

InFact

Das Magazin des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung | Herbst 2024

THEMA

Das Mikrobiom – eine WG in
unserem Darm
07

INTERVIEW

Fee Zimmermann über die ganzheitliche
Überwachung künftiger Krankheitsausbrüche
09

STANDORTE

Neue Forschungsgruppen
am HZI
12



KÜNSTLICHE INTELLIGENZ

Ein Beschleuniger für die Forschung

EDITORIAL



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Künstliche Intelligenz – kurz KI – begegnet uns überall im Alltag: ob bei der Suche im Internet oder verschiedensten Anwendungen auf unseren Mobiltelefonen, ob beim persönlichen Fitness-Tracker, dem Navigationssystem oder als Chat-Funktion bei Kundendiensten. Besonders in der Forschung spielt KI eine wichtige Rolle beim Bewältigen großer Datenmengen. Gut trainierte Systeme können aus Forschungsdaten in vergleichsweise kurzer Zeit Erkenntnisse ziehen, die uns sonst vielleicht verborgen blieben oder Jahre der Analyse kosten würden. Wie KI die Infektionsforschung voranbringen und immer individuellere Behandlungen ermöglichen kann, besprechen wir im Interview mit Yang Li und Andreas Keller. Auf und in unserem Körper lebt eine Vielzahl von Mikroben friedlich mit uns zusammen. Sie helfen uns nicht nur zum Beispiel bei der Verdauung und der Verwertung von Nährstoffen, sondern schützen uns auch vor Krankheitserregern. Welchen Beitrag unsere Mikroben-Gemeinschaft für die Gesundheit leistet und wie sie in Zukunft therapeutisch eingesetzt werden könnte, lesen Sie ab Seite 7. Zudem haben wir mit Fee Zimmermann darüber gesprochen, wie uns die Erforschung der Artenvielfalt vor künftigen Krankheitsausbrüchen warnen kann.

Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre!

Ihr Andreas Fischer, Chefredakteur

HINGUCKER



Freundliche Bakterien

Beim diesjährigen Tag der offenen Tür des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung waren die Kinder eingeladen, Mikroben aus diversen Materialien zu basteln. Der Kreativität waren dabei keine Grenzen gesetzt. Diese grinsenden Bakterien bilden die Realität bestens ab, denn die überwiegende Mehrzahl der Mikroben lebt friedlich mit uns zusammen.

IMPRESSUM

Herausgeber:

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH
 Presse und Kommunikation
 Inhoffenstraße 7 | 38124 Braunschweig
 Telefon: 0531 6181-1405
 presse@helmholtz-hzi.de | www.helmholtz-hzi.de

Bildnachweise: Titel: Adobe Stock/Lalaka; S. 2: Verena Meier, Björn Küssner; S. 3: Britta Freise, TVN Corporate Media; S. 4-6: Tom Figiel, Oliver Dietze,

HIPS; S. 7-8: Adobe Stock/Emilia, Verena Meier; S. 9-11: Lando Hass, Franziska Stoek, HIOH, Adrienne Suprenant MYOP for GEO; S. 12: MDC, Nik Schölzel, privat, Luisa Macharowsky, privat

Redaktion: Susanne Thiele (V.i.S.d.P), Andreas Fischer (afi, Chefredakteur), Benjamin Blank, Christian Heinrich, Nicole Silbermann

Gestaltung: Britta Freise

Druck: Print Service Wehmeyer GmbH



MIX
 Papier aus verantwortungsvollen Quellen
 FSC® C106855



Druckprodukt mit finanziellem
Klimabeitrag
 ClimatePartner.com/11022-2408-1001

Virtuelle 360°-Tour



Besuchen Sie die Labore
und die Forschenden
des HZI

HZI HELMHOLTZ
Zentrum für Infektionsforschung



HZI HELMHOLTZ
Zentrum für Infektionsforschung

InFact

Der HZI-Podcast – Wissenschaft, die ansteckt



SIEBENMEILENSTIEFEL FÜR DIE PRÄZISIONSMEDIZIN?

von Nicole Silbermann

Ein Gespräch über Künstliche Intelligenz (KI) in der individualisierten Infektionsmedizin

In unserem Alltag steckt heute jede Menge KI, zum Beispiel in Suchmaschinen, in Sprachassistenten, in verschiedenen Apps auf dem Smartphone. Wie viel KI steckt mittlerweile in Ihrer Forschung?

Andreas Keller: *(lacht)* Jede Menge! In unserer Forschung spielt KI eine ganz zentrale Rolle. Maschinelles Lernen, das ein Teilbereich der KI ist, wird in der Infektionsforschung bereits seit mehreren Jahrzehnten angewandt. Wirklich neu ist die Nutzung von KI hier also durchaus nicht. Die sogenannten neuronalen Netze, die im Prinzip so ähnlich wie ein menschliches Gehirn funktionieren, sind eine weitere häufig genutzte Form der KI. KI-Modelle sind wertvolle Werkzeuge, die es uns ermöglichen, riesige Da-

tenmengen zu analysieren und Wissen und Zusammenhänge aus ihnen zu extrahieren. Das wird auch als Data Science bezeichnet und ist ein ganz wichtiger Teil unserer heutigen Forschung. Dabei ist die Wahl des passenden KI-Modells genauso entscheidend wie die Qualität der Daten.

Yang Li: Dem stimme ich voll und ganz zu! Aus einer mangelhaften Datengrundlage lassen sich auch mithilfe von KI keine guten Analyseergebnisse gewinnen. Damit wir KI-Modelle für unsere Forschung effizient nutzen und aussagekräftige Ergebnisse erzielen können, sind qualitativ hochwertige, detaillierte und umfangreiche Datenressourcen essenziell. Mit modernen Hochdurchsatzverfahren lassen sich heute immer

schneller und kostengünstiger wertvolle Datensätze generieren, die wir für unsere Forschungsprojekte nutzen. Außerdem arbeiten wir eng mit der Medizinischen Hochschule Hannover zusammen und haben so Zugang zu großen Patientenkohorten. In meiner Arbeitsgruppe setzen wir für unsere Datenanalysen regelmäßig KI-Tools ein.

Wie kann KI in der individualisierten Infektionsmedizin konkret helfen?

Andreas Keller: Was heute bereits an einigen Kliniken gemacht wird, ist, dass man bei Patienten mit bakteriellen Infektionen und schwerem Erkrankungsverlauf die Gensequenz des Erregers ermittelt und mithilfe von KI-Tools daraus mögliche Angriffspunkte ableitet und Vorschlä-

▽ [Yang Li \(links\)](#) im Gespräch mit ihrer CiIM-Kollegin Jennifer Debarry





△ *Andreas Keller leitet am HIPS in Saarbrücken die Abteilung „Klinische Bioinformatik“*

ge für passende Antibiotika erhält. Eine solche Schnelldiagnostik kommt selbstverständlich nicht bei jedem Schnupfen zur Anwendung. Dafür ist das Verfahren bislang noch zu aufwendig und zu teuer.

Yang Li: Doch in diese Richtung wird es in Zukunft sicher weitergehen. Vorstellbar wäre, dass es im klinischen Alltag medizinische KI-Assistenten geben wird, die die Ärzte auf einer sehr viel breiteren Ebene bei der Diagnosestellung und der Planung der Behandlung unterstützen können. Die Betonung liegt hier auf „unterstützen“, denn KI kann Ärzte und Ärztinnen nicht vollständig ersetzen. Fest steht: Mit KI wird in der individualisierten Infektionsmedizin künftig noch vieles möglich sein, was den Patienten zugutekommen wird.

Wohin könnte es denn in Zukunft noch gehen? Woran forschen Sie?

Andreas Keller: Uns interessiert das Zusammenspiel zwischen Bakterien und Mensch. Welche Bakterien befinden sich in einem gesunden menschlichen Mikrobiom, zum Beispiel auf der Haut, im Speichel, im Darm? Wie setzt sich das Mikrobiom zusammen, wenn der Mensch an einer bestimmten Infektionskrankheit leidet? Welche Substanzen produzieren die Bakterien, die den gesunden bzw. den kranken Menschen besiedeln? Und: Haben diese Substanzen womöglich eine antibakterielle Wirkung?

Sie möchten also neue antibiotische Wirkstoffe finden!

Andreas Keller: Genau, mithilfe von KI wollen wir neuen Naturstoffen auf

die Spur kommen, die als medizinische Wirkstoffe eingesetzt werden könnten. Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen besteht hier dringender Forschungsbedarf. Wir möchten aber auch die Zusammensetzung und das Gleichgewicht des menschlichen Mikrobioms besser verstehen lernen. Denn wenn wir wissen, welche Bakterien für unsere Gesundheit besonders wichtige Kandidaten sind, könnten erkrankte Patienten vielleicht schon allein von einer gezielten Gabe maßgeschneiderter Probiotika, also der ihnen fehlenden „guten“ Bakterien, profitieren. Die Behandlung könnte in Zukunft so individueller und gleichzeitig schonender werden. Denn auf Antibiotika, die ja immer auch mit mehr oder weniger starken Nebenwirkungen einhergehen, könnte in solchen Fällen dann verzichtet werden.

Frau Prof. Li, wo liegt Ihr Forschungsschwerpunkt?

Yang Li: Unser Fokus liegt insbesondere auf der Genetik. Wir wollen herausfinden, welche genetischen Varianten dafür verantwortlich sind, dass manche Menschen ein höheres Risiko haben, an einer Infektionskrankheit schwer zu erkranken. Oder bestimmte Symptome zu entwickeln, eine besonders hohe oder niedrige Immunantwort auszubilden. Zudem arbeiten wir an Modellen, die es ermöglichen sollen, vorherzusagen, ob ein Patient auf eine bestimmte medizinische Behandlung ansprechen wird oder nicht. Grundlage unserer Untersuchungen sind umfangreiche Datensätze, die mithilfe modernster molekularbiologischer Methoden, die unter dem Begriff „Multi-Omics“ zusammengefasst werden, generiert wurden. Für die Analyse dieser Multi-Omics-Datensätze nutzen wir je nach Fragestellung unterschiedliche ausgewählte KI-Tools, die wir entsprechend der zugrunde liegenden Aufgabenstellung anpassen und weiterentwickeln. Unser Ziel ist es, die entscheidenden genetischen Varianten zu identifizieren, die Patienten zu Risikopatienten werden lassen. Basierend auf diesem Wissen können dann maßgeschneiderte Wirkstoffe oder Therapien entwickelt werden, die zur Behandlung oder Prävention bei Risikogruppen eingesetzt werden können.

Was haben Sie in Ihren jüngsten Studien herausfinden können?

Yang Li: Wir konnten genetische Marker identifizieren, mit denen sich voraussagen lässt, ob eine Person nach einer Influenza-Impfung eine schützende Immunantwort ausbilden wird oder nicht. Durch Einbeziehung dieser Zusammenhänge könnten Impfeempfehlungen künftig noch passgenauer und individueller gegeben werden. Auch die Entwicklung alternativer Impfstoffe wäre denkbar. Das neue Wissen, das wir mit KI vergleichsweise schnell generieren, kann die individualisierte Infektionsmedizin auf verschiedensten Ebenen enorm voranbringen. Ein weiteres Beispiel ist eine sogenannte Einzelzell-Multi-Omics-Studie mit Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind. Hier verwendeten wir Multi-Omics-Methoden, um die genetische und epigenetische Regulation auf Einzelzellebene zu untersuchen. Die Genetik bezieht sich auf die in unserer DNA kodierte Anweisungen, während die Epigenetik Veränderungen beinhaltet, die sich auf die Art und Weise auswirken, wie diese Anweisungen verwendet werden. Der DNA-Code selbst bleibt unverändert. Indem wir die genetischen und epigenetischen Prozesse auf Einzelzellebene untersuchen, können wir sehen, wie jede einzelne Zelle im Körper ihre Funktionen reguliert. So erlangen wir ein detailliertes Verständnis darüber, wie unser Immunsystem auf Infektionen reagiert. Aus den resultierenden riesigen Datenpaketen konnten wir mittels KI dann molekulare Marker identifizieren, die nur bei den schwer erkrankten Patienten zu finden waren. Anschließend gelang es uns, die regulatorischen Mechanismen aufzuklären, die zu der schweren Erkrankung führten. Durch dieses neue, mithilfe von KI generierte Wissen liegen nun neue Möglichkeiten und Ansatzpunkte für Therapien vor uns, deren Erforschung in den kommenden Jahren angegangen werden könnte.

Herr Prof. Keller, Sie beschäftigen sich ebenfalls mit dem Risiko für Patienten, nach einer Infektion schwere und langanhaltende Symptome zu entwickeln.

Andreas Keller: Ja, unser Ziel ist es, mehr über das sogenannte postakute

Infektionssyndrom herauszufinden. Viele bakterielle Infektionskrankheiten können mit zum Teil schweren Spätfolgen einhergehen, die oft erst Jahre nach der Ansteckung bzw. nach der akuten Erkrankung auftreten. Häufig werden sie dann gar nicht mehr mit der zurückliegenden Infektion in Zusammenhang gebracht. In Kooperation mit der Abteilung „Bioinformatik der Infektionsforschung“ von Alice McHardy am Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology werden wir mithilfe KI-gestützter Datenanalyse bestehende Studien durchforsten, um die Zusammenhänge zwischen sämtlichen bekannten bakteriellen Erregern und dokumentierten Spätfolgen infizierter Patienten aufzuspüren. Wir wollen hier mehr Licht ins Dunkel bringen, damit das Risiko für ein postakutes Infektionssyndrom bei Infektionskrankheiten künftig besser abschätzbar wird und Patienten eine bessere Behandlung und im besten Fall sogar eine Prävention zugutekommen kann. Schwerpunktmäßig erforschen wir dabei das Gehirn, und zwar insbesondere mit Blick auf Alterungsprozesse und neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. Wir wollen besser verstehen lernen, welche Rolle Infektionskrankheiten als Auslöser oder Verstärker spielen können. In einer unserer Studien konnten wir zeigen, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 im Gehirn molekulare Spuren hinterlassen kann, wie sie in ähnlicher Form bei neurodegenerativen und anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems vorkommen.

Gibt es auch Risiken bei der Anwendung von KI-Tools in der Infektionsforschung?

Yang Li: Wenn man Daten einfach blindlings durch eine KI-Anwendung laufen lassen und die Ergebnisse ungeprüft für bare Münze nehmen würde, wäre das fahrlässig und für eine spätere Anwen-

dung in der Infektionsmedizin durchaus gefährlich, ja. Wichtig ist: Die Datensätze müssen zunächst genauestens gesichtet, bereinigt und für die Datenanalyse vorbereitet werden. Rohdaten sind hier in der Regel ungeeignet. Diese Vorbereitungsschritte bedeuten Arbeit, sind aber absolut entscheidend. Außerdem müssen die KI-Tools entsprechend der Forschungsfrage, der nachgegangen werden soll, ausgewählt werden. Und last but not least: Die Analyseergebnisse müssen sorgfältig auf Plausibilität geprüft werden. Es ist hier also Expertise auf unterschiedlichsten Ebenen erforderlich.

Was meinen Sie, ist die KI der Siebenmeilenstiefel für die individualisierte Infektionsforschung?



PROF. YANG LI

leitet seit 2019 die Abteilung „Bioinformatik der Individualisierten Medizin“ des Zentrums für Individualisierte Infektionsmedizin (Centre for Individualised Infection Medicine, CiiM), einer gemeinsamen Einrichtung des HZI und der Medizinischen Hochschule Hannover, und wurde zudem zur Direktorin des CiiM berufen. Der Schwerpunkt ihrer Forschung liegt auf dem Verständnis der molekularen Mechanismen von immunologisch/infektiösen Erkrankungen durch die Integration von Multi-Omics-Daten.

Andreas Keller: Ja, absolut! Vielleicht sogar der Sieben-hoch-x-Meilenstiefel! Der Zugewinn an Wissen, der in den vergangenen Jahren mit KI möglich wurde, ist wirklich fantastisch. Und ich schätze, dass es in Zukunft genauso rasant weitergehen wird.

Yang Li: Es ist gerade wirklich eine tolle Zeit, um in der individualisierten Infektionsmedizin zu forschen. Und ja, KI bringt uns hier in kürzester Zeit meilenweit voran. Die Datenressourcen und die zur Verfügung stehenden KI-Modelle sind hervorragend – und sie werden immer besser. Es wird also noch unglaublich spannend!

Spannend war auch unser Gespräch – vielen Dank!



PROF. ANDREAS KELLER

leitet seit 2022 die Abteilung „Klinische Bioinformatik“ am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), einem Standort des HZI in Zusammenarbeit mit der Universität des Saarlandes, an der er seit 2013 die Professur für Klinische Bioinformatik innehat. Er erforscht die Interaktion zwischen Bakterien und Mensch mit dem Ziel, neue Naturstoffe zu finden, die als Grundlage für die Entwicklung medizinischer Wirkstoffe dienen können. Den Einfluss von Infektionskrankheiten auf Gehirn, Alterungsprozesse und neurodegenerative Erkrankungen des Alters besser verstehen lernen, ist ein weiterer Schwerpunkt seiner Arbeit.

DIE ANDERTHALB KILOGRAMM SCHWERE WG IN UNSEREM DARM

von Christian Heinrich

Mit einer Pille unser Mikrobiom stärken, damit es Krankheiten wirkungsvoll bekämpfen kann? Forschende des HZI arbeiten daran, dass diese Zukunftsvision Wirklichkeit wird

Beginnen wir mit einer Hochzeitsfeier. Die Braut hat gerade eine Rede gehalten, jetzt eröffnet sie das Buffet. Es gibt nur ein Problem: Es sind zu viele Gäste anwesend. Das liegt daran, dass einige unerwünschte sich eingeschlichen haben. Glücklicherweise haben die geladenen Gäste mehr Übung im „aktiven Anstehen“. So gehen viele der unerwünschten Gäste beim Buffet leer aus. Hungrig verlassen sie die Hochzeit. Für die Feier ist das ein Segen. Wer will schon ungeladene Gäste haben?

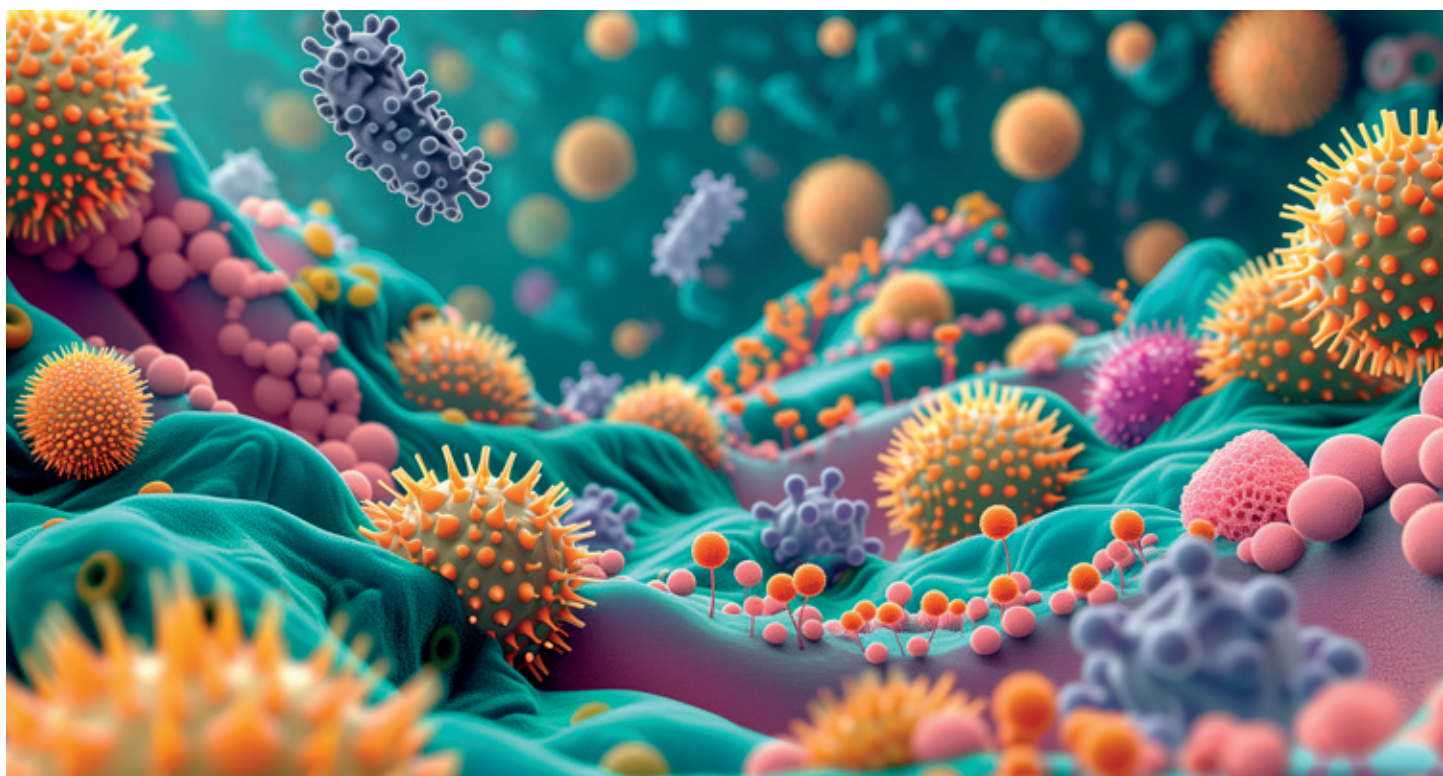
„Ähnlich ist es in unserem Darm: Je voller und vielfältiger das Mikrobiom dort ist, desto schwerer ist es für manche eher schädliche Mikroorganismen, sich

anzusiedeln, weil weniger Nahrung für die unerwünschten Eindringlinge übrigbleibt“, sagt die Wissenschaftlerin Dr. Lisa Osbelt-Block, die am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) im Team von Prof. Till Strowig am Mikrobiom und Mikrobiom-basierten Therapien forscht.

Das Mikrobiom ist wie eine riesige WG von Untermietern in unserem Darm: rund anderthalb Kilogramm Mikroorganismen, vor allem Bakterien, aber auch Viren, Pilze und Hefen. In den letzten Jahren ist die Forschung am Mikrobiom regelrecht explodiert, es zeigt sich zunehmend, dass der Einfluss des Mikrobioms auf unsere Gesundheit und unser Leben riesig

ist. So zersetzen die Bakterien nicht nur Nahrungsbestandteile, was für unsere Verdauung unabdinglich ist, sie bilden auch wichtige Vitamine und Botenstoffe. Veränderungen im Mikrobiom wurden bei verschiedenen Arten von Darmerkrankungen beobachtet. Ihr Beitrag zur Entstehung der Erkrankungen wird derzeit erforscht. Das Mikrobiom könnte auch bei der Entstehung verschiedener Krebsarten eine Rolle spielen. Zudem gibt es Hinweise, dass es sogar Aspekte unseres Verhaltens, zum Beispiel die Entstehung von Depressionen, beeinflusst. Ursache und Wirkung sind bei all diesen Effekten noch nicht abschließend geklärt, aber es ist klar, dass das Mikrobiom eine wichtige Rolle spielt.

▽ *Das Mikrobiom ist eine große Mikroben-WG in unserem Körper*



Das bietet großes Potenzial für neue Therapieansätze. Dazu müsste man nur wissen, welche der rund 1000 Bakterienarten, die unseren Darm besiedeln, eher vorteilhaft und welche problematisch sind. „Das ist sehr komplex und individuell unterschiedlich: Manche Stämme der gleichen Art – etwa von *Escherichia coli* – können vorteilhaft oder auch nachteilig wirken, was alles noch komplizierter macht. Wir stehen erst am Anfang, das zu verstehen. Aber von ein paar Bakterienarten wissen wir immerhin, ob sie eher positiv oder negativ sind“, sagt Osbelt-Block.

„Wirklich gute Bakterien sind etwa sogenannte Laktobazillen, wie sie zum Beispiel in Joghurt vorhanden sind.“ Dann gebe es Bakterien, die zwar Teil des natürlichen Mikrobioms seien, aber unter bestimmten Bedingungen und in größerer Zahl schädlich sein könnten. Und schließlich gibt es eine große Zahl an Bakterien, die eher als neutral eingestuft werden. Sie werden als Kommensale bezeichnet und können je nach Wechselwirkungen mit anderen Bakterien oder als Antwort auf bestimmte Umweltfaktoren eher schlechte oder gute Eigenschaften haben.

„Die Kommensalen können wie die eingeladenen Hochzeitsgäste wirken: Sie besetzen viele Nischen und verhindern so, dass sich ungünstige Bakterien ansiedeln“, sagt Osbelt-Block. Das Besetzen solcher Nischen ist aber nur ein



Lisa Osbelt-Block erforscht am HZI das Mikrobiom

kleiner Teil der gesundheitserhaltenden Wirkung, die das Mikrobiom auf uns hat. Es kann unter anderem durch Botenstoffe zahlreiche Stoffwechselforgänge in unserem Körper positiv beeinflussen und das Immunsystem stärken. Umgekehrt gilt aber auch: Ein ungünstig zusammengesetztes Mikrobiom kann den Körper belasten und die Entstehung von Krankheiten fördern.

Doch was beeinflusst die Zusammensetzung des Mikrobioms ungünstig? Zuerst unterschiedlichste Medikamente, vor allem Antibiotika, sagt Osbelt-Block. Denn sie greifen unspezifisch viele Arten von Bakterien an – auch die „guten“. „Ich möchte betonen, dass Antibiotika zu den größten Errungenschaften der modernen Medizin gehören und aus der Behandlung heute zu Recht nicht wegzudenken sind. Aber sie schädigen eben auch das Mikrobiom, deshalb sollten sie nicht leichtfertig eingesetzt werden“, sagt sie.

Verschärft wird die Problematik durch zunehmende Antibiotikaresistenzen. So werden im Darm nach Antibiotikagabe häufig Krankheitserreger, die gegen Antibiotika resistent sind, kaum dezimiert – und haben durch das Absterben anderer Bakterien noch mehr Platz, um sich auszubreiten.

Das Mikrobiom noch besser verstehen – und dann auch gezielt verändern zu können, das ist die Vision, an der Forschende wie Lisa Osbelt-Block und Till Strowig arbeiten. „Wenn wir bestimmte Befunde und Ungleichgewichte finden und dagegen wirksame Hebel haben, indem wir beispielsweise durch eine bestimmte Ernährungsweise oder die Einnahme bestimmter Substanzen das Mikrobiom positiv beeinflussen können, dann eröffnet das einen völlig neuen Behandlungsansatz“, sagt Till Strowig.

Und dieser Ansatz ist idealerweise individuell. Die Vision der Forschenden sieht etwa so aus: Ein Patient, der an einer bestimmten Erkrankung leidet, gibt in der Arztpraxis nicht nur eine Blutprobe ab, sondern auch eine Stuhlprobe. Darin wird das Mikrobiom analysiert – was Auswirkungen auf Diagnostik und Therapie hat. „Wenn im Mikrobiom bestimm-



Till Strowig leitet die HZI-Abteilung „Mikrobielle Immunregulation“

te Ungleichgewichte gefunden werden, kann man vielleicht daraus ableiten, dass ein bestimmtes Medikament besser oder schlechter wirkt oder stärkere Nebenwirkungen hat und entsprechend die Therapie anpassen“, sagt Strowig.

Noch einen Schritt weiter gedacht kann ein Problem nicht nur auf Ebene der Erkrankung behandelt werden, sondern auch auf Ebene des Mikrobioms: „Wenn wir zum Beispiel ein Ungleichgewicht gefunden haben, dann können wir in Zukunft womöglich dieses Ungleichgewicht gezielt mit einer Kapsel mit bestimmten Bakterienstämmen bekämpfen“, sagt Osbelt-Block.

Obwohl ein solches Vorgehen noch weit weg erscheint, ist es doch nicht unrealistisch. In den USA zum Beispiel wurden jüngst die ersten beiden Mikrobiom-basierten Therapien zugelassen, bei denen Mixturen aus verschiedenen Bakterienarten dem Darm von Patienten gezielt zugeführt werden. Dadurch können schwerwiegende und wieder aufblühende Infektionen mit dem Krankenhauskeim *Clostridioides difficile* nun effektiv behandelt werden. Eine erste maßgeschneiderte Behandlung für das Darmmikrobiom. Lisa Osbelt-Block ist hoffnungsvoll, dass in Zukunft noch viele folgen werden.

„AASFLIEGEN SIND SEHR GUTE DNA-SAMMLER“

von Benjamin Blank

Die Tierärztin Dr. Fee Zimmermann erhebt Langzeitdaten zur Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt in den afrikanischen Tropen und vor ihrer Haustür – in Mecklenburg-Vorpommern. Dort leitet sie eine Forschungsgruppe am Helmholtz-Institut für One Health (HIOH) in Greifswald. Im Interview spricht sie über die Bedeutung der Tropen für zukünftige Krankheitsausbrüche und über tierische Helfer bei der Datengewinnung

Frau Dr. Zimmermann, Sie leiten die One Health Surveillance Core Unit am HIOH. Klingt kompliziert, was genau ist das und woran arbeitet Ihre Gruppe?

In der One Health-Forschung geht es darum, die Gesundheit von Menschen, Tieren und der Umwelt immer zusammen zu betrachten und dass man sie auch gar nicht voneinander trennen kann. Gerade wenn man wie wir zu antimikrobiellen Resistenzen oder zu Zoonosen forscht, also Krankheiten, die von Tieren auf

Menschen überspringen, muss man alle Seiten berücksichtigen. Die Core Unit zielt darauf ab, in verschiedenen Indikator-Regionen langfristige One Health-Studien aufzubauen und umfassende Langzeitdaten zu sammeln, die dann als Grundlage für die verschiedenen Forschungsabteilungen am HIOH und auch für unsere Partneereinrichtungen dienen. Was uns dabei auch besonders wichtig ist, ist der verantwortungsvolle Einsatz von Ressourcen. Ganz oft macht es Sinn, verschiedene Analysen mit der gleichen Probe durchzuführen oder auch ein und

dieselbe Infrastruktur für verschiedene Analysen zu nutzen, damit nicht jeder alles doppelt macht.

Sie haben Indikator-Regionen erwähnt. Wo liegen die genau und wie sieht Ihre Arbeit dort aus?

Unsere Untersuchungsgebiete sind relativ kleine, sehr genau definierte Gegenden. Zum einen in den afrikanischen Tropen, aber auch hier in Deutschland. Wir schauen uns an, welche Krankheitserreger zirkulieren und was dort auch wirk-

▽ *Fliegen helfen bei der Bestimmung der Biodiversität*



lich zu Krankheiten bei Menschen führt. Außerdem haben wir an unseren beiden Einsatzorten in den Tropen – dem Taï Nationalpark in der Republik Côte d'Ivoire und dem Dzanga-Sangha-Schutzgebiet in der Zentralafrikanischen Republik – schon seit langer Zeit ein Wildtier-Monitoring implementiert. Dabei führen wir Autopsien an Wildtieren durch, die tot im Wald gefunden werden, wodurch wir eine Idee davon haben, welche Krankheiten bei den Wildtieren relevant sind.

Was wir gerade noch aufbauen, sind Kohorten-Studien an unseren beiden Field Sites in Afrika, wo wir regelmäßig Gesundheitsdaten der Bevölkerung sammeln werden, uns aber auch anschauen,

wie es um die Gesundheit der Haus- und Nutztiere steht und welche Krankheitserreger in den Häusern vorkommen. Wir erfassen auch die Nagetiere, Fledermäuse und Mücken und erheben Klima- und Biodiversitätsdaten. Alles gemeinsam und an ein und demselben Ort, sodass man die Zusammenhänge besser verstehen kann. Gerade die Tropen sind eine sehr relevante Gegend für uns, weil sie eine hohe Biodiversität aufweisen. Durch die Abholzung von Wäldern und das Vordringen von Menschen in entlegene Gebiete können hier neue Krankheitserreger auf Menschen übertragen werden und – in Kombination mit der leider schlechten Gesundheitsinfrastruktur – zu Ausbrüchen führen.

▽ *HIOH-Wissenschaftlerin Ariane Düx testete im April 2024 im Taï Nationalpark Mückenfallen. Auch Mücken sollen als Vektoren, also Überträger von Krankheitserregern, im Rahmen der One Health Surveillance überwacht werden*



Wie genau sehen diese Kohorten-Studien aus?

In Afrika arbeiten wir in beiden Ländern mit acht bis neun Dörfern zusammen, die direkt an den Grenzen des Nationalparks liegen. Wir möchten für die Kohorte jeweils etwa 2000 Menschen rekrutieren und alle zwei bis drei Jahre verschiedene klinische Untersuchungen durchführen sowie Fragebögen austeilen, um einen Eindruck zu bekommen, wie es um die Gesundheit in der Bevölkerung bestellt ist. Das Studiendesign hierfür entwickeln wir gerade gemeinsam mit der Abteilung Epidemiologie des HZI. Da es sich um echte One Health-Kohorten handeln soll, werden dann zeitgleich die schon erwähnten umfangreichen Daten erhoben.

Wie groß ist denn die Bereitschaft der Bevölkerung, dabei mitzumachen?

In beiden Ländern waren die Leute sehr interessiert und ganz offen. Wir kommen ja eher aus der Wildtierforschung, und die Bewohner finden es schön, dass wir jetzt auch mal etwas in den Dörfern und für die Bevölkerung vor Ort machen. In Deutschland besteht eher eine Kohorten-Müdigkeit, was wir für Afrika absolut nicht bestätigen können.

Wenn Sie aus Ihren Erkenntnissen Verhaltensmaßnahmen ableiten, die die Bevölkerung betreffen: Wie reagieren die Menschen darauf?

Seit dem großen Ebola-Ausbruch 2014/15 in Afrika sind das Bewusstsein und Interesse für solche Empfehlungen wirklich groß. In Zentralafrika arbeiten wir zum Beispiel auch mit dem lokalen Radiosender zusammen, um unsere Ergebnisse zu verbreiten. Ein Fokus am HIOH liegt auf der Forschung zur Entstehung von Infektionskrankheiten. Da wir einen langfristigen Ansatz verfolgen, ist das Schöne, dass wir die Effekte von natürlichen und menschengemachten Interventionen sehen, zum Beispiel vom Klimawandel. Wir sehen, wie sich die Biodiversität ändert und welchen Effekt das auf die menschliche Gesundheit hat. Und wir können auch Effekte von Maßnahmen gegen den Klimawandel sehen, zum Beispiel von Wiederaufforstung.



△ Die HIOH-Forschenden bestimmen auch die Zusammensetzung der Fledermausarten

Haben Sie ein Beispiel für einen Effekt des Klimawandels?

Mein Kollege Lorenzo Lagostina schaut sich schon länger jedes Jahr die Zusammensetzung der Nagetier-Populationen von den Dörfern bis in den Wald an und sieht zum Beispiel ganz deutlich, dass die Biodiversität über die letzten Jahre abgenommen hat. Es verbreiten sich vor allem Generalisten, also Arten, die in allen Lebensräumen klarkommen. Zum Beispiel kann sich die Zusammensetzung der Fledermausarten ändern, was dann wiederum zu einer Veränderung bei den vorhandenen Mücken und damit der Krankheitsexposition führen kann.

Wie überwachen Sie die Artenvielfalt? Das ist doch gerade im Regenwald bestimmt sehr schwierig.

Die Fledermäuse fangen wir ganz klassisch mit Netzen im Wald und bestimmen die Arten. Wir arbeiten aber auch mit Umwelt-DNA, die mein Kollege Jan Gogarten über Abstriche von Blättern oder über Aasfliegen sammelt. Anhand von Genomanalysen schaut er, welche Tiere in dem Wald vorkommen. Zentral für uns sind Menschenaffen und Fledermäuse, gerade die Menschenaffen sind ja so nah mit uns verwandt. Im Taï Nationalpark haben wir zum Beispiel vor Jahren einen neuartigen Milzbranderreger entdeckt, *Bacillus cereus biovar anthracis*. Er führt dort zu 40 Prozent der Todesfälle bei Wildtieren,

vor allem auch bei den Schimpansen. Eine Studie hat zwar gezeigt, dass es eine Seroprävalenz in der Bevölkerung gibt, die Menschen also Antikörper gegen den Erreger haben und demnach mit ihm in Kontakt gekommen sein müssen. Wir wissen aber immer noch nicht, ob das auch zu Krankheitsfällen bei den Menschen führt, und hoffen, diesen Aspekt bald klären zu können.

Gehen wir noch in eine andere Region. Wie sehen die Untersuchungen aus, die in Mecklenburg-Vorpommern laufen?

Momentan arbeiten wir vor Ort mit der Universität Greifswald, der Universitätsmedizin Greifswald und mit dem Friedrich-Loeffler-Institut. Wir haben sechs Aufbauprojekte gemeinsam mit verschiedenen Gründungspartnern, um das Studiendesign für die One Health Surveillance aufzusetzen. In einem dieser Projekte möchten wir zum Beispiel das Wildtier-Monitoring in Vorpommern verbessern und standardisieren. Eine Wildtierprobe wird meistens in Kooperation mit Jägern auf Parasiten getestet, was wir aber auf Bakterien, Viren und antimikrobielle Resistenzen ausweiten wollen. In einem gemeinsamen Projekt mit der Abteilung Epidemiologie des HZI schauen wir uns an, welche Kohorten-Studien es in Nordostdeutschland schon gibt und wie wir diese noch ausbauen können, um sie zu wirklichen One Health-Ko-

horten zu machen. Es gibt zum Beispiel schon die SHIP-Studie (kurz für „Study of Health in Pomerania“), in deren One Health-Modul die Studienteilnehmenden gefragt werden, ob sie Haustiere haben. Wenn ja, werden auch ihre Hunde, Katzen und Hühner untersucht.

Am HIOH läuft mit CiFly auch ein Bürger:innenprojekt. Welches Ziel hat es?

Unser CiFly-Team arbeitet mit Schulen zusammen. Die Schulkinder entwickeln ein eigenes Studienprotokoll und fangen Aasfliegen, mit denen sie die lokale Biodiversität bestimmen. Aasfliegen sind sehr gute DNA-Sammler, da sie sich auf Kot und Kadaver setzen. So kann man durch die Untersuchung von Aasfliegen einen Überblick über die Säugetier-Biodiversität und auch über kursierende Antibiotikaresistenzen erhalten. Die Kinder haben sich zum Beispiel überlegt, dass sie zwischen ihrem Garten und der Innenstadt vergleichen oder gucken wollen, ob sie beim Klärwerk mehr Resistenzen finden. Sie hatten wirklich sehr schöne Ideen. Und gerade hier die Kinder an Wissenschaft heranzuführen und sie ein Stückweit zu begeistern, ist für uns der wichtigste Effekt – denn auch das HIOH braucht Nachwuchs.



Fee Zimmermann bei einer Vorbereitungsmission in die Dzanga-Sangha Protected Areas im Februar 2024

NEUE FORSCHUNGSGRUPPEN AM HZI

Das Jahr 2024 hat dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) großen Zuwachs in der Forschung beschert: Gleich sieben neue Forschungsgruppen konnten eingerichtet und besetzt werden.



Personalisierte Immuntherapie Prof. Kathrin de la Rosa,

Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin
(CiIM, Hannover)

Kathrin de la Rosa erforscht mit ihrem Team neue Anwendungen von Antikörpern und B-Zellen zur Behandlung und Vorbeugung von Infektionskrankheiten bei Menschen, denn noch immer fehlen wirksame Impfstoffe gegen einige Viren, die einer Antikörperreaktion entgehen können. Zuvor leitete de la Rosa seit 2018 die Arbeitsgruppe „Immunmechanismen und humane Antikörper“ am Max Delbrück Center in Berlin.



Komplexe in Phageninfizierten Zellen Dr. Milan Gerovac,

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
(HZI, Braunschweig)

Die Nachwuchsgruppe von Milan Gerovac befasst sich mit der Biologie von Jumbo-Phagen und entwickelt daraus medizinisch relevante Instrumente. Seit 2020 forschte er am Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI), einem Standort des HZI in Kooperation mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU), wo er Methoden für die Entdeckung und Charakterisierung von RNA-bindenden Proteinen entwickelte.



Zelluläre Immunsignale Dr. Lina Herhaus,

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
(HZI, Braunschweig)

Lina Herhaus erforscht das Zusammenspiel von Signalübertragung, Autophagie und Infektion. Zuvor war sie seit 2020 als Teamleiterin am Institut für Biochemie II der Goethe-Universität Frankfurt am Main tätig. Dort untersuchte sie, wie Signalketten das zelluläre Gleichgewicht beeinflussen und auf eindringende Krankheitserreger reagieren.



Molekulare Grundlagen von RNA-Phagen

Jun.-Prof. Jens Hör,

Helmholtz-Institut für RNA-basierte
Infektionsforschung (HIRI, Würzburg)

Die Arbeitsgruppe von Jens Hör beleuchtet die Mechanismen der Infektion, Wirtsübernahme und Phagen-Abwehr im Rahmen der Interaktion von RNA-Phagen mit ihren Wirten. Ihr Ziel ist es, die molekularen Prinzipien zu entschlüsseln, die diesen Prozessen zugrunde liegen, um neue und verbesserte antibakterielle Behandlungsstrategien im Bereich der Phagen-Therapie zu entwickeln. Zuvor erforschte Hör am Weizmann Institute of Science (Rehovot, Israel) die Mechanismen der bakteriellen Anti-Phagen-Abwehr.



Bakterielle Infektionsökologie Dr. Martin T. Jahn,

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
(HZI, Braunschweig)

Martin Jahn entwickelt mit seiner Nachwuchsgruppe neue Werkzeuge, um die

Struktur und die Mechanismen des Darmmikrobioms bei Gesundheit und Krankheit besser zu verstehen. Zuletzt forschte der Mikrobiologe seit 2020 als Postdoktorand an der University of Oxford (Großbritannien), um neue Erkenntnisse über mikrobielle Gemeinschaften zur Verbesserung der Infektionsresistenz zu gewinnen.



Transmissionsimmunologie Dr. Julia Rebecca Port,

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
(HZI, Braunschweig)

In ihrer Nachwuchsgruppe erforscht Julia Port die mechanistischen Grundlagen der Virusübertragung, um die Entwicklung besserer Eindämmungsstrategien zu ermöglichen. Dafür verbindet sie Immunologie mit der Aerobiologie und der Umweltvirologie. Port war zuvor als Postdoktorandin an den Rocky Mountain Laboratories (NIAID, NIH) in den USA tätig, wo sie unter anderem zur Übertragung von SARS-CoV-2 und Mpox forschte.



Frühkindliche Immunität Dr. Natalia Torow,

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
(HZI, Braunschweig)

Natalia Torow untersucht mit ihrer Nachwuchsgruppe die neonatale Immunität im Darm und wie sich diese auf Impfungen und Infektionen von Neugeborenen auswirkt. Dabei zielt sie insbesondere auf eine optimierte Entwicklung von oralen Impfstoffen für Neugeborene ab. Zuvor war sie als Postdoktorandin am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik RWTH Aachen tätig. (afi)