

## MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

### Neues Antibiotikum in menschlicher Nase entdeckt

**Der menschliche Körper beheimatet unzählige Bakterien, die förderlich für unsere Gesundheit sind. Nun wurde eine neue Bakterienart in unserer Nase entdeckt, die ein bislang unbekanntes Antibiotikum produziert, welches die Besiedlung der Nase mit opportunistischen Krankheitserregern verhindert.**

Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien stellen ein zunehmendes Problem dar. Vor allem Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA-Stämme) bereiten Krankenhäuser verstärkt Schwierigkeiten. Jährlich sterben weltweit Millionen Menschen durch MRSA-Infektionen. Zur Bekämpfung bakterieller Infektionen werden gewöhnlich Antibiotika eingesetzt, die meistens aus Bodenbakterien und Bodenpilzen gewonnen werden. Aufgrund der zunehmenden Resistenzbildung ist die Suche bzw. Entwicklung neuer Antibiotika dringend erforderlich.

Jetzt haben Forscher unter der Leitung von Andreas Peschel von der Universität Tübingen ein neuartiges Antibiotikum aus einem Bakterium der menschlichen Nasenmikroflora entdeckt [1]. Dazu hatte das Forscherteam 90 *Staphylococcus*-Isolate aus menschlichen Nasenhöhlen mit *S. aureus* zusammengebracht. Bei einer *Staphylococcus*-Art, *S. lugdunensis*, wurde eine Hemmung des Wachstums von *S. aureus* beobachtet. Unter Verwendung von *S. lugdunensis*-Mutanten, bei denen einzelne Gene ausgeschaltet worden waren, konnten die Forscher eine Mutante identifizieren, die unfähig war, das Wachstum von *S. aureus* zu hemmen. Die weitere Analyse der Mutante ergab, dass es sich bei dem ausgeschalteten Gen um ein unbekanntes Gen handelte, welches für eine nicht-ribosomale Peptidsynthetase (NRPS) codiert und mit anderen NRPS-Genen Bestandteil eines 30 kbp Operons ist. Insgesamt enthält das Operon vier NRPS-Gene (*lugA*, *B*, *C* und *D*). Es wurde in allen untersuchten *S. lugdunensis*-Stämmen nachgewiesen und scheint charakteristisch für diese Bakterienart zu sein. Da der GC-Gehalt des Operons geringer ist als der des gesamten *S. lugdunensis*-Genoms (26,9% gegenüber 33,8%), wurde das Operon wahrscheinlich durch horizontalen Gentransfer von einem anderen Bakterium auf *S. lugdunensis* übertragen. Um zu überprüfen, ob das Operon für die antimikrobielle Aktivität von *S. lugdunensis*

verantwortlich ist, wurde das NRPS-Gen *lugD* durch gezielten Genaustausch entfernt. Die entsprechende Mutante  $\Delta$ *lugD* zeigte keine antimikrobielle Aktivität mehr, jedoch konnte der Phänotyp durch Komplementation mittels eines *lugD* enthaltenden Plasmids wieder hergestellt werden.

Als antimikrobielle aktive Substanz wurde schließlich ein makrozyklisches Heptapeptid aus ethanolischen Extrakten von *S. lugdunensis* identifiziert (Abb.), das die Forscher Lugdunin benannten. Chemisch gesehen bildet das Antibiotikum eine neue Stoffklasse, die der Makrozyklischen-Thiazolidin-Peptid-Antibiotika. Die Biosynthese des Heptapeptids erfolgt mit Hilfe der vier NRPS-Genprodukte LugA, B, C und D, wobei LugA zwei und LugC drei enzymatische Reaktionen ausführen. Die chemische Totalsynthese von Lugdunin ergab eine Substanz mit den gleichen chemischen und antimikrobiellen Eigenschaften wie das natürliche Peptid, wodurch die Struktur von Lugdunin bestätigt wurde.

Toxizitätstests zeigten, dass Lugdunin aktiv gegenüber verschiedenen Gram-positiven Bakterien einschließlich MRSA-Stämmen und Vancomycin-resistenten *Enterococcus*-Arten ist. Die minimal Hemmkonzentration (MHK) von Lugdunin lag im mikromolaren Bereich (1,9-15,3  $\mu$ M; 1,5-12  $\mu$ g/ml). MRSA-Bakterien wurden von dem Antibiotikum bei einer Konzentration von  $10 \times$  MHK (15  $\mu$ g/ml) vollständig lysiert. Von besonderer Bedeutung ist jedoch, dass es bei einer längeren Kultivierung (30 Tage) von *S. aureus* mit subinhibitorischen Konzentrationen des Antibiotikums zu keiner Resistenzbildung kam. Darüber hinaus zeigte Lugdunin keine cytotoxischen Effekte gegenüber menschlichen Zellen. Bei einer Konzentration von 50  $\mu$ g/ml wurden Erythrocyten und Neutrophilen nicht lysiert und die Stoffwechselaktivität von HL-60 Zellen nur geringfügig gehemmt. In Tierversuchen mit Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass es bei einer Behandlung von oberflächlichen und subcutanen *S. aureus*-Hautinfektionen mit Lugdunin zu einer starken Reduzierung oder sogar vollständigen Eliminierung der Bakterien kommt.

Da eine Besiedlung der Nase ein Hauptrisikofaktor für eine *S. aureus*-Infektion darstellt, untersuchten die Forscher, ob *S. lugdunensis* eine nasale Kolonisation von *S. aureus* verhindern kann. Dazu wurden Nasen von Baumwollratten mit *S. aureus* zusammen mit *S. lugdunensis*-Wildtypzellen oder  $\Delta$ *lugD*-Mutanten infiziert. Im Vergleich zur  $\Delta$ *lugD*-Mutante

vermehrten sich in Gegenwart der Wildtypzellen deutlich weniger *S. aureus*-Bakterien in den Nasen der Baumwollratten. Einen weiteren Hinweis auf eine Beeinflussung von *S. aureus* durch *S. lugdunensis* brachten klinische Proben aus Nasen von Krankenhauspatienten. Bei Patienten, in deren Nasen *S. lugdunensis* siedelte, wurden nur in 5,9% (1/17) der Fälle auch *S. aureus* nachgewiesen, während bei Patienten ohne *S. lugdunensis* die *S. aureus*-Infektionsrate deutlich höher bei 34,7% (59/170) lag.

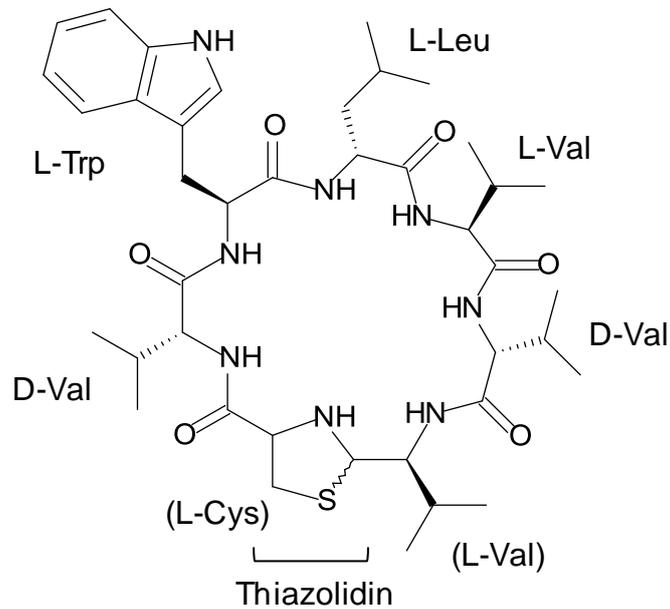
Der genaue Wirkmechanismus von Lugdunin ist noch unbekannt. Da das Antibiotikum die Synthese wichtiger Biomoleküle (Proteine, DNA, RNA, Peptidoglykane) gleichzeitig innerhalb weniger Minuten hemmt, ist Lugdunin vermutlich ein membranaktives Agens [2]. Sollte sich dieses bewahrheiten, könnte es Probleme bei der klinischen Anwendung von Lugdunin als systemisches Antibiotikum geben, denn solche membranaktive Agenzien neigen dazu, auch die Membranen von menschlichen Zellen anzugreifen.

*S. aureus* kommt natürlicherweise in der Nase von etwa 30% der Bevölkerung vor und kann bei Kranken und Geschwächten lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen. Deshalb wurde in der Vergangenheit vorgeschlagen, die Nase von Bakterien mit Antibiotika zu dekolonisieren – eine kontroverse Praxis in Anbetracht der Bemühungen, den Gebrauch von Antibiotika zu reduzieren. Mit der Entdeckung von *S. lugdunensis* bietet sich jetzt die alternative Methode des probiotischen Konzepts an. Diese Idee wird seit etwa 20 Jahren zur Gesunderhaltung durch Beeinflussung der Darmflora mit lebenden Mikroorganismen („Probiotika“) verfolgt. Gleichermäßen könnten probiotische Bakterien Einfluss auf opportunistische Pathogene wie *S. aureus* in den Nasenschleimhäuten nehmen und so das Risiko für invasive Infektionen reduzieren, insbesondere in gefährdeten Personen. Da *S. lugdunensis* in seltenen Fällen opportunistische Infektionen hervorrufen kann, könnten Mutanten, denen alle Virulenzfaktoren fehlen, oder spezielle Kommensalarten, denen man die *lug*-Gene einkloniert hat, zu sicheren probiotischen Stämmen entwickelt werden.

Da *S. lugdunensis* nur bei etwa 10% und *S. aureus* nur bei einem Drittel der Bevölkerung vorkommt, kann vermutet werden, dass weitere Antibiotika-produzierende Bakterien in der menschlichen Nase leben. Die Entdeckung, dass die menschliche Mikroflora eine Quelle für antimikrobielle Substanzen ist, könnte die Suche nach neuen Antibiotika revolutionieren.

[1] A. Zipperer et al., Nature **535**, 511 (2016). – [2] K. Lewis, P. Strandwitz, Nature **535**, 501 (2016).

PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England



**Abb.** Chemische Struktur von Lugdunin. Das Antibiotikum ist ein makrozyklisches Heptapeptid bestehend aus den Aminosäuren L-Cystein, D-Valin, L-Tryptophan, D-Leucin, L-Valin, D-Valin und L-Valin, die durch enzymatische Reaktionen sequenziell miteinander verknüpft werden. Die Zyklisierung des linearen Peptids erfolgt durch Kondensation des N-terminalen L-Cysteins mit den C-terminalen L-Valin unter Bildung eines Imins. Durch anschließenden nukleophilen Angriff der Thiolgruppe des L-Cysteins auf das Imin wird der Thiazolidinring gebildet.