

Evolutionäre Zielkonflikte können die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen nicht verhindern

Der Zielkonflikt zwischen Wachstum und Widerstandsfähigkeit gegen Antibiotika kann die Resistenzentwicklung des Bakteriums *E. coli* zwar verlangsamen, aber nicht verhindern / Veröffentlichung in eLife

Bakterien entwickeln bei Antibiotikagaben in unterschiedlich hohen Dosen in jedem Fall Resistenzen. Das ist das Ergebnis einer neuen Studie von Dr. Suman Das und Professor Dr. Joachim Krug am Institut für Biologische Physik der Universität zu Köln, die in der Fachzeitschrift eLife unter dem Titel „Predictable properties of fitness landscapes induced by adaptational tradeoffs“ erschienen ist. Die Studie liefert neue Erkenntnisse, wie unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen die Entwicklung von Resistenzen bei *Escherichia coli* (*E. coli*) beeinflussen, einem Bakterium, das lebensbedrohliche Blutinfektionen verursacht.

In Reaktion auf antibiotische Wirkstoffe müssen die Bakterien sich wiederholt genetisch anpassen. Das führt zu evolutionären Nachteilen in anderen Bereichen. Es sind mehrere Mutationen nötig, damit Bakterien hochresistent gegen Antibiotika werden. Das Team hatte erwartet, dass sich bei einer Häufung dieser genetischen „Kompromisse“ eine Resistenz vermeiden ließe. Doch ein mathematisches Modell, das das Kölner Team auf der Grundlage von Experimenten von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der University of Edinburgh (Schottland) entwickelten, zeigte, dass die Bakterien in jedem Fall am Ende resistente neue Stämme herausbilden können.

Wachsende Antibiotikaresistenz ist eine der größten Herausforderungen für das globale Gesundheitssystem. Sie kann entstehen, wenn in einem einzelnen Bakterium eine genetische Mutation auftritt, die es ihm ermöglicht, das Medikament zu überleben. Während anfällige Bakterien sterben, vermehrt sich der neue, resistente Stamm. Doch dafür muss er Nachteile in Kauf nehmen: Zum Beispiel kann eine Mutation, die es den Bakterien ermöglicht, ein Antibiotikum zu überleben, sein Wachstum verlangsamen. Die Wissenschaftler nahmen an, dass mehr Zielkonflikte (trade-offs) dieser Art auf dem evolutionären Weg zur Antibiotikaresistenz es dem Bakterium erschweren, überhaupt resistent zu werden.

„Sind die Bedingungen günstig und nur wenige Kompromisse nötig, kann die sich entwickelnde Bakterienpopulation leicht resistent werden. Bei ungünstigen Verhältnissen mit vielen Kompromissen erwartet man stattdessen eher, dass sie in suboptimalen genetischen Zuständen stecken bleibt und weniger wahrscheinlich eine hohe Resistenz entwickeln“, sagt Hauptautor Dr. Suman Das, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Kölner Institut.

Um zu überprüfen, wie unterschiedliche Antibiotikadosen die Resistenzentwicklung bei *E. coli* beeinflussen, setzten Dr. Susana Direito, Dr. Bartłomiej Waclaw und Professor Dr. Rosalind Allen von der Universität Edinburgh in Laborexperimenten die Bakterien unterschiedlichen Konzentrationen des Antibiotikums Ciprofloxacin aus. Sie beobachteten die Wachstumsrate der Bakterien unter den jeweiligen Bedingungen und die dabei auftretenden Zielkonflikte. Die Ergebnisse flossen in ein mathematisches Modell ein, das Dr. Das auf der Grundlage dieser Daten erstellte.

Das Modell zeigte, dass die Herausbildung von Resistenz tatsächlich schwieriger war, wenn die Bakterien mehr genetische Kompromisse eingehen mussten. Doch das Forschungsteam konnte nicht beobachten, dass Resistenz aufgrund dieser Hindernisse ausblieb. „Die ungünstigeren Bedingungen für die Bakterien konnten das nicht verhindern“, sagt Das. „Je mehr Kompromisse sich abzeichneten, desto schwieriger wurde es darüber hinaus, den evolutionären Weg der Bakterien zur Resistenz vorherzusagen.“

Ihr Modell deutet jedoch auch darauf hin, dass die Bakterien ihren Weg umkehren und wieder anfällig für Antibiotika werden könnten, wenn sie mit geringeren Konzentrationen der Medikamente konfrontiert werden.

„Unser Modell bietet einen theoretischen Rahmen für die Beschreibung der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen bei stark unterschiedlichen Arzneimittelkonzentrationen, wie sie in der Klinik oder in der Umwelt auftreten“, fügt Koautor Professor Dr. Joachim Krug, Gruppenleiter am Institut für Biologische Physik, hinzu. „Es könnte in Zukunft genutzt werden, um neue Medikamente oder Behandlungspläne zu entwickeln, die die Entstehung von Antibiotikaresistenzen verlangsamen oder sogar verhindern.“

Zur Veröffentlichung:

<https://elifesciences.org/articles/55155>

DOI-Link: <https://doi.org/10.7554/eLife.55155>