

Bis vor wenigen Jahren wurden **kaum mehr neue Antibiotika** entwickelt. Doch seit die bakteriellen Resistenzen gegen die meisten Arzneimittel bedrohlich zunehmen, wird **fieberhaft nach neuen Therapieansätzen** gesucht. Das Team von «**BattleX**» geht dabei einen vielversprechenden Weg.

Von Matthias Scholer

«Bitte fassen Sie nichts an», warnt Dirk Bumann bevor wir die Laborräumlichkeiten im Basler Biozentrum betreten. Mit gutem Grund. Nimmt man nämlich aus Versehen wenige seiner Forschungsobjekte nach Hause, wird's richtig ungemütlich. «Wir arbeiten hier mit Shigellen, den Erregern der Bakterienruhr. Eine der weit verbreitetsten Durchfallerkrankungen», begründet der Professor für Infektionsbiologie seine Warnung.

Jährlich leiden weltweit mehr als 80 Millionen Menschen an den Folgen einer Shigellen Infektion. Mehrere hunderttausend Patienten überleben die Erkrankung nicht.

Die meisten Ansteckungen erfolgen entweder über direkten Körperkontakt mit infizierten Personen oder aber durch die Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel und Wasser. Nach einem bis vier Tagen zeigen sich die ersten Symptome. Typisch sind blutige Durchfälle, in deren Folge die Patienten viel Wasser verlieren und stark geschwächt werden. Insbesondere für Kinder, ältere und immungeschwächte Personen kann dieser Verlauf lebensbedrohlich sein.

Grundsätzlich können zwar schwere Fälle mit herkömmlichen Antibiotika behandelt werden. Nur: Viele Shigellen-Stämme sind, wie viele andere Bakterienarten, gegen die gängigen Therapeutika resistent. Diese dramatische Entwicklung hat weltweit viele Forschende auf den Plan gerufen. Auch für die Systembiologen ist die Suche nach neuen Abwehrstrategien bei Infektionen äusserst interessant. Schliesslich versucht diese zukunftsweisende Forschungsdisziplin, die molekularen Abläufe in und zwischen biologischen Systemen umfassend zu verstehen und nachzubilden – die Grundvoraussetzung, um neue Therapieansätze überhaupt entwickeln zu können.



Bei Dirk Bumann laufen die Fäden des RTD-Projekts «BattleX» zusammen.

Gezieltes Aushungern

In diesem Bereich ist auch das RTD-Projekt «BattleX» von Dirk Bumann und seinem Team angesiedelt. «Shigellen gehören zu den Bakterienarten, welche in Wirtszellen eindringen. Danach klauen sie den Zellen die Nährstoffe, welche sie für ihre Vermehrung und Virulenz benötigen. Wir versuchen nun herauszufinden, welche Stoffwechselprodukte für die Eindringlinge essentiell sind. Sobald wir diese identifiziert haben, werden wir nach Wegen suchen, den Nachschub der Bakterien damit zu stören.» Oder anders ausgedrückt: Die Erreger sollen von der Versorgung abgeschnitten und damit ausgehungert werden.

Was einfach klingt, ist äusserst komplex. «Wir haben mit Shigella einen relativ gut erforschten Organismus als Studienobjekt gewählt. Zudem sind auch viele Stoffwechselwege in menschlichen Zellen bekannt. Die molekularen Interaktionen zwischen den beiden unterschiedlich grossen Netzwerken sind jedoch so vielschichtig, dass sie schwer zu verstehen sind», beschreibt Bumann die Ausgangslage. Ohne die

Kombination von Laborexperimenten mit mathematischen Modellen kämen die Forscher nie auf einen grünen Zweig. Dabei ergibt sich zwischen den beiden Methoden eine Art Kreisverkehr. Einerseits können mit den Modellen Resultate aus Untersuchungen interpretiert und eingeordnet werden. Andererseits lassen sich mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Stoffwechselschritten zuerst in Modellen berechnen, um diese Vorhersagen danach in Experimenten auf ihre Richtigkeit hin zu überprüfen.

«Um das Ziel von BattleX zu erreichen, müssen Expertinnen und Experten verschiedenster Fachrichtungen eng zusammenarbeiten», betont Bumann. Die Komplexität der Aufgabe wird sichtbar, wenn man die Karten der bisher erforschten metabolischen Interaktionen übereinanderlegt.

Ein Zoo von Substanzen

Dirk Bumann bringt Licht in den scheinbaren Dschungel unzähliger Stoffwechselvorgänge: «Eine Zelle entnimmt den verschiedenen Körperflüssigkeiten dutzende Komponenten, um damit

ihren eigenen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten. Dazu gehören Substanzen wie Zucker, Vitamine und Aminosäuren.» Kaum in der Zelle werden diese mit Hilfe einer Vielzahl von Enzymen in ihre Einzelteile zerlegt. So kann eine Zelle nicht nur Energie gewinnen, sondern auch für alle lebenswichtigen Bausteine wie beispielsweise Eiweisse selber herstellen. Dabei entstehen hunderte von End- und Zwischenprodukten. «Dieser Zoo von Substanzen ist für Bakterien ein Paradies. Sie finden in Wirtszellen einfach alles was sie brauchen», erläutert Bumann den parasitären Lebensstil der Shigellae.

Suche nach der ultimativen Störung

Die bei dem «Nährstoffklau» ablaufenden Reaktionen und Interaktionen stehen im

Fokus der Forscher. «Wir müssen zuerst verstehen, welche Substanzen, in welchem Mass und zu welchem Zeitpunkt den Wirtszellen von den Shigellen entzogen werden. Erst dann können wir versuchen, diese Stoffwechselinteraktion gezielt zu stören», so der Wissenschaftler. Als wäre dieses Unterfangen nicht schon komplex genug, kommt noch eine weitere Schwierigkeit hinzu: «Es reicht nicht, einen einzigen Stoffwechselweg zu blockieren und dann zu hoffen, damit sei das Bakterium auszuschalten. Kriegen die Erreger eine bestimmte Substanz nicht mehr, weichen sie einfach auf eine alternative Komponente aus.» Also suchen die Forscher nach der ultimativen Störquelle: «Ziel ist es, mit einem möglichst minimalen Eingriff ins zelluläre Stoffwechselnetz,

fatale Folgen für die Shigellae auszulösen.»

Gelingt dies den Forschern, könnte damit der Ansatz für die Entwicklung neuer Therapeutika gefunden worden sein. Doch der Wissenschaftler relativiert die Hoffnung auf eine rasche Lösung der weltweit zunehmenden Antibiotikaresistenz: «Auch wenn es uns gelingt, die Bakterien vom Wirtsstoffwechsel abzukoppeln, sind wir noch mehrere Jahre von einer klinischen Anwendung entfernt.» Denn in einem nächsten Schritt müsste die Wirksamkeit dieser Bekämpfungsstrategie auch bei anderen Bakterienarten überprüft werden. Ist das der Fall kann man an eine Zusammenarbeit mit der Entwicklungsabteilung eines pharmazeutischen Konzerns denken.

Das BattleX-Team

BattleX umfasst ein Konsortium von sieben Forschungsgruppen, von denen sechs in der Schweiz und eine in Island bzw. den USA arbeiten.

- **Prof. Dirk Bumann** Biozentrum, Basel – Shigella Molekular Biologie, Modellierung, Koordination
- **Prof. Bernhard Palsson** University of Iceland, Centre for Systems Biology – Modellierung
- **Prof. Vassily Hatzimanikatis** EPFL, Lausanne – Modellierung
- **Prof. Amos Bairoch** CALIPHO, SIB, University of Geneva
- **Prof. Ralph Schlapbach** University of Zürich – Datenmanagement, Proteomik
- **Prof. Julia Vorholt** ETH, Zürich – Metabolomik
- **Prof. Cécile Arrieumerlou** Biozentrum, Basel – Shigella Infektionsbiologie, RNAi

BattleX im Überblick

Leiter: Prof. Dirk Bumann (Biozentrum, Basel)

Zahl der Forschungsgruppen: 7

Verhältnis Forschende : Administration 35:4

Verhältnis Biologen : Nichtbiologen 22:17 (Administration mitgerechnet)

Gesamtbudget (2010–2013): CHF 10.8 Mio, davon CHF 5 Mio von SystemsX.ch



BattleX
Manipulating the Fight
between Human Host Cells
and intracellular Pathogens

SystemsX.ch aus historischer Perspektive

Von Alban Frei

An der Professur für Technikgeschichte der ETH Zürich entsteht derzeit eine Doktorarbeit zur systembiologischen Forschung in der Schweiz. Untersucht werden die institutionelle Organisation der hochdotierten Forschungsinitiative SystemsX.ch und der wissenschafts- und wirtschaftspolitische Kontext, in dem sie entstand. Es soll unter anderem herausgearbeitet werden, inwiefern die Forschungsanstrengungen im Bereich der Systembiologie die lang-

fristigen Strukturen der Partnerinstitutionen verändern. Gleichzeitig soll die Bedeutung der paradigmatischen Wende vom reduktionistischen Ansatz der Molekularbiologie zum holistischen der Systembiologie reflektiert und auf die Wissenschaftskultur der neuen Forschungsrichtung eingegangen werden. Diese vier Ebenen – institutionelle Konstitution, soziopolitische Konstellation, epistemischer Wandel und kulturelle Praxis – bilden die Leitlinien des Projektes. Die wissenshistorische Dok-

torarbeit bietet damit einen externen Blick auf die Forschungsleistungen im hochdynamischen Gebiet der Systembiologie und analysiert diese Vorgänge im gesellschaftlichen und politischen Kontext.

Das Projekt wird zunächst für ein Jahr von der ETH und von SystemsX.ch finanziert. Es soll danach vom Schweizerischen Nationalfonds für weitere drei Jahre unterstützt werden.

Kontaktadresse: alban.frei@history.gess.ethz.ch