

Meister der Manipulation

Das Bakterium *Helicobacter pylori* kann Magenkrebs auslösen. Es schützt uns aber auch vor Allergien. Diese Fähigkeit wollen Mikrobiologen nutzen, um Menschen mit hohem Allergierisiko zu behandeln. Von Roger Nickl

Der kleine Keim hat es in sich. Wie viele andere Bakterien auch ist *Helicobacter pylori* ein trickreicher Überlebenskünstler. Schon vor über 60 000 Jahren besiedelte das winzige Lebewesen, das sich mit feinen Geisseln fortbewegen kann, in Heerscharen erfolgreich den menschlichen Magen. Eine unwirtliche Umgebung für einen Mikroorganismus, denn die Magensäure sorgt für lebensfeindliche Bedingungen. Doch der winzige Keim schafft es, die aggressive Säure in seinem nahen Umfeld zu neutralisieren, und lebt so unbehelligt und ganz ohne Konkurrenz von anderen Mikroben in unserem Inneren.

Es ist dies nicht die einzige erfolgreiche Überlebensstrategie, die sich der Mikroorganismus im Lauf der Zeit zugelegt hat. «Aufgrund seiner langen Ko-Evolution mit dem Menschen ist *Helicobacter* perfekt an unser Immunsystem angepasst und weiss es meisterhaft zu manipulieren», sagt Anne Müller. Die Mikrobiologin erforscht das Bakterium im menschlichen Magen schon seit vielen Jahren.

Janusköpfiges Bakterium

In dieser Zeit hat Anne Müller zwei ganz unterschiedliche Seiten von *Helicobacter pylori* kennengelernt – eine gute und eine schlechte. Denn einerseits wurde im Lauf der Forschung klar, dass das Bakterium in unserem Magen den Körper dabei unterstützt, Allergien zu verhindern. Andererseits zeigten Untersuchungen verschiedener Forschungsgruppen, dass es die Entstehung von Magenkrebs fördert. So gesehen ist *Helicobacter* ein janusköpfiger Organismus, der für den Menschen sowohl Freund als auch Feind sein kann. In beiden Fällen spielt die Fähigkeit des fintenreichen Bakteriums, unser Immunsystem zu beeinflussen, eine wichtige Rolle. Wie dies

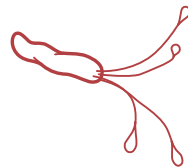
genau geschieht, will Anne Müller mit ihrer Forschung herausfinden.

Helicobacter ist weltweit extrem verbreitet. Jeder zweite Mensch trägt heute Bakterien dieser Art in sich. Die geografische Verteilung ist allerdings sehr unterschiedlich. In Afrika und Südamerika sind beinahe 100 Prozent der Bevölkerung mit dem Bakterium infiziert, verhältnismässig hoch ist die Rate auch in Asien. In Europa ist

HELICOBACTER PYLORI

Gereiztes Immunsystem

Helicobacter pylori-Keime im Magen reizen das Immunsystem. Das führt zu chronischen Entzündungen, die Krebs auslösen können.



die Durchseuchung mit 30 Prozent ungleich tiefer. *Helicobacter* wird in der Regel von der Mutter auf das Neugeborene übertragen. In kinderreichen Haushalten, in denen Menschen nahe zusammenleben, ist der Keim weiter verbreitet als in Kleinfamilien. Und in Weltregionen mit tieferen Hygienestandards ist er präsenter als in den properen Wohnungen der westlichen Welt. Hinzu kommt, dass der intensive Gebrauch von Antibiotika bei uns dem Keim das Leben schwer macht.

Trotz seiner grossen Verbreitung stellt *Helicobacter pylori* etwa in Afrika kaum ein gesundheitliches Problem dar. Grund dafür könnte sein, dass das Bakterium schon bald nach der Geburt von der Mutter auf das Baby übertragen wird. Experimente, die Anne Müller mit Mäusen gemacht hat, legen nahe, dass der Zeitpunkt der Infektion darüber entscheidet, ob das Magenbakterium krank macht oder eben nicht. Das

heisst, je früher die Infektion stattfindet, desto unproblematischer ist sie. Denn im ersten Lebensjahr baut sich das Immunsystem eines Kindes erst auf. Wird es in dieser Zeit von *Helicobacter*-Keimen besiedelt, werden diese von der körpereigenen Immunabwehr nicht als Feinde wahrgenommen und folglich nicht bekämpft.

Ganz anders ist dagegen die Situation, wenn die Bakterien in einen Magen einwandern, nachdem der Aufbau des Immunsystems abgeschlossen ist. In diesem Fall greifen die T-Zellen, die Gesundheitspolizisten in unserem Körper, die fremden Eindringlinge an. Allein, das listige Bakterium versteht es, diese Angriffe gezielt auszuweichen. So bleiben sie für den Mikroorganismus ohne Folgen. Folgen haben sie jedoch für den Menschen, der das Bakterium beherbergt. Denn die erfolglosen Immunantworten der T-Zellen stören das biologische Gleichgewicht im Magen und führen auf die Dauer zu einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut, die wiederum zu Krebs führen kann.

Darüber, wie der Krebs im Magen genau entsteht, weiss die Wissenschaft bis heute erst relativ wenig. In ihrer Forschung versucht Mikrobiologin Anne Müller deshalb mehr über die Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, und die Rolle, die *Helicobacter* dabei spielt, zu erfahren. Dieses Wissen ist die Grundlage für zielgerichtete Therapien gegen die Erkrankung.

Aggressive Stämme, salzige Speisen

Magenkrebs ist vor allem in Japan und in Teilen Chinas die häufigste Todesursache überhaupt. Denn dort treffen verschiedene negative Faktoren zusammen: «In Asien gibt es besonders aggressive und krankheitserregende *Helicobacter*-Stämme», sagt die Mikrobiologin, «hinzu kommen ungünstige genetische Risikofaktoren der Menschen und der regelmässige Verzehr von stark gesalzenen Nahrungsmitteln.» Salz und geräucherte Speisen, so weiss man, sind für den Magen



ungünstig und beschleunigen die Entstehung von Magenkrebs. Antioxidantien, wie sie etwa in Früchten und Gemüse enthalten sind, schützen dagegen vor Krebs.

Im Vergleich zu Asien ist Magenkrebs in Europa ein weitaus geringeres gesundheitliches Problem. Dafür ist die Zahl der Allergien hier in den letzten hundert Jahren in unglaubliche Höhen geschneit. «Wir leben in einer Allergiker-Gesellschaft», sagt Anne Müller, «heute kämpft rund ein Drittel aller Kinder mit allergischen Reaktionen bis hin zum allergischen Asthma.» Sie können nicht mehr alles essen, müssen in der pollenreichen Sommerzeit oft zu Hause bleiben und leben in ständiger Angst vor Asthmaanfällen.

Helicobacter pylori spielt auch bei Allergien eine wichtige Rolle. Allerdings zeigt das Bakterium hier sein gutes Gesicht. Denn es schützt Kinder davor, Asthma und andere allergische Reaktionen zu entwickeln. Erste Befunde, die in diese Richtung deuteten, kamen von der New York University. Sie zeigten, dass mit dem Bakterium infizierte Kinder ein deutlich geringeres Risiko hatten, an Asthma und anderen Allergien zu erkranken, als infizierte.

Anne Müller vermutete damals, dass die in Mäusen beobachtete, früh erworbene Toleranz gegenüber Helicobacter-Keime mit dem Allergieschutz in Verbindung steht. Sie testete ihre Hypothese wiederum an Mäusen und fand bald heraus, dass sie mit ihrer Vermutung richtiglag. Experimente zeigten, dass Tiere, die gleich nach der Geburt von Helicobacter besiedelt wurden, kein Asthma bekamen. «Im Gegensatz dazu war der Asthmaschutz bei Tieren, die erst als Erwachsene mit dem Keim konfrontiert wurden, nicht sehr stark ausgeprägt», sagt die Wissenschaftlerin. Eine frühe Infektion ist so gesehen in zweifacher Hinsicht vorteilhafter als eine späte: Sie vermittelt einen Schutz vor Allergien, ohne das Krebsrisiko zu erhöhen.

Ein zweifelhafter Gast

Magenkrebs auf der einen, Allergieschutz auf der anderen Seite – Helicobacter pylori scheint für den Menschen tatsächlich ein zwiespältiger Gast zu sein. Anne Müller versucht nun die für uns freundlichen Eigenschaften des Bakteriums zu nutzen und dabei seine feindlichen Qualitäten zu umgehen. In ihrem Labor entwickelt die Mikro-

biologin momentan einen Wirkstoff, der sich aus Helicobacter-Bestandteilen zusammensetzt. «Wir wollen um den problematischen lebenden Keim herumkommen und dennoch nicht auf seine positiven Seiten verzichten», sagt die Wissenschaftlerin.

Ziel ist es, mit Komponenten von Helicobacter das Immunsystem zu desensibilisieren und so allergische Reaktionen zu verhindern. Für Kleinkinder mit einem hohen Allergierisiko könnte dies eine vielversprechende Therapie oder Prophylaxe sein, um künftige gesundheitliche Probleme zu vermeiden. Und erste Befunde deuten darauf hin,

*«Wir sollten unsere Mikroflora
päppeln – die Bakterien müssen
sich bei uns wohl fühlen.»*

Anne Müller, Mikrobiologin

dass die Strategie auch tatsächlich funktioniert. In Studien mit Mäusen konnten Anne Müller und ihre Mitarbeitenden zeigen, dass durch die regelmässige Verabreichung von Helicobacter-Extrakt ein ähnlich guter Asthmaschutz erzielt werden kann wie mit lebenden Bakterien. Festgestellt hat die Forscherin auch, dass der Extrakt gegen chronische Darmentzündung wirkt.

Interessant könnte die Therapie vor allem für Europa sein, wo nur ein Zehntel der Kinder mit Helicobacter infiziert ist und die Zahl der allergischen Erkrankungen hoch ist; eine grössere Durchseuchung mit dem Bakterium findet man nur noch beim älteren Teil der Bevölkerung. Das bedeutet, dass nur ein kleiner Teil des Nachwuchses hierzulande vom Allergieschutz, den der Keim vermittelt, profitieren kann. Der Impfstoff, den Anne Müller entwickelt, könnte diese Lücke künftig auf elegante Weise schliessen.

Doch bis die Desensibilisierung mit Helicobacter-Bestandteilen in der Praxis angewendet wird, werden, wenn überhaupt, noch Jahre vergehen. Im Augenblick arbeiten Anne Müller und ihr Team daran, den Wirkstoff weiter zu optimieren und in klinischen Studien zu testen. Die Wirtschaft jedenfalls hat schon ihr Interesse an Müllers Verfahren signalisiert – eine Genfer Firma wird die Mikrobiologin nun beim Gang in die Klinik unterstützen.

Illusionen gibt sich die Forscherin allerdings keinen hin: «Bei der Entwicklung von derartigen Interventionen liegen die Chancen, dass ein Projekt scheitert, bei 99 Prozent», weiss sie, «ich mache mir deshalb gar keine grossen Hoffnungen.» Und deshalb sucht sie auch nach weiteren Tricks und Kniffen, wie Helicobacter unser Immunsystem zu seinen Gunsten manipuliert. Denn das Bakterium hat sich in seiner langen gemeinsamen Geschichte mit dem Menschen weit mehr als eine Strategie zugelegt, um in unserem Magen zu überdauern. Flexibilität ist das oberste Gebot, wenn es um das Überleben geht. «Es ist deshalb gut möglich, dass wir neue vielversprechende Strategien entdecken, die wir für die Entwicklung von Wirkstoffen nutzen können», meint entsprechend Anne Müller.

Schwindende Bakterienvielfalt

Trotz aller gewieften Überlebensstrategien scheinen Bakterien wie Helicobacter pylori aber immer häufiger aus unserem Leben zu verschwinden. Die Vielfalt der Bakterien, die uns umgeben und die Teil unserer natürlichen Mikroflora sind, nimmt stetig ab. Das ist kein Zufall. Vor allem der intensive Gebrauch von Desinfektionsmitteln und Antibiotika sowie der Trend zu ballaststoffarmer Ernährung in unserer Gesellschaft machen den Keimen das Leben schwer. «Mit der schwindenden Bakterienvielfalt sind eindeutig negative Auswirkungen für unsere Gesundheit verbunden», ist Anne Müller überzeugt, «das zeigen beispielsweise die steigende Zahl von Allergien und der Anstieg von Fettleibigkeit, Diabetes und anderen metabolischen Problemen.»

Die Forscherin plädiert deshalb für eine salzärmere und ballaststoffreichere Ernährung und einen vernünftigen Einsatz von Reinigungsmitteln und antibiotischen Medikamenten. «Wir müssen wieder zu einer weniger sterilen Lebensweise zurückfinden», sagt die Wissenschaftlerin, «und wir sollten unsere Mikroflora päppeln – die Bakterien müssen sich bei uns wohl fühlen.» Denn sie sind eben nicht nur Feinde, sondern auch Freunde – und Freunde sollte man, wie wir wissen, pflegen.

Kontakt: Prof. Anne Müller, mueller@imcr.uzh.ch