

ANTIBIOTIKARESISTENZ

CRISPR-Cas: Ein möglicher Ausweg aus der Antibiotikaresistenzkrise?

Antibiotikaresistenzen bei Bakterien stellen weltweit eine existenzielle Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar. Seit Beginn ihres Einsatzes vor etwa 70 Jahren haben antimikrobielle Arzneimittel hunderte Millionen Menschenleben gerettet. Doch die Entwicklung von Resistenzen gegen diese Medikamente durch adaptive evolutionäre Anpassung macht es Bakterien möglich, sich gegen die Wirkstoffe zu verteidigen. Dies erschwert oder verhindert die Behandlung von Infektionen durch diese Erreger erheblich.

Der übermäßige und unsachgemäße Gebrauch antimikrobieller Mittel hat in den letzten Jahrzehnten zu einer vermeidbaren Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen geführt. Weltweit werden jährlich schätzungsweise 5 Millionen Todesfälle mit resistenten Bakterien in Verbindung gebracht [1]. Mehr als eine halbe Million dieser Todesfälle treten in der europäischen Region der WHO auf, wobei besonders Süd- und Osteuropa betroffen sind. Global gesehen sind die Resistenzen besonders in Afrika, Asien und Südamerika weit verbreitet. Prognosen deuten darauf hin, dass die Zahl der mit antibiotikaresistenten Bakterien verbundenen Todesfälle in den nächsten 25 Jahren auf bis zu 10 Millionen pro Jahr steigen könnte, womit sie sogar die Mortalitätsraten durch Krebs übersteigen würde. In Anbetracht dessen ist es kaum verwunderlich, dass die WHO antibiotikaresistente Bakterien als eine der zehn größten globalen Bedrohungen für die menschliche Gesundheit einstuft.

Ausbreitung von Resistenzen

Gene, die Bakterien – wie den in Deutschland am häufigsten vertretenen resistenten Spezies *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* – ihre Abwehrmechanismen gegen Antibiotika verleihen, liegen häufig auf Plasmiden. Dies sind kleine, ringförmige DNA-Mole-

küle, die neben den bakteriellen Chromosomen existieren und vererbt werden können. Viele Plasmide besitzen die Eigenschaft, ihre Gene nicht nur *vertikal*, das heißt von der Mutterzelle zu den Tochterzellen, sondern auch *horizontal* weitergeben zu können. Dabei werden die Plasmide kopiert und an benachbarte Bakterien weitergegeben. Diese Bakterien können dabei auch von anderen Bakterienstämmen oder -spezies stammen. Dieser Austausch von Resistenzgenen trägt

zur schnellen Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei und führt dazu, dass weltweit Bakterienpopulationen, die einst anfällig für Antibiotika waren, zunehmend resistent werden. Zudem haben sich hierdurch inzwischen Plasmide entwickelt, die Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika verleihen. Dadurch entstehen Bakterien, die als multiresistente Keime besonders schwer zu behandeln sind.

Traditionell konzentrierte sich die Bekämpfung resistenter Bakterien auf die Entwicklung neuer Antibiotika. Doch die Entwicklung solcher Medikamente ist in den letzten Jahren immer schwieriger geworden, während sich Resistenzen rasant ausbreiteten. Daher sind neue Ansätze dringend erforderlich.

Resistenzplasmide zerstören

Ein vielversprechender Ansatz besteht darin, die für die Antibiotikaresistenz verantwortlichen Plasmide zu zerstören oder zumindest in ihrer Funktion zu beeinträchtigen. Dazu wird ein mobiles CRISPR-Cas-

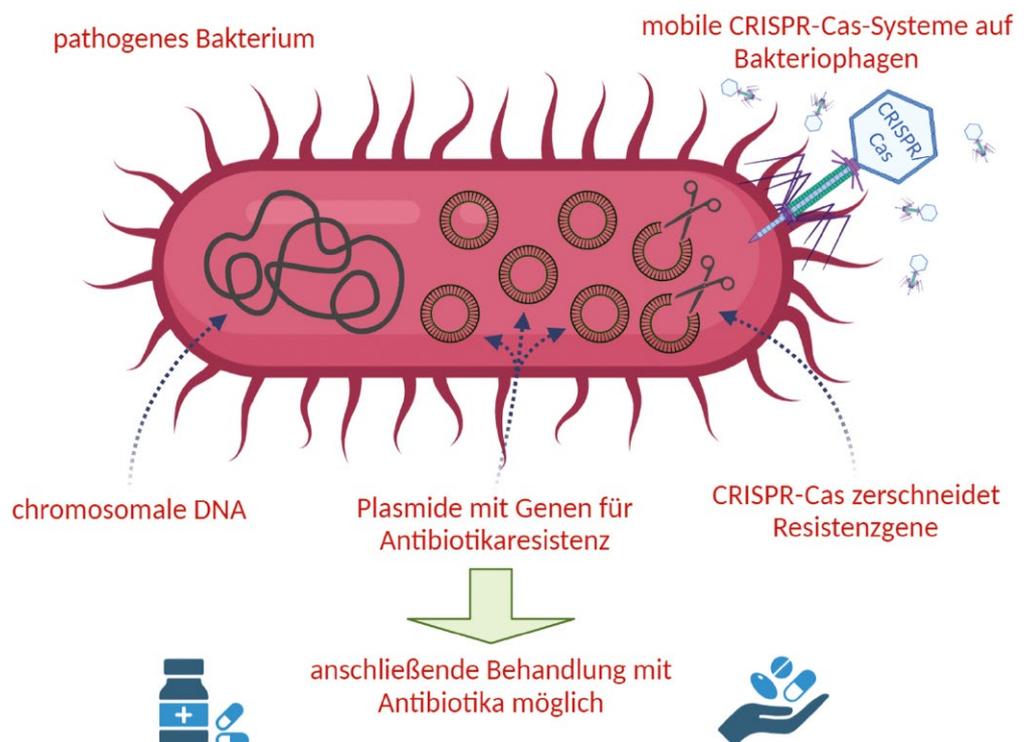


ABB. 1 Konzept eines CRISPR-Cas-basierten Verfahrens zur Behandlung von Infektionen mit antibiotikaresistenten Keimen.

System in die Bakterien eingeführt, das gezielt nach diesen Plasmiden sucht und sie zerschneidet (Abbildung 1). Auf diese Weise werden die Zellen für den Einsatz von Antibiotika resensitiviert, so dass sie anschließend wie nicht resistente Stämme behandelt werden können. Unter kontrollierten Laborbedingungen wurde dieser Ansatz bereits erfolgreich getestet [2].

Dennoch steht die Entwicklung dieser Methode erst am Anfang. Eine der herausforderndsten Aufgaben besteht darin, CRISPR-Cas-Systeme in ausreichend vielen und in den gewünschten Bakterien zu induzieren. Hierfür wurden im Labor verschiedene Methoden eingesetzt, darunter wirtsspezifische Bakteriophagen, Phagemide und Plasmide, die zu horizontalem Gentransfer fähig sind. Dabei wird bei den Bakterien das CRISPR-Cas-System entweder in das Chromosom des Bakteriums eingefügt oder es befindet sich auf einem induzierbaren Plasmid. Je nach CRISPR-Cas-Typ werden anschließend die Resistenzplasmide zerschnitten oder inaktiviert.

Um zu ermitteln, welche CRISPR-Cas-Typen für welche Resistenzplasmide am effektivsten sind, werden auch mathematische Modelle aus der Populationsgenetik herangezogen. Diese Modelle ermöglichen die Vererbung und Evolution der Plasmide vorherzusagen. Insbesondere von Interesse sind hierbei Mutationen auf den Plasmiden, welche ein erfolgreiches Erkennen und damit das Zerschneiden oder Inaktivieren des Plasmids durch das CRISPR-Cas-System verhindern. Für eine anschließende erfolgreiche Behandlung mit Antibiotika muss die Wahrscheinlichkeit, dass solche Mutationen auftreten und sich verbreiten, möglichst gering gehalten werden. Hierbei muss man besonders darauf achten, die Verbreitung der Mutationen nicht noch zusätzlich zu fördern. Es besteht nämlich die Möglichkeit, dass sich mutierte Resistenzplasmide nach dem Zerschneiden der anderen Plasmide schneller verbreiten, was die Resensitivierung der Bakterien schnell unwirksam werden lassen würde.

Sollten die Herausforderungen des effizienten Induzierens in den

Zellen und der Immunevasion durch Mutationen bewältigt werden können, könnten CRISPR-Cas-basierte Verfahren in der Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Behandlung von Infektionen mit antibiotikaresistenten Keimen darstellen.

Literatur

- [1] Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399(10325), 629–655, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- [2] P. Gholizadeh et al. (2020). How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infection and Drug Resistance* 13, 1111–1121, <https://doi.org/10.2147/IDR.S247271>

Johannes Kippnich, Exzellenzcluster „Kontrolle von Mikroorganismen zur Bekämpfung von Infektionen“ (Controlling Microbes to Fight Infections, CMFI), Institut für Biomedizinische Informatik, Universität Tübingen

Franz Baumdicker, Exzellenzcluster „Kontrolle von Mikroorganismen zur Bekämpfung von Infektionen“ (CMFI) & Exzellenzcluster „Maschinelles Lernen für die Wissenschaft“, Institut für Biomedizinische Informatik, Universität Tübingen



Workshop der Gesellschaft für Genetik:

„Auf dem Weg zur Professur“

Themen des Workshops:

- Die Bewerbung
- Das Berufungsverfahren
- Der Probevortrag
- Das Gespräch mit der Berufungskommission

Interessiert?

Melden Sie sich bei Prof. Dr. Sandra Hake (sandra.hake@gen.bio.uni-giessen.de) an!

Information: www.gfgenetik.de

 @GfGenetik



Mitglied im VBIO