Bakterielle Arbeitsteilung

Evolution bakterieller Virulenz

MÉDÉRIC DIARD, WOLF-DIETRICH HARDT

INSTITUT FÜR MIKROBIOLOGIE DER ETH ZÜRICH, SCHWEIZ

DOI: 10.1007/s12268-018-0925-6
© Springer-Verlag 2018

■ Das Verständnis der Evolution bakterieller Krankheitserreger ist von großem Interesse für unsere Gesundheit. Woher kommen die bekannten Pathogene? Wie können neue Pathogene entstehen? Können sie ihre Virulenz auch wieder einbüßen? Wir haben das enteropathogene Bakterium *Salmonella enterica* Subspezies 1 Serovar Typhimurium (kurz *S. Typhimurium*) gewählt, um Antworten auf diese Fragen zu finden.

Zellkultur-Infektionsexperimente und Tierversuche hatten bereits vor Jahren gezeigt, dass das Typ-III-Sekretionssystem 1 (T1) von zentraler Bedeutung für die Darmgewebeanvasion und das Auslösen des *S. Typhimurium*-bedingten Durchfalls ist. Analysen mit grün fluoreszierendem Protein ergaben erste Hinweise darauf, dass *S. Typhimurium* zwei Zelltypen (Phänotypen) von ein und demselben Genotyp ausbildet. Beide Phänotypen kooperieren, um eine erfolgreiche Infektion hervorzurufen und die Übertragung auf neue Wirte zu gewährleisten (Arbeitsteilungshypothese, **Abb. 1**, [1]). Der T1⁺-Zelltyp exprimiert T1, dringt in das Gewebe ein und löst die akute Darmerkrankung aus. Ganz anders verhält sich der T1⁻-Zelltyp. Diese Zellen verbleiben im Darmlumen und infizieren das Darmgewebe nicht. Evolutionsexperimente im Darm der infizierten Maus belegen, dass beide Zelltypen unerlässlich sind.

Untersuchungen des T1⁺-Zelltyps zeigen, dass Pathogene für die Virulenzfaktor-expression mitunter einen sehr hohen Preis zahlen. Die T1⁺-Zellen teilen sich nur langsam und sind den Abwehrmechanismen des Darmimmunsystems ausgesetzt. Indem sie die Darmentzündung auslösen, erweisen sie aber der darmluminalen Pathogenpopulation einen wichtigen Dienst: Im entzündeten Darm kann *S. Typhimurium* nämlich so schnell wachsen, dass das Pathogen die residente Mikrobiota überwuchert. Das sichert hohe Ausscheidungsraten und somit eine effiziente Übertragung. Im Darmlumen haben die T1⁺-Zellen allerdings einen entscheidenden Wettbewerbsnachteil: Sie werden dort nämlich schnell von avirulenten Verwandten (z. B. kommensalen *Escherichia coli*-Stämmen) oder *S. Typhimurium*-Mutanten überwuchert. Diese avirulenten Konkurrenten können zwar kein T1 exprimieren, doch wachsen sie bestens im entzündeten Darm [2]. Während der Darminfektion kommt es also mitunter zur Entstehung avirulenter *S. Typhimurium*-Stämme, die durch Gendefekte die Fähigkeit verloren haben, T1 zu exprimieren. Um diese Gefahr einzudämmen, sind die T1⁻-Zellen von entscheidender Bedeutung. Sie verbleiben im Darmlumen. Da sie zwar funktionelle Virulenzfaktoren codieren, diese aber nicht exprimieren, wachsen die T1⁻-Zellen sehr schnell im entzündeten Darmmilieu. So wird eine große Zahl von Wildtyp-Zellen erzeugt und mit dem Kot ausgeschieden. Auf diesem

Wege stabilisieren die Zellen mit dem T1⁻-Phänotyp die Virulenz des Pathogens.

In anderen pathogenen Bakterien

scheinen ganz andere Mechanismen die Evolution und die Stabilisierung der Virulenz zu bedingen [3]. Die Evolution der Virulenz ist also stark kontextabhängig. Jedes Pathogen sollte gesondert betrachtet werden. Das könnte sich auch deshalb lohnen, weil sich so Achillesfersen des Pathogens entdecken lassen, die für die Prävention oder therapeutische Ansätze genutzt werden könnten. Bei *S. Typhimurium* könnten avirulente Mutanten eingesetzt werden, um die Infektion mit virulenten Wildtyp-Stämmen zu unterbinden. Solche neuartigen Ansätze könnten dazu beitragen, die Verbreitung von Pathogenen einzudämmen. Weitere Arbeiten müssen zeigen, ob sich solche Methoden dazu eignen, Antibiotika-resistente Stämme zu bekämpfen. ■

Literatur

- [1] Ackermann M, Stecher B, Freed NE et al. (2008) Self-destructive cooperation mediated by phenotypic noise. *Nature* 454:987–990
- [2] Diard M, Garcia V, Maier L et al. (2013) Stabilization of cooperative virulence by the expression of an avirulent phenotype. *Nature* 494:353–356
- [3] Diard M, Hardt WD (2017) Evolution of bacterial virulence. *FEMS Microbiol Rev* 41:679–697

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Médéric Diard
Institut für Mikrobiologie
ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 4
CH-8093 Zürich
diardm@ethz.ch
(ab 1.6.2018 Biozentrum
der Universität Basel,
mederic.diard@unibas.ch)

Prof. Dr. Wolf-Dietrich Hardt
Institut für Mikrobiologie
ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 4
CH-8093 Zürich
Tel.: +41-(0)44-632-5143
Fax: +41-(0)44-632-1129
hardt@micro.biol.ethz.ch

◀ **Abb. 1:** Arbeitsteilungshypothese. *Salmonella Typhimurium* bildet im Darm Zellen mit zwei unterschiedlichen Phänotypen aus. Der T1⁺-Phänotyp verursacht die Darmentzündung und fördert dadurch das Pathogenwachstum. Der T1⁻-Phänotyp kann rasch wachsen und verhindert das Hochwachsen avirulenter Stämme. Diese Arbeitsteilung sichert die Übertragung des virulenten Genotyps.