

Die **Resistenzentwicklung** von Infektionserregern **bedroht** in zunehmendem Masse **unsere Gesundheit**. Die Forscher von **InfectX** sind deshalb neuen Therapieansätzen auf der Spur.

Von Matthias Scholer
«Eine «magic bullet» gibt es wohl nicht», relativiert Professor Dehio die Erwartungen. Mit dem markigen Begriff umschreibt der Mikrobiologe das bestmögliche Szenario seiner Forschungsarbeit: «Einen Therapieansatz zu finden, mit dem alle Bakterien und Viren bekämpft werden können. Und dies ohne Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen für den Patienten.» Doch auch wenn es kaum ein einzelnes Wundermittel gegen alle Erreger geben wird, braucht es dringend Innovationen bei der Infektionsbekämpfung. «Aufgrund der zunehmenden Resistenzen sind viele bakteriell und viral bedingte Erkrankungen massiv auf dem Vormarsch», erklärt Christoph Dehio.

Gemäss neuesten Schätzungen der WHO sterben in Europa jährlich rund 25 000 Menschen an Infektionen mit Bakterien, bei welchen die zugelassenen Antibiotika keine Wirkung mehr zeigen.

Grundlegend neue Strategien

Die bisherigen Antiinfektiva funktionieren über eine direkte Schädigung der Erreger. Um dabei den Wirtsorga-

nismus möglichst wenig zu beeinträchtigen, sind die Angriffsziele dieser Arzneimittel nur beim Pathogen vorhanden. Bei Penizillin sind dies beispielsweise die einzigartigen Zellwände der Bakterien, während andere Antibiotika gezielt Enzyme des bakteriellen Stoffwechsels blockieren, die beim Menschen nicht vorkommen.

Der Nachteil dieses Therapieansatzes: Durch Veränderungen der entsprechenden Strukturen als Folge von Genmutationen können Pathogene entstehen, die gegen den medikamentösen Angriff geschützt sind. Aufgrund der Vielzahl und Variabilität der Erreger lässt eine solche Resistenzbildung auch bei neuen Wirkstoffen nicht lange auf sich warten.

«Es braucht grundlegend neue Strategien bei der Infektionsbekämpfung», betont Christoph Dehio. Solche innovativen Ansätze zu finden, ist denn auch das Hauptziel des RTD-Projekts «InfectX», welches der Forscher seit drei Jahren leitet. Dabei stehen die sogenannten «intrazellulären Erreger» im Fokus. Damit werden sämtliche Viren, aber

auch Bakterien bezeichnet, die für ihre intrazelluläre Vermehrung auf Strukturen und Mechanismen der befallenen Wirtszellen angewiesen sind und sogar deren Stoffwechsel zu ihrer Ernährung und Energieversorgung anzapfen. «Uns interessiert, was auf molekularer Ebene zwischen diesen Erregern und den befallenen Wirtszellen abläuft», erklärt Dehio.

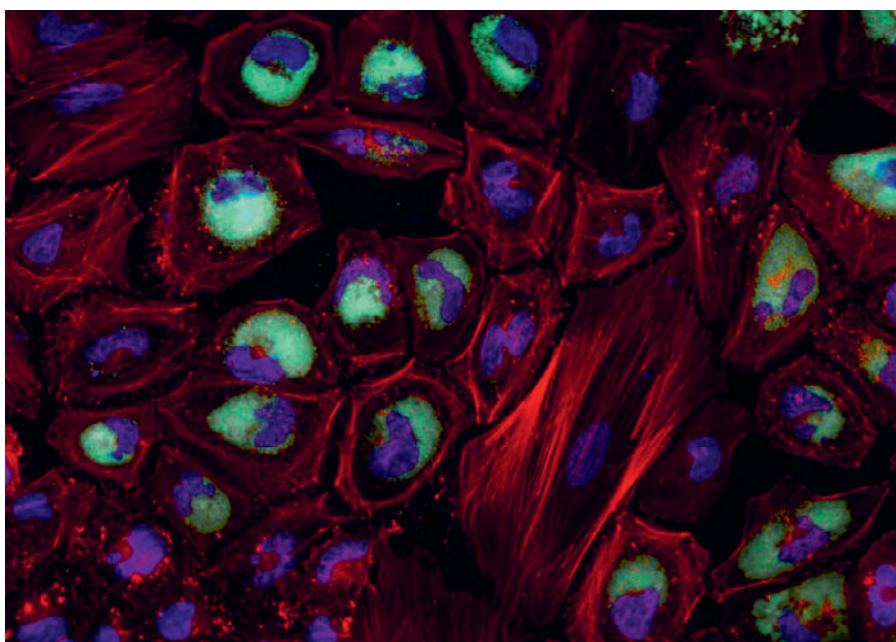
Die Hilfeleistungen des Wirtes kappen

Im Rahmen von InfectionX wird das Infektionsgeschehen von fünf Bakterien- und vier Virenarten untersucht. «Das Verhalten dieser Erreger ist repräsentativ für die Mehrheit der intrazellulären Pathogene. Grundsätzlich greift jeder Erreger auf bestimmte Teile der Basismaschinerie der befallenen Wirtszelle zurück – unabhängig vom klinischen Bild, das er verursacht, oder den Geweben, die er befällt», erläutert der Wissenschaftler. Die Forscher wollen also nicht nur das Infektionsgeschehen einzelner Pathogene untersuchen, sondern auch ein breit abgestütztes Modell entwickeln, mit dem sich das Infektionsgeschehen möglichst vieler intrazellulärer Erreger am Computer simulieren lässt. «Dies wiederum erlaubt es uns, Gemeinsamkeiten zwischen den Erregern zu erkennen und so mögliche Angriffspunkte für Therapeutika zu definieren», fasst Dehio das Konzept zusammen.

Die Infektionsausbreitung soll über eine Kappung der wirtbasierten Hilfeleistungen verhindert werden. Darin liegt auch der grosse Unterschied zu den herkömmlichen Wirkstoffstrategien. Dies kann beispielsweise gleich zu Beginn beim Einschleusen des Erregers in eine Zelle, beim Transport durch diese oder aber bei der Vermehrung mit Hilfe zelleigener Strukturen geschehen. Der Vorteil: Die Erreger können dagegen keine Resistenzen entwickeln.

Komplexe Fragstellung

Doch was einfach tönt, wird durch die Vielzahl molekularer Wechselwirkungen zwischen Eindringling und



Menschliche Zelle nach Infektion mit dem bakteriellen Erreger *Brucella abortus* (Blau: Zellkern, Rot: Zytoskelett, Grün: intrazellulärer Erreger). Foto: InfectionX

Wirtszelle zu einer äusserst komplexen Aufgabe. Die Forscher von InfectX investierten deshalb viel Zeit in die Entwicklung entsprechender Methoden und Protokolle. Dabei wurde insbesondere auf die strikte Standardisierung geachtet: «Sowohl das Vorgehen bei den Experimenten als auch bei den computergestützten Kalkulationen musste bis ins Detail definiert werden. Nur so lässt sich ein umfassendes, auf alle Erreger anwendbares Modell entwickeln.» Zudem laufen die Forschungsarbeiten parallel an den Universitäten Basel und Zürich sowie der ETH Zürich, was die Notwendigkeit standardisierter Versuchsabläufe und Auswerteprotokolle noch verstärkt.

Die Identifizierung essentieller Faktoren

Die Forschungsarbeiten laufen auf Hochtouren. Zurzeit klopfen die Wissenschaftler das gesamte Human-genom ab, um die für das Infektionsgeschehen essentiellen Faktoren zu identifizieren.

Dabei kommen spezielle Zellkulturplatten mit einer Vielzahl kleiner Kompartimente zum Einsatz. Zu Beginn einer Versuchsreihe werden diese mit menschlichen Zellen bestückt. Dabei wird mit Hilfe der als «RNA-Interferenz» bezeichneten Methode in jedem der einzelnen Kompartimente jeweils ein anderes der ca. 20 000 menschlichen Gene inaktiviert. Anschliessend werden Bakterien bzw. Viren einer bestimmten Art zu allen Kompartimenten zugegeben. «In jeder dieser Kompartimente läuft folglich unter standardisierten Bedingungen der Infektionsprozess ab. Verläuft die intrazelluläre Erregervermehrung in einem bestimmten Kompartiment jedoch schneller, langsamer oder kommt diese sogar ganz zum Erliegen, lässt dies Rückschlüsse auf die Rolle des in diesem Kompartiment inaktivierten Gens beziehungsweise seines Produktes zu», erläutert der Mikrobiologe.

Um die Erregerausbreitung quantifizieren zu können, werden die Aktivitäten in jedem Kompartiment bildlich festgehalten. «Wir verwenden Erreger, die durch einen genetischen Trick ein fluoreszierendes Protein produzieren. Dies ermöglicht uns, den Infektionsweg und die Vermehrungsrate des Erregers zu verfolgen», so Dehio.



Zum Team gehören auch Bioinformatiker, die zusammen mit SyBIT spezielle Software für die Bildanalyse von Millionen mikroskopischer Aufnahmen entwickeln (v.l.n.r. Mario Emmenlauer, Christoph Dehio, Pauli Rämö). Foto: msc

Grundlagenforschung, Modellierung und Zukunftsvisionen

Die Wissenschaftler erfassen dabei aber auch ganz grundlegende Daten wie zum Beispiel die Beschaffenheit des Zellskeletts, die Grösse des Zellkerns und rund 250 weitere Messwerte. «Bislang lässt sich erst ein Drittel des menschlichen Erbguts eine bekannte Funktion zuteilen. Unsere Daten sollen helfen, diese Wissenslücke weiter zu schliessen», betont der Forscher.

Dieser Mix aus biomedizinischer Grundlagenforschung, Modellierung

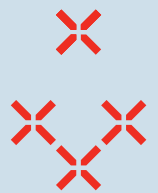
komplexer Zusammenhänge und Entwicklung innovativer Therapieansätze repräsentiert für den Wissenschaftler auch beispielhaft die Forschung im Bereich der Systembiologie: «Die Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten und Institutionen macht es erst möglich, einen so umfassenden Bereich abzudecken und neue, auch für die Industrie interessante Ansätze zu finden.»

Damit besteht zudem die berechtigte Hoffnung, dass in einigen Jahren unser Leben nicht mehr durch resistente Erreger bedroht wird.

Das InfectX-Team

InfectX umfasst ein Konsortium von elf Forschungsgruppen, von denen zehn in der Schweiz arbeiten.

- **Prof. Christoph Dehio**, Biozentrum, Universität Basel – Koordination, bakterielle Infektion (Bruzellen und Bartonellen)
- **Prof. Cécile Arrieumerlou**, Biozentrum, Universität Basel, Bakterielle Infektionen (Shigellen)
- **Prof. Niko Beerenwinkel**, ETHZ, Basel, Modellierung
- **Prof. Peter Bühlmann**, ETHZ, Zürich, Modellierung
- **Prof. Pascale Cossart**, Institut Pasteur, Paris, Bakterielle Infektionen (Listerien)
- **Prof. Urs Greber**, Universität Zürich, Virale Infektionen (Adenovirus, Rhinovirus)
- **Prof. Wolf-Dietrich Hardt**, ETHZ, Zürich, Bakterielle Infektionen (Salmonellen)
- **Prof. Ari Helenius**, ETHZ, Zürich, Virale Infektionen (Vakziniavirus)
- **Prof. Lucas Pelkmans**, Universität Zürich, Virale Infektionen (Rotavirus)
- **Prof. Christian von Mering**, Universität Zürich, Modellierung
- **Prof. Bernd Wollscheid**, ETHZ, Zürich, Proteomik



InfectX
Systems Biology
of Pathogen
Entry into Human Cells

InfectX im Überblick

Leiter: Prof. Christoph Dehio (Biozentrum, Universität Basel)

Zahl der Forschungsgruppen: 11

Verhältnis Forschende:Administration 56:2

Verhältnis Biologen:Nichtbiologen 40:18 (Administration mitgerechnet)

Gesamtbudget (2010–2013): CHF 10,3 Mio., davon CHF 5,1 Mio. von SystemsX.ch