

rien der Wissenschaftler tut sich in dieser Richtung einiges, das Ermutigung und verstärkte Förderung verdient.

Da wird es nicht wie beim Krebs um einen vollständigen Paradigmenwechsel gehen, sondern eher um eine zweite therapeutische Säule. Der Ansatz dafür wird aber dem beim Krebs ähneln: weg vom direkten Angriff auf die Krebszellen, hin zur Bekämpfung der Interaktion der Krebszellen mit dem menschlichen Körper. Es wird daher um die Frage gehen: In welcher Weise sind auch Bakterien und Parasiten abhängig von ihrem Opferkörper und angewiesen auf seine Kooperation?

## **Bakterielle Strategien**

Es löst immer wieder Erstaunen aus, dass wir mit vielen Billionen Bakterien in bestem Einvernehmen leben, während uns einige schwer erkranken lassen. Dazu müssen sie sich allerdings entsprechend vermehren und das wieder können sie neueren Forschungen zufolge nur, wenn sie sich im Körper fest an bestimmte Zellen binden. So finden wir etwa den für Harnwegserkrankungen hauptverantwortlichen (uropathogenen) Subtyp des Bakteriums *Escherichia coli* (UPEC) fast nur zwischen Nieren und Harnblase, hingegen so gut wie nie in den oberen Luftwegen. Dort und auf der Haut wiederum kommen Streptokokken der Gruppe A bevorzugt vor, während sie nur in Ausnahmefällen im Urogenitalbereich auftauchen. Sie brauchen eben bestimmte Andockmoleküle, damit die feste Verbindung entsteht, die Voraussetzung für die kritische Vermehrung und damit für die Auslösung einer Krankheit ist.



**Abbildung 7** Kolonie von *Escherichia coli* (O157:H7). Das scheinbar friedliche Gruppenbild täuscht: Die Bakterien können schwere Durchfälle, blutige Entzündungen im Magen-Darm-Trakt und durch Freisetzung eines giftigen Moleküls eine starke Einschränkung der Nierenfunktion herbeiführen. Voraussetzung dafür ist eine feste Bindung der Bakterien an Oberflächen- oder Epithelzellen im Dünndarm. Durch genetische Manipulation der Moleküle, die diese feste Bindung erst möglich machen, entzieht man den Bakterien die Basis für die Teilung und damit die krank machende (pathogene) Potenz. (Aus: Janice Haney Carr, Centers for Disease Control [CDC]/National Escherichia, Shigella, Vibrio Reference Unit CDC)

*Helicobacter pylori* beispielsweise verursacht Magengeschwüre, weil das Bakterium nur an Magenzellen binden kann, nicht aber an die Zellen anderer Organe. Dagegen finden Gonokokken (*Neisseria gonorrhoeae*) nur im menschlichen Mund- und Genitalbereich den nötigen engen Anschluss an Zellen und können auch

nur dort zu Krankheiten führen (insbesondere zur Geschlechtskrankheit Gonorrhoe, auch Tripper genannt), weswegen Tiere davon nicht befallen werden. Der für Darmerkrankungen verantwortliche (enteropathogene) Subtyp von *Escherichia coli* (EPEC) braucht die feste Bindung an Schleimhautzellen des Darms zur Vermehrung (Teilung); bei nur loser Anlagerung würden die Bakterien gewaschen und ausgeschieden, ohne Schaden anrichten zu können. Beim Anheften von *Escherichia coli* spielen zuweilen Pili (Fasern), auch Fimbrien genannt, an der Bakterienoberfläche eine Rolle, allerdings nur bei Menschen mit der Blutgruppen-substanz P. Bei Personen ohne diese Substanz finden die Erreger meistens nicht den erforderlichen engen Anschluss.

Festes Andocken an Zellen ist nur eine der Voraussetzungen für die Vermehrung mancher Bakterien und für die Entfaltung ihrer krank machenden Kraft. Die Einzeller kennen noch eine ganze Reihe weiterer Strategien zur Ausnutzung des befallenen Organismus. Im Folgenden werde ich einige davon vorstellen. Wer mehr wissen möchte, der sei auf den Überblicksartikel von Michael S. Donnenberg verwiesen (*Nature* 2000; 406: 768–774).

Wie erwähnt, binden Gonokokken, die Erreger des Trippers, nur an Zellen im Mund- und Genitalbereich. Das allein aber reicht noch nicht zu einer Vermehrung, die eine schwere Gonorrhoe auslösen kann. Die Erreger sind zudem darauf angewiesen, Zugang zu den befallenen Zellen zu finden. Dazu setzen sie Proteoglykane ein – wir haben diese Zuckerketten schon beim Zellaufbau der Bakterien kennen gelernt –, und zwar solche, die Heparansulfate enthalten. Damit aktivieren

die Bakterien bestimmte Wege der Signalübertragung in den Zellen und veranlassen sie, ihre Einschleusung zu fördern; ein verblüffend raffinierter Trick. Erst damit wird die Infektion manifest, denn die Gonokokken vermehren sich nun in den Zellen und leben von ihnen. Blockiert man gezielt die Signalwege, geht der Befall drastisch zurück und es kommt zu erheblich weniger Erkrankungen und zu weniger schweren.

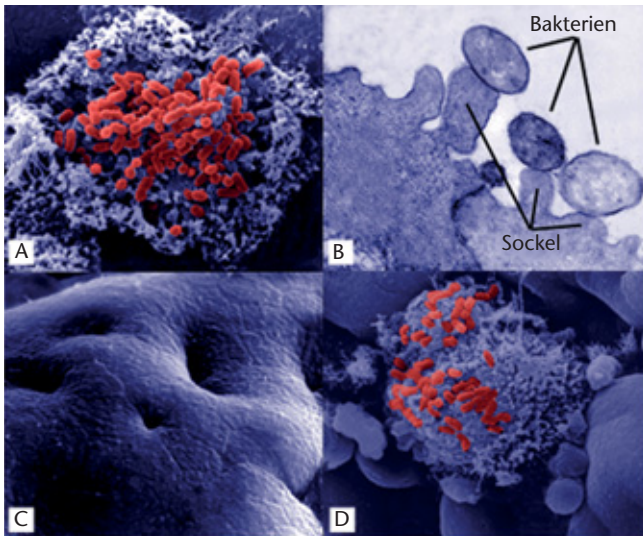
Andere Bakterien haben sich auf beschädigte oder kranke Pflanzenzellen spezialisiert. Sie docken an und übertragen mit einem Signal eigene genetische Informationen in das Innere der Pflanzenzelle. Damit lösen sie eine Störung des Hormonstoffwechsels der Pflanze aus, die darauf mit Vermehrung der Wurzelzellen reagiert. In diesem Milieu gedeihen wiederum die Bakterien besonders gut, die so vom Wirtsorganismus optimal profitieren. Gesunde Pflanzenzellen sind nicht betroffen. Wie in der Wildnis die großen Prädatoren (Beutegreifer) vor allem schwache und kranke Tiere reißen, sodass beim gejagten Wild immer die kräftigeren Individuen überleben, so halten die Bakterien die Pflanzen dadurch gesund, dass sie nur vorgeschädigte Zellen befallen. Darwinismus pur, der auch in die Gegenrichtung wirkt: Nur die fähigsten Räuber werden genug Nahrung für sich und ihre Nachkommen beschaffen und sich mithin gegen die schwächeren Rivalen durchsetzen.

Der Choleraerreger (*Vibrio cholerae*) ist ein weiteres Beispiel für die Kooperation von Bakterien und Wirtskörper. Der Cholera sind in der Vergangenheit Millionen von Menschen zum Opfer gefallen und auch heute kommt es in Entwicklungsländern immer wieder zu Ausbrüchen der Seuche, die bei mangelnder Hygiene

(vor allem verschmutztes Wasser) besonders gefährlich ist wegen der schweren wässrigen Durchfälle, die sie verursacht. Schuld daran ist ein sehr potentes Gift (Choleratoxin, CTX), das nur unter besonderen Umständen entsteht. Für die Kolonisierung der Schleimhaut des Dünndarms durch die Erreger ist TCP (Toxin-coregulierter Pilus) erforderlich, ein bakterieller Faktor, der die Anhaftung der Erreger ermöglicht.

Hier tut es nichts zur Sache, wie TCP im Einzelnen funktioniert. Nur soviel: Er bietet eine Andockstelle für einen Bakteriophagen (Bakterienfresser) mit der Bezeichnung CTXphi oder anders ausgedrückt: Der Phage ist der Schlüssel, TCP übernimmt die Funktion des Schlosses an der Oberfläche des Bakteriums. Phagen sind virusartige Strukturen, die Bakterien als Voraussetzung fürs Überleben und Vermehren brauchen. Der Phage CTXphi verfügt über die genetische Information zur Produktion des Choleragifts, das die schweren, nicht selten tödlichen Symptome auslöst. Nur wenn die Choleraerregern an die Dünndarmzellen mit Hilfe von TCP binden können, vermag der Phage CTXphi in die Bakterien einzudringen und Choleragift zu produzieren. Die Blockade von nur einer Komponente in dieser „Arbeitsgemeinschaft“ nähme dem Choleraerregern allen Schrecken. Hier könnten Impfstoffe ansetzen und beispielsweise TCP hemmen und damit die feste Verbindung von Bakterien und Darmzellen verhindern.

Darmkrankheiten auslösende (enteropathogene) *Escherichia coli* (EPEC) richten nur Schaden an, wenn zwei Voraussetzungen gegeben sind: Die Erreger müssen sich an die Dünndarmzellen heften und sie zusätzlich müssen ein Signal an die menschliche Zelle aussenden, das diese zur Ausbildung einer Art Sockel



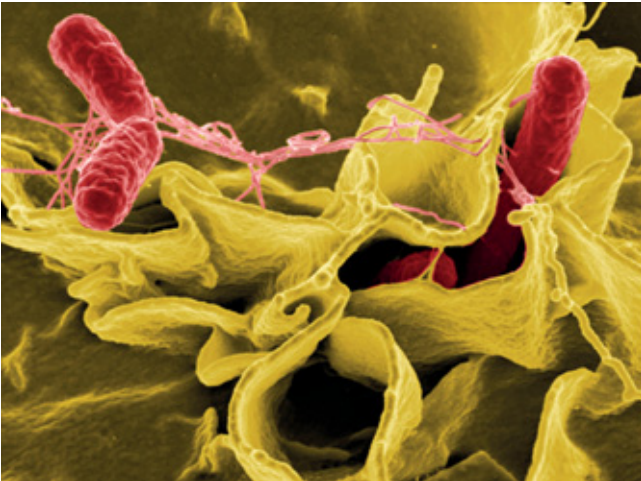
**Abbildung 8A–D** Eine Kolonie von EPEC-Bakterien unter dem Mikroskop, acht Stunden nach Beginn der Infektion (A). Rechts daneben eine Detailaufnahme von der Kooperation zwischen Darmzelle und Bakterien, die an den von der menschlichen Zelle zur Verfügung gestellten „Sockeln“ festmachen (B). Unten links Darmzellen, die mit nur in einem Gen veränderten Bakterien infiziert worden sind, ebenfalls nach acht Stunden: Es sind keinerlei krankhafte Wucherungen zu sehen (C). Kaum war die Gen-Veränderung wieder rückgängig gemacht worden, zeigten sich die gleichen Krankheitszeichen wie im ersten Bild (D). (Nach: Hicks et al. *Infection and Immunity* 1998; 66: 1570–1578; Vallance, Finlay. *PNAS [Proceedings of the National Academy of Sciences]* 2001; 97: 8799–8806)

veranlasst. Dort setzen sich die Bakterien so fest, dass sie sich teilen (vermehrten) und damit die schwere Durchfallkrankheit in Gang setzen können. Signalträger ist ein Protein mit der Bezeichnung TIR, das die EPEC-Bakterien in die Zellmembran des Dünndarms abgeben und damit sozusagen den Ankerplatz ordern, den sie zur

Ausbreitung brauchen. Die Zelle führt die „Bestellung“ folgsam aus.

Yersinia, eine Bakteriengattung, zu der auch der Pest-erreger gehört, weiß den menschlichen Körper ebenfalls geschickt zu nutzen. Das Bakterium tötete während der großen Seuchenzüge in der Vergangenheit unzählige Menschen; allein in Europa raffte der „Schwarze Tod“ Mitte des 14. Jahrhunderts 25 Millionen Menschen dahin und entvölkerte ganze Städte. Die Bakterien leben intrazellulär, also im Innern von Zellen. Sie müssen also nicht nur andocken, sondern auch einen Weg finden, Einlass zu bekommen. Sie senden dazu mit Hilfe eines Proteins, Invasin genannt, ein Signal aus, das die Zellen als Zugangserlaubnis interpretieren. Gelänge es, Invasin so zu verändern oder zu blockieren, dass es gar nicht erst zu diesem biochemischen „Missverständnis“ käme, unterbliebe das Eindringen und damit die krank machende Infektion.

Ganz ähnlich sieht es bei Typhus (vom griechischen Wort für „Schwindel“) und bei seiner weniger gefährlichen Variante, dem Paratyphus, aus, hoch fiebrige Krankheiten, die von bestimmten Salmonellenarten verursacht werden. Bei uns kommen sie nur in Ausnahmefällen etwa bei Fernreisenden vor, sind aber in unterentwickelten Gebieten noch immer ein großes Problem (ca. 20 bis 30 Millionen Erkrankte jährlich), das auf mangelnder Hygiene beruht. Auch diese Typhus-Salmonellen brauchen den Zugang zum Zellinnern. Im Verlauf der Evolution haben sie Mittel und Wege gefunden, die Zellen aufnahmebereit zu machen. Die Moleküle, mit den ihnen das gelingt, hat man inzwischen aufgespürt. Könnte man sie ab- oder ausschalten oder sie in die Irre führen, gäbe es das Typhusproblem

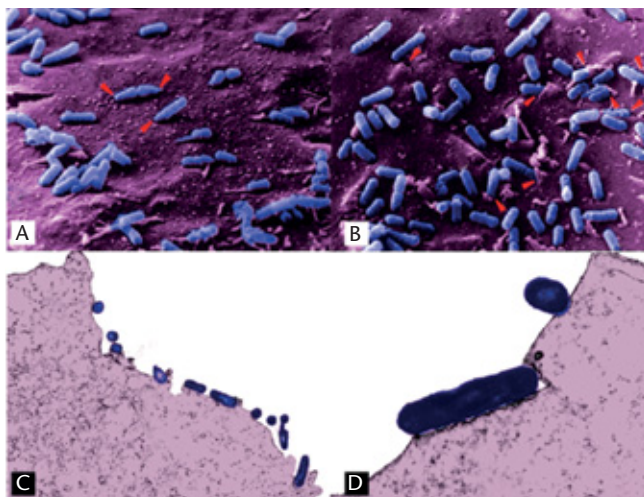


**Abbildung 9** Salmonellen (rote Stäbchen) beim Eindringen in menschliche Zellen durch deren Membran (gelb). Nur das Zusammenspiel von Molekülen der Wirtszelle und der Bakterien ermöglicht den Vorgang, ohne den die Krankheit nicht ausbräche. Ziel einer effektiven Vorbeugung und Behandlung müsste also die Unterbrechung der Kooperation sein. (Nach: Rocky Mountain Laboratories, NIAID [National Institute of Allergy and Infectious Diseases], NIH [National Institutes of Health])

nicht mehr, denn ohne Eindringen in menschliche Zellen vermögen die Salmonellen ihr Zerstörungswerk an den inneren Organen nicht zu vollbringen.

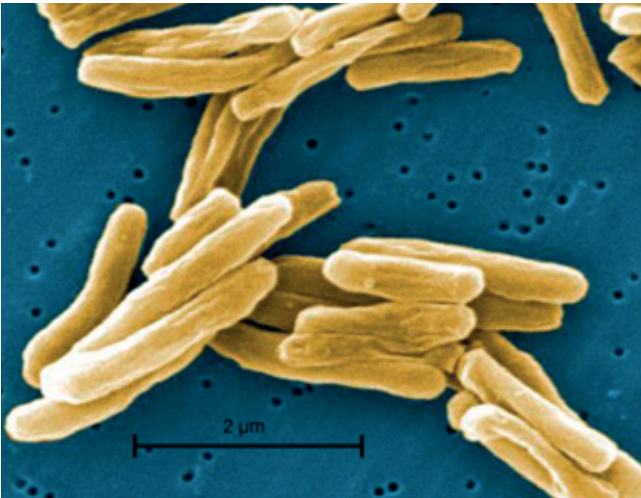
In verschmutzten Lebens- oder Futtermitteln, in verunreinigtem Wasser und in ähnlichem Milieu kommen Bakterien der Gattung *Listeria* (benannt nach dem britischen Chirurgen John Lister, 1827–1912) *monocytogenes* weltweit vor. Sie verursachen manche Krankheiten (Listeriosen), darunter auch gefährliche wie die Hirnhautentzündung (Meningitis), und können zu Fehlgeburten oder Schäden bei Neugeborenen führen.





**Abbildung 10A–D** Listerien drei Minuten nach Kontaktbeginn mit menschlichen Zellen (A); einige Bakterien dringen bereits in die Zellmembran ein. Nach 15 Minuten (B) sind manche Bakterien schon zur Hälfte oder sogar ganz in der Membran verschwunden. Die unteren Bilder (C und D) zeigen die enge Kooperation von menschlichen Zellen mit den Bakterien. Bei Blockade des Zellproteins E-Cadherin oder des Bakterienproteins Internalin oder beider käme es zu keiner Infektion. (Nach: Mengaud et al. E-cadherin is the receptor for internalin, a surface protein required for entry of *L. monocytogenes* into epithelial cells. *Cell* 1996; 84: 923–932)

Der Erreger bindet mit dem bakterieneigenen Protein Internalin an menschliches Protein mit der Bezeichnung E-Cadherin und gelangt schließlich ins Innere der Zelle. Dort vermehrt es sich unter Abtötung der Zelle und wird über die Blutbahn unter anderem in die Plazenta (Mutterkuchen) und ins Zentralnervensystem (Hirn) transportiert. Ohne die Bindung an E-Cadherin verlöre der Erreger seine Zerstörungskraft. Hier ließe sich womöglich pharmazeutisch ansetzen.



**Abbildung 11** Todbringende Stäbchen: *Mycobacterium tuberculosis* verfügt über die Fähigkeit, in Fresszellen des Immunsystems zu überleben und sich zu teilen. Es löst dann die früher Lungenschwindsucht genannte Krankheit aus, der noch immer Millionen Menschen jährlich zum Opfer fallen. Gelänge die Unterbrechung der Kommunikation zwischen Erreger und menschlicher Zelle, wäre ein Weg zur Verhinderung der Erkrankung und zur Verminderung der Opferzahlen gefunden. (Nach: Janice Haney Carr and Ray Butler, CDC [Centers for Disease Control])

An Tuberkulose sterben alljährlich laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1,5 Millionen Menschen; andere Quellen nennen sogar doppelt so große Zahlen. Das verantwortliche *Mycobacterium tuberculosis* braucht als Überlebens- und Vermehrungsraum das Innere sogenannter Makrophagen (von griechisch makros = groß und phagein = fressen) oder Fresszellen, die im Auftrag des Immunsystems tote Zellen oder Erreger entsorgen. Es erscheint wie ein bitterer Zynismus der

Natur, dass sie ausgerechnet diese Gesundheitspolizisten dem Tuberkulose-Erreger als Komplizen zugeteilt hat. Ohne dessen Mitwirkung wäre das Bakterium harmlos. Könnten wir die Fresszellen also entsprechend umprogrammieren und von der Kooperation abhalten, wäre das Monster unter Kontrolle.

Weitgehend auf Mittel- und Südamerika beschränkt ist die sogenannte Chagas-Krankheit, benannt nach dem brasilianischen Arzt Carlos Chagas (1879–1934), der sie 1909 erstmals beschrieb. Sie schwächt die Befallenen (in Bolivien fast 25 Prozent der Bevölkerung) lebenslang und führt in etwa zehn Prozent der Fälle zum Tod (jährlich rund 15.000 Opfer). Ausgelöst wird die Chagas-Krankheit durch den Parasiten *Trypanosoma cruzi*, den Raubwanzen mit ihrem Kot übertragen. Der Einzeller hat die Fähigkeit, in menschliche Zellen einzudringen, indem er fest an sie bindet und dabei die Andockstellen mit den Bezeichnungen TGF-beta-1 und -2 aktiviert, das heißt zur Aufnahme des Parasiten veranlasst. Durch Blockade der dafür zuständigen Moleküle ließe sich die Gefahr eindämmen. Inzwischen ist auch das Genom (Gesamtheit der Erbinformationen) von *Trypanosoma cruzi* entschlüsselt und bietet Ansatzpunkte für eine medikamentöse Bekämpfung.

## **Malaria**

Weiter oben habe ich bereits die momentane Lage in der Malariabekämpfung geschildert. Trotz neuer Ansätze gibt es wenig Anlass zum Optimismus; nach meiner Auffassung auch deswegen, weil alle Konzepte auf direkten Angriff gegen Überträger oder Erreger setzen, was bei beiden zu gefährlicher Resistenzbildung geführt