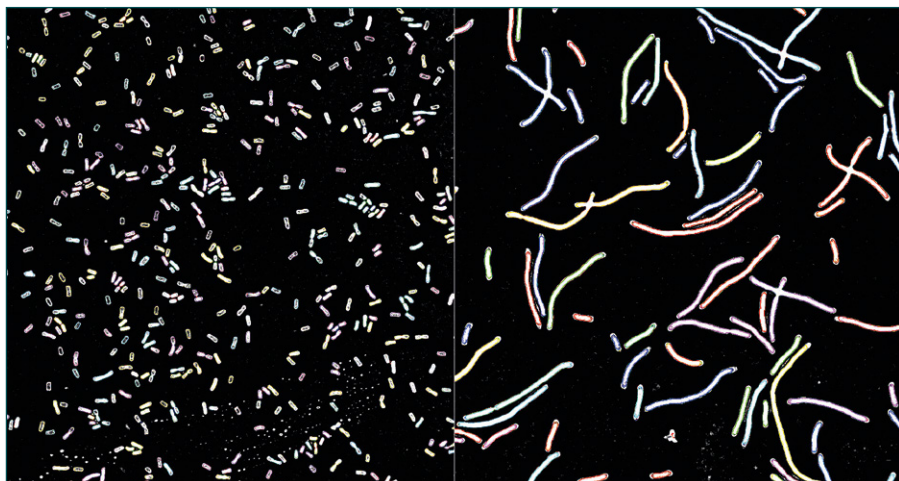


# Spektrum Pneumologie – wissenswert, kompakt, anregend



Unter dem Mikroskop zeigt sich *Klebsiella pneumoniae* typischerweise in Form kurzer Stäbchen (l). Ist die DNA der Bakterien jedoch beschädigt, wachsen die Zellen im Verlauf der Stressantwort weiter und es entstehen lange Bakterien (r). © Eric Ruhland, Ruman Gerst. Grafik: Jens Meyer/Uni Jena

Friedrich-Schiller-Universität Jena **FOKUS**

## Neuer Mechanismus zur Regulation der Zellteilung im bakteriellen Krankheitserreger *Klebsiella* aufgedeckt

Um dem häufigsten und gefährlichsten bakteriellen Krankheitserreger *Klebsiella pneumoniae* in Zukunft besser begegnen zu können, hat ein Forschungsteam des Exzellenzclusters Balance of the Microverse der Universität Jena diesen unter die molekularbiologische Lupe genommen: Dabei hat es die Bedeutung einer kleinen, nicht kodierenden Ribonukleinsäure (sRNA) für die Genregulation des Erregers aufgedeckt.

«*K. pneumoniae* ist aus mehreren Gründen ein für die Forschung relevantes Bakterium. Zum einen ist dieser Keim in der Klinik problematisch, denn er ist sehr anpassungsfähig, in der Lage sich schnell zu vermehren und neben den vorhandenen, natürlichen Resistenzen gegen verschiedene antibiotische Wirkstoffe auch kontinuierlich weitere Resistenzen zu erwerben. Zum anderen ist über die Genregulation in *K. pneumoniae* wenig bekannt, vor allem im Vergleich zu nah verwandten Spezies wie *E. coli* oder *Salmonella*», sagt Studienleiterin Dr. Kathrin Fröhlich. Gemeinsam mit einem Team aus Wissenschaftlern des Exzellenzclusters untersuchte sie das Transkriptom von *K. pneumoniae* auf

der Suche nach bisher unbekanntem sRNAs und Hinweisen auf deren Funktionen.

«Dabei haben wir neben vielen sRNAs, die bereits aus verwandten Bakterien bekannt waren, auch über 50 neue potenzielle Regulatoren gefunden», so Eric Ruhland, Doktorand am Jenaer Exzellenzcluster. Die Interaktionspartner aller dieser sRNAs ermittelten die Forschenden mittels einer auf Hochdurchsatz-Sequenzierung basierenden Methode. Bei der Untersuchung der so identifizierten RNA-Paarungen erweckte die sRNA DinR das besondere Interesse der Forschenden. «Wir konnten schließlich herausfinden, dass DinR von der Zelle produziert wird, wenn DNA-Schäden auftreten. Unter dieser Bedingung hemmt DinR die Bildung von FtsZ, einem für die Zellteilung wichtigen Strukturprotein», so Ruhland. DinR kontrolliert damit einen weiteren, bisher unbekanntem Mechanismus, mit dem die Bakterien die Zellteilung unterbrechen können, falls Defekte am Erbgut vorhanden sind. Dies dient dazu, der Zelle Zeit zu verschaffen und das geschädigte Genom zu reparieren, bevor es an eine weitere Generation des Bakteriums weitergege-

ben wird – aus evolutionärer Sicht ein Mechanismus, der dazu dient, möglichst gesunde Nachkommen zu produzieren.

«Die Reparatur der DNA ist aber fehleranfällig und es kommt in dieser Stresssituation zu einer höheren Mutationsrate», so Fröhlich. Diese Veränderungen des Erbguts können u.a. zu neuen Antibiotikaresistenzen führen oder die Widerstandsfähigkeit der Bakterien verändern. «Wir möchten zukünftig verstehen, wie genau *K. pneumoniae* mit der DNA-Schädigung umgeht, und welche Rolle sRNAs für die vergleichsweise hohe Anpassungsfähigkeit der Bakterienspezies spielen, durch die *K. pneumoniae* v.a. im klinischen Bereich immer problematischer wird», so Fröhlich. «Mit dieser Studie tragen wir zu einem besseren Verständnis für die grundlegenden molekularbiologischen Prozesse in *K. pneumoniae* bei, aus dem sich auch Wege eröffnen können, Infektionen gezielter zu behandeln.»

[www.uni-jena.de](http://www.uni-jena.de)

**Wie der Körper das Lungengewebe nach einer viralen Lungenentzündung repariert**

Wie repariert der Körper Schäden des Lungengewebes nach einer viralen Lungenentzündung und wie lassen sich diese Prozesse therapeutisch beeinflussen? Mit diesen Fragen beschäftigt sich ein internationales Forschungsteam unter Federführung der Gießener Lungen- und Infektionsforscherin Prof. Dr. Susanne Herold, Professur für Innere Medizin, Infektiologie und experimentelle Pneumologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU). Die Forschenden konnten nun ein Protein identifizieren, das die Lungenschädigung durch Influenza-Viren mildert und therapeutisches Potenzial besitzen könnte.

Mit einer schweren Lungenentzündung ist ein rascher Rückgang des Gasaustauschs in der Lunge verbunden, so dass eine schnelle Regeneration des geschädigten Lungengewebes vonnöten ist. Eine wichtige Rolle bei der Reparatur von entzündungsbedingten

Lungenschäden spielen Makrophagen. Sie sind ein wesentlicher Bestandteil in den Prozessen der Immunabwehr und sorgen unter anderem dafür, dass Erreger im Körper abgebaut werden. Dabei unterscheidet man zwischen ortsunabhängigen Makrophagen, die bei Bedarf über das Blut zum Einsatzort gelangen, und «sesshaften» Gewebsmakrophagen, die an ein spezifisches Gewebe gebunden sind, wie die Alveolarmakrophagen in der Lunge. Gewebeansässige Alveolarmakrophagen sind langlebige Zellen in den Lungenbläschen, wo der Gasaustausch zwischen Blut und Atemluft stattfindet. Hier sorgen sie für stabile Verhältnisse im Lungengewebe und sind an der unmittelbaren Abwehr von Erregern beteiligt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Alveolarmakrophagen bei einer viralen Lungenentzündung dezimiert und im Verlauf der Infektion allmählich durch aus

dem Knochenmark stammende, mobile Makrophagen ersetzt werden. Diese verwandeln sich in der entzündeten Lunge zu Alveolarmakrophagen.

Das Forschungsteam hat herausgefunden, dass während des Transformationsprozesses der mobilen Makrophagen zu Alveolarmakrophagen in hohem Maße das Protein Plet1 produziert wird. Plet1 induziert die Vermehrung von Alveolarepithelzellen und die Wiederversiegelung dieser Zellschichtbarriere. Diese positiven Auswirkungen ließen sich auch von außen herbeiführen: Die Verabreichung von Plet1 milderte im präklinischen Modell die virale Lungenschädigung und führte zu einer deutlich schnelleren Erholung nach einer schweren Infektion, die ansonsten tödlich verläuft.

[www.uni-giessen.de](http://www.uni-giessen.de)

**Neue Wege in der Bekämpfung von Lungeninfektionen**

Bakterielle Lungenentzündungen werden bisher v.a. mit Antibiotika behandelt. Darüber hinaus gibt es Krankheitserreger, die Resistenzen aufweisen und daher nur eingeschränkt behandelt werden können. Um neue Wege zu gehen, sollen Makrophagen, mit denen das Team um Prof. Dr. Nico Lachmann, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), arbeitet, direkt in die Lunge gegeben werden und dort therapeutisch wirken. Makrophagen sind auch normalerweise in der Lunge vorhanden und beseitigen als Teil des Immunsystems Krankheitserreger. Funktioniert das nicht oder nicht ausreichend, sind schwere Infektionen die Folge, die tödlich enden können. Hier soll die Therapie mit gesunden Makrophagen helfen, die das Team von Lachmann im Labor aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) herstellt.

Die Fresszellen sollen, anders als Antibiotika oder andere Therapieverfahren, direkt an den Ort der Infektion gebracht werden, um

Projekt «iMAClung»: Ist die Bronchoskopie geeignet ist, um gesunde Makrophagen in die Lunge zu bringen? © Karin Kaiser/MHH



somit effektiv zu wirken. Das Projekt «iMAClung» untersucht, ob die Bronchoskopie geeignet ist, die gesunden Makrophagen in die Lunge zu bringen. Bleiben die Zellen dort, wo sie wirken sollen? Lösen sie unerwünschte Reaktionen aus? Wenn ja, welche? Um solche Fragen der Sicherheit und Machbarkeit zu beantworten, nutzt das Team Lungengewebe, welches sich nicht für eine Transplantation eignet. In einem interdisziplinären Team verwenden die Forschenden das «Organ Care System» der

MHH-Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie – ein mobiles Gerät, in dem Lungengewebe körperwarm transportiert, von Blut durchflossen und mit Sauerstoff sowie Nährstoffen versorgt wird. Mit diesem Verfahren kann nun erstmals diese neue Immuntherapie nah am Menschen auf ihre Machbarkeit untersucht werden.

[www.mhh.de](http://www.mhh.de)

Die Deutsche Gesellschaft für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) bündelt mit einem neuen Projekt die infektiologische Expertise in ihrem Fachgebiet: Mitte April ging die DIVI-Infektiologiehotline live. Über diese zentrale Plattform unter [infekthotline.divi.de](http://infekthotline.divi.de) können nun Anfragen zu komplexen infektiologischen Fällen auf der Intensivstation gestellt werden, die als konsiliarische Leistung innerhalb von einem Arbeitstag von dem derzeit 15-köpfigen Expertenteam beantwortet werden.

«Wir wollten ein sehr niederschwelliges Angebot schaffen, um Expertise zu bündeln und die Patientenversorgung nachhaltig zu verbessern», erklären die medizinischen Leiter des Projektes, die Sprecher der Sektion Infektiologie, Prof. Dominic Wichmann und Dr. Klaus-Friedrich Bodmann.

Stetig steigende Raten bei multiresistenten Erregern gestalten die erfolgreiche Behandlung von Patientinnen und Patienten zunehmend komplexer. Zudem sind therapieassoziierte infektiologische Komplikationen eine zunehmende Bedrohung für die Erfolge der modernen Medizin. «Die Sektion Infektiolo-

gie hat deshalb eine Plattform für die aktive Unterstützung bei diesen großen infektiologischen Herausforderungen in der Intensiv- und Notfallmedizin aufgebaut», fasst Wichmann zusammen.

Jeder auf einer Intensivstation tätige Mediziner kann sich an die Hotline wenden. Es ist keine Registrierung notwendig oder gar ein Nachweis einer DIVI-Mitgliedschaft. Neben der Falldarstellung mit den sich ergebenden Fragen zu Diagnostik oder Therapie werden entsprechend nur noch die Kontaktdaten des Ratsuchenden für die Rückmeldung durch das Infektiologieteam abgefragt.

Mit dem Eingang einer Frage über die Plattform wird über ein Ticket-System jeder der derzeit 15 Experten informiert. «Jetzt in der Anfangsphase ist unser Anspruch, spätestens innerhalb eines Arbeitstages zu antworten», so Dr. Hartmuth Nowak, Ärztlicher Leiter des Zentrums für Künstliche Intelligenz, Medizininformatik und Datenwissenschaften des Universitätsklinikums Knappschafts-Krankenhaus Bochum. Er hat die Hotline technisch entwickelt und ist Teil des Leitungsteams.

Entsprechend stehe auch hinter dem Namen «Hotline» keine telefonische Anfrage. Denn im Klinikalltag sei nicht jeder Experte stetig zu sprechen, so die Überlegung der DIVI-Sektion. Und auch könne so der Kontakt zu dem richtigen Experten für diese spezielle Fragestellung länger dauern, erläutert Nowak. Deshalb muss bei der Hotline die Frage über Handy, Tablet oder PC eingegeben werden, um dann auf Antwort zu warten.

Die Inanspruchnahme der Hotline ist kostenlos. Den Aufbau der Plattform und die technische Aufrechterhaltung finanziert die DIVI als wissenschaftliche Fachgesellschaft. Die Schulung des Expertenteams in persönlichen Treffen und durch eigene Fortbildungsveranstaltungen wird von Infectopharm, MSD, Pfizer und Shionogi unterstützt, da alle im infektiologischen Bereich tätig sind.

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

## Universität zu Köln

### Rätsel um Therapieansprechen beim kleinzelligen Lungenkrebs entschlüsselt

Das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung carcinoma, SCLC) ist ein hochaggressiver Tumor, der vor allem bei starken Raucher\*innen auftritt. Aufgrund der schnellen Ausbreitung dieser Tumorerkrankung können die meisten Patient\*innen nur mit einer Chemotherapie behandelt werden, die zunächst auch sehr gut anschlägt. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch häufig zu einem Rückfall. Ein Kölner Forschungsteam um Prof. Dr. Roman Thomas, Direktor der Abteilung Translationale Genomik, hat nun erstmals den Grund dafür identifiziert: Aufgrund einer bei Diagnosestellung vorherrschenden Population an therapieempfindlichen Krebszellen ist die Therapie zu Anfang sehr wirksam. Weiterhin zeigt das Team, dass sich unter dieser großen empfindlichen Population an Zellen zahlreiche weitere, sehr unterschiedlicher Krebszellen verbirgt.

Diese Krebszellen entstehen meist aus frühen Vorstufen der ursprünglichen Zellen, sie sind therapieresistent und können sich nach einer erfolgreichen Behandlung ungebremst vermehren.

«Es war eine große Herausforderung und ein wichtiges Ziel, die Entwicklung von Tumoren in einzelnen Patienten im Verlauf unter dem Einfluss von Therapien und bei Rückfällen genau zu verstehen. Unsere Analysen zeigen Mechanismen auf, die wahrscheinlich für viele Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium relevant sind», sagt Prof. Dr. Julie George, Leiterin der Studie.

So zeigte sich bei der Rückkehr des Tumors – zu dem es bei fast allen Patient\*innen kommt – meist eine andere dominante Zellpopulation. Bei weiteren Behandlungen im Therapieverlauf, zum Beispiel mit Bestrahlung, wiesen die Krebszellen Merkmale der

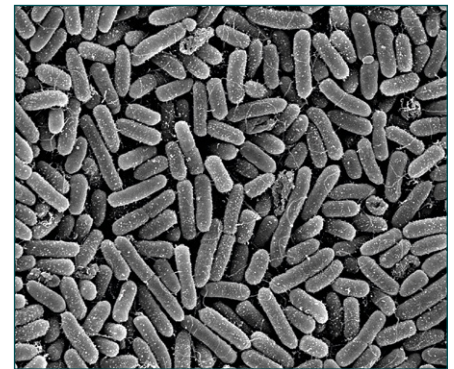
genetischen Schädigung durch die erste Chemotherapie auf. Außerdem konnten die Forscher\*innen in den Tumorzellen einzelne genetische Merkmale nachweisen, die mit einer besonderen Resistenz gegen Chemotherapie einhergehen.

Die Erkenntnisse der Studie legen nahe, dass mögliche Erfolge weiterer Therapieentwicklungen immer durch die große Zahl therapieresistenter Tumorzellen begrenzt sein könnte. Ein Therapieansatz wäre demnach eine möglichst intensive Erstbehandlung, um die Zahl der Krebszellen, aus denen sich später Resistenzen entwickeln können, so gering wie möglich zu halten.

[www.uni-koeln.de](http://www.uni-koeln.de)

Eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* kann für Personen mit geschwächtem Immunsystem oder schweren Atemwegserkrankungen lebensbedrohlich sein. Wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt es bislang nicht. «Das Problem ist: Man kann *P. aeruginosa* nicht wirklich aus dem Weg gehen», sagt Prof. Susanne Häußler, Leiterin des Instituts für Molekulare Bakteriologie am TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung in Hannover und der gleichnamigen Abteilung am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI). «Hinzu kommt, dass die Bakterien im Körper einen gemeinschaftlichen Biofilm ausbilden, der sie schützt und hinter dem sie sich vor Immunzellen und Antibiotika verschanzen.» Auf diese Weise ist *P. aeruginosa* von Natur aus gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika unempfindlich und gehört deshalb zu den problematischen Krankenhauskeimen. Mit Hochdruck wird an der Entwicklung von Pathoblockern geforscht, die anders als Antibiotika nicht das Abtöten des Erregers zum Ziel haben, sondern seine Pathogenität zu verhindern oder zu schwächen. Aus Studien ist bekannt, dass ein Enzym namens GidA bei *P. aeruginosa* an der Kommu-

nikation zwischen den Bakterienzellen sowie der Ausbildung des Biofilms maßgeblich mitbeteiligt ist. Das Team um Häußler ging nun der Frage nach, ob GidA ein möglicher Angriffspunkt für künftige Pathoblocker sein könnte. «Wir untersuchten, was passiert, wenn GidA keine Veränderungen mehr an tRNA-Molekülen vornehmen kann, und zwar mit Blick auf die Pathogenität von *P. aeruginosa*», sagt HZI-Wissenschaftler Dr. Nicolas Oswald Gomez. Die Forschenden stellten mithilfe genetischer Verfahren einen Bakterienstamm des Erregers her, der nicht mehr in der Lage war, das Enzym GidA zu produzieren. Mittels Zellkulturen und Tiermodellen verglichen die Forschenden die Pathogenität der genetisch veränderten Bakterien mit der des Wildtyps. «In allen Versuchen war die Pathogenität im Vergleich zum Wildtyp deutlich reduziert. Ist GidA nicht vorhanden, werden einige tRNA-Moleküle nicht mehr verändert, was offensichtlich dazu führt, dass für die Pathogenität entscheidende Proteine nicht mehr hergestellt werden», so Gomez. «So konnten wir in weiteren Untersuchungen z.B. feststellen, dass die Struktur des Biofilms verändert war, und dass ein Chinolon-Antibioti-



*Pseudomonas aeruginosa* mit dem Elektronenmikroskop aufgenommen.  
© HZI/Muesken

kum deutlich effektiver wirkte als beim Wildtyp.» Häußler ergänzt: «Können tRNA-Moleküle nicht durch GidA modifiziert werden, verliert *P. aeruginosa* deutlich an Schlagkraft, und der Biofilm-Schutzwall wird durchlässig. Mit Blick auf neue mögliche Ansatzpunkte für die Entwicklung von Pathoblockern sind das äußerst vielversprechende Ergebnisse!»

[www.twincore.de](http://www.twincore.de)

## Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Mehr Klimaschutz: Neue Leitlinie zu Inhalativa

Auch wenn es auf den ersten Blick nicht viel zu sein scheint, gehört das Gesundheitswesen in Deutschland mit rund 5% zu den entscheidenden Treibern der CO<sub>2</sub>-Emissionen. Im hausärztlichen Bereich entsteht der größte CO<sub>2</sub>-Fußabdruck durch die Verordnung von Medikamenten, v.a. durch Dosieraerosole, die z.B. bei Asthma und COPD verordnet werden. Dass es bei inhalativen Arzneimitteln noch viel Potenzial für mehr Klimaschutz gibt, zeigt die DEGAM mit ihrer neuen S2k-Leitlinie «Klimabewusste Verordnung von Inhalativa». Damit ist sie die erste Leitlinie, die die Bedeutung der Verschreibung einer Medikamentengruppe für den Klimawandel thematisiert. Die wichtigste Botschaft der Leitlinie: Durch einen Wechsel von Dosieraerosolen zu Pulverinhalatoren ließe sich der CO<sub>2</sub>-Fußabdruck im Gesundheitswesen

Durch einen Wechsel der inhalativen Arzneimittel lässt sich der CO<sub>2</sub>-Austoß im Gesundheitswesen deutlich verringern. © Sakorn Sukkasemsakorn/iStock



deutlich reduzieren – bei gleicher Wirksamkeit. In der Leitlinie werden Inhalatoren, die den Wirkstoff in Pulverform beinhalten, als etablierte Alternativen mit besserer Klimabilanz vorgestellt.

Die neue Leitlinie gibt konkrete Hilfestellungen für die ärztliche Praxis: Die vorhandene Evidenz zur Entscheidung zwischen Pul-

verinhalatoren und Dosieraerosolen wird – unter Berücksichtigung des Klimaschutzes – zusammengefasst.

[www.degam.de](http://www.degam.de)