

einfach wäre, das Virus dort anzugreifen, hätte das Immunsystem dies längst getan, und das Virus würde nicht mehr existieren.»

Die Abwehr durchbrechen

Die Herausforderung für Hangartner ist nun, dieses Abwehrdispositiv des Virus zu durchbrechen. Er versucht, das vorhandene Antigen, das im Körper die gewünschte Immunreaktion hervorrufen soll, Schritt für Schritt zu verbessern, indem er es leicht verändert und dann überprüft, welche Wirkung es hat. Ziel ist, dass das Antigen nicht nur am richtigen Ort andockt, sondern dort auch die Wirkungskaskade unterbindet und damit das Einschleusen des Virenerbguts in die Zelle verhindert.

Wenn das gelingt, wäre damit die Grundlage geschaffen für eine Grippeimpfung, die vielleicht nur noch einmal im Leben gemacht werden müsste und den Körper dann gegen alle mögliche Varianten des Grippevirus schützt, auch gegen die Vogelgrippe. Damit könnte erstmals das Grippevirus wirkungsvoll und langfristig bekämpft, und Pandemien könnten verhindert werden.

Ob es je so weit kommt und wann dies der Fall sein könnte, weiss Hangartner nicht. In Zürich dürfte ihm der Durchbruch kaum gelingen. Im Spätsommer 2015 läuft seine Förderprofessur aus. Hangartner, für den es an der UZH keine geeignete Stelle gibt, wird die Universität Zürich in Richtung USA verlassen, wo er am Scripps Research Institute in San Diego eine ausserordentliche Professur antritt.

Kontakt: Prof. Lars Hangartner, hangartner.lars@virology.uzh.ch

Geheimwaffe Knoblauch

Bakterien entwickeln Resistenzen, mit Antibiotika ist ihnen kaum mehr beizukommen. Leo Eberl und Rolf Kümmerli versuchen deshalb, Bakterien auszutricksen: Sie stören sie beim Reden und beim Essen. Von Michael T. Ganz

Bakterien sind besser als ihr Ruf. Seit 3,6 Milliarden Jahren bevölkern sie praktisch alle Oberflächen in der Natur, erzeugen den weitaus grössten Teil der Biomasse und bestimmen den Stickstoff-Kohlenstoff-Kreislauf der Erde. Jeder Mensch trägt rund 1,5 Kilogramm Bakterien auf sich, und heute geht die Forschung davon aus, dass er ohne sie nicht leben könnte. Den Bakterien verdanken wir auch manche guten Dinge des Alltags, so etwa den Käse und den Wein. Im Pflanzenreich wiederum fördern Bakterien das Wachstum, produzieren schützende Fungizide und bauen Schadstoffe ab, zum Beispiel das im Vietnamkrieg von den US-Truppen verwendete Entlaubungsmittel «Agent Orange».

Genau wie der Mensch richten Bakterien gerade dank ihrer grossen Fähigkeiten aber auch viel Schaden an. 60 Prozent aller Infektionen sind auf Ansammlungen von Bakterien – so genanntem Biofilm – zurückzuführen. Verheerend wirkt sich dies bei der zystischen Fibrose aus, der häufigsten Erbkrankheit in der weissen Bevölkerung. Ein Stoffwechseldefekt lässt dabei die Lunge verschleimen, und Bakterien des Typs *Pseudomonas aeruginosa* nutzen die zähe Flüssigkeit, um sich darin einzunisten. Ihr Biofilm ist dabei so dicht, dass Desinfektionsmittel und Antibiotika keine Wirkung mehr zeigen. Fibrose-Patienten sterben heute zwar nicht mehr als Kind, älter als 40 werden sie aber kaum. Mehr kann die klassische Medizin für sie nicht tun. Und Versuche, der Krankheit mit Gentherapie beizukommen, sind bislang gescheitert.

Zusammenrotten und losmarschieren

Alle Hoffnung liegt nun auf der Mikrobiologie. Mikrobiologen haben herausgefunden, dass sich Bakterienangriffe statt mit Flächenbombardements – so etwa kann man sich Antibiotikabehandlungen vorstellen – eher mit moderner

Kriegsführung abwehren lassen. «Wir tun ungefähr das, was man in militärischen Konflikten heute als Erstes tut: Wir versuchen, die Kommunikation in der Truppe zu stören», sagt Leo Eberl, Professor am Institut für Pflanzenbiologie. Denn, so weiss die Wissenschaft inzwischen, Bakterien sprechen sich ab, bevor sie ihre Offensiven starten.

Die Kommunikation unter Bakterien geschieht über Signalmoleküle. Jedes Bakterium schickt kleine Boten los, um herauszufinden, ob und wie viele Artgenossen sich in seiner Nähe befinden. Treffen die Signalmoleküle auf eine grössere Menge Gleichgesinnter, beeinflusst dies das Verhalten der Bakterien. Diese rotten sich zusammen und marschieren gemeinsam los – zum Beispiel auf die verschleimte Lunge eines Fibrose-Patienten, um dort im Nu einen hartnäckigen Biofilm zu bilden. «Quorum sensing» nennen Mikrobiologen den Vorgang. Die Bakterien ermitteln also ihr Quorum, die kritische Grösse, die sie brauchen, um koordiniert und erfolgreich anzugreifen. Oder, wie es Eberl einmal mehr militärisch formuliert: «Das einzelne Pferd bleibt im Stall. Erst das Kavallerieregiment stürmt los.»

Die Fähigkeit von Bakterien, miteinander zu kommunizieren, entdeckten Forscher schon in den 1980er-Jahren. Sie fanden heraus, dass Tiefseefische nicht selbst leuchten, wenn sie Beutetiere täuschen und in die Falle locken, und bewiesen, dass die Biolumineszenz vielmehr von Bakterien herrührt, die miteinander kommunizieren und bei ausreichendem Quorum ein Leucht-Gen aktivieren. «Ist der Vorgang einmal gestartet, gibt es eine Art Rückkoppelung, und die Leuchtkraft der Bakterientätigkeit nimmt stetig zu», erklärt Leo Eberl.

Wer die Kommunikation von Bakterien stört, schlägt zwei Fliegen mit einer Klappe. Er blockiert einerseits die Virulenz der Bakterientätig-



keit und löst andererseits den Biofilm auf, in dem sich die Bakterien verschanzen. Das ist ein völlig neuer Ansatz im Kampf gegen bakterielle Infektionen. Bisher versuchte man stets, mit Antibiotika Bakterien grossräumig zu zerstören. Nur ein totes Bakterium ist ein gutes Bakterium – so das uralte Credo der Schulmedizin. Historisch betrachtet ist dagegen nichts einzuwenden; die Entdeckung des Penicillins war zweifellos ein Segen für die Menschheit. Allein, die Tage der Antibiotika sind angesichts zunehmender Resistenzbildung wohl gezählt.

Neutralisieren statt killen

Die Mikrobiologie beschreitet deshalb einen anderen Weg. Sie will Bakterien nicht mehr killen, sondern austricksen und neutralisieren, damit das menschliche Immunsystem wirksam bleibt und nicht durch antibiotischen Dauerbeschuss kraftlos wird. Wobei auch hier – so gibt Eberl gerne zu – ein Kompromiss wohl sinnvoll ist: das eine tun und das andere nicht gleich lassen.

Und wie so oft hat die Natur in dieser Hinsicht bereits vorgesorgt. Im gemeinen Knoblauch, so Eberl, seien beide Methoden – neutralisieren und notfalls auch killen – im Grunde schon angelegt. Was den Knoblauch vom Geruch und vom Geschmack her so besonders macht, sind die ihm eigenen Schwefelverbindungen Ajoen und Allicin. Und genau sie sind die Waffen, mit denen Bakterien zu schlagen sind.

Ajoen vermag jene Rezeptoren im Bakterium zu blockieren, welche die Botschaften der Signalmoleküle empfangen. Und sind die Rezeptoren blockiert, erfährt das Bakterium nichts von den vielen Artgenossen in seinem Umfeld, nichts vom potenziellen Kavallerieregiment, zu dem es sich gesellen könnte; es bleibt als Einzelpferd im Stall. Allicin, die zweite Schwefelverbindung des Knoblauchs, vermag Bakterienzellen zu töten und hat damit antibiotische Wirkung.

Die heilenden Kräfte des Knoblauchs sind seit alters bekannt und werden in jedem Rezeptbuch erwähnt. Die Erleuchtung kam Leo Eberl denn auch beim Kochen. Als Postdoc in Kopenhagen stand er eines Abends mit Universitätskollegen in der Küche, «wir machten irgendwas mit Chili und diskutierten über die Heilkräfte von Gewür-

zen». Das Thema liess Eberl nicht los. Er vertiefte sich in die traditionelle chinesische Heilmedizin und untersuchte gezielt Grünzeug mit angeblich heilender Wirkung. «Ich fand», erzählt er, «tatsächlich Pflanzen, die Bakterien-Blocker in sich tragen. Einige Organismen wissen also schon seit langem, dass sie die Kommunikation von Bakterien stören müssen, um nicht Schaden zu nehmen.» Von all diesen Pflanzen ging der Knoblauch als Testsieger hervor.

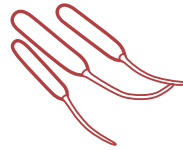
Wirkungsvolle Knollen

Reicht es also, den Braten oder die Spaghettisauce tüchtig mit Knoblauch zu würzen? «Leider nein», lacht Eberl. «Um eine medizinisch wirksame Dosis zu erreichen, müsste man jeweils zehn ganze Knoblauchknollen verzehren. Nicht zehn Zehen, zehn Knollen!» Auch die handelsüblichen Knoblauchtabletten seien unbrauchbar: «Die

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Undurchdringlicher Schleim

Bakterien des Typs *Pseudomonas aeruginosa* bilden in kranken Lungen einen zähen Biofilm. Dagegen sind Desinfektionsmittel und Antibiotika wirkungslos.



Wirkstoffe des Knoblauchs sind viel zu flüchtig, um auf diese Art in den Körper zu gelangen.» Eberl und sein Team haben deshalb damit begonnen, Ajoen und Allicin als Reinsubstanz zu extrahieren und synthetisch herzustellen. «Das war nicht einfach», sagt Leo Eberl, «denn Schwefelsubstanzen sind schwer zu handhaben. Die Chemiker mögen sie nicht.»

Von der Entdeckung des Knoblauchs als Geheimwaffe bis zur erfolgreichen Synthetisierung dauerte es denn auch acht lange Jahre. Jetzt endlich sind erste Kliniktests mit dem künstlichen Knoblauch erfolgt. Patienten mit zystischer Fibrose erhielten die Substanzen mit Verneblern direkt in die Lunge appliziert. Werden sie gesund? «Die Frage kommt zu früh», sagt Eberl, «aber die Tendenz ist gut.»

Bakterien des Typs *Pseudomonas aeruginosa* beschäftigen auch Eberls Kollegen Rolf Kümmerli.

Als Evolutionsbiologe interessiert ihn das soziale Verhalten von Gruppen. Nach Primaten und Ameisen beobachtet er nun Bakterien und deren Fähigkeit, zu kommunizieren. «Kommunikation ist kooperatives Verhalten», erklärt Kümmerli, «und kooperatives Verhalten zeichnet sich dadurch aus, dass es dem einen mal Kosten und dem anderen Nutzen bringt und dann wieder umgekehrt.»

Ein paar Schmarotzer unter den Bakterien unterlaufen dieses Kosten-Nutzen-Prinzip. Das hat Rolf Kümmerli anhand ihrer Nahrungsaufnahme festgestellt. Um wachsen zu können, brauchen die Mikroorganismen unter anderem Eisen. Sie produzieren ein Molekül namens Siderophor, das Eisen aus den Zellen des Wirts – zum Beispiel des Menschen – löst und ihnen zur Verfügung stellt. Einige Bakterien indes bedienen sich aus dem Eisentopf, ohne selber Siderophore zu liefern. «Sie zahlen gewissermassen ihre Steuern nicht», umschreibt es Kümmerli.

Steuersünden mit Todesfolge

Das allein wäre noch keine Sensation. Schwarze Schafe gibt es überall, offenbar auch unter Bakterien. Speziell ist, dass sich die Eisenschmarotzer mit ihrer Steuersünde einen Vorteil verschaffen, der die ganze Bakterienpopulation zum Kollaps bringen kann. Denn: Wer keine Siderophore produzieren muss, hat weniger

Energiekosten und kann sich rascher reproduzieren. Die Zahl der Mutanten wächst, und wenn die nichtproduzierenden Schmarotzer schliesslich überhandnehmen, kippt die Situation. Das Eisen wird knapp, und die gesamte Population, ob Steuerzahler oder Steuersünder, geht ein.

Allerdings: Ganz so einfach ist die Sache nicht. Rolf Kümmerli überprüfte den Vorgang in der Natur und im Labor. Er nahm Boden- und Wasserproben, entschlüsselte das Genom der darin gefundenen Bakterien, mass ihre Siderophorproduktion und stiess dabei auf ein bemerkenswertes Phänomen. Produzieren normale Bakterien nämlich immer mehr Siderophore, um den Eisenhunger ihrer schmarotzenden Artgenossen – der «bösen» Mutanten – zu stillen, treten plötzlich Wächterbakterien – «gute» Mutanten – auf den Plan. Sie merken, dass das soziale Leben der Population aus dem Gleichgewicht gerät, weil die

normalen Bakterien zu viel Energie verschwenden, und stoppen deren übermässige Siderophorproduktion. Resultat: Die Schmarotzer haben es plötzlich schwer. Ihre Vermehrung lässt sich im Zaum halten, und die Population überlebt.

Nicht dass das Überleben von *Pseudomonas aeruginosa* Kümmerlis Ziel wäre. «Für die Klinik drehen wir die Sache um 180 Grad und greifen von hinten an», sagt der Mikrobiologe. Kümmerli und sein Team nutzen die Erkenntnisse, um die Bakterien auszutricksen – genau wie Leo Eberl es auch tut. Statt Eisen setzt Kümmerli den winzigen Lebewesen Gallium vor, ein Metall, das in der Halbleitertechnik und in Leuchtdioden verwendet wird. Da es Eisen sehr ähnlich ist, wird es von den ahnungslosen Bakterien wie Eisen gebunden. «Aber», sagt Kümmerli, «weil sie mit dem Gallium dann nichts anzufangen wissen, hören sie bald auf, Siderophore zu produzieren.» Womit die gesamte Population verhungert.

Mutanten in Schach halten

Ziel erreicht? Noch nicht ganz. Da ist noch die Frage der Resistenz. «Es hat keinen Sinn, klinische Methoden zu entwickeln, wenn Bakterien nach ein paar Tagen nicht mehr darauf reagieren», sagt Kümmerli. Bei einem ersten Labortest ergaben sich zwar keinerlei Resistenzen auf Gallium, «das reicht uns aber nicht, wir wollen wissen, warum.» Eine Theorie hat Kümmerli bereits: Wird die Siderophorproduktion unterbunden, trifft dies alle Bakterien, normale und Mutanten; sie alle nehmen Gallium auf. Sollten dennoch resistente Mutanten entstehen, die erneut Siderophore produzieren und Eisen binden, profitieren alle anderen Bakterien davon auch. Dann stirbt die Population zwar nicht ab, doch wenigstens können sich die Mutanten nicht mehr durchsetzen.

Resistente Bakterien, die chancenlos bleiben und in die Reihe der normalen Bakterien zurücktreten müssen: «Das», sagt Rolf Kümmerli, «wäre der grosse Unterschied zur Behandlung mit Antibiotika, bei der Mutanten letztlich immer siegen.»

Kontakt: Prof. Leo Eberl, leberl@botinst.uzh.ch,
Prof. Rolf Kümmerli, rolf.kuemmerli@uzh.ch

Verstecken und zuschlagen

Das HI-Virus ist mutationsfreudig und kann sich wie ein blinder Passagier in Zellen einnisten. Infektologen und Virologen arbeiten an einem Impfstoff, um den tückischen Erreger zu bekämpfen. Von Susanne Haller-Brem

Bisher sind schätzungsweise 25 Millionen Menschen an Aids gestorben, und rund 35 Millionen tragen das HI-Virus in sich. HIV und Aids haben in den vergangenen 30 Jahren Medizin und Forschung wie kaum eine andere Krankheit geprägt und gefordert. Was Anfang der 1980er-Jahre erst noch als Problem von «Randgruppen» wie Homosexuellen und Drogenabhängigen ausgesehen hatte, entwickelte sich innerhalb weniger Jahre zu einer Krankheit, die die ganze Welt bedrohte.

Als 1983 das HI-Virus isoliert und als Erreger von Aids identifiziert wurde, dachten viele, dass nun schnell ein Medikament oder ein Impfstoff gegen diese tödlich verlaufende Krankheit entwickelt werden könnte. «Mit dieser Annahme lag man gründlich falsch», sagt Huldrych Günthard, Professor und Leitender Arzt an der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Zürich.

Als Günthard Anfang der 1990er-Jahre als junger Arzt zu arbeiten begann, starben praktisch noch alle Aids-Kranken. «Es war ein Horror – das Immunsystem der jungen Patienten war komplett zusammengebrochen, und sie waren extrem krank», erzählt Günthard. Man merkt ihm die Erschütterung darüber noch heute an.

Diese Zeiten sind glücklicherweise vorbei, zumindest in den reichen Industrienationen. Nicht zuletzt deshalb, weil bei HIV und Aids erstmals wirklich interdisziplinär geforscht wurde, ist Huldrych Günthard überzeugt. Man realisierte, dass sich die Epidemie nur eindämmen liesse, wenn Grundlagenforschung, klinische Forschung und Gesundheitsbehörden eng zusammenarbeiten würden. Ein Glücksfall für die Aids-Forschung ist auch die Schweizer HIV-Kohortenstudie, die seit bald drei Jahrzehnten läuft. Bisher haben rund 19 000 HIV-Infizierte daran teilgenommen. Auf diese Weise stellen sich etwa die Hälfte der HIV-Patienten in der Schweiz der For-

schung zur Verfügung und tragen damit zum besseren Krankheitsverständnis und zur Verbesserung der Therapie bei. «In der Schweiz haben wir eine der besten Datenbanken über Virussequenzen und Resistenzen gekoppelt mit klinischen Daten und einer Biobank mit mehr als 1,5 Millionen Proben», erklärt Günthard stolz.

Früher tödlich, heute chronisch

Die Fortschritte bei der HIV- und Aids-Bekämpfung sind auf Aufklärungskampagnen, Präventionsmassnahmen, Testmethoden zum Erkennen einer HIV-Infektion und bessere Medikamente zurückzuführen. Dank der Mitte der 1990er-Jahre eingeführten Kombinationstherapie mit mehreren antiretroviralen Wirkstoffen kann die HIV-Infektion unter Kontrolle gehalten werden. In den industrialisierten Ländern sieht man Aids heute praktisch nur noch bei Patienten, die nicht wissen, dass sie infiziert sind und zu spät behandelt werden, die Therapie ablehnen oder die Medikamente nicht richtig einnehmen. «Die HIV-Infektion hat sich von einer tödlichen zu einer behandelbaren chronischen Erkrankung gewandelt», erklärt Huldrych Günthard. Die Medikamente haben zwar zum Teil beträchtliche Nebenwirkungen und sind teuer, doch die HIV-Infizierten können heute ein nahezu normales Leben führen und sind unter Therapie auch nicht mehr infektiös.

Doch HIV und Aids sind nach wie vor nicht heilbar. «Die heutigen Medikamente können lediglich die Vermehrung der Viren unterbinden, nicht aber das Virus aus dem Körper eliminieren. Zudem ist immer noch keine Impfung in Sicht», fasst Alexandra Trkola zusammen. Die Professorin für Virologie und Leiterin des gleichnamigen Instituts an der Universität Zürich arbeitet als Grundlagenforscherin eng mit der klinischen Forschung um Huldrych Günthard zusammen. Weshalb ist es bis heute nicht gelungen, einen