

Ein neuer Weg zur gezielten Schwächung von gefährlichen Krankheitskeimen

CAU-Forschungsteam belegt in neuer Arbeit, welche spezifischen zellulären Mechanismen zu einer gezielten Schwächung von bakteriellen Krankheitserregern führen und so die Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie erhöhen.

Von antibiotikaresistenten Krankheitserregern geht eine der aktuell größten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit aus. Durch die Falsch- und Übernutzung antibakterieller Wirkstoffe in den vergangenen Jahrzehnten sind inzwischen zahlreiche Krankheitskeime unempfindlich gegen Antibiotika geworden, einschließlich vieler sogenannter Reservewirkstoffe zur Behandlung besonders schwerer Krankheitsfälle. Die Ursache dieser globalen Gesundheitskrise liegt in drastisch steigenden Raten antimikrobieller Resistenzen (AMR) bei bakteriellen Krankheitskeimen – vereinfacht gesagt werden immer mehr Bakterien behandlungsunempfindlich, während das Repertoire an zuverlässig wirksamen Antibiotika immer weiter schrumpft. In naher Zukunft droht daher eine postantibiotische Ära, in der selbst vermeintlich harmlose Infektionen nicht mehr behandelbar sein könnten. Expertinnen und Experten schätzen, dass es in der Mitte des Jahrhunderts jährlich zu rund 50 Millionen AMR-bedingten Todesfällen weltweit kommen könnte.

Gesundheitsorganisationen und Forschende auf der ganzen Welt arbeiten daher an verschiedenen Strategien gegen die zunehmend bedrohliche Antibiotikakrise, die unter anderem in einer optimierten Nutzung bestehender Wirkstoffe oder der Entwicklung neuer Medikamente bestehen. An der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in diesem Zusammenhang die grundlegenden Mechanismen der Resistenzentwicklung, also der genetischen und nicht-genetischen Anpassungen eines Krankheitskeims an die Wirkungsweise verschiedener Medikamente. Damit verfolgen sie das Ziel, bereits vorhandene Antibiotika sinnvoll zu kombinieren, ihre Wirksamkeit zu bewahren und die Bildung von Resistenzen zu hemmen.

In einer aktuellen Forschungsarbeit haben die Forschenden um Professor Hinrich Schulenburg aus der CAU-Arbeitsgruppe Evolutionsökologie und Genetik am Beispiel des Humanpathogens *Pseudomonas aeruginosa* untersucht, wie sich Krankheitskeime durch die Gabe eines Antibiotikums so schwächen lassen, dass ein zweites Antibiotikum anschließend deutlich besser wirkt. Dabei konnten sie belegen, dass eine Vorbehandlung mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum die Bakterienzellen besonders empfindlich für ein anschließend verabreichtes Aminoglykosid-Antibiotikum macht. Dieser als negative Hysterese bezeichnete Effekt beruht auf dem Auslösen von sogenanntem Membranstress an den bakteriellen Zellwänden, der mit dem verbesserten Eindringen des zweiten Wirkstoffs nicht nur das zuverlässige Abtöten der Bakterien bewirkt, sondern auch ihre Anpassung an die Behandlung und damit die Resistenzentwicklung hemmt. Ihre neuen Ergebnisse veröffentlichten die Kieler Forschenden gemeinsam mit internationalen Kolleginnen und Kollegen kürzlich in der Fachzeitschrift *Nature Communications*.

Pseudomonas-Infektionen werden zunehmend problematisch

Das Gram-negative Bakterium *P. aeruginosa* ist ein opportunistischer Krankheitserreger des Menschen. Es verursacht akute und chronische Infektionen insbesondere bei hospitalisierten und

immungeschwächten Patientinnen und Patienten, häufig bei Fällen von zystischer Fibrose oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Besonders problematisch ist dabei einerseits die natürliche Resistenz des Bakteriums gegen viele Antibiotika sowie seine Fähigkeit, sich rasch an die Behandlung mit neu verabreichten Wirkstoffen anzupassen. Damit zählen immer mehr *P. aeruginosa*-Stämme zu den multiresistenten Bakterien, die gegen drei oder mehr unterschiedliche Antibiotika unempfindlich geworden sind. „Die Weltgesundheitsorganisation WHO stuft *P. aeruginosa* daher als einen Erreger mit hoher Priorität ein, für den dringend neue Behandlungsmöglichkeiten benötigt werden. In unserer Arbeitsgruppe arbeiten wir seit Jahren an den Mechanismen der Resistenzevolution bei diesem Krankheitskeim und wollen insbesondere auf dem Prinzip der negativen Hysterese beruhende potenzielle Behandlungsansätze weiter erforschen“, so Dr. Florian Buchholz, Erstautor der Studie und Mitglied in Schulenburgs Arbeitsgruppe.

Auf negativer Hysterese basierende Behandlungsansätze zeigen großes Potenzial

Buchholz und die Koautorinnen und Koautoren führten die Forschungsarbeiten im Rahmen des DFG-geförderten Graduiertenkollegs (GRK) TransEvo an der CAU durch und konnte nun zeigen, dass ein als erstes verabreichtes Beta-Laktam-Antibiotikum eine physiologische Veränderung in den Bakterien auslöst, die eine höhere Durchlässigkeit der Zellwände für das Eindringen des zweiten Antibiotikums verursacht. Bisher war nicht klar, wie diese nicht-genetische Veränderung genau abläuft und wie zuverlässig sie bei unterschiedlichen Stämmen des Bakteriums auslösbar ist. „Unsere Untersuchungen zeigten, dass die negative Hysterese eine allgemeine Schwachstelle im Problemkeim *P. aeruginosa* darstellt, die bereits durch geringe Dosen des sensibilisierenden Antibiotikums ausgelöst werden kann. Dabei wird eine Schädigung der Zellhülle hervorgerufen und darüber die Wirkung des zweiten Wirkstoffs begünstigt“, erklärt Dr. Roderich Roemhild, Ko-Senior-Autor der Studie und früheres Mitglied der Schulenburg-Arbeitsgruppe, nun am ISTA in Klosterneuburg in Österreich. Darüber hinaus zeigten die Experimente auch eine besondere Robustheit des Phänomens über die gesamte Diversität von *P. aeruginosa* hinweg, die Wirkung war also ungeachtet der genetischen Unterschiede verschiedener Bakterienstämme vorhanden.

Kieler Evolutionsforschung eröffnet neue Perspektiven für die Antibiotika-Therapie

Damit bestätigen die neuen Ergebnisse der Forschenden aus Schulenburgs Arbeitsgruppe das Potenzial der negativen Hysterese: Mit einer geeigneten aufeinanderfolgenden Gabe von bestimmten Antibiotika-Klassen lässt sich prinzipiell eine deutlich verbesserte Bekämpfung auch von kritischen bakteriellen Krankheitserregern erzielen. „Insgesamt konnten wir belegen, dass mit der ‚richtigen‘ Medikamentensequenz das Absterben der Krankheitskeime gefördert, ihre Fähigkeit zur Anpassung begrenzt und dadurch die Resistenzevolution bei *P. aeruginosa* gehemmt werden kann“, fasst Schulenburg, Sprecher des Kiel Evolution Centers (KEC) im Rahmen des CAU-Forschungsschwerpunkts Kiel Life Science (KLS), zusammen. Mit diesen und weiteren Forschungsergebnissen wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Grundlagen schaffen, um evolutionsbiologisch fundierte, neue Strategien für eine nachhaltige Behandlung von Bakterieninfektionen und die Vermeidung von Resistenzen zu entwickeln.

Dazu können sie auf ein breites interdisziplinäres Netzwerk in der anwendungsorientierten Evolutionsforschung unter dem Dach des KEC in der Kieler Region zurückgreifen: Zum Beispiel dank der engen Kooperation mit dem Plöner Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie, dem kürzlich eingeworbenen Leibniz-WissenschaftsCampus „AMR-PLAS“ zur Antibiotikaresistenzforschung und dem GRK TransEvo existiert hier ein bundesweit einzigartiger evolutionsbiologischer Hotspot. „Durch den Austausch mit diesen Partnerinstitutionen hat sich in den letzten Jahren ein besonders dynamisches wissenschaftliches Umfeld entwickelt, das wichtige Impulse für unsere laufende Forschung zur Resistenzevolution bereitstellt. Die jetzt vorliegende Studie ist ein Beispiel für eine besonders fruchtbare Kooperation mit internationalen wie lokalen

Kolleginnen und Kollegen aus Klosterneuburg in Österreich, Uppsala in Schweden wie auch Lübeck, Großhansdorf, Borstel, Hamburg und natürlich Kiel, die alle zu dieser Studie beigetragen haben. Aufbauend auf diesen Netzwerken hoffen wir, in den kommenden Jahren grundlegende Bausteine zur Bewältigung der globalen Antibiotikakrise liefern zu können“, blickt Schulenburg voraus.