

Angeborener Mechanismus schützt Bakterien vor Reserveantibiotikum

Reserveantibiotika wie Polymyxin werden als letztes Mittel bei bakteriellen Infektionen eingesetzt, wenn herkömmliche Antibiotika versagen. Doch neue Forschungsergebnisse zeigen, dass Bakterien über einen angeborenen Mechanismus verfügen, der sie vor Polymyxin schützt. Dies wird in einer aktuellen Studie unter der Leitung von Dr. Anna Lena Jung vom Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) an der Philipps-Universität Marburg deutlich.

Die Forscher analysierten das Verhalten des Reserveantibiotikums Polymyxin gegen das Bakterium *Klebsiella pneumoniae*, einen Erreger, der schwere Lungenentzündungen verursachen kann. Besonders gefährlich ist *Klebsiella pneumoniae* für Patienten mit geschwächtem Immunsystem. Zudem zeigt das Bakterium zunehmende Resistenzen gegen viele herkömmliche Antibiotika, daher wurde es von der WHO als besonders bedrohlich eingestuft.

Die Studie von Doktorandin Marie Burt und Kollegen enthüllte, dass *Klebsiella pneumoniae* bei der Gabe von Polymyxin vermehrt Vesikel freisetzt, die das Antibiotikum abfangen und es daran hindern, die bakterielle Zellmembran anzugreifen und schädliche Löcher in die Membran der Bakterien zu bohren. Bemerkenswert ist, dass diese Vesikel nicht nur die produzierenden Bakterien schützen, sondern auch benachbarte sensitive Mikroben, die diesen Schutzmechanismus nicht aktiviert haben. Das können auch Bakterien aus einer anderen Familie sein, zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*.

Unzureichende Dosierungsmöglichkeiten

Die von den Forschenden für ihre Untersuchungen eingesetzten Polymyxin-Dosen entsprechen den Konzentrationen, die lokal in der Lunge erreicht werden, wenn Patienten mit dem Antibiotikum behandelt werden. Bei dieser Dosierung kann die Konzentration so gering sein, dass die Bakterien ihren Schutzmechanismus aktivieren und sich durch die vermehrte Vesikelfreigabe schützen können. Eine höhere Dosierung des Reserveantibiotikums ist nicht möglich, da es auch die Nieren schädigt.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass es problematisch sein kann, im Notfall auf Polymyxin zurückzugreifen“, warnt Dr. Anna Lena Jung. „Die Bakterien können durch diesen Mechanismus auch bei eigentlich empfindlichen Erregern das Antibiotikum unwirksam machen. Dies verkompliziert die Behandlungsmöglichkeiten erheblich.“

Die Arbeit entstand im Rahmen des vom Land Hessen finanzierten LOEWE-Schwerpunkts „Diffusible Signals“ am Institut für Lungenforschung in Zusammenarbeit mit drei DZL-Forschern Prof. Mareike Lehmann, Prof. Dany Jonigk und Prof. Bernd Schmeck. Zusätzlich erfolgte eine Kooperation mit Forscherinnen und Forschern von SYNMIKRO und dem Max-Planck-Institut für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg.

Aktiver Abfangmechanismus

Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass die Bakterien unter Antibiotika-Stress aktiv die Zusammensetzung der Hülle der Vesikel verändern, sodass weniger Lipid A vorhanden ist. Das

erscheint paradox, denn Lipid A ist der wichtigste Angriffspunkt für Polymyxin auf der Bakterienoberfläche. Die Bakterien geben jedoch gleichzeitig so viel mehr Vesikel ab, dass sich viel Lipid A und damit viele Bindungsstellen für das Polymyxin in der Umgebung befinden. Das Antibiotikum wird abgefangen und die Dosis an freiem Wirkstoff damit so weit erniedrigt, dass die Bakterien überleben und sich weiter vermehren können.

Alternative zur genetischen Resistenz

Dieser Abfangmechanismus tritt nur bei Klebsiellen auf, die vor der Therapie als Polymyxin sensitiv getestet wurden. Es gibt auch Bakterien, die bereits durch eine genetische Veränderung resistent gegenüber diesem Antibiotikum sind. Bei ihnen ist das Gen für das Lipid A so verändert, dass Polymyxin nicht mehr daran binden und damit keine Löcher in die Bakterienoberfläche bohren kann. Sie nehmen daher bei der Behandlung mit Polymyxin keinen Stress wahr und erhöhen nicht die Menge an freigesetzten Vesikeln.

„Für zukünftige Behandlungsoptionen wollen wir noch besser verstehen, was Bakterien als Stress registrieren, um antimikrobielle Peptide zu entwickeln, die keine stressinduzierten Schutzmechanismen auslösen“, sagt Jung. Forschungsarbeiten, die angesichts zunehmender Antibiotikaresistenzen dringend benötigt werden.

Originalpublikation: Burt M, Angelidou G, Mais CN, et al. Lipid A in outer membrane vesicles shields bacteria from polymyxins. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(5):e12447. doi: [10.1002/jev2.12447](https://doi.org/10.1002/jev2.12447)