

Pressemitteilung

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Gertraud Pickel

24.04.2001

<http://idw-online.de/de/news33310>

Forschungsprojekte
Biologie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Informationstechnik, Medizin
überregional

Die Strategien der Salmonellen

An Triebkraft oder Anpassungsfähigkeit mangelt es den aggressiven Kleinstlebewesen nicht: sie nisten sich in feindliche Immunzellen ein, beginnen die Eroberung neuer Wirtszellen mit einer Eiweiß-Injektion und tauschen untereinander höchstwahrscheinlich genetische Anleitungen aus, die sie erst zu Krankheitserregern stempeln. Am Beispiel von Salmonellen arbeitet ein Team unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Hensel am Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene seit Herbst des Jahres 2000 daran, Strategien von bakteriellen Krankheitserregern auf molekularer Ebene aufzudecken. Abwehrmaßnahmen können dann darauf abgestimmt werden; die beweglichen Stäbchenbakterien lassen sich sogar für den Schutz vor Erkrankungen nutzen.

Salmonellen sind eine Gruppe ausgesprochen erfolgreicher Erreger von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts bei Menschen und Tieren. Infektionen mit Salmonellen führen meistens zu Durchfallerkrankungen, die einen kurzen heftigen Verlauf zeigen, aber sehr oft ohne Therapie abklingen. Doch Salmonellen können auch Typhus hervorrufen, eine schwere Erkrankung, die den gesamten Organismus angreift. Der Erreger kann dabei sowohl freilebend (extrazelluläre Lebensweise) als auch innerhalb von Wirtszellen (intrazelluläre Lebensweise) gefunden werden.

Für die Gefahr, die von Bakterien und anderen Erregern für die Gesundheit des Menschen ausgeht, werden die Begriffe "Virulenz" und "Pathogenität" häufig gebraucht. Pathogenität bezeichnet prinzipiell die Eigenschaft, krankhafte Zustände hervorzurufen, und wird auch für chemische Substanzen und andere Umwelteinflüsse verwendet. Die Virulenz ("Giftigkeit") beschreibt quantitativ das Ausmaß der Aggressivität von Mikroorganismen im Makroorganismus.

Salmonellen verfügen über ein umfangreiches Arsenal an Faktoren, die über ihre krankheitserregende Wirkung und die Ansteckungsgefahr entscheiden. Die sogenannten Virulenzfaktoren sind an der Entstehung der Durchfallssymptomatik beteiligt und ermöglichen die Vermehrung der Salmonellen in einem infizierten Organismus.

Bemerkenswert ist die Fähigkeit von Salmonellen, in Makrophagen zu überleben und sich zu vermehren. Makrophagen sind Teile des Immunsystems, große weiße Blutzellen, die eigentlich für die Vernichtung eindringender Keime zuständig sind und deshalb zuweilen "Fresszellen" genannt werden.

TTSS: Spritzen für den Angriff auf Zellen

Das besondere Interesse der Arbeitsgruppe gilt einem neu entdeckten Virulenzmechanismus, durch den Salmonellen ihr intrazelluläres Schicksal beeinflussen können. In ähnlicher Form finden sich solche Mechanismen in einer großen Zahl von Erregern. Es handelt sich um komplexe molekulare Maschinen, die es bakteriellen Erregern möglich machen, Proteine direkt in eine andere Zelle zu injizieren. Daher werden sie auch als molekulare "Spritzen" für Toxine bezeichnet.

In der Fachsprache heißen diese Mechanismen "Typ III-Sekretionssysteme" (TTSS), was darauf hinweist, dass Proteine abgesondert werden. Die Erlanger Mikrobiologen wollen die eingeschleusten Proteine identifizieren, ihren Effekt auf die

Wirtszelle untersuchen und die molekularen Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirt nachvollziehen.

PAI: Inseln der schädlichen Gene

Bakterielle Krankheitserreger unterschieden sich von ihren gutartigen, nicht-pathogenen Verwandten durch den Besitz von Virulenzgenen. Bei vielen Erregern wurde beobachtet, dass solche Gene nicht im Erbgut verstreut, sondern dicht gepackt auf einem Segment des Genoms zu finden sind. Diese Segmente werden als Pathogenitätsinseln (PAI) bezeichnet. Möglicherweise werden derartige "Gen-Pakete" zwischen verschiedenen Bakterien weitergereicht. Ein solcher Austausch könnte eine Triebfeder für die Evolution der bakteriellen Fähigkeit sein, Krankheiten auszulösen.

Auch diejenigen Gene von Salmonellen, die den Befall von Wirtszellen regeln, liegen konzentriert auf einem Abschnitt des Bakterien-Genoms. Sie bilden die "Salmonella Pathogenitätsinsel 2" oder SPI₂. An ihrem Beispiel soll verfolgt werden, ob und wie solche Inseln in Salmonellen weitergegeben und verbreitet werden, um die Evolution gesundheitsgefährdender Eigenschaften in Bakterien besser zu verstehen.

Für den Impfschutz umkonstruiert

Am wirkungsvollsten verhindern Impfungen den Ausbruch bakteriell verursachter Krankheiten, doch gibt es für zahlreiche wichtige Infektionserkrankungen keine oder nur unzureichend wirksame Impfstoffe. Daher wird versucht, durch molekularbiologische Modifikationen neue und effiziente Substanzen zu konstruieren, die der Infektion vorbeugen. Eine erfolgreiche, krankheitsvermeidende Impfung beruht darauf, dass der Geimpfte geeignete Abwehrstoffe, wie Antikörper auf der Schleimhaut oder im Blut, oder auch aktivierte T-Lymphozyten entwickelt. Diese sind in der Lage, bestimmte für Krankheitserreger spezifische Stoffe (Antigene) zu neutralisieren bzw. auch zu eliminieren.

Bei der Impfung gegen Infektionen durch andere Erreger können Salmonellen nützlich sein, wenn sie als Träger von Antigenen dieser anderen Erreger dienen. Beispielsweise können nicht-virulente und damit unschädliche, gentechnisch modifizierte Salmonellen als Lebendimpfstoff eingesetzt werden, um einen Schutz gegen andere bakterielle oder virale Infektionserreger aufzubauen - etwa gegen *Helicobacter pylori*, Bakterien, die zur Entstehung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren beitragen, oder gegen Hepatitis-Viren. Voraussetzung dafür ist, dass die Salmonellen ausreichend in der Virulenz abgeschwächt sind, jedoch noch eine starke Abwehrreaktion des menschlichen Immunsystems hervorrufen können.

Die Immunantwort kann noch verstärkt werden, wenn Lebendimpfstoffe in hoher Zahl die als Antigene bekannten Auslöser enthalten. Um deren Anteil zu erhöhen, ist es nötig, die genetischen Mechanismen zu kennen, die ihre Produktion regeln. Untersuchungen der Arbeitsgruppe setzen speziell bei Promotoren von Genen an, die von intrazellulären Salmonellen aktiviert werden. Promotoren sind Erkennungs- und Bindungsregionen für das Enzym RNA-Polymerase, ohne das keine Zelle Eiweißstoffe nach dem genetisch vorgegebenen Bauplan herstellen könnte.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert Projekte der Arbeitsgruppe zu allen drei Untersuchungsbereichen. Die gentechnische Abwandlung von Salmonellen für den Einsatz in neue Impfstoffen wird zusätzlich durch die Europäische Kommission unterstützt.

Aktuelle DFG-Projekte

"Molekularbiologische Analyse der Funktion von Salmonella Pathogenitätsinsel 2"

"Evolution von Pathogenitätsfaktoren in Salmonella spp." im DFG-Schwerpunktprogramm "Ökologie bakterieller Erreger: Molekulare und evolutionäre Aspekte"

"Salmonella as a life carrier for recombinant vaccines: intracellular activated promoters" im DFG-Schwerpunktprogramm "Novel Strategies for Vaccination"

EU-gefördertes Projekt

"Multi-component Salmonella live vaccines: optimising molecular, cellular and immunological parameters to enhance vaccine safety and immunogenicity"

* Kontakt:

Prof. Dr. Michael Hensel, Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Wasserturmstraße 3-5, 91054 Erlangen

Tel: 09131/85 -23640, Fax: 09131/85 -22531

E-Mail: hensel@mikrobio.med.uni-erlangen.de

Hinweis: Abbildungen sind unter:

http://www.uni-erlangen.de/docs/FAUWWW/Aktuelles/2001/Forschung_2001/Salmonellen.html

zum Herunterladen und auf Anfrage bei der Pressestelle erhältlich.

URL zur Pressemitteilung:

http://www.uni-erlangen.de/docs/FAUWWW/Aktuelles/2001/Forschung_2001/Salmonellen.html