

Wie Fresszellen mit einem Stoffwechselprodukt den Erreger des Q-Fiebers bekämpfen

Das Q-Fieber führt zu Lungenentzündungen, in seiner chronischen Form greift es gleich mehrere Organe an. Die Therapie mit Antibiotika ist langwierig und wirkt nur begrenzt. Aber welche Faktoren in unserem Immunsystem schützen vor chronischem Q-Fieber? Das haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und des Uniklinikums Erlangen untersucht - und ein Stoffwechselprodukt entdeckt, das die Vermehrung des Erregers hemmt.

Das Projekt wurde vom Sonderforschungsbereich 1181 „Schaltstellen zur Auflösung von Entzündung“ an der FAU gefördert, der die molekularen Mechanismen untersucht, wie Entzündung aufgelöst wird und warum dies bei chronisch entzündlichen Erkrankungen nicht funktioniert.

Das Bakterium *Coxiella burnetii* befällt vor allem Schafe und Ziegen, bei denen es in hoher Konzentration in der Plazenta vorkommt und beim Lammen freigesetzt wird. Inhalieren Menschen das Bakterium, kann es eine schwere Lungenentzündung auslösen, das sogenannte akute Q-Fieber. Immer wieder kommt es zu Ausbrüchen von Q-Fieber, der bisher größte zwischen 2007 und 2010 in den Niederlanden mit mehr als 4000 Erkrankten.

Wie schützt das Immunsystem vor chronischem Q-Fieber?

Die Bakterien vermehren sich in den Makrophagen, den sogenannten Fresszellen, die als wichtiger Bestandteil des Immunsystems Eindringlinge wie Viren oder Bakterien vernichten. Meist führt die Immunreaktion zu einer Abtötung der Bakterien und einer Auflösung der Entzündungsreaktion innerhalb von wenigen Wochen. Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten entwickelt sich jedoch eine chronische Form des Q-Fiebers, die verschiedene Organe angreift, insbesondere die Herzhinnenhaut und das Gefäßsystem. Eine langwierige, nur begrenzt wirksame Behandlung mit Antibiotika folgt. Bisher ist nicht ausreichend geklärt, welche immunologischen Faktoren den Schutz vor chronischem Q-Fieber vermitteln.

Stoffwechselprodukt Itaconat hemmt das Wachstum von *Coxiella burnetii*

In einer kürzlich im Fachjournal EMBO Molecular Medicine veröffentlichten Forschungsarbeit gelang es der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Roland Lang in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Anja Lührmann, beide Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Uniklinikums Erlangen der FAU, nachzuweisen, dass die Produktion des Stoffwechselprodukts Itaconat durch infizierte Makrophagen einen wesentlichen Abwehrmechanismus gegen *Coxiella burnetii* darstellt.

Analysen mit Makrophagen im Mausmodell ergaben, dass diese nach Infektion mit *Coxiella burnetii* ein bestimmtes Enzym (Aconitatdecarboxylase 1, kurz ACOD1) produzieren, das zur Herstellung von Itaconat führt. Fehlt den Makrophagen das ACOD1-Gen, um das Enzym herzustellen, wird kein Itaconat produziert – es kommt zur ungehemmten Vermehrung von *Coxiella burnetii*. Dagegen führten die Zugabe von Itaconat zu Makrophagen in der Kulturschale sowie die Behandlung von infizierten Mäusen, denen das ACOD1-Gen fehlte, mit Itaconat zu einer Kontrolle des Bakterienwachstums. In einer Bakterienkultur hemmte Itaconat direkt die Vermehrung von *Coxiella*

burnetii.

Interessanterweise produzierten Makrophagen des Menschen im Vergleich zu denen von Mäusen deutlich geringere Mengen von Itaconat und erlaubten das Wachstum von *Coxiella burnetii*. Eine Behandlung mit Itaconat hemmte aber auch hier die Vermehrung der Bakterien.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass aufgrund der begrenzten Behandlungsoptionen mit Antibiotika der ACOD1-Itaconat Signalweg ein interessanter Kandidat für neue Ansätze zur Therapie des chronischen Q-Fiebers ist“, sagt Studienleiter Prof. Dr. Roland Lang.

Weiterführende Links

Originalpublikation:

Originalarbeit: Kohl L, Siddique N, Bodendorfer B, et al. Macrophages inhibit *Coxiella burnetii* by the ACOD1-itaconate pathway for containment of Q fever. *Embo Mol Med*

2022: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202215931>

Weitere Informationen:

<https://www.sfb1181.forschung.fau.de/>

http://Im SFB 1181 „Schaltstellen zur Auflösung von Entzündung“ an der FAU gehen

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus unterschiedlichen Fachbereichen der Medizin und der Biologie den grundlegenden Mechanismen der Auflösung der Entzündungsreaktion auf die Spur und testen diese auf ihre klinische Bedeutung.