

Trickreiche Keime

Hunderttausende von Menschen sterben wegen resistenter Bakterien, die mit herkömmlichen Antibiotika nicht mehr behandelbar sind. Der Mediziner Erik Böttger arbeitet an dringend benötigten Gegenmitteln. Von Stefan Stöcklin

Es geschieht nicht oft, dass der Bundespräsident zu mikrobiologischen Sachfragen Stellung nimmt. Diesen September war es so weit. Am Gesundheitsgipfel der Vereinten Nationen in New York zeichnete Johann Schneider-Ammann ein düsteres Bild von Infektionskrankheiten und schlug Alarm: «Wir laufen Gefahr, in die Zeiten vor der Entdeckung des Penizillins zurückzufallen und an Infektionen zu sterben», warnte der höchste Schweizer Politiker vor versammelter Weltgemeinschaft. Seine eindringliche Mahnung ist wohlbegründet: Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO sterben jedes Jahr rund 700 000 Menschen an nicht behandelbaren bakteriellen Erregern. In den USA und Europa sind es rund 48 000 Todesfälle, die unmittelbar auf Infektionen mit resistenten Bakterien zurückzuführen sind.

Ein Grund ist die sorglose Anwendung der einstigen Wunderwaffe Antibiotika in Medizin und Landwirtschaft, was die Bildung und Verbreitung von Resistenzen fördert. Ein anderer der Rückzug der Industrie aus dem Antibiotika-Business. Wie die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA vorrechnet, sind zwischen 1980 und 1984 immerhin noch 19 neue Wirkstoffe gegen bakterielle Keime entwickelt und zugelassen worden, im Zeitraum zwischen 2010 und 2012 hingegen gerade noch eine neue Substanz. Was es deshalb brauche, sei die forcierte Zusammenarbeit von Forschung und Industrie, um dringend benötigte neue Antibiotika zu entwickeln, sagte Schneider-Ammann.

Den Antibiotika-Notstand verringern

In den Augen von Erik Böttger, Professor für Medizinische Mikrobiologie und Direktor des gleichnamigen Instituts der UZH, ist dieser Appell aus der Politik überfällig. «Ich beschäftige mich seit mehreren Jahren mit der Wirkungsweise von

Antibiotika», sagt er, «besonders interessieren mich Resistenzmechanismen.» Nun trägt die langjährige Grundlagenarbeit Früchte und dürfte dazu beitragen, den Antibiotika-Notstand zu verkleinern. Jüngster Coup aus dem Labor ist die Entwicklung von Apramycin zu einem humanmedizinischen Antibiotikum.

Das bisher nur in der Veterinärmedizin verwendete Mittel kann dank dem Know-how in

AMINOGLYKOSIDE

Proteinmaschine stoppen

Aminoglykoside treffen resistente Bakterien an ihrem Lebensnerv. Die Antibiotika blockieren den Aufbau von Proteinen. Der Effekt ist wie in einer Fabrik, in der das Laufband gestoppt wird: Nichts geht mehr.

Böttgers Gruppe weiterentwickelt werden. Unter Leitung seines Mitarbeiters Sven Hobbie findet diese Forschung in Zusammenarbeit mit dem ENABLE-Konsortium statt. ENABLE ist Teil der Innovative Medicines Initiative (IMI), einer Public Private Partnership der Europäischen Kommission und des europäischen Pharmaverbands. Sie finanziert die Zürcher Arbeiten, die zusammen mit dem Start-up-Unternehmen Juvabis durchgeführt werden. Das Konstrukt entspricht haargenau der von Schneider-Ammann geforderten Kooperation zwischen Industrie und Hochschule und sei bestens angelaufen, wie Projektmanager Hobbie sagt: «Wir haben bereits wichtige Daten zu Apramycin und weiteren Medikamentenkandidaten erheben können.» Erste klinische Studien dürften Anfang 2018 gestartet werden.

Hinter der positiven Meldung stecken über dreissig Jahre Forschung zu bakteriellen Erregern

und Antibiotika. Am Anfang der wechselvollen Geschichte steht eine der gefährlichsten Mikroben, die als «Weisse Pest» Schrecken verbreitet hat und wegen der Resistenzproblematik heute wieder Hunderttausende von Todesopfern fordert: die Tuberkulose. Das heimtückische Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* wird über die Luft von Mensch zu Mensch übertragen und kann von den Knochen und Gelenken bis zum Gehirn und zur Haut fast alle Teile des Körpers infizieren. Die Infektion führt unbehandelt zu einem chronischen Leiden und zum Zerfall des Körpers. Erst die Einführung von Antibiotika (Streptomycin) in den 1940er- und 1950er-Jahren ermöglichte die wirkungsvolle Bekämpfung in der Lunge und anderen Geweben. In den 1980er-Jahren kehrte die Krankheit zurück und breitete sich mit erstaunlicher Geschwindigkeit aus, zum einen wegen der unkontrollierten Anwendung von Antibiotika und der damit verbundenen Resistenzentwicklung, zum anderen wegen der Aids-Pandemie.

Faszinierende Maschinchen

Als der Infektiologe Erik Böttger Ende der 1980er-Jahre anfang, sich mit der Krankheit und ihrem Erreger zu beschäftigen, interessierte ihn vor allem das Thema der Nebenwirkungen von Antibiotika aus der Klasse der Aminoglykoside. Zu dieser Gruppe gehört auch das Tuberkulosemedikament Streptomycin. Wirkstoffe dieser Klasse können Niere und Gehör schädigen und sind somit je nach Substanz nur beschränkt anwendbar. Es war deshalb wichtig, den Wirkungsmechanismus bis in die letzten molekularen Details zu ergründen. «Erst ein genaues Verständnis dieser Vorgänge erlaubt es, möglichst nebenwirkungsfreie Wirkstoffe gegen Tuberkulose und andere Keime zu entwickeln», sagt Böttger.

Aminoglykoside greifen Bakterien an ihrem Lebensnerv an und blockieren den Aufbau von Proteinen. Für eine lebende Zelle ist das etwa gleich dramatisch, wie wenn in einer Fabrik das Laufband gestoppt würde: Nichts geht mehr. Im

Fall von Zellen sind die Ribosomen die Angriffspunkte für das Antibiotikum. Die submikroskopischen Organellen fügen nach den Anleitungen des genetischen Codes Aminosäuren zu grossen Proteinen zusammen. Ribosomen sind faszinierende Maschinchen und sitzen an der Schnittstelle zwischen belebter und unbelebter Materie, weil sie tote Aminosäuren in lebensnotwendige Proteine verwandeln. Ohne funktionstüchtige Ribosomen sterben Bakterien und alle anderen Lebewesen innert kurzer Zeit. Aminoglykoside stoppen diesen Prozess, indem sie an einen wichtigen Bestandteil der Ribosomen binden, ein als ribosomale RNA (genauer 16S rRNA) bezeichnetes Molekül.

Die Kenntnis dieser Details ist für das Verständnis von Erik Böttgers Forschung und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern wichtig. Denn viele seiner Arbeiten über Bakterien und Antibiotika basieren darauf. Zunächst ermöglichten die Vergleiche ribosomaler RNA-Moleküle ein effizientes System, um verschiedene Mykobakterien zu identifizieren. «Das war mein Gesellenstück», sagt Erik Böttger rückblickend. Um die verschiedenen Stämme von Mykobakterien zu unterscheiden, mussten die Keime in den 1980er-Jahren noch umständlich gezüchtet werden. Erst so konnten verschiedene Typen wie die Rindertuberkulose *M. bovis* oder nichttuberkulöse Arten wie *M. avium* von *M. tuberculosis* unterschieden werden. Mit der molekularen Identifikation der ribosomalen RNA dauerte die Bestimmung nicht mehr Tage, sondern Stunden. Das war ein wichtiger Fortschritt für Patienten und Ärzte und beschleunigte die Behandlung. Die detaillierten Kenntnisse der Ribosomen und ihrer RNA erlaubten es im Weiteren, die molekularen Vorgänge der Nebenwirkungen und der Resistenzentwicklung zu erforschen.

Geniales Testsystem für Wirkstoffe

Es sollte sich zeigen, dass die ribosomale RNA sowohl für die Resistenz gegen Aminoglykoside im Bakterium als auch für die Nebenwirkungen im Menschen verantwortlich ist. Der Grund liegt in der Ähnlichkeit der Ribosomen von Menschen und Bakterien, die sich nur in molekularen Feinheiten unterscheiden, insbesondere bei der ribosomalen RNA, an der die Aminoglykoside angreifen. Antibiotika, die sowohl bakterielle wie

humane Ribosomen blockieren, verursachen mehr Nebenwirkungen als jene, die nur die Bakterien bremsen. Auf diesen Kenntnissen aufbauend konnte Böttgers Doktorand Sven Hobbie vor rund zehn Jahren ein geniales Testsystem aufbauen, mit dem sich die Nebenwirkungen von Aminoglykosiden auf den Menschen im Reagenzglas messen lassen. Kurz gesagt, entwickelte er mit gentechnischen Methoden Zwitterribosomen von Mensch und Bakterie.

Das Testsystem machte es möglich, Wirkstoffe relativ einfach daraufhin zu untersuchen, inwieweit sie die bakteriellen Ribosomen hemmen, aber nicht die menschlichen. So lassen sich neben-

*Bakterien sind derart wandlungsfähig,
dass sie immer einen Weg finden,
neue Antibiotika auszutricksen. Es
ist nur eine Frage der Zeit.*

wirkungsfreie Aminoglykoside bereits in einem frühen Stadium der Medikamentenentwicklung identifizieren. Gleichzeitig lässt sich testen, inwieweit neue Wirkstoffe gegen resistente Keime wirksam sind, denn die bakterielle Resistenz gegen Aminoglykoside lässt sich mit demselben System imulieren.

Reservemedikamente gegen Infektionen

Das Know-how der Zürcher Gruppe ist weltweit gefragt und hat Erik Böttger schon manche Zusammenarbeit gebracht. Zum Beispiel mit dem amerikanischen Chemiker Richard Lee vom St. Judes Hospital in Memphis. In diesem Fall geht es um die Weiterentwicklung von Antibiotika (Spectinomycinen) gegen resistente Erreger von Lungen- und Geschlechtskrankheiten. Finanziert werden diese Arbeiten durch die amerikanischen Gesundheitsbehörden. Auch die Tuberkulose ist und bleibt ein Schwerpunkt des Labors. So befindet sich das Nationale Zentrum für Mykobakteriologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie der UZH. Und die Arbeiten an wirksamen Antibiotika gegen resistente Tuberkulose-Erreger ist eine Daueraufgabe. Der Mikrobiologe Peter Sander etwa durchforstet Chemikalien-Datenbanken und hat vor kurzem zukunftssträchtige Stoffe identifiziert.

Das neueste Projekt betrifft das eingangs erwähnte Apramycin. Zurzeit wird der Stoff auf alle erdenklichen Wirkungen getestet und soll ab 2018 in ersten klinischen Studien am Menschen geprüft werden. Wie Projektmanager Sven Hobbie erzählt, habe man in Zusammenarbeit mit der ETH und der Wayne State University in Detroit bereits weitere aussichtsreiche Antibiotika entwickelt, die derzeit eine präklinische Beurteilung durchlaufen. Die Forscher sind zuversichtlich, dass die ENABLE-Projekte in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie einen signifikanten Beitrag zur Besserung des Antibiotika-Notstands leisten werden. Verläuft alles nach Plan, dann liegen sie in etwa vier bis sechs Jahren vor. «Wir hätten dann Reservemedikamente für den Fall schwerer Infektionen», sagt Böttger.

Über kurz oder lang ist allerdings damit zu rechnen, dass sich auch gegen neue Wirkstoffe wieder Resistenzen bilden werden. Denn darüber machen sich die Mikrobiologen wenig Illusionen. Bakterien sind derart wandlungsfähig, dass sie immer einen Weg finden, neue Antibiotika auszutricksen. Es ist nur eine Frage der Zeit. «Wir entwickeln eigentlich Substanzen, die nur zurückhaltend und bei klarer medizinischer Notwendigkeit zur Anwendung kommen sollten», sagt Hobbie.

Die Aussage macht das Dilemma deutlich, in der die Antibiotikaforschung und -entwicklung steckt. Die aufwendigen Arbeiten sind zwar nötig, aber ökonomisch nicht lukrativ, weshalb sich die Industrie kaum mehr engagiert. Gleichzeitig braucht es ihr Know-how, um die benötigten Substanzen zur Marktreife zu bringen und zu produzieren. Entsprechend begrüssen die Zürcher Forscher die Intervention der Politik, die nun auf höchster Ebene reagiert und die Zusammenarbeit fordert und fördert. Nicht nur Johann Schneider-Ammann hat versucht, die Weltgemeinschaft aufzurütteln. Auch der UN-Generalsekretär Ban Ki-Moon lancierte in New York einen dringenden Appell: «Wir sprechen nicht von einer künftigen Krise, sie ist schon da.»

Kontakt: Prof. Erik Böttger, boettger@imm.uzh.ch