

Press release**Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH Zürich)****Peter Rüegg**

03/29/2017

<http://idw-online.de/en/news670453>Research results, Scientific Publications
Biology
transregional, national**Entzündung weckt Schläfer**

Ausgerechnet die Entzündungsreaktion, welche Darmerkrankungserreger abwehren soll, macht diese noch schlimmer. Der Grund dafür sind spezielle Viren, welche ihr Erbgut in Salmonellen integrieren wodurch die Erreger weiter erstarken.

Bakteriophagen (Kurzform: Phagen) sind Viren, welche Bakterien befallen. Die «Guten», die sogenannten lytischen Phagen, töten für den Menschen schädliche Bakterien ab und finden teilweise in der Medizin Verwendung; die «bad guys», die temperenten Phagen, hingegen übertragen ihre Gene in Mikroorganismen und verleihen ihnen dadurch neue Eigenschaften, wie etwa die Fähigkeit, ein Toxin herzustellen. Die Übertragung von temperenten Phagen gilt daher als treibende Kraft hinter der Entwicklung von Bakterien zu potenten Krankheitskeimen.

Forscher um ETH-Professor Wolf-Dietrich Hardt zeigen nun am Beispiel von Salmonellen, einem häufigen Erreger von Magen-Darmerkrankungen, dass die körpereigene Entzündungsreaktion die Übertragung von Phagen-Genen auf die Bakterien sogar fördert und damit die Pathogenität der Salmonellen erhöht wird. Ihre Studie erschien soeben in der Fachzeitschrift «Science».

Höchst effizienter Gen-Transfer

Um herauszufinden, wie schnell sich temperente Phagen innerhalb einer Salmonellenpopulation verbreiten, infizierten die Forscher Mäuse mit zwei verschiedenen Stämmen von Salmonellen. Der eine Stamm trug den Phagen «SopE-Phi», während er dem anderen fehlte.

Die Salmonellen lösten im Darm der Tiere eine Entzündung aus. Dies führte zu einer wichtigen Veränderung im Salmonella-Stamm, der Phagen-Gene in sich trug: Die Phagen-Gene wurden exprimiert, die Phage vervielfältigt und schliesslich freigesetzt. Dabei starb die Salmonellenzelle ab. Die freien Phagen schwärmten aus und enterten den zweiten Salmonella-Stamm, um sich dort weiter zu vermehren. Dabei übertrugen die Phagen ihre Gene in fast alle Zellen jenes Stammes, der bis dahin frei von Phagen-Genen war.

Dieser sogenannte horizontale Gen-Transfer war manchmal schon nach drei Tagen abgeschlossen. «Der Gen-Transfer ist extrem effizient. Das hat uns überrascht», sagt Hardt, der eine solch rasche Durchseuchung des bis dahin unbelasteten Salmonellenstamms nicht erwartet hat.

Virus ist mit Alarmsystem vernetzt

«Die Effizienz des Vorgangs lässt sich mit bisherigem Lehrbuchwissen erklären», sagt Mérédic Diard, Postdoktorand in Hardts Gruppe, der die Studie durchführte. Sobald die Bakterienzelle von Entzündungsfaktoren wie reaktiven Sauerstoff- oder Stickstoffradikalen angegriffen wird, setzt sie ein SOS-Signal ab, welches ein zelleigenes Reparaturprogramm startet. Dieses Signal wiederum ist für die im Erbgut schlummernden Phagen ein Weckruf. «Unsere

Resultate zeigen, dass die Entzündung des Darms den horizontalen Gentransfer durch Phagen – ein wichtiger Evolutionsmechanismus von Mikroorganismen - fördert», erklärt Hardt.

Solange die Entzündung anhält, produzieren auch die frisch infizierten Salmonellen weitere Phagen, die wiederum weitere Salmonellen infizieren. Verhindern lässt sich diese Kettenreaktion, wenn das spezifische Immunsystem ins Geschehen eingreift. Es schickt spezifische Antikörper gegen die Salmonellen an den Ort der Infektion.

Durch eine Impfung kann man diese Gefahr einer Phagenfreisetzung verringern: In geimpften Tieren werden die Salmonellen daran gehindert eine Darmentzündung auszulösen. Die verhindert ganz nebenbei auch die SOS-Antwort und die Phagenproduktion.

Virus als Profiteur

Diard hält es für möglich, dass Phagen die Bakterien «steuern», damit diese noch effizienter eine Entzündung im Darm auslösen. Das fördert die Vermehrung des Virus' im Darm. Das mag auch ein Grund dafür sein, dass viele Phagen Gene zur Toxinbildung an die Bakterien weitergeben. Phagen-kodierte Giftstoffe könnten genau die Bedingungen im Darm von Opfern hervorrufen, welche die Phagen-Produktion anheizen. «Phagen sind „egoistisch“. Der durch Salmonellen verursachte Durchfall kann deshalb als Kollateralschaden der Phagenevolution betrachtet werden», sagt Hardt.

Wie das Cholera-Bakterium gefährlich wurde

Cholera ist eine weltweit verbreitete, gefürchtete Durchfallerkrankung, ausgelöst durch das Bakterium *Vibrio cholerae*. Das war nicht immer so. Der Vorfahre des Cholera-Erregers war ein harmloses Brackwasser-Bakterium vor der Küste Bangladeschs. Eine Phage infizierte jedoch dieses Bakterium und baute seine DNS in das Bakteriengenom ein, darunter ein Gen zur Bildung des Cholera-Toxins. Dadurch verwandelte sich das harmlose Bakterium in einen gefürchteten Krankheitserreger. Offenbar verschaffte das Toxin-Gen dem Bakterium einen evolutiven Vorteil. Heute ist der Cholera-Erreger rund um den Globus verbreitet und sorgt immer wieder – insbesondere nach Naturkatastrophen oder in Krisengebieten – für Epidemien, die viele Opfer fordern.

Literaturhinweis

Diard M et al. Inflammation boosts bacteriophage transfer between *Salmonella* spp. *Science* 17 Mar 2017: Vol. 355, Issue 6330, pp. 1211-1215. DOI: [10.1126/science.aaf8451](https://doi.org/10.1126/science.aaf8451)