- Krebserregende Bakterien unter der Lupe
- Mitochondrien-Morphologie wird durch Inhibition des *OPA1*-Regulators *PSG1* verbessert
- Geschlechtsspezifische Arzneimittelwirkungen

DOI: 10.1007/s12268-021-1654-9
© Springer-Verlag GmbH 2021

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

Krebserregende Bakterien unter der Lupe

Fusobakterien spielen möglicherweise bei der Entstehung von Krebs eine wichtige Rolle, die lange Zeit unterschätzt wurde. Ein Forscherteam kartierte nun erstmals die Transkriptome fünf klinisch relevanter Stämme der Gattung *Fusobacterium* (Ponath F et al., Nat Microbiol (2021) 6:1007–1020) und legt damit einen Grundstein für die Erforschung molekularer Mechanismen der Genregulation und Pathogenität in Fusobakterien.

■ Laut einer Studie der Weltgesundheitsorganisation liegt mindestens jeder sechsten Krebserkrankung beim Menschen eine Infektion zu Grunde. Dabei spielen neben Viren auch häufig Bakterien eine Rolle, die an chronischen Entzündungsherden eine Tumorentwicklung fördern können. Das wohl bekannteste Beispiel ist *Helicobacter pylori*: Eine Besiedelung der Magenschleimhaut durch diesen Keim stellt einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms dar. Weitere Bakterienspezies gelten als verdächtig, weil sie immer wieder in vergleichsweise großer Zahl aus Tumorgewebe isoliert werden können. Hierzu zählt auch *Fusobacterium nucleatum*, ein Gram-negatives und obligat anaerobes Bakterium, das zur normalen Mund-

Abb.: Spindelförmige Fusobakterien stehen im Verdacht, die Entwicklung von Krebs zu beschleunigen. Erstmals wurden nun die Transkriptome fünf klinisch relevanter Vertreter dieser Gattung kartiert.

flora des gesunden Menschen gehört. Daneben sind Fusobakterien aber auch mit Krebszellen, vorwiegend im Darm, assoziiert und scheinen deren Wachstum zu begünstigen.

Verhältnismäßig wenig bekannt ist bisher über die Regulation von Pathogenitätsmechanismen oder auch die Adaption der Fusobakterien an unterschiedliche Lebensräume. Einen entscheidenden Schritt machen nun Falk Ponath et al., indem sie die Genexpressionsprofile fünf klinisch relevanter Unterarten (*F. nucleatum*, *animalis*, *polymorphum*, *period-*

onticum und *vincentii*) miteinander vergleichen. Die erstmalige Analyse der vollständigen RNA-Repertoires erlaubt damit neben der Kartierung von Transkriptions-Starts und der Korrektur von Fehlannotationen auch die Identifikation regulatorischer Elemente innerhalb nicht-translatierter Sequenzbereiche, eines aktiven CRISPR-Cas-Systems und kleiner, regulatorischer RNAs (sRNAs). Die entscheidende Rolle, die diese letztgenannte Klasse von Regulatoren für die Anpassungsfähigkeit von *Fusobacterium* spielen können, zeigt das Beispiel der in der Studie charakterisierten sRNA FoxI, die von der Zelle in Reaktion auf einen erhöhten Sauerstoffpegel in der Umgebung synthetisiert wird und als negativer Regulator eines Adhäsins agiert.

→ Der neu erstellte RNA-Atlas stellt eine wertvolle Ressource für zukünftige Studien dar und eröffnet damit die Möglichkeit, die Genregulation der Fusobakterien im Detail zu untersuchen. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die der Anpassungsfähigkeit des Bakteriums im menschlichen Körper zu Grunde liegen, könnte auch dazu beitragen, Fusobakterien gezielt zu bekämpfen und damit das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen zu senken.

Kathrin Fröhlich, Jena ■

Gen in den Schlagzeilen

Mitochondrien-Morphologie wird durch Inhibition des *OPA1*-Regulators *PSG1* verbessert

Mitochondrien sind dynamische Organellen, die durch Dynamin-ähnliche GTPasen miteinander fusioniert oder voneinander getrennt werden können. Durch genetische Mutationen kann dieses Verhalten gestört werden, wodurch diverse Krankheiten wie bspw. autosomal dominante optische Atrophie (DOA) entstehen können. Da diverse Gene an der Regulation der Mitochondrien beteiligt sind, erweist

sich die Entwicklung geeigneter Medikamente als schwierig.

■ Ein bekanntes Gen in Bezug auf mitochondriale Erkrankungen ist das Gen *OPA1*, das u. a. an der Fusion von Mitochondrien beteiligt ist. Mutationen in diesem Gen führen je nach Schweregrad zu DOA oder DOA+, bei der neben voranschreitender Schädigung des Sehnervs weitere neurodegenerative Erkrankungen zusätzlich auftreten. Allerdings existieren neben *OPA1* weitere Gene, die die mitochondriale Morphologie beeinflussen können. Daher suchten E. Cretin et al. (EMBO Molecular Medicine (2021) 13:e13579) mit einem neuartigem Screening-Verfahren nach weiteren mitochondrialen Genen, die an der Regulation von *OPA1* beteiligt sind. Durch deren Regulation könnte der Phänotyp der Mitochondrien bei DOA und DOA+ normalisiert werden.

tieren neben *OPA1* weitere Gene, die die mitochondriale Morphologie beeinflussen können. Daher suchten E. Cretin et al. (EMBO Molecular Medicine (2021) 13:e13579) mit einem neuartigem Screening-Verfahren nach weiteren mitochondrialen Genen, die an der Regulation von *OPA1* beteiligt sind. Durch deren Regulation könnte der Phänotyp der Mitochondrien bei DOA und DOA+ normalisiert werden.

Abb.: Wird die Morphologie von Mitochondrien z. B. durch Genmutationen verändert, kann das zu schwerwiegenden Krankheiten führen.

Zunächst wurde durch Maschinellen Lernen ein Algorithmus erstellt, der verschiedene mitochondriale Morphologien erkennen kann und

somit leistungsfähiger ist als herkömmliche Verfahren zur Quantifizierung. Anschließend wurden nach 72-stündiger Inkubation von $OPA1^{S545R}$ -Fibroblasten von DOA-Patienten mit $DNM1L$ - oder $OPA1$ -spezifischer siRNA bisher unbekannte Regulatoren von $OPA1$ gesucht. Von den identifizierten Genen zeigte eine Inhibition von $PSG1$ den stärksten Effekt gegen die Fragmentierung in $OPA1^{S545R}$ -Fibroblasten, allerdings nur, wenn $OPA1$ nicht komplett fehlt. In zwei Zelllinien aus murinen embryonalen Fibroblasten (MEF) mit jeweils einem weniger aktiven $OPA1$ -Gen ($OPA1^{CRISPR}$), bzw. einem kompletten Knockout von $OPA1$ ($OPA1^{KO}$) wurde $PSG1$ entweder durch siRNA oder mittels CRISPR-CAS entfernt. Auch hier konnte die Morphologie der Mitochondrien auf Wildtyp-Niveau gebracht werden. Insgesamt be-

wirkt eine Verminderung von $PSG1$ eine verlangsamte Trennung der Mitochondrien in $OPA1^{CRISPR}$ MEFs, jedoch nicht in $OPA1^{KO}$ -MEFs. Gleichzeitig verbessern sich so die Respiration und das Membranpotenzial der Mitochondrien.

→ Cretin et al. konnten durch eine neue Screening-Methode diverse Gene finden, die an der Regulation von $OPA1$ beteiligt sind, wobei $PSG1$ sich als besonders signifikant erwies. Eine Depletion von $PSG1$ führt zu einer verbesserten Morphologie und Funktionalität von Mitochondrien in Zellen mit eingeschränkter $OPA1$ -Aktivität. Dennoch muss die physiologische Bedeutung von $PSG1$ geklärt werden, ehe es als mögliches Ziel für Therapeutika genutzt werden kann.

Daniela Kruck, Hannover ■

Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

Geschlechtsspezifische Arzneimittelwirkungen

Arzneimittel können interindividuell sehr unterschiedlich wirken. Nicht immer sind die Gründe für diese Variabilität mechanistisch gut verstanden, schon lange bekannt ist aber, dass Alter und Geschlecht wichtige Einflussfaktoren sind. Bei manchen Arzneistoffen ist die Erkenntnis, dass geschlechtsspezifische Wirkungen auftreten, trivial, beispielsweise bei Sexualhormonen. Geschlechtsabhängige Wirkungen können aber auch bei Arzneistoffgruppen, bei denen das weniger offensichtlich ist, auftreten.

■ Umso wichtiger erscheint es, dass die Probandenkollektive in klinischen Studien nicht zu homogen zusammengesetzt sind, sondern möglichst repräsentativ die Gruppe der zukünftigen Patientinnen und Patienten abbilden. Oftmals ist dies jedoch nicht in ausreichendem Maße gegeben.

Auch für klinische Studien im Zusammenhang mit der Behandlung bzw. Vorbeugung von COVID-19 konnte dies kürzlich in einer Metaanalyse (Brady E et al., Nature Commun (2021) 12:4015) gezeigt werden. Hier wurden Studien, die auf ClinicalTrials.org aufgeführt waren und zwischen Anfang Januar 2020 und Ende Januar 2021 durchgeführt wurden, analysiert. Insgesamt wurden 4.420 Studien eingeschlossen. Laut dieser Analyse haben davon 935 (21,2 %) Geschlechtsaspekte im Zusammenhang mit der Beschreibung der Rekrutierung erwähnt, 237 (5,4 %) sahen eine gleichverteilte bzw. repräsentative Zusammensetzung der

Abb.: Die Wirkung von Arzneimitteln ist von Alter und Geschlecht abhängig. Deshalb sollten Probanden einer Arzneimittelstudie die Gruppe der späteren Patienten abdecken.

Probandenkollektive bezüglich des Geschlechts vor, und 178 (4,0 %) schlossen das Geschlecht als zu analysierende Variable ein. Die Ergebnisse von 45 dieser Studien wurden bis Ende 2020 publiziert, bei 8 davon (17,8 %) fanden sich geschlechtsspezifische Auswertungen bzw. Subgruppenanalysen.

Eine derart unzureichende Berücksichtigung der Geschlechterverteilung wird in der Europäischen Union zukünftig nicht mehr möglich sein. Eine EU-Verordnung (536/2014), die demnächst in Kraft tritt, schreibt vor, dass die Probandenkollektive in klinischen Studien zukünftig in der Regel repräsentativ für das zukünftige Patientenkollektiv

sein müssen. Neben der Vereinheitlichung und damit der Vereinfachung der Genehmigungsverfahren ist damit ein wichtiger Schritt zu mehr Patientensicherheit getan.

→ In Deutschland wird sich durch die neue Verordnung wenig ändern. Dies liegt daran, dass das Arzneimittelgesetz und die GCP-Verordnung (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Studien) bereits analoge Regeln vorsehen, sodass die entsprechenden Standards hier bereits seit mehreren Jahren gültig sind. Dennoch ist es ein wichtiger Fortschritt, dass dies nun auch europaweit verbindlich wird.

Henning Hintzsche, Bonn ■