



Alexander Zipperer

Jahrgang 1987. 2007–2012 Biologiestudium an der Universität Tübingen. 2012–2017 Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Peschel, Tübingen. Seit 2017 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Infektionsbiologie, Universität Tübingen.

DOI: 10.1007/s12268-017-0809-1
© Springer-Verlag 2017

■ Multiresistente Erreger wie *Staphylococcus aureus* verbreiten sich weltweit in alarmierenden Raten. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) lassen sich heutzutage 32 Prozent aller Todesfälle weltweit auf Infektionskrankheiten zurückführen. Es bedarf daher neuer Quellen zur Gewinnung dringend benötigter Antibiotika, und unser eigener Körper könnte hierbei eine wichtige Rolle spielen. Die Analyse bakterieller Sequenzdaten des menschlichen Körpers zeigt, dass unser Mikrobiom das genetische Potenzial zur Herstellung einer Vielzahl an Substanzen besitzt, darunter möglicherweise auch Antibiotika.

Die menschliche Nase ist der natürliche Lebensraum von *S. aureus* und häufiger Ausgangspunkt für Infektionen mit diesem Erreger. Zur Infektionsprävention wird deshalb das Antibiotikum Mupirocin gegen *S. aureus* als Salbe in die Nase appliziert. Steigende Resistenzraten gegen Mupirocin erfordern

VAAM-Promotionspreis 2017

Ein neuartiges Antibiotikum aus der Nase

ALEXANDER ZIPPERER

INSTITUT FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE, UNIVERSITÄT TÜBINGEN

jedoch alternative Strategien. Die Nase ist ein nährstoffarmes Habitat [1], was einen starken Konkurrenzkampf unter den Bakterien vermuten lässt. Wir untersuchten daher nasale Isolate systematisch auf die Produktion antimikrobieller Wirkstoffe [2]. Dies ergab ein breites Spektrum an antimikrobiellen Aktivitäten [2]. Besonders vielversprechend ist ein Isolat des nah verwandten *S. lugdunensis*, das eine starke Wachstumshemmung gegen *S. aureus* zeigt (Abb. 1A, [3]).

S. lugdunensis hemmt *S. aureus* durch die Bildung von Lugdunin (Abb. 1B, [3]). Nicht-ribosomale Peptidsynthetasen stellen dieses neue Antibiotikum her. Die Gene hierfür befinden sich auf einem 30.000 Basenpaare umfassenden Abschnitt im Genom des Bakteriums. Dieser Abschnitt enthält zusätzlich mutmaßliche Gene zur Kontrolle der Lugduninherstellung und zum Transport des Antibiotikums. Der Thiazolidinbaustein im Lugdunin, umgeben von einem makrozyklischen Gerüst aus Aminosäuren, bildet eine neue Klasse der Peptidantibiotika (Abb. 1A). Lugdunin

besitzt eine breite Aktivität gegen klinische Erreger, einschließlich multiresistenter Stämme. Spontane Resistenzen gegen Lugdunin fanden wir bisher auch nicht unter lang anhaltendem Selektionsdruck. Auch im Mausmodell bewiesen wir die Wirksamkeit durch die erfolgreiche Behandlung einer Hautinfektion (Abb. 1B). Die Besiedlung der Nase von Baumwollratten mit dem Lugduninproduzenten verringerte die *S. aureus*-Besiedlungsraten bereits nach wenigen Tagen. In einer klinischen Studie zeigten wir außerdem, dass Patienten, die nasale Träger von *S. lugdunensis* sind, ein sechsfach verringertes Risiko besitzen, mit *S. aureus* kolonisiert zu sein [3].

Lugdunin sowie der probiotische Einsatz Lugdunin-produzierender Bakterien könnten vielversprechende Alternativen im Kampf gegen Infektionen werden. Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial des menschlichen Mikrobioms als neue Wirkstoffquelle.

Danksagung

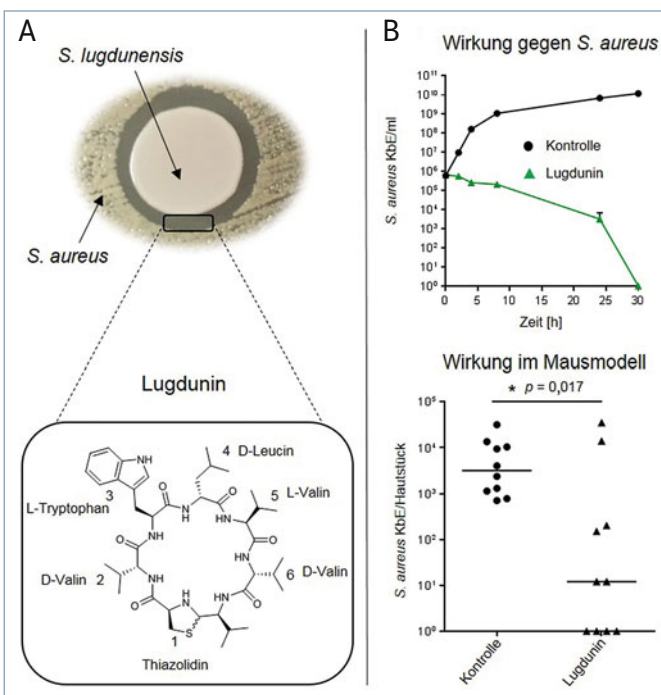
Allen Autoren der Studien sei für die großartige Zusammenarbeit gedankt. Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (GRK1708, TRR34, TRR156/1, PE805/5 1), den Sonderforschungsbereich (SFB766) und das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung unterstützt (TTU 08.806).

Literatur

- [1] Krismer B, Liebeck M, Janek D et al. (2014) Nutrient limitation governs *Staphylococcus aureus* metabolism and niche adaptation in the human nose. *PLoS Pathog* 10:e1003862
- [2] Janek D, Zipperer A, Kulik A et al. (2016) High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal *Staphylococcus* strains against bacterial competitors. *PLoS Pathog* 12:e1005812
- [3] Zipperer A, Konnerth MC, Laux C et al. (2016) Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* 535:511–516

Korrespondenzadresse:

Dr. Alexander Zipperer
Institut für Infektionsbiologie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28, E-Bau
D-72076 Tübingen
Tel.: 07071-29-74640
Alexander.Zipperer@uni-tuebingen.de



◀ **Abb. 1:** *Staphylococcus lugdunensis*, ein Bakterium aus der menschlichen Nase, produziert Lugdunin. **A**, oben: Auf Agarplatten mit *S. aureus* entsteht ein Hemmhof durch Lugdunin. Unten: das zyklische Antibiotikum Lugdunin mit dem Baustein Thiazolidin. **B**, oben: Die Zugabe von Lugdunin tötet *S. aureus*. Unten: stark verringerte Bakterienzahlen im Mausmodell nach Lugduninzugabe (KfE: Kolonie-bildende Einheit; *, Signifikanz, $p < 0,05$).