

Der Trick, der Wirte gefügig macht

Basler Team enträtselt erfolgreiche Anpassung von krank machenden Bakterien

MARTIN HICKLIN

Was für Darwin-Finken belegt ist, gilt auch bei Bakterien: Dank einer Erfindung anpassungsfähig geworden, können aus einer Art ganz viele werden. Was da passiert, zeigen Christoph Dehio und Walter Salzburger an der Universität Basel. Das Wissen könnte zur Waffe werden.

Man hat die rotschnäbligen Finken während des Darwin-Jahres häufig beschrieben. Sie gelten ja auch als Musterbeispiel für den Evolution genannten Prozess, in dem sich Organismen an veränderte oder neue Umweltbedingungen anpassen und dabei neue Eigenschaften erwerben. Auf den Galápagos-Inseln haben sich die «Darwin-Finken» aus den Gründervögeln in vierzehn unterscheidbare Arten auseinanderentwickelt, die jede für sich an eine besondere Nahrungsquelle angepasst ist. Die Form des roten Schnabels zeigt an, was auf des Vogels Tisch kommt.

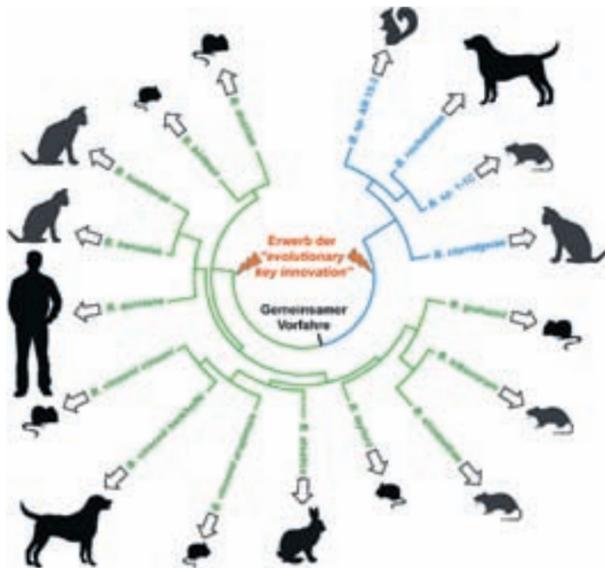
Eine solche Ausbildung verschiedener Arten kann vergleichsweise schnell gehen und wird als «adaptive Radiation» bezeichnet, wo sich eben über Anpassung (Adaption) von einem Punkt aus viele Arten fächerförmig (radierend) entwickeln.

Das läuft nicht nur auf den Galápagos so, sondern ist ein häufiges Phänomen, das auch regelrecht als Motor der Evolution verstanden werden kann. Er sorgt dafür, dass Lebewesen sozusagen alle Nischen und Räume erobern haben, oder dafür gewappnet sind, diese noch erobern zu können. Einer solchen «fächerförmigen Artbildung» geht voraus, dass ein Lebewesen sich eine neue Fähigkeit oder Eigenschaften erwirbt, die ihm erst eine Anpassung an eine neue und bisher unbesetzte Nischen erlaubt. Einen dicken Schnabel für den Verzehr harter Körner etwa.

ZWEIMAL EXPLODIERT. Christoph Dehio, Infektionsbiologe am Biozentrum der Universität Basel, beschäftigt sich nicht mit Finken, sondern mit Bartonellen. Das sind nach dem Entdecker Barton benannte geisselbewehrte Bakterien, die sehr viele Wirte, Katzen und Menschen inklusive, besiedeln, und wohl weiterhin noch neue Wirte erobern. Das zu



Cocktail-Mischerin. Das Bartonella-Bakterium nutzt die Erfindung einer Injektionsmaschine...



...um sich viele verschiedene Wirte gefügig zu machen. Bilder Christoph Dehio

untersuchen, lohnt sich, weil man erfahren kann, wie es zum Auftreten neuer Krankheitserreger kommt.

Um erfolgreich zu sein, mussten und müssen die Bartonellen sich an die Bedingungen anpassen, die der Wirt stellt. Die Frage war, kann auch hier eine adaptive Radiation stattfinden und was steckt, falls ja, dahinter? Zusammen mit dem Basler Evolutionsbiologen Walter Salzburger, der seine Fragen betreffend Evolution sonst eher an Fische stellt, untersuchte Dehio die Artenbildung bei den verschiedenen, an ihre jeweiligen Wirte angepassten Bartonellen. Unter den vielen, sich zwar nahestehenden, aber partout bei verschiedenen Wirten einkehrenden Bakterien wurden die Verwandtschaftsverhältnisse bis ins Detail untersucht. Und siehe da: Wie die beiden

Basler Professoren zusammen mit einer Schar zugewandter Orte und Mitarbeitender in «PLOS Genetics» berichten, muss es gleich zwei solche explosiv verlaufenden fächerförmigen Artbildungen in aller Wirte Richtung gegeben haben. Aus jeder Radiation hat sich mehrfach jeweils wieder eine Bartonellen-Art an einen bestimmten Wirt angepasst, zwei statt eine also.

DIE GEBORGTE MASCHINE. Dass Bartonellen (*Bartonella henselae* ist etwa der Erreger der verbreiteten Katzenkratzkrankheit) so erfolgreich sind, verdanken sie einem Trick der Evolution. Sie haben sich eine Nanomaschine, die normalerweise dem Austausch von Erbomolekülen zwischen Bakterien dient, als Injektionsapparat für Wirtszellen umgebaut.

Mit dieser molekularen Injektionsnadel spritzen die Bakterien in infizierte Wirtszellen einen jeweils spezifisch auf den Wirt angepassten Cocktail von Eiweissen ein. Im Rahmen der beiden entdeckten fächerförmigen Artbildungen haben sie gleich zweimal unabhängig voneinander gelernt, diesen Cocktail so zu mischen, dass es im Körper des jeweiligen Wirtes für sie nützliche Wirkungen erzielt. Man weiss, dass Bartonellen sich auch mehrmals an den Menschen angepasst haben. Versteht man jetzt, was da auf der biochemischen Ebene läuft, hilft das auch zu begreifen und vorauszusehen, wie dem Menschen neuartige Krankheitserreger heranwachsen.

Für die «evolutionäre Schlüssel-Erfindung» der Injektionsmaschine, die Bartonellen so erfolgreich gemacht hat, interessiert sich Christoph Dehio aus ganz naheliegenden Gründen: «Diese Injektionsmaschine ist eben auch die Achillesferse der bakteriellen Infektion. Uns interessiert darum brennend, ob und wie man mit neuen Wirkstoffen oder Vakzinen gegen diese Nanomaschine Infektionen behandeln oder unterbinden könnte.» Das würde nicht nur gegen Bartonellen, sondern eine ganze Reihe von anderen Erregern helfen, die – wie etwa der Magengeschwür verursachende *Helicobacter pylori* – erhebliche Schäden anrichten.

Eine Einmalpille gegen Malaria ist in Sicht

Testergebnisse am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel nähren grosse Hoffnungen auf Wirkstoff OZ439

MARTIN HICKLIN

Es ist der 439. in der Reihe, aber er sieht besser aus als all seine Vorgänger: Ein neuer Wirkstoff gegen Malaria, der einiges mit Basel zu tun hat, kann vielleicht mit nur einer Dosis eine Malariainfektion beenden.

Aus dem Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut (Swiss TPH) in Basel kommt frohe Kunde. Ein synthetisch hergestellter Wirkstoff, Hand in Hand mit einem internationalen Team entwickelt und in Basel im Labor getestet, bringt hervorragende Daten. «OZ439» wird von gesunden Menschen in wirksamen Dosen sehr gut vertragen. Er könnte gar den Weg zu einer Einmalbehandlung einer Malaria-Infektion eröffnen, falls sie nicht mit unvorhersehbaren Komplikationen einhergeht: Das ist das mutige Fazit eines Berichts in den amerikanischen «Proceedings of the National Academy of Science».

Er legt Daten vor, die eine «aussergewöhnliche» Wirkung des chemisch optimierten Stoffs belegen. Mäuse könne man mit nur einer Dosis von den Erregern befreien, gegenüber Vorgängerinnen ist die Verweilzeit im Körper zwanzigfach verlängert. Reto Brun, der die 20-köpfige Einheit Parasiten Chemothe-

rapie am Swiss TPH leitet, sowie Sergio Wittlin, verantwortlich für die Malaria-Medikamentenforschung, freuen sich. Mit OZ439 haben sie einen Wirkstoff-Kandidaten identifiziert, der besser als alle Vorgänger ist, dies aber – haltet den Daumen! – noch durch dick und dünn beweisen muss.

WIE EINE BOMBE. OZ drückt aus, dass es sich um ein «Ozonid» handelt. Das sind Verbindungen, bei denen drei Sauerstoffatome eine besonders wirkungsvolle Rolle spielen. Genau sie sind auch bei der neusten Generation von Malaria-Medikamenten zu finden, die ihren Ursprung in Extrakten aus der Pflanze Artemisia (Beifuss) haben und heute als Mittel der Wahl gegen Malaria gelten. 439 andererseits zeigt an, dass es sich um die 439. chemische Variante eines Grundgerüsts handelt, das chemisch immer neu umgebaut und seine Eigenschaften verändert hat.

Vorgängerin OZ277 hatte bereits 2004 gute Resultate gezeigt (die BaZ berichtete), wird aber von 439 um Längen geschlagen, wie die Tests in den Basler Modellen zeigten. «Die haben wir für jedes der über 400 Ozonide durchgeführt», sagt Sergio Wittlin und erklärt, wie man

sich deren Wirkung vorstellt: Malariaerreger (Plasmodien) fressen in den roten Blutkörperchen den Blutfarbstoff Hämoglobin. Dabei wird darin enthaltenes Eisen frei. Das Sauerstofftrio in den Artemisinin und Ozoniden reagieren damit. Dabei entstehen Radikale, die den Plasmodien den Garaus machen. «Das wirkt wie eine Bombe», sagt Reto Brun. Aber nur, wenn Plasmodien am Werk sind.

Ozonide haben den erheblichen Vorteil, dass sie dieses «Bomben»-Sauerstofftrio enthalten, aber ohne Rückgriff auf Naturstoffe günstig chemisch hergestellt werden können. Ausgedacht und entwickelt hatten solche synthetischen Ozonide Jonathan L. Vennerstrom, Jacques Chollet und Hugues Matile für und bei der Basler Roche, als die sich noch im Malariafeld betätigte. Doch dann wurde Malaria aus dem Roche-Portfolio gestrichen und Jacques Chollet arbeitet fortan am Swiss TPH an diesen Verbindungen weiter. Heute steuert und unterstützt die von der Bill- und Melinda-Gates-Stiftung mitgetragene Not-for-profit-Partnerschaft öffentlicher und privater Unternehmen «Medicines for Malaria Venture» die Weiterentwicklung von OZ439. Die essenziellen Toxizitätsprüfungen

wurden unter der Leitung von Heinrich Urwyler in der Basilea Pharmaceutica durchgeführt.

Schon haben die Phase-II-Versuche begonnen. «Definitive Ergebnisse haben wir noch keine», sagt Reto Brun. Weil die WHO empfiehlt, nur zwei wirksame Malaria-Medikamente in Kombination abzugeben, wird man noch den richtigen Partner finden müssen. In zwei bis drei Jahren sollte dann auch die Phase III im Gange sein. Da erst zeigt sich, ob die Hoffnungen berechtigt waren.

ERFOLG NÖTIG. Gegen die heute eingesetzten Artemisin-Kombipräparate (unter anderem Coartem von Novartis, in über 300 Millionen Behandlungen erfolgreich in Afrika eingesetzt) könnten sich Resistenzen entwickeln. Darum soll OZ439 als Baustein in einer neuen Kombination in Gebieten getestet werden, wo Anzeichen nachlassender Wirkung auftraten. Malaria mit einer einzigen Pille behandeln zu können, bleibt noch ein Traum. Würde er wahr, würden allerdings viele profitieren: Heute erkranken jedes Jahr gegen 300 Millionen Menschen. Knapp eine Million davon, häufig kleine Kinder, überleben nicht.



coffee talk

Mit Plattfuss auf Bäumen

TILMAN RICHINK

Eine Handvoll Knöchelchen reichen angeblich übersinnlich Befähigten, einen Blick in die Zukunft zu werfen. Man muss sie nur richtig werfen. Die Knöchelchen. Wie haltbar die aus dem entstandenen Gelege gewonnenen Voraussagen sind, ist allerdings unterschiedlich. Dass aber auch aus einem einzigen Knochen mit verblüffender Gewissheit ferne Vergangenheit gedeutet werden könne, das wird jetzt wieder vorgeführt. In «Science» berichtet die Anthropologin Carol Ward aus Missouri mit anderen, dass ihnen ein feiner Zwischenknochen aus dem Fuss eines immerhin 3,2 Millionen Jahre alten Hominiden erzählt, wie er oder sie gelebt hat. Das Knöchelchen, das einst als Verbindungsstück zwischen zweitkleinster linker Zehe und Mittelfuss gedient hatte, sei so geformt, dass der Fuss ähnlich den modernen gewesen sein muss, die heute massenhaft in teuren Laufsportschuhen stecken: Ein gebogener, elastischer Fuss muss das gewesen sein. Erst der federnde Bogen habe dem *Australopithecus afarensis*

Was ein alter Knochen nicht alles über das Leben erzählt.

ermöglicht, sich von den Bäumen herunter in die Steppe zu wagen und Nahrung für Körper und Gehirn zu suchen. Entdeckt wurde der sprechende Knochen an der Fundstelle 333 im äthiopischen Hadar, wo bereits 250 Teile von mindestens 17 Individuen entdeckt worden sind. Zu den Afarensern zählt auch «Lucy», die vor allem berühmt wurde, weil von ihr so viel Knochen übrig geblieben sind.

Lucy und ihre Verwandten konnten, anders als der plattfüssige Vorverwandte *Ardipithecus ramidus* freier und in aufrechtem Gang wählen, wo sie nach Beute forschen wollten. Plattfüsser, eher schmerzgeplagt, dürften das Aufrechte eher gemieden haben und in den Bäumen geblieben sein. Lucy und Co. hatten glücklicherweise zu den wohlgebohenen Füssen auch noch ein kräftiges Gebiss. Fuss und Zähne ebneten so des Menschen glanzvoll aufrechte Zukunft.

Engels Tag

SYMPOSIUM. Er ist emeritiert, aber von Ruhestand keine Rede: Andreas Engel, 25 Jahre Professor am Maurice-Müller-Institut des Biozentrums, Prophet der Bioinformatik und zuletzt erfolgreich mit dem C-Cina-Bildprojekt, wird heute ab 14 Uhr im Pharmazentrum mit einem Symposium gefeiert. Engel kehrt dafür aus Cleveland/Ohio zurück, wo er gerade ein neues Labor aufbaut. Mit von der Partie ETH-Nobelist Kurt Wüthrich, häufig bei Scripps in Kalifornien anzutreffen. hock