

**Volker Winstel**

2004–2010 Biologiestudium an den Universitäten Karlsruhe und Tübingen. 2010–2013 Promotion bei Prof. Dr. A. Peschel (Universität Tübingen). 2013–2015 Postdoc (Universität Tübingen). 2015–2019 Postdoc bei Prof. Dr. O. Schneewind (University of Chicago, USA). Seit 2019

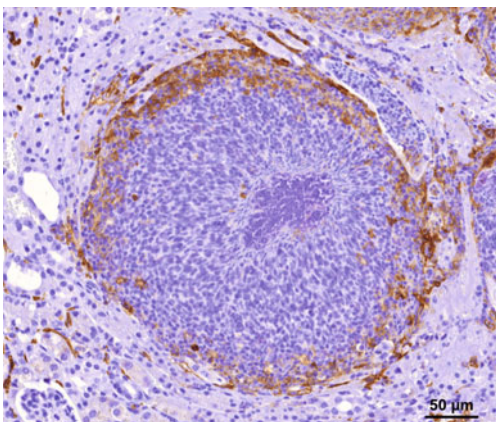
Forschungsgruppenleiter (TWINCORE und Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover).

DOI: 10.1007/s12268-022-1832-4

© Der Autor 2022

■ *Staphylococcus aureus* gilt weltweit als einer der bedeutendsten Infektionserreger. Dieser Keim verursacht häufig Haut- und Weichteilinfektionen sowie lebensbedrohliche Erkrankungen wie Endokarditis oder Sepsis. Insbesondere Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) stellen im medizinischen Sektor ein ernstzunehmendes Problem dar und führen entsprechend oft mit zum Tod.

Eines der häufigsten Merkmale von *S. aureus*-Infektionen ist die Bildung von Abszessen, bei deren Formation es erstaunlicherweise nur neutrophilen Granulozyten gelingt, in den eigentlichen Infektionsherd einzuwandern. Andere Immunzellen – wie Makrophagen – werden zwar auch zum Infektionsherd rekrutiert, jedoch an der Infiltration in den Abszess gehindert (**Abb. 1**). Dies beruht auf der Tatsache, dass *S. aureus* in Abszessen neutrophile extrazelluläre DNA-Fallen enzymatisch durch eine sekretierte Nuklease zersetzt. Dabei entstehen multiple Abbauprodukte wie Desoxyadeno-



▲ **Abb. 1:** *Staphylococcus aureus*-verursachter Abszess im Mausmodell. Immunhistologische Analyse eines Abszesses zur Lokalisation von Makrophagen (braun). Staphylokokken befinden sich im Kern der Läsion und sind von neutrophilen Granulozyten umgeben. Das Bild ist unter Einhaltung der ethischen Richtlinien entstanden.

Nachwuchswissenschaftler:innen stellen sich vor

Biosynthese von immunmodulatorischen Nukleosiden durch Staphylokokken

VOLKER WINSTEL

FORSCHUNGSGRUPPE PATHOGENESE BAKTERIELLER INFEKTIONEN, TWINCORE, ZENTRUM FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE INFEKTIONSFORSCHUNG, HANNOVER; INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE UND KRANKENHAUSHYGIENE, MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER

sinmonophosphat, das durch das von *S. aureus* gebildete Oberflächenprotein Adenosin-Synthase A zu Desoxyadenosin (dAdo) umgewandelt werden kann. dAdo ist zytotoxisch gegenüber Makrophagen und verhindert damit deren Infiltration in Abszesse.

Lange Zeit war unbekannt, welche Wirtsfaktoren am dAdo-vermittelten Zelltod beteiligt sind. Durch genomweite CRISPR-Screens identifizierten wir nun mehrere Wirtspoteine und zeigten, dass dAdo über einen Membrantransporter (hENT1) in Makrophagen gepumpt wird und intrazellulär durch Enzyme des Purin-Bergungsweges zu Desoxyadenosintriphosphat (dATP) konvertiert wird [1]. Der damit verbundene intrazelluläre Anstieg von dATP löst so zusammen mit unbekanntem Faktoren den apoptotischen Zelltod bei Makrophagen aus [1]. Entsprechend führt ein Verlust des Schlüsselenzyms der Apoptose (Caspase-3) in Mäusen zu einer vermehrten Infiltration von Makrophagen in Abszesse, was die Abtötung von *S. aureus* im infizierten Wirt beschleunigt [2].

Neue Erkenntnisse unserer Arbeitsgruppe legen nahe, dass *S. aureus* durch diesen ausgeklügelten Mechanismus nicht nur dAdo generiert, sondern auch die Biosynthese von Desoxyguanosin (dGuo) initiiert [3]. Interessanterweise hat auch dGuo zytotoxische Eigenschaften und löst nach dessen Aufnahme und Stimulation des Purin-Bergungsweges ebenfalls Apoptose in Makrophagen aus [3]. Entsprechend konzentrieren wir uns auf die Identifikation weiterer immunmodulatorischer Nukleoside und deren Rolle während einer Infektion mit klinisch relevanten Staphylokokken. Dabei stehen neben humanpathogenen Keimen wie *S. aureus* auch zoonotische Erreger wie das multiresistente Bakterium *Staphylococcus pseudintermedius* im Fokus. Gleichzeitig wollen wir weitere

am Nukleosid-vermittelten Zelltod beteiligte Wirtsfaktoren auffindig machen, um so den Einfluss von Einzelnukleotidpolymorphismen in assoziierten Genen während Staphylokokken-Erkrankungen bei Menschen analysieren zu können. Auf lange Sicht hoffen wir, neue Biomarker und Antivirulenz-Therapien für die Bekämpfung von Staphylokokkeninfektionen etablieren zu können.

Danksagung

Besonderer Dank gilt Andreas Peschel, Olaf Schneewind und Dominique Missiakas für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Ebenso danke ich Ulrich Kalinke, Dirk Schlüter sowie meiner Arbeitsgruppe und meinen Kooperationspartnern für ein exzellentes Forschungsumfeld. ■

Literatur

- [1] Winstel V, Missiakas D, Schneewind O (2018) *Staphylococcus aureus* targets the purine salvage pathway to kill phagocytes. Proc Natl Acad Sci USA 115: 6846–6851
- [2] Winstel V, Schneewind O, Missiakas D (2019) *Staphylococcus aureus* exploits the host apoptotic pathway to persist during infection. mBio 10: e02270-19
- [3] Tantawy E, Schwermann N, Ostermeier T et al. (2022) *Staphylococcus aureus* multiplexes death-effector deoxyribonucleosides to neutralize phagocytes. Front Immunol 13: 847171

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Volker Winstel
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover
winstel.volker@mh-hannover.de