

- ▶ Komplexe Historie der Syphilis
- ▶ Die Bedeutung des APOE-Genotyps für die Musterverarbeitung im Hippocampus
- ▶ Keine Wirksamkeit von Chloroquin/Hydroxychloroquin gegen COVID-19

DOI: 10.1007/s12268-020-1504-1
 © Springer-Verlag GmbH 2020

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

Komplexe Historie der Syphilis

Verschiedene Unterarten von *Treponema pallidum* rufen die geschlechtlich übertragene (venerische) Syphilis (*T. p. pallidum*: TPA), die nicht geschlechtlich übertragene Syphilis (*T. p. endemicum*: TEN) und die Frambösie (*T. p. pertenue*: TPE) hervor, drei sehr ähnliche Krankheiten (wobei die letzten beiden heute auf die (Sub-)Tropen beschränkt sind). Historische Berichte einer großen Syphilis-Epidemie Ende des 15. Jahrhunderts führten zu dem Schluss, die Krankheit könnte aus dem neu entdeckten Amerika nach Europa gelangt sein (Kolumbustheorie). Andere Überlieferungen und Knochenfunde sprechen für ein bereits früheres Vorkommen der Krankheit in Europa, sind aber nicht eindeutig.

■ Kerttu Majander *et al.* (Curr Biol (2020) 30:1–16) isolierten jetzt aus vier frühneuzeitlichen (und möglicherweise sogar präkolumbischen) europäischen Skeletten mehr oder weniger vollständige *T. pallidum*-Genome. In einem phylogenetischen Baum zusammen mit alten mexikanischen und modernen *T. pallidum*-Stämmen nehmen zwei Genome (PD28 und SJ219) eine basale Position zu den beiden TPA-Schwesterclustern Nichols und SS14 ein, das CHS119-Genom clustert zusammen mit

TPE-Stämmen, und das KM14-7-Genom ist basal zu TPE und TEN. Das direkte Schwester-genom von CHS119 stammt aus Mexiko; möglicherweise handelte es sich dabei allerdings um ein Artefakt beruhend auf in beiden Genomen fehlenden Sequenzabschnitten. Gemäß molekularer Uhr lebte der letzte gemeinsame Vorfahre der *T. pallidum*-Familie mindestens 2000 Jahre v. Chr. TPE und TEN dürften sich zwischen dem 4. Jh. vor und dem 12 Jh. nach Chr. getrennt haben. Die letzten gemeinsamen Vorfahren der Erreger der venerischen Syphilis bzw. der Frambösie lebten vermutlich im 12. bis 16. Jh., bzw. im 14. bis 16. Jh. Erst in der Neuzeit teilten sich dann die TPA in die Cluster Nichols und SS14. Wahrscheinlich besaßen die vier alten europäischen Genome bereits alle TPA-Virulenzfaktoren. Karen Giffin *et al.* (Sci Rep (2020) 10:9499) identifizierten in einem litauischen Skelett aus dem späten 15. Jh. neben *Yersinia pestis* ebenfalls ein TPE-Genom.

→ PD28 und SJ219 repräsentieren die ältesten TPA-Genome in Europa. Zumindest SJ219 stammt mit hoher Wahrscheinlichkeit aus der vorkolumbianischen Periode. Zusammen mit den beiden anderen Genomen und Hinweisen auf Rekombinationsereignissen ergibt sich das Bild einer großen *Treponema*-Diversität (insbe-

sondere auch der Syphilis-Erreger) im frühen Europa, das nicht zu dem Bild eines einzigen neu eingeführten Syphilis-Stammes in ein bisher Syphilis-freies Gebiet passt. Es schließt aber die zusätzliche Einführung eines neuen Stammes aus Amerika bzw. Afrika oder die erst in Europa erfolgte Bildung eines Stammes durch Rekombination zwischen außereuropäischen und europäischen Stämmen nicht aus. Denkbar ist zudem, dass die Syphilis-Epidemie um 1500 nicht oder nicht nur von TPA, sondern von einer anderen *Treponema*-Unterart (mit-)ausgelöst wurde.

Johannes Sander, Halver ■

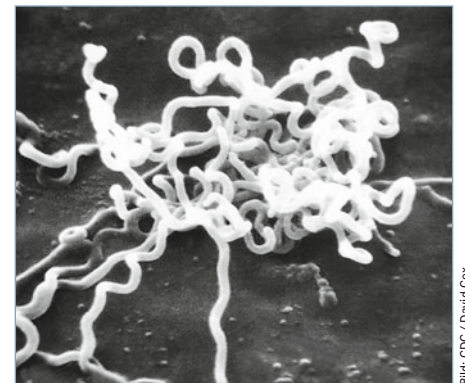


Abb.: Kultur von *Treponema pallidum*.

Bild: CDC / David Cox.

Gen in den Schlagzeilen

Die Bedeutung des APOE-Genotyps für die Musterverarbeitung im Hippocampus

■ Alzheimer im höheren Alter (AD) bewirkt früh einen Abbau des Hippocampus und wird durch eine Kombination aus akkumulierten Umweltfaktoren und genetischen Ursachen ausgelöst. Das Apolipoprotein-E (APOE) gilt hierbei als der bedeutendste genetische Risikofaktor. Jedoch ist der Einfluss verschiedener Varianten des *APOE*-Gens auf die Erkennung und Trennung von Mustern durch den Hippocampus bisweilen ungeklärt.

Der Hippocampus spielt eine essenzielle Rolle bei der Formation und Koordinierung

von Gedächtnisinhalten und lässt sich in verschiedene Areale aufteilen. Insbesondere die Funktion der Mustererkennung und -trennung, welche durch den *Gyrus dentatus* (DG) sowie dem *Cornu ammonis 3* (CA3) vermittelt wird, gehört zu den krankheitsbedingt am frühesten beeinträchtigten kognitiven Funktionen. Bisher ist die Auswirkung unterschiedlicher Allele des *APOE*-Gens auf die Aktivierung der verschiedenen Areale insbesondere in jungen Menschen nicht bekannt. Innerhalb der Bevölkerung werden Träger des *APOE*-ε3-Allels als

durchschnittlich anfällig für AD eingestuft, während die weniger häufigen Allele *APOE*-ε2 und *APOE*-ε4 jeweils ein niedrigeres, bzw. höheres Risiko für AD bergen. Daher testeten Hweeling Lee *et al.* (Curr Biol (2020) 30:1–12) die Beteiligung verschiedener Areale des Hippocampus an der Musterverarbeitung in Zusammenhang mit dem *APOE*-Genotypen der Testpersonen. Hierbei wurden Bilder mit verschiedenen oder gleichen Mustern gezeigt, deren Neuheit und räumliche Änderung die Probanden zuordnen mussten. Gleichzei-

tig wurden die Blut-Sauerstoff-Level in den Gehirnbereichen während der Aufgabe mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) überprüft, um eine Aussage über die Beteiligung von DG und CA3 entsprechend des jeweiligen Genotypen zu machen. Für dieses Experiment wurden junge, präsymptomatische Individuen mit unterschiedlichen APOE-Genotypen (APOE-ε2, APOE-ε3 oder APOE-ε4) getestet.

Trotz ähnlicher Ergebnisse bei der Wiedererkennung und räumlichen Zuordnung von Mustern zeigten sich Unterschiede innerhalb der Aktivität unterschiedlicher Gehirnbereiche. Insbesondere eine verringerte funktionale

Konnektivität zwischen DG und CA3 fiel bei APOE-ε4-Trägern auf. Diese ist bei APOE-ε2-Trägern hingegen am besten ausgeprägt. Zudem nutzen APOE-ε3-Träger verstärkt CA3 zum Unterscheiden der Muster, während APOE-ε2- und APOE-ε4-Träger CA3 und DG hierfür gleichmäßig verwenden.

→ Die Untersuchungen von Hweeling Lee et al. zeigen einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung von CA3 und DG und dem APOE-Genotypen in jungen, präsymptomatischen Individuen. Zukünftig können Testreihen mit älteren, symptomatischen Patienten durchgeführt werden, um die Auswirkungen der APOE-Genotypen mit diesen Beobachtun-



© ag visual / stock.adobe.com

gen zu vergleichen. So könnten zukünftig Biomarker für die frühzeitige Ermittlung von AD identifiziert werden.

Daniela Kruck, Hannover ■

Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

Keine Wirksamkeit von Chloroquin/Hydroxychloroquin gegen COVID-19

■ Die Covid-19-Pandemie stellt die Welt vor ungeahnte Herausforderungen. Dies betrifft auch die Arzneistoffentwicklung und -zulassung, da die pharmakologische Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion neben anderen Maßnahmen als ein entscheidender Aspekt bei der Bewältigung der Pandemie angesehen wird. Wie an dieser Stelle bereits beschrieben, werden hierbei leider aufgrund des immensen Drucks aus Politik und Gesellschaft aktuell nicht immer alle bewährten Standards eingehalten.

Typischer Fall hierfür ist Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin. Beide Substanzen werden seit Jahrzehnten zur Behandlung bzw. Prophylaxe der Malaria eingesetzt. Die Einsatzbereiche sind aufgrund von Resistenzentwicklungen mittlerweile stark eingeschränkt, dennoch kann die Anwendung dieser Stoffe für diese Indikation als evidenzbasiert eingeschätzt werden, sofern keine Resistenzen vorliegen.

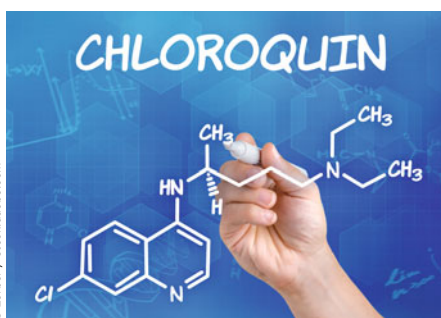
Anders stellt sich die Situation für die Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion dar. Die Anwendung wurde basierend auf Erkenntnissen aus Zellkulturstudien frühzeitig diskutiert und teilweise propagiert. Überzeugende Resultate klinischer Studien fehlen allerdings nach wie vor. Im Laufe dieses Jahres wurden zwar zahlreiche klinische Prüfungen initiiert und einige auch abgeschlossen, die Datenlage wird jedoch überwiegend so eingeschätzt, dass die Wirksamkeit gering ist und unerwünschte Wirkungen relativ häufig auftreten, sodass das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt nicht für eine Anwendung spricht.

Dies wurde durch zwei kürzlich erschienene Arbeiten noch weiter untermauert. In der ersten Studie wurde festgestellt, dass Chloroquin die Infektion menschlicher Lungenzellen mit SARS-CoV-2 nicht verhindert (Hoffman M et al., Nature (2020) 585:588–590). Im Fokus dieser Arbeit steht insbesondere TMPRSS2, eine Protease, die für das Eindringen des Virus in die Zelle von entscheidender Bedeutung ist. TMPRSS2 wird in menschlichen Lungenzellen exprimiert, nicht jedoch in der (Nieren-)Zelllinie, auf der die Hinweise auf eine Wirksamkeit von Chloroquin basieren. Hoffmann et al. konnten nun zeigen, dass auch in dieser Zelllinie Chloroquin unwirksam ist, wenn TMPRSS2 exprimiert wird, die Übertragung dieser Erkenntnisse auf die Situation in humanen Zellen ist also nicht unmittelbar möglich. In einer

zweiten Studie wurde die Wirksamkeit von Hydroxychloroquin neben verschiedenen in vitro-Experimenten auch in Makaken getestet (Maisonasse P et al., Nature (2020) 585:584–587). Dabei wurden unterschiedliche Behandlungszeitpunkte und Kombinationstherapien mit Azithromycin überprüft. Die Viruslast war dabei bei keinem Ansatz relevant verändert, auch nicht bei prophylaktischem Einsatz.

→ Die beiden Studien liefern zusätzliche Evidenz, dass Chloroquin und Hydroxychloroquin vermutlich nicht zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion geeignet sind und beim aktuellen Wissensstand auf jeden Fall nicht außerhalb klinischer Studien angewendet werden sollten. Dass sich diese Erkenntnis noch nicht überall durchgesetzt hat, zeigen einerseits prominente Fälle aus der internationalen Politik, die die Einnahme dieser Stoffe weiterhin propagieren, andererseits aber auch eine Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK, die zeigt, dass zumindest zu Beginn der Pandemie die Abgabe von Chloroquin und Hydroxychloroquin um 50 Prozent erhöht war. Es bleibt also weiterhin immens wichtig, darauf hinzuweisen, dass pharmakologische Behandlungen immer evidenzbasiert erfolgen sollten, dies gilt sowohl für die Bewältigung der Covid-19-Pandemie als auch ganz allgemein bei jeder Arzneitherapie.

Hagen Bachmann, Witten, und Henning Hintzsche, Erlangen, Würzburg ■



© Zerbor / stock.adobe.com