heißt, die Biofilmbildung sollte so früh wie möglich blockiert werden. Die wichtigere Strategie ist deshalb, die Adhäsion zu stören.“

Doppel-Infektionen zeigen neue Wege zur Bakterienbekämpfung auf



Small colony variants (SCV)

Besonders gefährlich sind Varianten von *Staphylococcus aureus*, die auf Kulturplatten im Labor nur sehr kleine Kolonien bilden. Diese SCVs (small colony variants) produzieren zwar relativ wenig Toxin und sind weniger virulent, können jedoch besonders gut in ihren Wirtszellen überdauern.

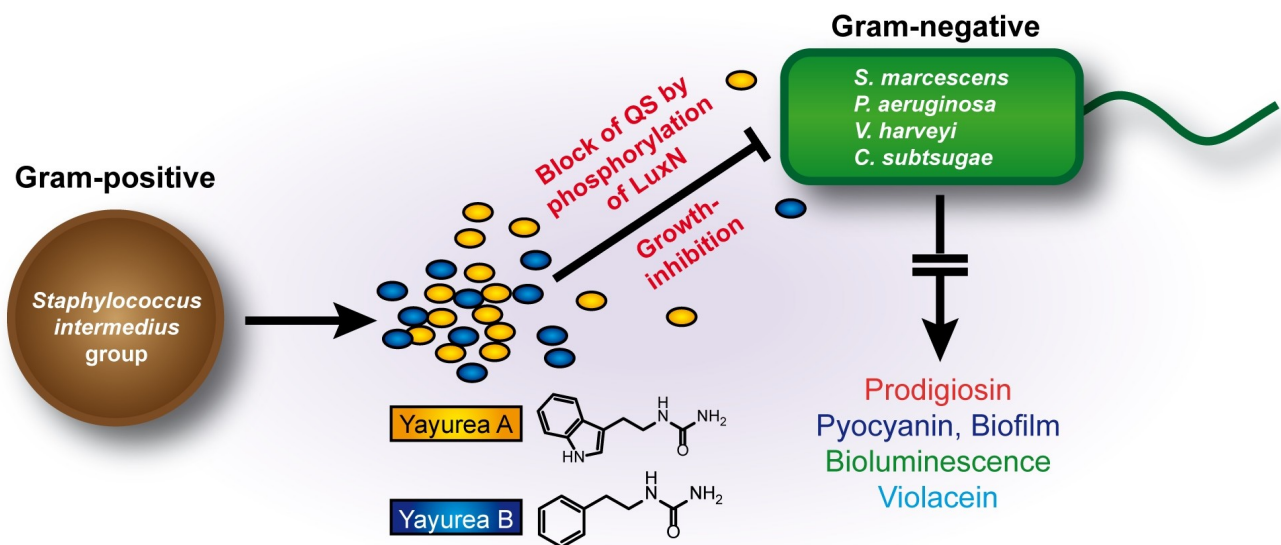
© Universität Tübingen

Auf eine ganz andere Spur kam Götz durch die Erforschung der Interaktion von Staphylokokken mit anderen pathogenen Bakterienarten wie *Pseudomonas aeruginosa*. Dieser Erreger verursacht beim Menschen eine Lungenentzündung, und besonders bei Personen mit Mukoviszidose kann es zu chronischen Infektionen kommen. „Die Mukoviszidose ist eines der wenigen Beispiele, bei der häufig eine Koinfektion von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet wird. Dabei kommt es regelrecht zu kriegerischen Auseinandersetzungen zwischen den Bakterien einerseits sowie Bakterien und Wirt andererseits“, erklärt Götz. *Pseudomonas (P.) aeruginosa* scheidet Atmungsgifte aus, die sowohl die Lungenepithelzellen des Wirtes als auch *Staphylococcus (S.) aureus* schädigen. *S. aureus* kann durch Umstellung seines Stoffwechsels zwar resistent gegen diese Atmungsgifte werden, wird dann zugleich aber auch weniger virulent und wächst langsamer. Letzteres ist an den sehr kleinen Kolonien auf den Kulturplatten zu erkennen. Sie werden als SCV (engl. small colony variants) bezeichnet.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Georg Peters (Medizinische Mikrobiologie,

Universität Münster) wurde auf molekularbiologischem Weg eine stabile atmungsdefekte Mutante von *S. aureus* hergestellt. „Sie produzierte viel weniger Toxine, wuchs sehr langsam und war somit in ihrer akuten Virulenz deutlich geschwächt. Sie kann jedoch in den Wirtszellen sehr viel länger persistieren, also überdauern, als der Ausgangsstamm, und sie ist resistent gegen Gentamycin und verwandte Aminoglykosid-Antibiotika“, fasst Götz zusammen. Die längere Persistenz in den Wirtszellen macht die SCVs so gefährlich, weil sie, versteckt in den Wirtszellen, geschützt sind vor der Immunabwehr und der Antibiotikatherapie. Daraus leitet sich eine wichtige Erkenntnis zur klinischen Anwendung von Antibiotika ab: „Man sollte besondere Vorsicht walten lassen bei der Anwendung von Gentamycin zur Behandlung akuter Infektionen, da bekannt ist, dass Gentamycin und verwandte Antibiotika SCVs selektieren, und man somit das Risiko eingeht, eine akute Infektion in eine chronische Infektion überzuführen“, sagt Götz.

Der Kampf um die Koexistenz liefert neue Antiinfektiva



Mechanismus zur Koexistenz von grampositiven Staphylokokken und gramnegativen Bakterien. Die Staphylokokken hemmen durch Ausscheiden zweier Substanzen (Yayurea A und B) das Wachstum und die chemische Kommunikation (Quorum Sensing, QS) der gramnegativen Bakterien.

© Universität Tübingen

Die Tübinger Forscher suchten als Nächstes natürlich vorkommende Staphylokokken-Arten, die mit *P. aeruginosa* koexistieren können. Insgesamt wurden fünf Arten identifiziert und näher untersucht. Götz' Team fand heraus, dass sie niedermolekulare Verbindungen ausscheiden, die das Wachstum von *P. aeruginosa* und einer Vielzahl anderer gramnegativer Bakterien hemmen. Genauer gesagt wird die chemische Kommunikation zwischen den Bakterien gehemmt, das „Quorum Sensing“. Es bezeichnet die bakterielle Fähigkeit, mithilfe von Signalmolekülen auf die jeweils herrschende Populationsdichte zu reagieren. So wird zum Beispiel die Produktion spezifischer Proteine beeinflusst, die für Virulenz oder Persistenz verantwortlich sind. Verbindungen, die das Quorum Sensing stören, werden in Anlehnung daran „Quorum Quenching“-Moleküle (von engl. to quench = abschrecken) genannt. Diese Substanzen, isoliert aus tierpathogenen Bakterien, sollen dazu beitragen, bakterielle Infektionen durch gramnegative Bakterien zu bekämpfen. Wenn diese Strategie greift, steht für die Zukunft eine elegante neue Methode zur Verfügung, um auch multiresistente Bakterien zu bekämpfen. Aktuell hat die Tübinger Gruppe mit Yayurea A und B zwei Substanzen isoliert, die das Wachstum, die Biofilmbildung und das Quorum Sensing gramnegativer Bakterien wie *P. aeruginosa* oder *Vibrio cholerae* hemmen. Götz und sein Team konnten auch bereits zeigen, dass Yayurea A und B bei Klinikisolaten mit Colistin-resistenten *P. aeruginosa* wirksam sind. In Zusammenarbeit mit Prof.

Dr. Stephanie Grond von Tübinger Institut für Organische Chemie ist es inzwischen gelungen, sowohl Yayurea A und B als auch 20 weitere Analoga chemisch zu synthetisieren. Einige von ihnen zeigen in ersten Untersuchungen eine gute antimikrobielle Wirkung auf gramnegative Bakterien. Sie sollen nun zu marktfähigen Wirkstoffen weiterentwickelt werden.

Fachbeitrag

28.04.2014

leh

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Friedrich Götz

Lehrstuhl für Mikrobielle Genetik

Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin Tübingen (IMIT)

Universität Tübingen

Auf der Morgenstelle 28

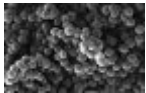
72076 Tübingen

Tel.: 07071 29-74635

E-Mail: [friedrich.goetz\(at\)uni-tuebingen.de](mailto:friedrich.goetz(at)uni-tuebingen.de)

- ▶ [Index:](#)
[Biofilm](#)
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Multiresistente Erreger - eine selbstverschuldete Bedrohung?

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

