

Fortsetzung von S. 4

zu den von Pos untersuchten Bakterien. Beide verlassen sich auf eine dreiteilige Efflux-Pumpe, die AcrAB-TolC genannt wird. Im Pos Lab wurde entdeckt, wie sie funktioniert. AcrB ist der eigentliche RND-Transporter und AcrA ein Adaptorprotein. Es befindet sich im Periplasma und verbindet den RND-Transporter mit der dritten Pumpen-Komponente, der Pore TolC in der äußeren Membran. Alle drei bilden ein flexibles langes Tunnelsystem, über welches Antibiotika ausgeschleust werden. „Diese dreiteilige Efflux-Pumpe ist enorm effizient. Sie erkennt fast alle bekannten Antibiotika und pumpt sie nach draußen.“ Man spricht auch von einer multiplen Antibiotika-Efflux-Pumpe. An ihr allein liegt es, dass bestimmte Bakterien gegen eine Vielzahl Antibiotika resistent, also multiresistent, sind.

Im Pos Lab konnte auch schon geklärt werden, wie der Antrieb der Efflux-Pumpe funktioniert. Sie bindet Protonen aus dem Periplasma und entlässt sie ins Zytoplasma. „Dabei kommt es im Membranteil der Pumpe zu elektrostatischen Veränderungen, die dafür sorgen, dass sich die Antibiotika-Moleküle im Tunnel-system ganz spezifisch in eine Richtung bewegen: nach außen.“ Der flexible Tunnelmechanismus ähnelt der einer peristaltischen Pumpe, wie sie auch unsere Speiseröhre hat. Damit könnten wir Menschen selbst im Kopfstand feste Nahrung zu uns nehmen – sie landet trotz entgegengesetzter Schwerkraft im Magen. Die Efflux-Pumpe der Bakterien nutzt diesen Mechanismus, um zu verhindern, dass die Antibiotika während des Abtransports in die Zelle zurückrutschen.

Schnappschüsse von der Efflux-Pumpe

Um herauszufinden, wo und wie Antibiotika eingefangen und ausgeschleust werden, braucht es hochaufgelöste Strukturen, die im besten Fall einzelne Atome sichtbar machen. Im Pos Lab erstellt man mittels gezüchteter Kristalle Elektronendichtekarten und baut damit 3D-Strukturen der dreiteiligen Pumpen. Was auch mithilfe von Einzelpartikel-Kryo-Elektronenmikroskopie funktioniert. „Beide Methoden liefern uns Schnappschüsse, einzelne Bilder der Efflux-Pumpe bei der Arbeit. Diese können wir uns nacheinander anschauen. Das ist wie Daumenkino: Wir sehen förmlich, wie das Antibiotikum durch den Tunnel gepumpt wird.“

Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Achilleas Frangakis und dem Institut Pasteur in Lille gelang es, mittels Schnappschüssen neuartige Inhibitoren zu entwickeln, Stoffe also, die die multiple Antibiotika-Efflux-Pumpe gezielt hemmen. „Damit könnte es möglich werden, bakterielle Infektionen mit schon vorhandenen Antibiotika, gegen die sich Bakterien resistent gezeigt haben, wieder effektiv zu bekämpfen.“ Dass die Hemmstoffe wirken, wurde kürzlich in einem Lungeninfektionsmodell an Mäusen, die mit *Klebsiella pneumoniae* infiziert waren, nachgewiesen. Zwei Forschende der Gruppen von Pos und Frangakis, Clara Börnsen und Reinke Müller, gewannen für ihre Arbeit an diesen Hemmstoffen im Dezember 2023 den Unibator Innovationspreis der Goethe-Universität Frankfurt. Das Konzept hieß „Antibiotika reloaded“.

Die Grundlagenforschung im Bereich der Resistenzmechanismen von Bakterien sind dringend nötig, so Pos. „Zurzeit werden global pro Jahr 1,3 Millionen Menschen durch multiresistente Erreger getötet. Falls wir heute nichts unternehmen, müssen wir im Jahr 2050 mit jährlich zehn Millionen Sterbefällen rechnen.“ Das wären mehr Tote durch multiresistente Erreger als zurzeit durch Krebserkrankungen. **Andreas Lorenz-Meyer**

Von der klinischen Kardiologie ins Labor und wieder zurück

Nachwuchsförderung am CPI: Der junge Mediziner Julian Leberzammer erforscht, wie Makrophagen auf systemische Entzündungen reagieren. Betreut wird er dabei von Prof. Andreas Zeiher und Prof. Stefanie Dimmeler.



Julian Leberzammer ist jung und wissbegierig. Er gehört zur nächsten Generation von Ärzten, die sich nicht nur am Krankenhausbett für Ihre ihre Patient*innen einsetzen, sondern auch mit eigener Forschung zur Weiterentwicklung der Behandlungsmethoden beitragen wollen. Der 30-Jährige befindet sich gerade in der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie und interessiert sich besonders für das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz. Auf seinem dualen Karriereweg in Klinik und Forschung wird er vom Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary Institutes (CPI) unterstützt.

Gerade für junge Mediziner*innen der Kardiologie und Pulmologie, die sich neben ihrer praktischen Arbeit auch wissenschaftlich engagieren möchten, bietet das CPI weitreichende Möglichkeiten, die eigenen Forschungsideen umzusetzen. Dies lockte auch Julian Leberzammer vor drei Jahren von München nach Frankfurt. Nachdem er in seiner Heimatstadt sowohl Schule, Studium und als auch Promotion mit Bestnoten absolviert hatte, war Leberzammer auf der Suche nach neuen Herausforderungen und Mentoren. Diese fand er am CPI, wo ihn die CPI Senior Members Prof. Andreas Zeiher und Prof. Stefanie Dimmeler betreuen; sein Arbeitsgruppenleiter ist PD Dr. Sebastian Cremer.

Das Forschungsinstitut für Kardiovaskuläre Regeneration (ICR) von Prof. Stefanie Dimmeler ist eng mit der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Uniklinikums vernetzt, wo Leberzammer unter der Leitung von Prof. David M. Leistner als Assistenzarzt arbeitet. Zuletzt war Leberzammer in der Notaufnahme und in der Intensivstation tätig. Er ist also bestens mit schweren Krankheitsverläufen vertraut und weiß

Makrophagen

Weißer Blutkörperchen, die zu der Gruppe der Fresszellen (Phagozyten) gehören. Sie sind Teil des Immunsystems. Funktion: Beseitigung von Mikroorganismen.

Angiologie

Teilgebiet der Inneren Medizin, das sich mit Gefäßkrankungen beschäftigt

RNS

Ribonukleinsäure

Interventionelle Kardiologie

Kathetergestützte Behandlung struktureller Herzerkrankungen

DAS CARDIO-PULMONARY INSTITUTE

Herz- und Lungenkrankheiten sind weltweit die häufigsten Todesursachen. Das Cardio-Pulmonary Institute (CPI) besteht aus grundlagenorientierten, klinischen und translationalen Forscher*innen und Expert*innen, die sich zusammengeschlossen haben, um Herz- und Lungenerkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu finden. Das Konsortium der Universitäten Frankfurt (GU) und Gießen (JLU) sowie des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR) wird im Rahmen der Exzellenzstrategie der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. CPI wird im Rahmen des Exzellenzwettbewerbes des Bundes und der Länder einen Vollertrag stellen.

www.cpi-online.de



Julian Leberzammer im Labor. Foto: CPI

auch um die Grenzen der modernen Medizin. „Als klinisch tätiger Arzt sehe ich täglich Krankheitsbilder und Zusammenhänge, die ich im Labor untersuchen möchte, um sie besser zu verstehen.“ So wuchs auch sein Interesse an der Rolle von Makrophagen (Fresszellen) in der Entwicklung der Herzinsuffizienz (Herzschwäche) sowie der Wechselwirkung von kardiovaskulären Erkrankungen mit bakteriellen und viralen Lungenentzündungen.

Weit verbreitet: Herzinsuffizienz

Ohne Zweifel stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein wichtiges Forschungsfeld dar, zumal sie weltweit zu den häufigsten Todesursachen zählen. Dazu gehört auch die Herzinsuffizienz, ein Zustand, bei dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, ausreichend Blut durch den Körper zu pumpen. Dieses Krankheitsbild betrifft Millionen von Menschen, deren Lebensqualität dadurch massiv eingeschränkt ist. Patient*innen leiden unter anderem an Atemnot, Flüssigkeitsansammlungen in den Beinen, Müdigkeit und Schwäche. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für Herzinsuffizienz, was den Handlungsbedarf in einer alternden Gesellschaft wie der unseren unterstreicht. Zu den Risikofaktoren gehören z. B. zum Beispiel fettreiche Diät, Bluthochdruck, aber auch pulmonale Infektionen wie beispielsweise

SARS-CoV-2, die zu einer Entzündungsreaktion führen können. Julian Leberzammer interessiert dabei besonders, „wie Makrophagen und ihre Vorläufer im Herzen, in der Gefäßwand und im Blut auf systemische Entzündungen reagieren“.

Eine wichtige Rolle spielt dabei auch die Interaktion zwischen verschiedenen Organismen wie Herz und Lunge. Dies findet beim CPI besondere Beachtung, denn die Kommunikation zwischen den Organen ist noch nicht in der Tiefe untersucht. Während in Frankfurt mehrheitlich die Herz-Kreislaufforschung Kreislauf-Forschung beheimatet ist, befasst sich das Team von Prof. Susanne Herold am Standort Gießen mit Erkrankungen der Lunge. Auch darüber hinaus ermöglicht das Netzwerk des CPIs Beziehungen zu Partnerinstituten, so dass Fachwissen, Techniken und finanzielle und intellektuelle Ressourcen kombiniert werden können. Da viele Wissenschaftler*innen in ihren Expertisen sehr spezialisiert sind, können durch eine effektive Bündelung dieser Ressourcen auch sehr komplexe Projekte erfolgreich verwirklicht werden. Von diesen Kooperationen profitiert auch Julian Leberzammer, der Wert darauf legt „die patientenrelevanten Fragestellungen im Team zu beantworten.“

Fortsetzung auf S. 6

Von Oxys und Xannies, Lean und Tilidin

Der Soziologe Bernd Wense über die Endergebnisse des Forschungsprojektes BOJE zum Konsum von Benzodiazepinen und Opioiden unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen. BOJE wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert.

UniReport: Herr Wense, wie stark ist der Konsum von Benzodiazepinen und Opioiden unter jungen Menschen verbreitet?

Bernd Wense: Das lässt sich nicht so genau sagen, da es hierzu nur aus der Frankfurter MoSyD-Befragung repräsentative Daten gibt. Hier waren es zuletzt bei den 15- bis 18-Jährigen 4 Prozent, die mindestens einmal Opioiden ausprobiert haben und 2 Prozent, die mindestens einmal Benzodiazepine genommen haben. Bei jungen Erwachsenen liegen die Zahlen bei 7 Prozent bzw. 5 Prozent. Die Zahlen sind in den letzten Jahren merklich gestiegen, aber der Höhepunkt scheint überschritten zu sein. Aktuell oder gar regelmäßig Konsumierende finden sich aber nur sehr wenige in diesen Stichproben. Auch wenn es heute also einen gewissen Anteil mit Konsumerfahrung gibt, ist es alles andere als ein Massenphänomen.

Eine Rolle scheinen bei diesen Drogen Vorbilder aus der Popkultur zu spielen.

Das stimmt – gerade jugendliche Konsumerfahrene gaben häufig an, durch Rapper bzw. Raptexte auf Sedativa aufmerksam geworden zu sein.

Welche Gründe sind für den Konsum ansonsten auszumachen, kann man hier überhaupt von »Partydrogen« sprechen?

Nein, jedenfalls nicht in dem Sinne, wie etwa Ecstasy oder Speed genutzt werden, um Nächte durchzutanzten. Opioiden werden aber durchaus häufig mit hedonistischer Motivation beim Chillen im Freundeskreis konsumiert, nicht selten auch gemeinsam mit Alkohol oder Cannabis.

Benzodiazepine werden häufiger zur Gefühlsregulierung und Alltagsbewältigung eingesetzt, bis hin zur Selbstmedikation etwa bei Angststörungen. Aber auch Opioiden werden durchaus auf diese Weise genutzt. Darüber hinaus spielen Benzodiazepine in Partyszenen

durchaus eine Rolle, und zwar am Ende von Partynächten, um von den stimulierenden Drogen „runterzukommen“ und schlafen zu können.

Benzodiazepine sind ja gerade auch bei älteren Menschen sehr verbreitet.

Es wird geschätzt, dass bis zu zwei Millionen Deutsche eine Medikamentenabhängigkeit aufweisen, wovon ein wesentlicher Teil auf Benzodiazepine entfällt. Auch hier werden sie nicht selten zur Gefühlsregulierung eingesetzt, außerdem etwa in Altenheimen zwecks „Ruhigstellung“. Eigentlich sollten sie wegen des Abhängigkeitspotenzials nicht über längere Zeit verschrieben werden, aber die entsprechende Praxis ist bei vielen Ärzten anscheinend recht lax. Das kann man auch an den Befragten aus unserer Studie ablesen: Eltern oder Großeltern stellen häufig die (oft unfreiwillige) Quelle für Sedativa dar.

Welche Bedeutung haben die medizinischen Wirkungen der Substanzen, wie leicht rutscht man in eine Abhängigkeit?

Bei den Benzodiazepinen spielt der angstlösende und beruhigende Faktor eine größere Rolle als genussorientierte Motive, bei den Opioiden ist das etwas weniger der Fall. Gefährdet sind vor allem diejenigen, die manifeste psychische Probleme mit nicht verschriebenen Sedativa zu bekämpfen suchen. Auf der anderen Seite gab es insgesamt eher wenige in unserer Studie, die über Abhängigkeitssymptome berichteten – bemerkenswert angesichts dessen, dass beide Substanzgruppen zu den wenigen gehören, bei denen sich körperliche Abhängigkeit entwickeln kann.

Opioiden sind in den USA schon seit einigen Jahren ein großes Thema. Inwiefern muss man den Konsum in Deutschland davon unterscheiden?

In den USA gibt es eine sehr spezielle Vorgeschichte: in den 1990er Jahren wurde seitens der Pharmaindustrie massive Werbung für

Oxycodon, ein relativ starkes Opioid, als Schmerzmittel für alle Fälle betrieben, woraufhin Millionen Normalbürger*innen eine Abhängigkeit entwickelten. Als die Zugänglichkeit wieder eingeschränkt wurde, stiegen viele Abhängige zunächst auf illegales Heroin und zuletzt auf das um ein Vielfaches stärkere Fentanyl um, was für verheerende Drogentoten zählte. In Deutschland beschränkt sich problematischer Opioidkonsum weiterhin größtenteils auf ohnehin verelendete „harte Szenen“. Die Verbreitung durch die Jugendkultur hierzulande hat zwar auch mehr Hilfesuchende im jungen Alter zur Folge, aber bei weitem nicht in dem Ausmaß, wie es aus den USA bekannt ist.

Wie könnte und sollte eine geeignete Prävention aussehen, welche Empfehlungen würden Sie geben, welche Gruppen sollten angesprochen werden?

Da es sich weiterhin um ein sehr begrenztes Phänomen handelt, sind größere Kampagnen, die sich an alle jungen Menschen richten, nicht geeignet – allein schon, um nicht mehr Interesse zu wecken.

Stattdessen sollte das Angebot an leicht zugänglichen, altersgerecht aufbereiteten Informationen für diejenigen, die es betrifft, erweitert und verbessert werden. Dabei sollten die spezifischen Risiken – physische Abhängigkeit, schwere Überdosen insbesondere bei Mischkonsum – im Mittelpunkt stehen. Vielen Jugendlichen ist zum Beispiel nicht bewusst, dass Tilidin zur selben Substanzkategorie zählt wie Heroin, und mehrfach habe ich von Befragten gehört, dass sie ohne näheres Wissen über Stoffe und Risiken im Jugendalter Sedativa mit Alkohol konsumiert haben. Insofern sollte man versuchen, vor allem besonders junge potenziell Konsumierende zu erreichen – wobei sich allerdings kein Schwerpunkt abzeichnete, was bestimmte Milieus von Jugendlichen mit besonders hoher Verbreitung angeht.

Ein ganz anderes aktuelles Thema: Der Bundestag hat das Cannabis-Gesetz beschlossen, der Bundesrat hat es nun passieren lassen. Wie sind Ihre Erwartungen, was kann damit bewirkt werden?

Ich erwarte in erster Linie eine große Erleichterung für die mehreren Millionen Deutschen, die mindestens ab und zu Cannabis konsumieren. Das betrifft manifeste Folgen wie Strafverfahren, die derzeit auch bei geringen Besitzmengen eröffnet werden und Traumata und Stigmatisierung zur Folge haben können, aber auch Misstrauen gegenüber der Staatsmacht generell, oder die Verstärkung psychischer Probleme durch die permanente potenzielle Strafandrohung. Es entsteht etwas mehr Gerechtigkeit, wenn Handlungen, mit denen man sich maximal selbst schadet, nicht mehr ähnlich hart bestraft werden wie mittelschwere Gewaltdelikte. Darüber hinaus erwarte ich durchaus eine relevante Reduktion des Schwarzmarktes, alleine schon durch die Möglichkeit, bis zu drei Pflanzen selbst anzubauen. Kürzlich hat eine Umfrage ergeben, dass 10 Prozent der Deutschen Eigenanbau von Cannabis erwägen, wenn es erlaubt wird. Hier ergibt sich eine interessante Möglichkeit, ein bislang illegales Produkt nicht dem kommerziellen Markt zu überlassen. Außerdem wird der Gesundheitsschutz gestärkt, wenn die Produkte keine Streckmittel mehr enthalten, und die Hemmschwelle, sich Hilfe zu suchen, dürfte auch niedriger werden.

Fragen: Dirk Frank

Dr. Bernd Wense ist Leiter des Centre of Drug Research an der Goethe-Universität.
<https://tinygu.de/Z860w>

Fortsetzung von S. 5

Mit- und voneinander lernen wird auch in der CPI Academy großgeschrieben. Nach dem Medizinexamen haben Interessierte die Möglichkeit, sich für 12 zwölf Jahre als Mitglied zu registrieren, sofern sie zwei hochrangige Forscher*innen als ihre Mentoren benennen können. CPI Academy-Mitglieder haben die Möglichkeit, Weiterbildungen und Kurse zu besuchen, beispielsweise zu den Themen Statistik, Wissenschaftskommunikation, Entrepreneurship oder Bildbearbeitung. Außerdem finden regelmäßig Lectures statt, bei denen führende Wissenschaftler*innen aus der ganzen Welt eingeladen werden, um über ihre Forschung und ihren Werdegang zu berichten. Die Chance, unmittelbar von den großen Vorbildern zu lernen, nutzen die Nachwuchswissenschaftler*innen gern.

Eine Technik, die Julian Leberzammer während seiner hiesigen Forschungstätigkeit erlernt hat, ist die „Einzelzell-RNA-Sequenzierung“. Er beschreibt, dass bei dieser Methode „eine große Anzahl an einzelnen Zellen sehr genau analysiert wird. Man kann unter-

suchen, was in jeder einzelnen Zelle vor sich geht.“ Zellstrukturen in menschlichen Organen sind keinesfalls einheitlich, es handelt sich vielmehr um komplexe Zellgemische. Um die vielschichtigen Vorgänge bei den Entzündungsreaktionen verstehen zu können, die später zur Herzinsuffizienz führen, hilft Leberzammer die Einzelzell-RNA-Sequenzierung enorm. „Damit kann man beispielsweise untersuchen, welche Zellprogramme bei der Entstehung von Herz-Kreislaufkrankheiten im Kreislauf-Krankheiten in unterschiedlichen Zelltypen aktiviert werden. Wir untersuchen dafür beispielsweise Zellen aus Herzen mit verschiedenen Arten der Herzschwäche und vergleichen diese mit gesunden Herzen.“ Ziel dieser Arbeiten ist es, antientzündliche Therapiemöglichkeiten für spezielle Formen der Herzschwäche zu entwickeln. Hierfür hat Julian Leberzammer einen CPI Start-Up Grant erhalten. Neben der ideellen Unterstützung erhält Leberzammer so auch die Möglichkeit, Personal, teure Labormaterialien und Analysegeräte zu finanzieren.

Laborrotation

Momentan ist Leberzammer für seine Forschung durch eine Förderung des INDEEP Clinician Scientist Programms des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt und der DFG von der klinischen Tätigkeit freigestellt und kann sich ganz auf die Forschung konzentrieren. Er freut sich aber bereits, wieder in die klinische Kardiologie zurückzukehren und sein neu gewonnenes Wissen anzuwenden, sozusagen „from bedside to bench and back“. Diese sogenannte Laborrotation ermöglicht es Leberzammer, ein Jahr in Vollzeit und zwei Jahre jeweils zu 50 Prozent am Institut für Kardiovaskuläre Regeneration bei Frau Prof. Dimmeler zu forschen. „Dies war für mich davor immer nur für kürzere Zeiträume möglich. Es ist sehr hilfreich, sich einen längeren Zeitraum am Stück nur auf die Forschung fokussieren zu können.“, so Leberzammer.

Diese Kombination aus Grundlagen-, translationaler und klinischer Forschung, ist ein Grundpfeiler in der Ausbildung von jun-

gen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen am CPI. Dabei wird besonderer Wert daraufgelegt, dass der Nachwuchs unabhängig Entscheidungen zu treffen lernt, mit dem Ziel, sie ihn für Ihre seine zukünftigen Aufgaben als Führungskräfte vorzubereiten.

Die ersten Erfolge konnte Leberzammer bereits verbuchen. Er wurde für den Rudi Busse Young Investigator Award für experimentelle Herz-Kreislaufforschung Kreislauf-Forschung 2024 der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) nominiert und darf seine Forschungsergebnisse auf dem DGK-Kongress am 3. bis 6. April in Mannheim vorstellen. „Es ist herausfordernd, grundlagenwissenschaftliche Forschung für eine große Bandbreite an Zuhörer*innen, welche sowohl aus (niedergelassenen) Kardiolog*innen als auch aus Wissenschaftler*innen besteht, interessant und verständlich zu präsentieren“, sagt Leberzammer. „Aber ich freue mich sehr, die Arbeit unseres Teams beim DGK-Kongress 2024 in Mannheim vorstellen zu dürfen.“. Laura Fräulin mit Daniela Daume