



Sébastien Gagneux in der Schleuse des Biosicherheitslabors im Schweizerischen Tropen- und Public Health-Institut.

Systembiologie der arzneimittelresistenten Tuberkulose (TbX)

Der heimliche Superbug

Die Tuberkulose wird über winzige ausgehustete Tröpfchen übertragen. Die Krankheit ist in der Schweiz schon fast vergessen. Doch nun meldet sie sich zurück. Während der letzten sechzig Jahre haben sich in Zentralasien und Osteuropa multiresistente Stämme entwickelt, die sich nun verbreiten. Forschende des Projekts TbX wollen ihnen zuvorkommen.

An der vom Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* verursachten Tuberkulose sterben jährlich 1,5 Millionen Menschen weltweit. Es gibt 9 Millionen neue Fälle pro Jahr. Das ist jedoch nicht das grösste Problem. Drei Prozent aller Neuansteckungen gehen auf das Konto von Bakterienstämmen, die Multiresistenzen entwickelt haben. Das heisst, sie lassen sich durch mehrere Antibiotika nicht mehr abtöten. «Die von solchen Stämmen verursachte Krankheit ist extrem schwer zu therapieren», erklärt Sébastien Gagneux, Chef der Tuberkuloseabteilung am Schweizerischen Tropen- und Public Health-Institut in Basel.

Weltweit entwickeln pro Jahr etwa eine halbe Million Patienten eine multiresistente Tuberkulose. Das bereitet den globalen Gesundheitsbehörden und auch Gagneux grosse Sorgen. Darum versuchen er und sein Team vom RTD-Projekt TbX herauszufinden, welche biologischen Prozesse der Bildung von Resistenzen zugrunde liegen.

Gefängnisse als Brutstätten von Superbugs

Dazu arbeiten sie unter anderem mit dem Gesundheitsministerium von Georgien zusammen. Dort treten die Multiresistenzen sehr häufig auf und betreffen zwischen 20 und 30 Prozent der Tuberkulosefälle. Das sei zum Teil historisch bedingt, sagt Gagneux. «Georgien war Teil der ehemaligen UdSSR. Während dieser Zeit waren die Gefängnisse voll und die hygienischen und medizini-

schen Bedingungen schlecht.» In diesem Milieu konnten sich die Tuberkulosebakterien nicht nur ausbreiten, sondern auch Resistenzen gegen gängige Antibiotika entwickeln.

Für eine effektive Behandlung muss ein Patient ein halbes Jahr lang vier verschiedene Antibiotika schlucken. Erst dann kann man sicher sein, dass alle Bakterien abgetötet sind. In den Gefängnissen gab es oft zu wenige Antibiotika und die Verabreichungsdauer war nicht ausreichend. Auf diese Weise wurden schwache Stämme zwar abgetötet, doch die hartnäckigen überlebten und waren fortan immun gegen das Medikament. «Das sind die sogenannten Superbugs», warnt Gagneux.

Nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion wurden viele Gefangene freigelassen und so breiteten sich die resistenten Tuberkulosestämme in der Bevölkerung aus. Die schlechte Gesundheitsversorgung nach dem Ende der UdSSR förderte diese Entwicklung.

Wettrüsten in der Flasche

Gagneux lässt sich die Stämme aus Georgien in sein Labor in Basel schicken. Dort untersucht er deren genetische Unterschiede. «Wir vergleichen die Stämme, um zu sehen, welche erfolgreicher sind und welche weniger erfolgreich.»

Konkret lässt er jeweils zwei von ihnen gegeneinander antreten. Dazu gibt er sie in eine Flasche mit Nährlösung und schaut, welcher Stamm nach einem Monat die Oberhand hat. Anschlies-

send vergleicht er sie auf molekularer Ebene. Dazu bestimmt er mit einem Tandem-Massenspektrometer und einem Hochleistungscomputer die Zusammensetzung der Proteine in den Bakterien. Das Verfahren ist eine Entwicklung der Gruppe Aebersold der ETH Zürich.

Mit den so generierten Daten können die Forschenden Rückschlüsse auf die Wirkungsweise verschiedener Gene ziehen, da diese einen direkten Einfluss auf die Produktion von Proteinen haben. «So können wir ein Modell erstellen, das sowohl die Gene als auch den molekularen Phänotyp beinhaltet», sagt Gagneux. Daraus ergeben sich in Zukunft vielleicht neue Therapiemöglichkeiten, beispielsweise indem man bestimmte Gene eines Tuberkulosestamms gezielt ausschaltet und so die Resistenz gegenüber einem Antibiotikum rückgängig macht. Um das zu erreichen, arbeitet Gagneux mit dem Industriepartner BioVersys AG aus Basel zusammen (siehe Text Seite 12).

Evolution im Schneckentempo

Aus evolutionärer Sicht gesehen ist der Tuberkuloseerreger etwas faul. Er teilt sich nur alle 24 Stunden ein Mal, während andere Bakterien sich im Stundentakt teilen. Neben seiner Langsamkeit besitzt der Tuberkuloseerreger einen weiteren Nachteil: Ihm fehlen die sogenannten Plasmide. Das sind ringförmige Stücke mit Erbgut, mit denen Bakterien genetische Informationen untereinander austauschen können. Auf den Plasmiden sind insbesondere Resistenzen gegen Antibiotika codiert.

Fehlen die Plasmide, muss sich jeder Bakterienstamm die Resistenzen selber durch unzählige Teilungen und zufällige Mutationen erarbeiten. Aufgrund dieser schlechten Voraussetzungen brauchen die Tuberkulosebakterien länger, um Resistenzen zu entwickeln. Trotzdem gibt es inzwischen Hunderte von Tuberkulosestämmen mit Multiresistenzen. «Das sind die Stämme, die uns interessieren, weil sie viele wichtige Fragen aufwerfen», sagt Gagneux.

Eine davon betrifft die Fitnesskosten. Wenn ein Stamm eine Resistenz entwickelt, muss er dafür bezahlen – nicht mit Geld, sondern

mit einer reduzierten Fitness. «Meist sind resistente Stämme in einer ersten Phase weniger ansteckend», erklärt Gagneux. Das Bakterium bezahlt also für die Immunität gegenüber einem Antibiotikum mit verminderter Virulenz. Doch die Evolution macht hier nicht halt. Viele Stämme kompensieren diesen Nachteil nach einigen Generationen durch weitere Mutationen ihres Erbguts. «Danach sind die Stämme wieder genauso virulent wie zuvor», gibt Gagneux zu bedenken.

Modelle als Therapiehilfe

Um die Mechanismen hinter diesen Vorgängen zu verstehen, fliesen die Daten aus dem Massenspektrometer in ein Stoffwechselmodell. «Mit ihm wollen wir in Zukunft voraussagen, ob sich ein bestimmter Stamm von Tuberkulose weiterverbreiten kann oder nicht», fasst Gagneux das grosse Ziel seines Teams zusammen. Je nachdem muss ein Patient isoliert werden oder eben nicht. Für die Lebensqualität des Patienten ist das von Bedeutung und ebenso für die Behandlungskosten. «So können wir die Behandlungsmethoden individuell anpassen», erklärt Gagneux. Die Daten und Modelle könnten zudem für die Entwicklung neuer Antibiotika von Nutzen sein.

Zusätzlich erstellen die Forschenden ein Modell für die geografische Ausbreitung der Tuberkulose. «Damit möchten wir voraussagen, wo ein bestimmter Stamm als Nächstes auftaucht», sagt Gagneux. Das hat auch eine Relevanz für die Schweiz. Hierzulande gibt es pro Jahr rund 500 Fälle. Drei Viertel davon betreffen Immigranten. Der Rest sind Alteingesessene. Das sind zum Beispiel die Grosseltern, die sich vor 50 Jahren angesteckt haben. «Das Bakterium kann irgendwo im Körper jahrzehntelang schlummern», so Gagneux. Wenn das Immunsystem irgendwann geschwächt ist, kann es zum Ausbruch kommen.

Bislang gab es in der Schweiz nur wenige Fälle mit multiresistenter Tuberkulose. «Doch mit der Osterweiterung der EU und der damit einhergehenden Personenfreizügigkeit können die Keime auch leicht bei uns eingeschleppt werden. Es ist darum nur eine Frage der Zeit, bis auch hier weitere Fälle auftreten.»

TbX im Überblick

Projektleiter: Prof. Sébastien Gagneux

Forschungsgruppen:

- Prof. Sébastien Gagneux, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Universität Basel – Infection and evolutionary biology, molecular epidemiology
- Dr. Xueli Guan, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut – Lipidomics
- Prof. Ruedi Aebersold, Institut für Molekulare Systembiologie, ETH Zürich – Proteomics
- Prof. Uwe Sauer, Institut für Molekulare Systembiologie, ETH Zürich – Metabolomics
- Dr. Christian Beisel, Departement für Biosysteme (D-BSSE), ETH Zürich – Genomics
- Prof. Tanja Stadler, Departement für Biosysteme (D-BSSE), ETH Zürich – Phylodynamic modeling
- Jörg Stelling, Departement für Biosysteme (D-BSSE), ETH Zürich – Metabolic modeling

Industriepartner: BioVersys AG, Basel

Gesamtbudget (2014–2018): CHF 6,068 Mio., davon CHF 2,999 Mio. von SystemsX.ch

Projekttyp: Research, Technology and Development Project (RTD-Projekt).



TbX

Systems Biology of Drug-resistant Tuberculosis in the Field