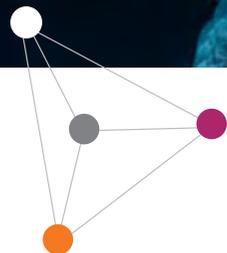


Neue Strategien gegen multiresistente Krankheitserreger mittels digitaler Vernetzung



Interdisziplinäre
Forschung an
bayerischen Universitäten

Gefördert durch



Weitere Informationen unter:
www.bayresq.net

bayresq.net ist Mitglied im



■ Inhalt

Vorwort Staatsminister Bernd Sibler.....	6
Vorwort Prof. Dr. Horst Domdey	7
Einführung ■	
Aktueller Anlass für die Förderung des neuen Forschungsnetzwerks.....	8
Bayern bündelt interdisziplinäre Expertise seiner Universitäten im Kampf gegen multiresistente Krankheitserreger	9
Die Vorteile der Digitalisierung für die Gesundheit der Menschen nutzen.....	10
bayresq.net Forschungsstandorte in Bayern	11
Aufbau ■	
Ein Netzwerkprogramm des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft und Kunst.....	12
Der Wissenschaftliche Beirat sichert die Auswahl und die Evaluierung der Forschungsgruppen	12
Wissenschaftliche Leitung des Netzwerks.....	14
Die Geschäftsstelle	14

Vorworte ■

Einführung ■

Aufbau ■





■ Projekte	
DynamicKit	
Suche nach neuen Kombinationstherapien gegen multiresistente Tuberkulose	16
Helicopredict	
Von Genotyp zu Phänotyp: Genombasierte Resistenzvorhersage bei <i>Helicobacter pylori</i>	20
Metabodefense	
Der Wertsstoffwechsel als antibakterieller Effektor: Makrophagen zur Bekämpfung multiresistenter Bakterien	24
IRIS	
Identifikation der Immunkontrollpunkte kommensaler Bakterien zur therapeutischen Intervention gegen multiresistente Keime	28
Rbiotics	
Ein digitaler Ansatz für neue RNA-Antibiotika	32
StressRegNet	
Identifizierung von Stressor-Regulator-Paaren in der bakteriellen Stressantwort, Pathogenität und Antibiotika-Sensitivität	36
■ Kooperationspartner	40
■ Persönliches Engagement jenseits der Projektwissenschaften	42
■ Impressum	43



■ Staatsminister Bernd Sibler

Die zunehmende Resistenz von Krankheitserregern gegen Antibiotika ist eine der wesentlichen medizinischen Herausforderungen unserer Zeit und bringt traditionelle Ansätze an ihre Grenzen. Es ist deshalb von entscheidender Bedeutung, in diesem Bereich völlig neu zu denken und andere Wege zu beschreiten. Wir brauchen hier eine interdisziplinär angelegte Grundlagenforschung, um der weltweiten Bedrohung durch multiresistente Keime wirksam begegnen zu können.

Deshalb freue ich mich sehr, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von fünf bayerischen Universitäten in bayresq.net vertreten sind und das Netzwerk mit ihrer Expertise in verschiedenen Disziplinen bereichern, insbesondere in Biologie, Bioinformatik, Chemie, Biophysik, Medizin und Mathematik. Um die gewonnenen Erkenntnisse bestmöglich zu nutzen, setzen wir auf die Möglichkeiten der Digitalisierung. Die gemeinsame Datenplattform als Überbau für alle Projekte wird die Kooperation wesentlich erleichtern und kann dabei helfen, dass verschiedene Ansätze sich wechselseitig befruchten.

Interdisziplinäre Grundlagenforschung verbunden mit der Schubkraft der Digitalisierung: Der Forschungsstandort Bayern ist – auch und gerade im Zeichen der Hightech Agenda – hervorragend vorbereitet auf ein solches Vorhaben. Dementsprechend bin ich hinsichtlich der Ergebnisse von bayresq.net sehr zuversichtlich und wünsche dem Netzwerk gutes Gelingen sowie allen Beteiligten viel Erfolg bei ihrer wichtigen Arbeit.

Handwritten signature of Bernd Sibler in black ink.

Bayerischer Staatsminister
für Wissenschaft und Kunst





■ Prof. Dr. Horst Domdey

Lassen Sie mich dieses Vorwort mit der folgenden Frage beginnen: Ist es im Jahr 2021 – dem zweiten Jahr der Covid-19-Pandemie – eigentlich immer noch notwendig, unsere Gesellschaft mit aller Kraft darauf hinzuweisen, dass aufgrund der ständig wachsenden Weltbevölkerung und der zunehmenden Globalisierung die größten Gefahren für die Menschheit nicht nur von kriegführenden Mächten und vom Klimawandel ausgehen, sondern (auch) von den primitivsten Lebewesen, die uns umgeben, also von Bakterien? Wie wir alle wissen, ist die Ursache der gegenwärtigen Pandemie ein Virus, also kein echter Organismus, sondern ein lebloses organisches Partikel, das dennoch menschliches Leben bedroht und zum Tod führen kann. Bakterien hingegen sind echte Organismen mit ausgeklügelten Überlebensstrategien, die für uns äußerst gefährlich sein können und werden.

Bakterielle Infektionen haben uns Menschen schon immer begleitet. Pest und Cholera waren in der Vergangenheit mit Sicherheit genauso große Menschenmörder wie die unzähligen Kriege, die in der Geschichte geführt worden sind. Daher war wahrscheinlich die Entdeckung von Antibiotika, die einer bakteriellen Infektion Einhalt gebieten können, eine der bedeutendsten Ereignisse für das verbesserte

Wohlergehen der Menschheit im 20. und 21. Jahrhundert. Die drastische Verringerung der Zahl an Todesopfern in den vergangenen Jahrzehnten, die einer bakteriellen Infektion erlegen sind, belegt diese Wohltat der Wissenschaft. Es war allen voran der schottische Mediziner und Bakteriologe Alexander Fleming, der mit seinen Entdeckungen vor etwas mehr als 90 Jahren einen großen pharmazeutischen Durchbruch erzielte. Bereits in seiner Nobelpreisrede im Jahr 1945 warnte Fleming allerdings vor einem inflationären Gebrauch des von ihm entdeckten Penicillins. Er wies auf die Gefahr hin, dass die Mikroben resistent gegen das verabreichte Penicillin werden, vor allem wenn es falsch dosiert wird. Und diese Resistenz dürfte lange erhalten bleiben.

Leider ist Flemings Vorhersage haargenau eingetroffen. Über Jahre hinweg konnte das Problem durch immer neue Entwicklungen alternativer Antibiotika zumindest teilweise beigelegt werden. Allerdings scheint jetzt oder zumindest in naher Zukunft das Ende der Fahnenstange erreicht zu sein, da die so genannten Multiresistenzen von Bakterien immer bedrohlichere Ausmaße annehmen.

Das Problem wird nun insbesondere dadurch verstärkt, dass neu entwickelte Antibiotika mehr oder weniger zu einem Ladehüter-Dasein verdammt sind. Bisher benötigt man sie nur in wenigen Notfallsituationen. Da aber die Entwicklung eines neuen Antibiotikums trotzdem Hunderte von Millionen Euro kostet und die Pharmaunternehmen so gut wie keine Umsätze damit erzielen, haben sie sich schrittweise aus diesem für sie extrem undankbaren Geschäft zurückgezogen. So hat also der Staat – oder besser gesagt haben die Staaten bzw. deren Regierungen – zwei Probleme bzw. Aufgaben zu bewältigen. Zum einen müssen sie eine für die Industrie attraktive Kompensation für die hohen Entwicklungskosten schaffen, zum anderen dafür Sorge tragen, dass die Erforschung von innovativen antibakteriellen Konzepten nicht vollständig zum Erliegen kommt. Für die erstgenannte Problematik gibt es unterschiedliche Denkmodelle: Beispielsweise könnten nur im Einzelfall zur Anwendung am Patienten kommende antibakterielle Wirkstoffe einen Orphan Disease Status erhal-

ten, so dass deutlich höhere Beträge abgerechnet werden können, Beträge, wie man sie sonst nur bei Medikamenten gegen seltene Erkrankungen findet. Zum anderen, indem es garantierte Abnahmeverträge gibt, die den Pharmaunternehmen zumindest so viel finanzielle Kompensation garantieren, dass es zumindest zu einer Nullsummenrechnung für die Entwickler/Hersteller dieser im Einzelfall überlebenswichtigen Substanzen kommt.

Was die Erforschung neuer Wirkmechanismen anbelangt, sind die Staaten bzw. deren Regierungen insofern gefordert, dass solche Forschungs- und eventuell Entwicklungsarbeiten zumindest im akademischen Bereich durch spezielle darauf zugeschnittene Programme breit gefördert werden. Während das Land Bayern so gut wie keine Gestaltungsmöglichkeiten hat, was die Höhe der Kostenerstattung neuer, alternativer Antibiotika hat, kann ein deutsches Bundesland durchaus im Bereich der Förderung zur Erforschung neuer Wirkmechanismen und Wirkstoffe gestaltend eingreifen. Diese Möglichkeit hat das Land Bayern nicht nur erkannt, sondern proaktiv aufgegriffen und durch die Implementierung und Finanzierung des bayresq.net-Programms in vorbildlicher Weise realisiert. Dafür kann und muss man mehr als dankbar sein und letztendlich bin ich als Bürger dieses Bundeslandes auch ein wenig stolz, dass Bayern diese so wichtige Aufgabe durch sein großartiges Engagement im Rahmen von bayresq.net vorantreibt. ■

Wissenschaftlicher Leiter
bayresq.net



■ Einführung

Neue Strategien gegen multiresistente Krankheitserreger mittels digitaler Vernetzung (bayresq.net)

■ Aktueller Anlass für die Förderung des neuen Forschungsnetzwerks

Multiresistente Krankheitserreger und die damit verbundene Gefahr von unheilbaren Infektionserkrankungen stellen eine der größten Herausforderungen unserer Zukunft dar. Einer Studie der Charité Berlin zufolge könnte die weltweite Anzahl der jährlichen Todesopfer, die auf eine Infektion mit multiresistenten Erregern zurückzuführen sind, im Jahr 2050 bereits bei über zehn Millionen liegen¹. Diese Prognose ist nicht nur aus medizinischer und gesellschaftlicher Sicht erschreckend, sondern hat auch auf wirtschaftlicher Ebene schwerwiegende Konsequenzen. So kalkulierte das US Center of Disease Control and Prevention die jährlichen Zusatzkosten für das Gesundheitssystem sowie die Produktivitätsverluste zu diesem Zeitpunkt auf 300 Milliarden USD jährlich. Diese Beispiele verdeutlichen die Dringlichkeit, mit der wir uns diesen Entwicklungen stellen müssen.

Der Freistaat Bayern hat mit der Gründung des Forschungsnetzwerks „Neue Strategien gegen multiresistente Krankheitserreger mittels digitaler Vernetzung“ (bayresq.net) einen wegweisenden Schritt unternommen, um in dieser gesundheitspolitisch hoch relevanten Problematik voranzukommen. In den vergangenen Jahren wurden bereits die entsprechenden Rahmenbedingungen in Bayern geschaffen. Kontinuierlich wurde eine leistungsstarke und innovative Life Science-Forschungslandschaft aufgebaut und in gezielten Forschungsprogrammen wie dem Bayerischen Genomforschungsnetzwerk (BayGene), dem Bayerischen Immuntherapienetzwerk (BayImmuNet) und dem Bayerischen Forschungsnetzwerk für Molekulare Biosysteme

¹ <https://www.pharma-fakten.de/news/details/164-antibiotika-resistenzen-multiresistente-keime-groesste-gefahr-fuer-die-menschheit/>



(BioSysNet) vernetzt. Zugleich konnte mit den aufgeführten Netzwerkprogrammen unter Beweis gestellt werden, dass die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an spezifischen Schwerpunktthemen die Entwicklung der Lebenswissenschaften in besonderer Weise anstoßen und vorantreiben kann. Aufbauend auf diesen hervorragenden Voraussetzungen folgt nun ein neues Netzwerkprogramm, das uns im Ringen um neue Therapieansätze gegen unheilbare Infektionserkrankungen ein gutes Stück voranbringen wird.

■ **Bayern bündelt interdisziplinäre Expertise seiner Universitäten im Kampf gegen multiresistente Krankheitserreger**

Mit dem neuen Programm bayresq.net wird Grundlagenforschung gefördert, die auf der interdisziplinären Expertise in Bayerns Wissenschaft aufbaut und durch ein besseres Verständnis von Infektionsprozessen und Resistenzentwicklungen neue Lösungsansätze gewinnen soll. Die sechs Forschungsprojekte des neuen Netzwerkprogramms werden jeweils von einer Gruppe von renommierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mehrerer bayerischer Universitäten gemeinsam und interdisziplinär durchgeführt. So sind an dem neuen Forschungsprogramm Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Biologie, Medizin, Biochemie, Bioinformatik, Mathematik und Biophysik beteiligt. Dies ermöglicht es, komplexe Forschungsinhalte systematisch zu untersuchen. Von der Entwicklung neuer Therapeutika bis hin zu den Auswirkungen von Immunsystem, Mikrobiom oder Metabolom auf das Infektionsgeschehen werden von den Forschergruppen verschiedene Ansätze adressiert; sie betrachten sowohl die Auswirkungen der Infektion auf den Wirt als auch die Eigenschaften und Wirkmechanismen der infektiösauslösenden Erreger.

■ Einführung

■ Die Vorteile der Digitalisierung für die Gesundheit der Menschen nutzen

Einem weiteren wichtigen Aspekt der Spitzenforschung wird dabei Rechnung getragen: Durch den Einsatz modernster wissenschaftlicher Methoden und Laboranalytik werden enorme Datenmengen erzeugt, die nicht nur gespeichert, sondern auch so schnell wie möglich ausgewertet und zueinander in Relation gesetzt werden müssen. Ohne ein übergeordnetes leistungsfähiges Datenmanagement wäre Forschung an derart komplexen Fragestellungen wie Infektionsprozessen nicht zeitgerecht und zielführend. Nur über den Einsatz von Hochdurchsatzverfahren lassen sich belastbare Voraussagen über Reaktionsmechanismen und Infektionsentwicklungen gewinnen. Die hierbei erhobenen Datenmengen können nur über ein strukturiertes modernes Datenmanagement ausgewertet und für alle am System beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nutzbar gemacht werden. Erstmals wird versucht, sämtliche erhobenen Daten allen am Netzwerk beteiligten Forschern in Form eines offenen Datenmanagements zugänglich zu machen. Die dabei gesammelten Erfahrungen können dann auch in zukünftigen Netzwerkprogrammen genutzt werden. So ist bayresq.net Bestandteil der Strategie BAYERN DIGITAL, aus deren Mitteln das Programm finanziert wird.

Der uneingeschränkte Datenaustausch der Projektgruppen untereinander ermöglicht es allen Netzwerkpartnern auch parallel zur eigenen Forschung, von den Ergebnissen der anderen Gruppen zu profitieren. Know-How kann so ohne Verzögerung ausgetauscht und für alle Gruppen bereitgestellt werden.

Hierfür stellt die Geschäftsstelle eine dedizierte Infrastruktur zur Verfügung und ermittelt in einer begleitenden Forschungstätigkeit, in welcher Weise gemeinsame Daten-



standards am besten erstellt und in welcher Form die Daten den größten Nutzen für die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bringen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen der Geschäftsstelle, die in Person von Andreas Hauser das

Datenmanagement entwickelt und umsetzt, und den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie absolutes Vertrauen aller am Datenmanagement beteiligten Personen sind die Grundlage eines solchen Ansatzes.

■ bayresq.net Forschungsstandorte in Bayern



■ Aufbau

Organe von bayresq.net

■ Ein Netzwerkprogramm des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft und Kunst

Gefördert werden die Projekte über einen Zeitraum von fünf Jahren durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst (vorbehaltlich einer positiven Evaluierung während der Zwischenevaluierung).



■ Der Wissenschaftliche Beirat sichert die Auswahl und die Evaluierung der Forschungsgruppen

Die Auswahl der geförderten Forschungsgruppen folgte einem streng wissenschaftsbasierten Evaluationsverfahren. Der wissenschaftliche Beirat, eine international zusammengesetzte Gruppe von Expertinnen und Experten, hat die Anträge in einem zweistufigen Antragsverfahren sorgfältig geprüft und schließlich die aktuell geförderten sechs Projektgruppen für die Förderung durch das Bayerische Wissenschaftsministerium empfohlen.

Wir danken den Mitgliedern unseres Wissenschaftlichen Beirats an dieser Stelle sehr für das große Engagement und die tatkräftige Unterstützung.



Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker

Früherer Präsident des Robert Koch-Instituts
Früherer Präsident der Deutschen Akademie
der Naturforscher Leopoldina
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats



Prof. Dr. Tanja Schneider

Professorin für Pharmazeutische Mikrobiologie
an der Universität Bonn
Stellvertretende Vorsitzende
des Wissenschaftlichen Beirats



Prof. Dr. Rolf Apweiler

Direktor des Europäischen Bioinformatik
Instituts, Teil des Europäischen
Molekularbiologischen Labors in Cambridge



Prof. Dr. Melanie Bloesch

Außerordentliche Professorin
am Schweizer Bundesinstitut
für Technologie Lausanne



Prof. Dr. Mark Brönstrup

Direktor des Instituts für Biochemie
am Helmholtz-Zentrum für
Infektionsforschung in Braunschweig
Professor am Institut für Organische Chemie
an der Leibniz Universität Hannover



Prof. Dr. Petra Gastmeier

Direktorin des Instituts für Hygiene
und Umweltmedizin
an der Charité in Berlin



Prof. Dr. Peter Hammann

Früherer SVP für Infektionskrankheiten
bei Evotec SE
Honorarprofessor
an der Universität Saarland



Prof. Dr. Susanne Häußler

Direktorin des Instituts für Molekulare Bakteriologie am
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig
Professorin und Direktorin des Instituts für
Molekulare Bakteriologie am TWINCORE in Hannover



Prof. Dr. Michael Hecker

Früherer Direktor des Instituts
für Mikrobiologie an der Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald



Prof. Dr. Zlatko Trajanoski

Professor für Bioinformatik
am Institut für Bioinformatik,
Medizinische Universität Innsbruck



Prof. Dr. Lothar Wieler

Präsident des Robert Koch-Instituts
in Berlin

■ Aufbau

■ Wissenschaftliche Leitung des Netzwerks

Prof. Dr. Horst Domdey wurde durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst mit der wissenschaftlichen Leitung von bayresq.net betraut. Er hat die Aufgabe, die Forschungsgruppen des Netzwerks zu beraten und alle laufenden Prozesse zusammen mit der Geschäftsstelle zu koordinieren. Darüber hinaus beobachtet er kritisch die Ausrichtung und Qualität der Forschungsarbeit und konsultiert bei Bedarf den Wissenschaftlichen Beirat. Er ist Ansprechpartner für strategische Fragen und unterstützt die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beim Transfer der erzielten Ergebnisse. Prof. Domdey hilft den Projektleiterinnen und -leitern beim Finden von Kooperationspartnerinnen und -partnern und bindet die Forschenden in die gute Infrastruktur des BioM Biotech Clusters München und Bayern (Innovationen für die Gesundheit) mit ein. Er berät die Geschäftsstelle bei der Organisation der Öffentlichkeitsarbeit und fungiert zusammen mit der Geschäftsstelle als Anlaufstelle für alle Fragen.

■ Die Geschäftsstelle

Die Geschäftsstelle organisiert die gemeinsamen Treffen der Forschenden und hilft den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, Kontakte untereinander und eine gute Vertrauensbasis aufzubauen. Die Geschäftsstelle ist die erste Anlaufstelle für alle administrativen Fragen und unterstützt die Forschenden bei verwaltungstechnischen Hürden. In der Geschäftsstelle wird die gemeinsame Öffentlichkeitsarbeit koordiniert und gesteuert. Dazu gehört auch das Erstellen von Informationsmaterial, die Durchführung von Tagungen und Informationsveranstaltungen sowie die Entwicklung von neuen Formaten für die Öffentlichkeitsarbeit. Das Team der Geschäftsstelle informiert international auf Messen und Tagungen über das Programm, es werden Schulungen und Kurse z.B. für interessierte Bürgerinnen und Bürger an Volkshochschulen oder anderen Organisationen abgehalten und der Dialog zwischen Wissenschaft, Politik und Öffentlichkeit gefördert. Als Mitglied des Lenkungsausschusses für



Prof. Dr. Horst Domdey
Wissenschaftliche Leitung
bayresq.net



Dr. Ulrike Kaltenhauser
Leitung der Geschäftsstelle



Andreas Hauser
Leitung Digitale Vernetzung
und Datenmanagement

Biotechnologie in Bayern, der zur Vernetzung der regionalen Biotechnologieszene ins Leben gerufen wurde, kann die Leiterin der Geschäftsstelle Dr. Ulrike Kaltenhauser gerade den jungen noch nicht fest etablierten Forschungsgruppen dabei helfen, sich mit den führenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in Bayern zu vernetzen. Auch die Mitgliedschaft der Geschäftsstellenleitung in Vereinen wie m⁴ (Personalisierte Medizin), MedTechPharma (Netzwerk für Medizintechnik und Pharma) oder BIONITY.COM helfen dabei, den geförderten Projekten eine Infrastruktur zu bieten, die deren Chancen steigert, internationale Sichtbarkeit zu erlangen.

Das Team der Geschäftsstelle betreut aktuell zwei große Forschungsnetzwerke in Bayern: das Bayerische Klimaforschungsnetzwerk (bayklif) und bayresq.net. Im Folgenden werden die Geschäftsstellenmitarbeiter von bayresq.net vorgestellt.



Julius Reich
Referent Datenmanagement



Gabriele Jeske
Controlling und Unterstützung
im Büro



Sophia Schreiber
Wissenschaftliche Hilfskraft



Die Mitarbeiter der Geschäftsstelle werden im Bereich Öffentlichkeitsarbeit und im administrativen Bereich stundenweise von der wissenschaftlichen Hilfskraft Sophia Schreiber und Bürokraft Gabriele Jeske unterstützt.



PD Dr. Andreas Wieser

Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
Max von Pettenkofer-Institut, Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene, Medizinische Fakultät LMU
wieser@mvp.lmu.de



Prof. Dr. Dr. Fabian Theis

Technische Universität München (TUM)
Institut für Computational Biology
Helmholtz Zentrum München
fabian.theis@helmholtz-muenchen.de



Dr. Michael Menden

Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
Institut für Computational Biology, Helmholtz Zentrum München
michael.menden@helmholtz-muenchen.de



Prof. Dr. Michael Hoelscher

Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Abteilung für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Medizinische Fakultät
hoelscher@lrz.uni-muenchen.de

DynamicKit

Suche nach neuen Kombinationstherapien gegen multiresistente Tuberkulose

Informationen zu den Projektleitern

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Andreas Wieser hat eine neue Proteomik-Technologie entwickelt, die es erstmals ermöglicht, neu gebildete Biomoleküle in Mykobakterien, den Erregern der Tuberkulose, über die Zeit genau zu messen. Prof. Dr. Michael Hoelscher trägt mit seiner weltweit führenden Expertise auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten und seiner Erfahrung in der Koordination von Arzneimittelstudien bei. Prof. Dr. Hoelschers Arbeitsgruppe ermöglicht den Zugang zu neuartigen Substanzen und Daten über klinische Studien im Bereich der Tuberkulose. Prof. Dr. Dr. Fabian Theis und Dr. Michael Menden leiten die rechnergestützten Analysen mit künstlicher Intelligenz.

Ausgewählte Publikationen

- (1) High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multiarm, multi-stage randomised controlled trial. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, Kibiki GS, Churchyard G, Sanne I, Ntinginya NE, Minja LT, Hunt RD, Charalambous S, Hanekom M, Semvua HH, Mpagama SG, Manyama C, Mtafya B, Reither K, Wallis RS, Venter A, Narunsky K, Mekota A, Henne S, Colbers A, van Balen GP, Gillespie SH, Phillips PPJ, Hoelscher M; PanACEA consortium. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17(1):39-49. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30274-2. Epub 2016 Oct 26.
- (2) Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R, Phillips PP, Venter A, Bateson A, Boehme CC, Heinrich N, Hunt RD, Boeree MJ, Zumla A, McHugh TD, Gillespie SH, Diacon AH, Hoelscher M; Pan African Consortium for the Evaluation of Anti-tuberculosis Antibiotics (PanACEA). *Lancet Respir Med.* 2013 Aug; 1(6):462-70. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70119-X. Epub 2013 Jul

- (3) Identifying dormant growth state of mycobacteria by orthogonal analytical approaches on a single cell and ensemble basis. Neumann AC, Bauer D, Hölscher M, Haisch C, Wieser A. *Anal Chem.* 2018 Dec 3. doi: 10.1021/acs.analchem.8b03646. IMPACT 6,3 (2016)

Kooperationen

Mit ihrer interdisziplinären Grundlagenforschung verbindet das Forschungsteam Expertise aus Bereichen wie Bioinformatik, Künstliche Intelligenz und Maschinelles Lernen zum Verständnis zellulärer Prozesse (F. Theis / M. Menden), Analytische Chemie, Medizinische Mikrobiologie (A. Wieser) und Tropenmedizin einschließlich Therapie bei Tuberkulose / Klinische Studien (M. Hoelscher). Dieses Projekt wird stark vom wissenschaftlichen Netzwerk von bayresq.net profitieren.

Beteiligte Mitarbeiter

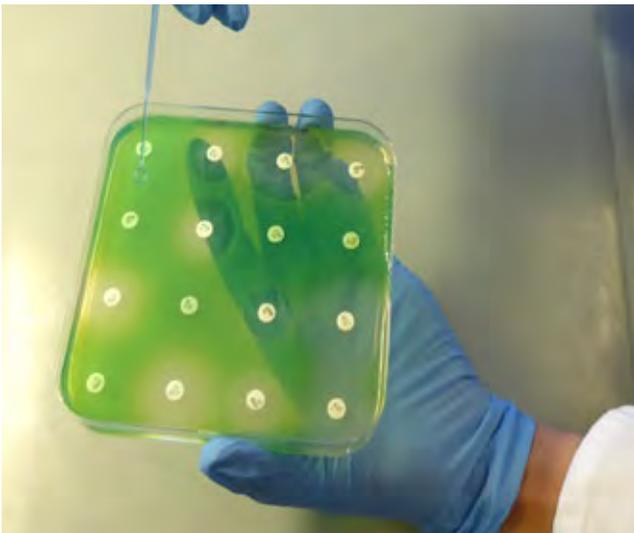
- Dr. Zohaib Nisar Khan, Postdoc, Gruppe Wieser
Dr. Ines Assum, Postdoc, Gruppe Menden
Dr. Xaib Khan, Postdoc, Gruppe Menden



Bioinformatiker in Aktion.

■ Einführung in das Projekt

Tuberkulose (TB) ist die tödlichste Infektionskrankheit des Menschen und fordert jedes Jahr weltweit rund 1,5 Millionen Menschenleben. Um diese Lungenkrankheit erfolgreich zu behandeln, muss eine Mischung verschiedener Medikamente über mehrere Monate hinweg verabreicht werden. Dies ist jedoch problematisch, da die bakteriellen Erreger resistent werden und selbst in behandelbaren Bakterienpopulationen hochresistente Subpopulationen nachgewiesen werden können. Um die Ausbreitung der Krankheit zu verhindern, ist es daher nicht nur notwendig, neue Antibiotika zu entwickeln, sondern auch immer wieder neue Wirkstoffkombinationen zu finden. Solche Kombinationen können bisher nur empirisch in aufwändigen klinischen Studien



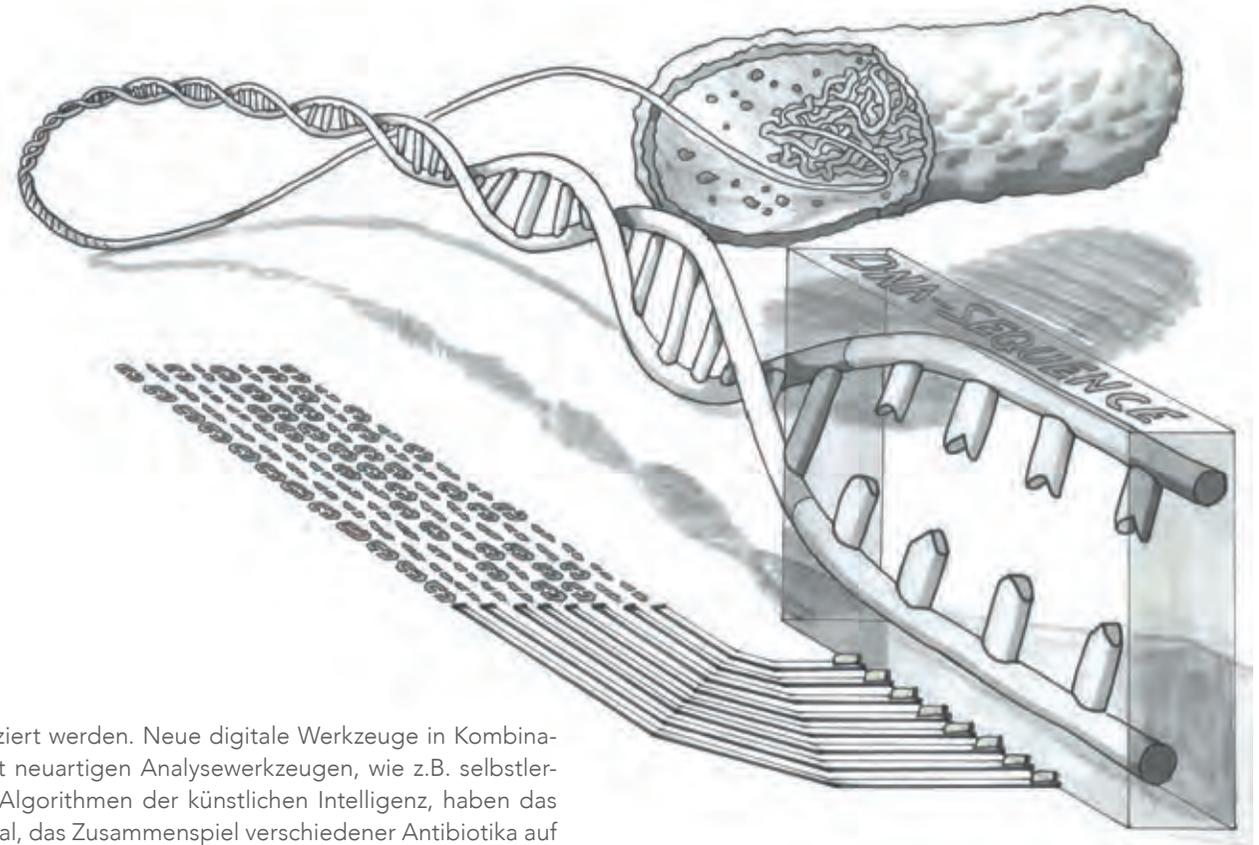
Ein Mikrobiologe hält einen bakteriellen Sensitivitätstest auf einer Agaroseplatte.

identifiziert werden. Neue digitale Werkzeuge in Kombination mit neuartigen Analysewerkzeugen, wie z.B. selbstlernende Algorithmen der künstlichen Intelligenz, haben das Potenzial, das Zusammenspiel verschiedener Antibiotika auf den mykobakteriellen Stoffwechsel schneller und kostengünstiger zu entschlüsseln, sodass geeignete Medikamentencocktails zur Überwindung der TB-Arzneimittelresistenz und zur Verbesserung der derzeitigen Behandlungsschemata identifiziert werden können.

■ Hintergrund

Die Resistenz gegen Arzneimittel ist eine dramatische Herausforderung für die tödlichste Infektionskrankheit der Welt, die Tuberkulose. In unserem Projekt verwenden wir selbstlernende Algorithmen, um die Interaktion verschiede-

ner Medikamente in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel von Mykobakterien, den Erregern der Tuberkulose, zu verstehen. Auf diese Weise können wir nicht nur neue geeignete Arzneimittelkombinationen für die Tuberkulosebehandlung vorhersagen, sondern auch biologische Moleküle bestimmen, die Resistenzmechanismen widerspiegeln, sodass wir herausfinden können, wie wir dies mit Medikamenten gezielt rückgängig machen können. Dieser kombinierte Ansatz ergibt ein dringend benötigtes präklinisches Labormodell, mit dem wir die weitere Ausbreitung der Krankheit stoppen können.



■ DynamicKit

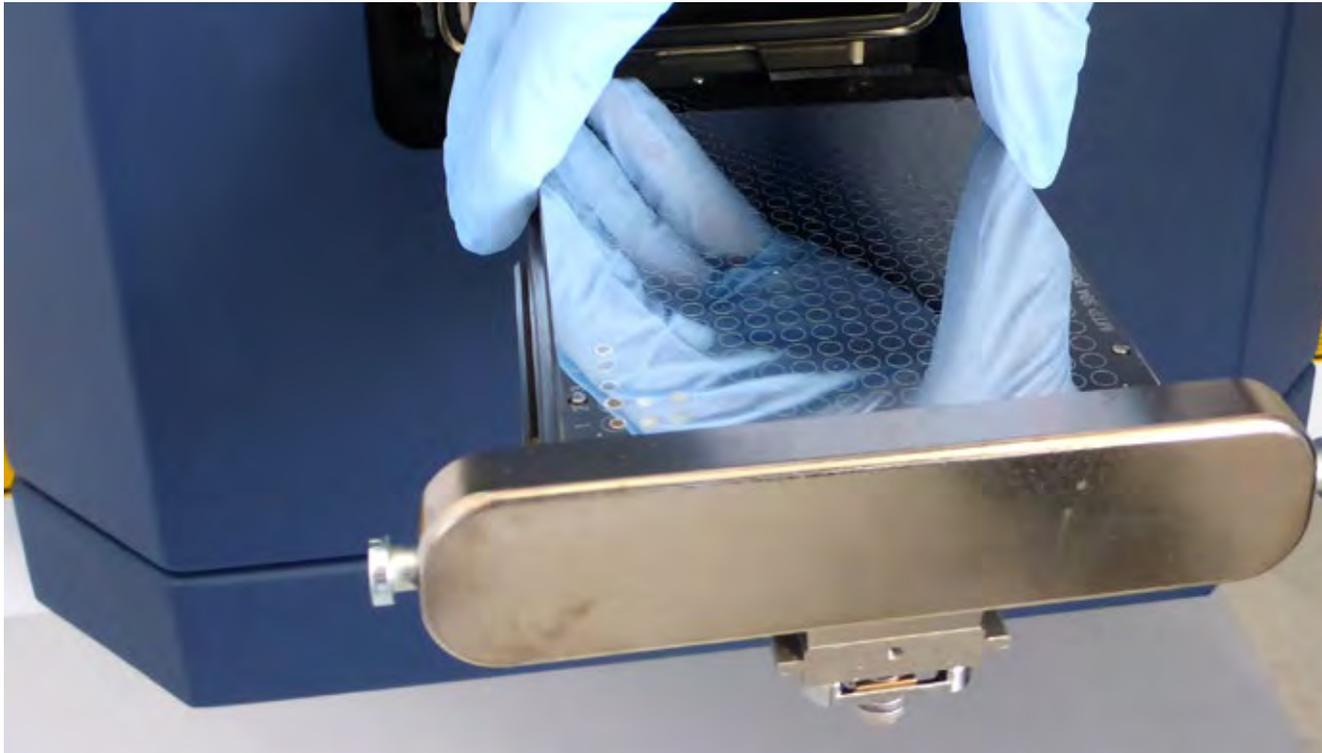
■ Strategie und Voraussetzungen

Die Identifizierung neuer Arzneimittelkombinationen bei Tuberkulose ist sehr schwierig, da geeignete präklinische Modelle zur Vorhersage von Synergieeffekten fehlen. Dies ist eine große Herausforderung für die Wissenschaft, um dem steigenden Bedarf an Therapien gerecht zu werden.

Zunächst werden wir die Eigenschaften üblicher antimykobakterieller Wirkstoffe untersuchen. Eine neue experimentelle Technik, die an der LMU entwickelt wurde, ermöglicht es uns, ihre Wirkungsweise, Resistenzmechanismen und Anpassungsreaktionen in noch nie dagewesener zeitlicher

Auflösung zu beschreiben. Dies wird es uns ermöglichen, die Wirkung verschiedener Antibiotika sowie auch deren Kombinationen zu charakterisieren.

Diese Analyse wird dank künstlicher Intelligenz und Systembiologie vorangetrieben. Ein besseres Verständnis des Erregers wird gewonnen mit der Modellierung der dynamischen Daten und ermöglicht die Entwicklung neuer Therapieansätze. Neuronale Netzwerke und Random Forests werden trainiert, um neue Medikamentenkombinationen und deren Wirkung vorherzusagen.



Eine Stahlplatte wird in ein MALDI-TOF MS Gerät für die Massenspektrometrie eingebracht.

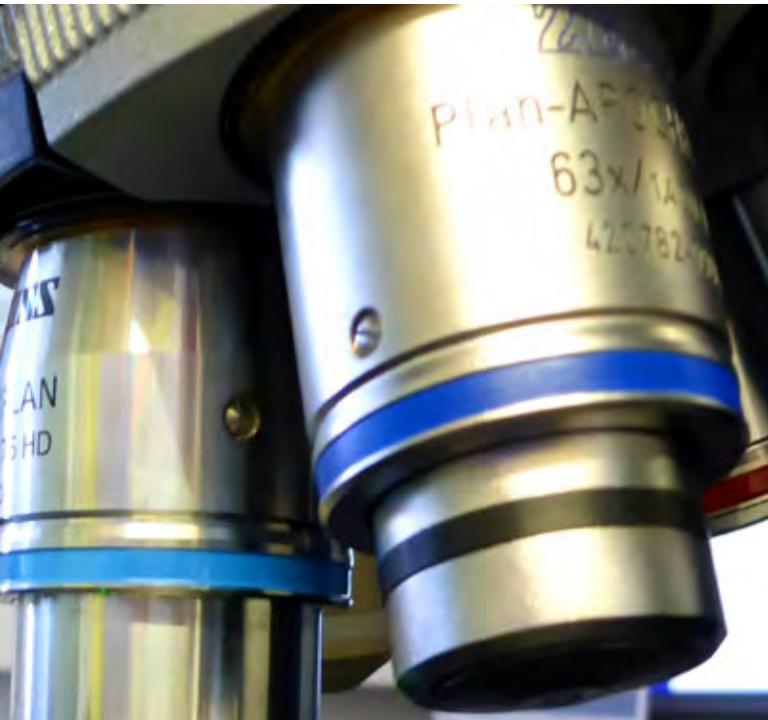


Eine Technikerin untersucht bakterielle Proben mittels konfokaler Raman Mikrospektroskopie.

■ Ziele des Forschungsvorhabens

Unser Hauptziel ist die Entwicklung neuer Therapieansätze gegen normale und resistente Tuberkulose auf der Basis von neuen experimentellen Methoden und künstlicher Intelligenz.

Auf diese Weise wollen wir herausfinden, welche Wirkstoffe ideal zusammenpassen, um das Potential von Kombinationstherapien bei Tuberkulose auszuschöpfen. Dies könnte weniger toxische und kürzere Behandlungsschemata bieten. Darüber hinaus wollen wir neue Arzneimittelkombinationen identifizieren, die arzneimittelresistente TB wirksam bekämpfen können.



■ Erwarteter Nutzen für die Gesellschaft

Laut WHO stellen antimikrobielle Resistenzen, wie wir sie bei der Tuberkulose finden, derzeit die größte langfristige Bedrohung für die Gesundheit und das Wohlbefinden des Menschen dar. Dieses Projekt baut auf neuartigen Data Science-Ansätzen innerhalb der Grundlagenforschung auf, um die Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen innerhalb dieser Infektionskrankheit anzugehen und ihnen entgegenzuwirken.

In den letzten Jahren ist es der Molekularbiologie in Bayern gelungen, schnell auf internationale Trends zu reagieren und spezifische, für die wissenschaftliche Gemeinschaft

relevante Schlüsselthemen aufzugreifen und voranzutreiben. Damit trägt dieses Projekt dazu bei, die künstliche Intelligenz, die Biotechnologie und die molekulare Medizin als Schlüsseltechnologien in Bayern auszubauen und international sichtbar zu machen.

Die erzielten Ergebnisse ermöglichen es den Fachkräften im Gesundheitswesen, sich mit den aktuellen Tuberkuloseherausforderungen innerhalb und außerhalb Bayerns auseinanderzusetzen. ■

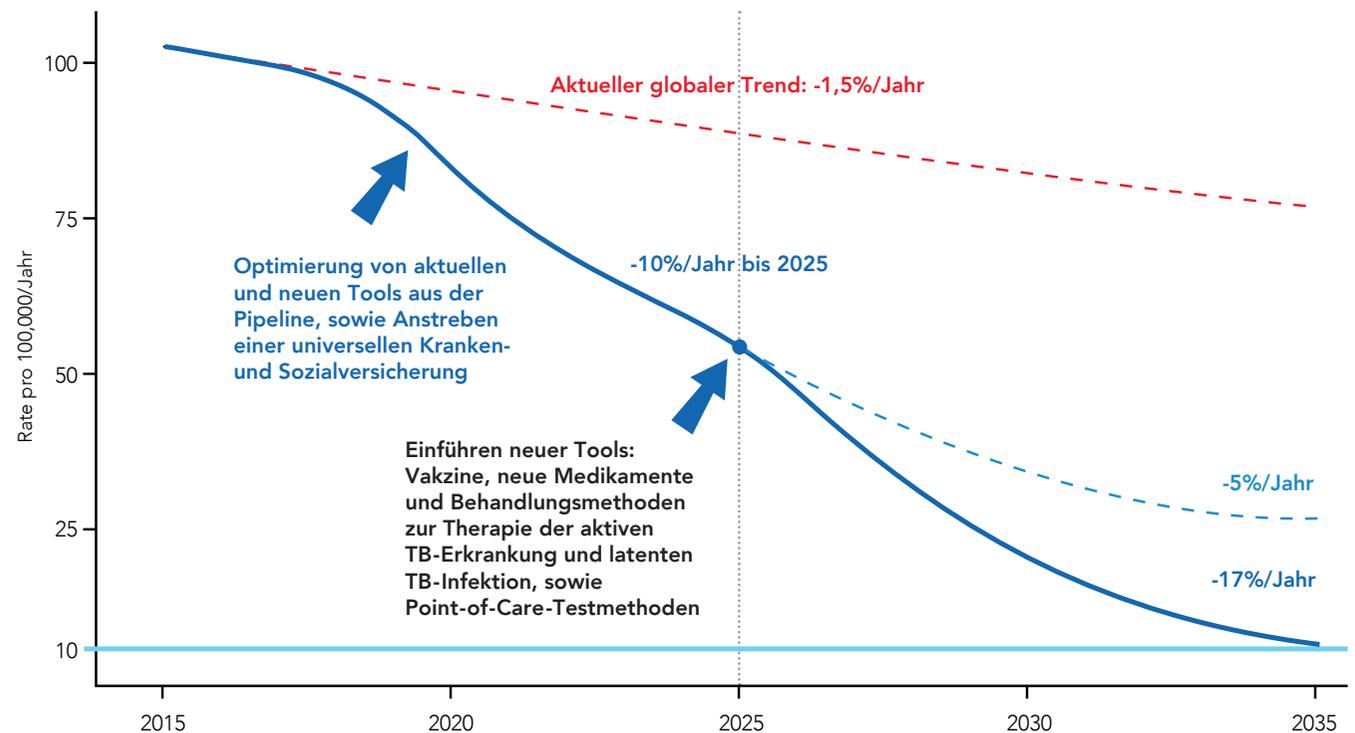


Abbildung mit Erlaubnis nachgebildet aus „The End TB Strategy“, WHO, 2015, Seite 11, WHO/HTM/TB/2015.19



Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)
Max von Pettenkofer-Institut
Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
suerbaum@mvp.uni-muenchen.de



Prof. Dr. Markus Gerhard

Technische Universität München (TUM)
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
markus.gerhard@tum.de



Dr. Atefeh Kazeroonian

Technische Universität München (TUM)
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
atefeh.kazeroonian@tum.de



PD Dr. Christian Schulz

Klinikum der Universität München Großhadern
Medizinische Klinik und Poliklinik II
chr.schulz@med.uni-muenchen.de

■ Helicopredict

Von Genotyp zu Phänotyp: Genombasierte Resistenzvorhersage bei *Helicobacter pylori*

■ Informationen zu den Projektleitern

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum:

An der Ludwig-Maximilians-Universität wird die metagenomische Sequenzierung durchgeführt und das Genom aller aus der Studienpopulation isolierten *H. pylori*-Stämme rekonstruiert und auf Mutationen in resistenzbezogenen Genen analysiert. Mutationen werden kartiert, mit veröffentlichten Datenbanken und der Literatur verglichen und mit phänotypischen Resistenzprofilen korreliert.

Prof. Dr. Markus Gerhard:

Die Gruppe von Prof. Gerhard wird eine Mikrobiomsequenzierung von Magen- und Stuhlproben durchführen. Nach der biostatistischen Analyse und Beschreibung der einzelnen Mikrobiom-Zusammensetzungen werden die Daten auch in die Datenbank zur Korrelation mit anderen Parametern aufgenommen.

Dr. Atefeh Kazeroonian:

Die Gruppe von Dr. Kazeroonian an der TUM wird Algorithmen zur Resistenzvorhersage entwickeln, die auf Mutationen im sequenzierten *H. pylori*-Genom und anderen Parametern basieren, die möglicherweise die Resistenz beeinflussen (z. B. Rauchen, Co-Medikation, Virulenzfaktoren und Mikrobiomsignaturen). Die Modelle werden auf ihre Vorhersagekraft hin optimiert werden.

PD Dr. Christian Schulz:

Am Klinikum der Universität München werden Endoskopien durchgeführt. Magenbiopsien werden für die *H. pylori*-Kultur, Histologie und Magenmikrobiom-Analyse entnommen; Stuhlproben werden für die Analyse des Mikrobioms gesammelt. Alle patientenbezogenen Daten werden gesammelt und in die Studien-datenbank eingegeben.

■ Ausgewählte Publikationen

(1) Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps. Ailloud F, Didelot X, Woltemate S, Pfaffinger G, Overmann J, Bader RC, Schulz C, Malfertheiner P, Suerbaum S (2019). Nat Commun 10(1):2273.

■ Kooperationen

DZIF-finanzierte Studie „*Helicobacter pylori*-Prävalenz und Antibiotikaresistenz“ (HPPreRes): In dieser Studie werden 20.000 gesunde Freiwillige serologisch auf *H. pylori*-Infektion untersucht. Positiven Freiwilligen wird die Möglichkeit gegeben, eine Gastroskopie mit Biopsie zu erhalten. 2.000 *H. pylori*-positive Freiwillige werden am Klinikum der Universität München einer Endoskopie unterzogen. Die Proben dieser 2.000 Freiwilligen bilden die Grundlage für das Helicopredict-Projekt. Die an dieser DZIF-Studie beteiligten Partner haben bereits in mehreren anderen DZIF-Studien erfolgreich zusammengearbeitet.

■ Beteiligte Mitarbeiter

Dr. Florent Ailloud, Postdoc, Gruppe Suerbaum

Dr. Karl Dichtl, M.D., Gruppe Suerbaum

Dr. Beate Spießberger, Postdoc, Gruppe Suerbaum

Teresa Burrell, M.A., technische Assistentin, Gruppe Gerhard

Dr. Dharmesh Sing, Postdoc, Gruppe Gerhard

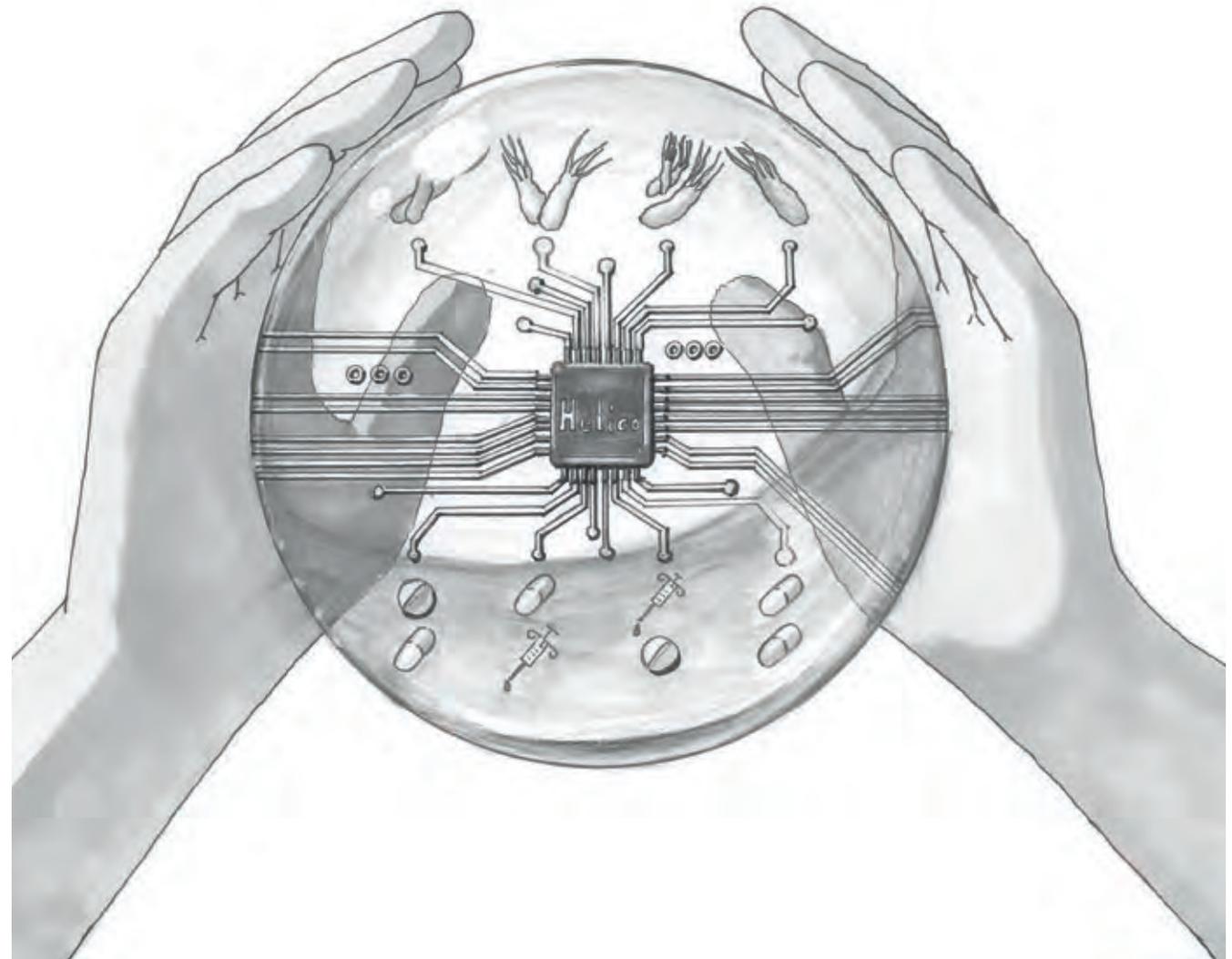
Dr. Claudia Crowell, M.D., Gruppe Gerhard

■ Einführung in das Projekt

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ist die weltweit am häufigsten vorkommende bakterielle Infektion, die Hälfte der Weltbevölkerung ist betroffen. Die chronische Infektion führt zu einer chronisch aktiven Gastritis und bei einer Untergruppe von Patienten zu weiteren Komplikationen wie Geschwüren oder Magenkarzinomen. Tatsächlich sind ungefähr 90% aller Magenkrebserkrankungen mit *H. pylori* assoziiert. Das Versagen von Standardtherapien nimmt aufgrund der zunehmenden Entwicklung resistenter Bakterienstämme drastisch zu. Man schätzt, dass bereits 10-20% aller *H. pylori*-Stämme multiresistent sind. Kulturbasierte Resistenztests, die derzeit nur nach erfolgloser Zweittherapie empfohlen werden, sind jedoch ein langwieriger Prozess. Das Wachstum von *H. pylori* im Labor dauert 5 bis 7 Tage nach der Isolierung aus Magengewebe, und weitere Resistenztests nehmen zwischen 3 und 5 Tage in Anspruch. In Anbetracht dessen wäre eine schnelle Methode zur Bestimmung, ob ein isolierter Stamm anfällig für Antibiotikaresistenzen ist, eine enorme Hilfe bei der Auswahl der geeigneten Therapie.

■ Hintergrund

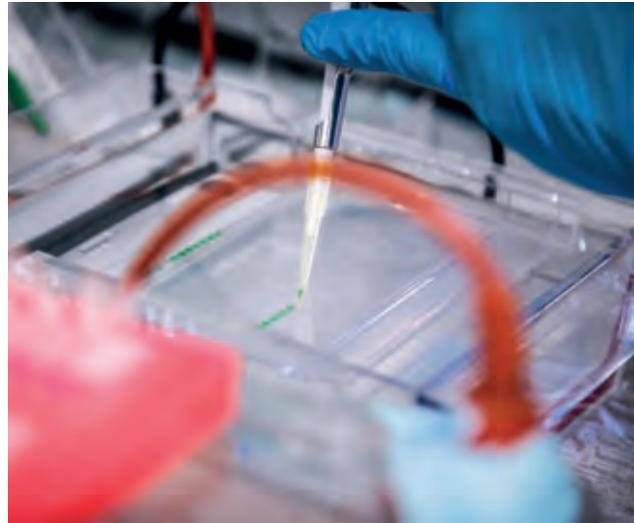
Um dieser Herausforderung zu begegnen, entwickelt Helicopredict einen Algorithmus für die Vorhersage von Antibiotikaresistenzen, primär basierend auf *H. pylori*-Sequenzdaten, die schnell erhoben werden können. Der Algorithmus wird Ärzten zur Verfügung gestellt werden, um sie bei der Auswahl der optimalen Therapie zu unterstützen. Unser Ansatz wird damit einen Beitrag dazu leisten, die therapeutische Wirksamkeit zu optimieren und der weiteren Resistenzentwicklung entgegenzuwirken.



■ Helicopredict

■ Strategie und Voraussetzungen

Obwohl einige Mutationen in Genen, die mit Antibiotikaresistenz zusammenhängen, eindeutig mit Resistenz korrelieren, ist die Bedeutung vieler anderer Mutationen unklar, da Resistenzen häufig nicht mit einer einzelnen spezifischen Mutation assoziiert werden können. Ein Nachteil der meisten Studien in diesem Zusammenhang ist die geringe Stichprobengröße, weshalb wir in unserem Projekt Daten von bis zu 2.000 Patienten mit ihren jeweiligen *H. pylori*-Stämmen berücksichtigen werden. Ein derart umfassender Ansatz wird es uns ermöglichen, neben genetischen Daten auch andere Faktoren, die zur Resistenz beitragen können, in unsere Analyse mit einzubeziehen. Beispielsweise könnte eine frühere Antibiotikabehandlung bei einer anderen Erkrankung die spätere Therapie der *H. pylori*-Infektion beeinträchtigen. Darüber hinaus können die Entzündungsreaktion und der Grad der Magenpathologie letztendlich den Therapieerfolg beeinflussen. Eine weitere wichtige Quelle für die Entwicklung von Resistenzen ist die gemeinsame Besiedlung von Bakterien im Magen-Darm-Trakt, da Antibiotikaresistenzen durch direkten Plasmidtransfer oder über gemeinsame Bakteriophagen zwischen verschiedenen Bakterienarten übertragen werden können. Somit kann das Magen- und Darmmikrobiom auch eine wichtige Rolle beim Erwerb von Antibiotikaresistenzen spielen. In Helicopredict werden wir daher eine Datenbank erstellen, die neben genetischen und phänotypischen Daten von Bakterien, auch mit Entzündung verbundene Parameter sowie die Mikrobiom-Signatur enthalten wird. Basierend auf diesen Daten werden wir einen Algorithmus zur Resistenzvorhersage entwickeln, der in eine Online-Plattform integriert werden wird. Wir werden das Online-Vorhersage-Tool dann unter Verwendung ausgewählter Stämme zur Validierung testen und anschließend für den öffentlichen Zugriff öffnen.



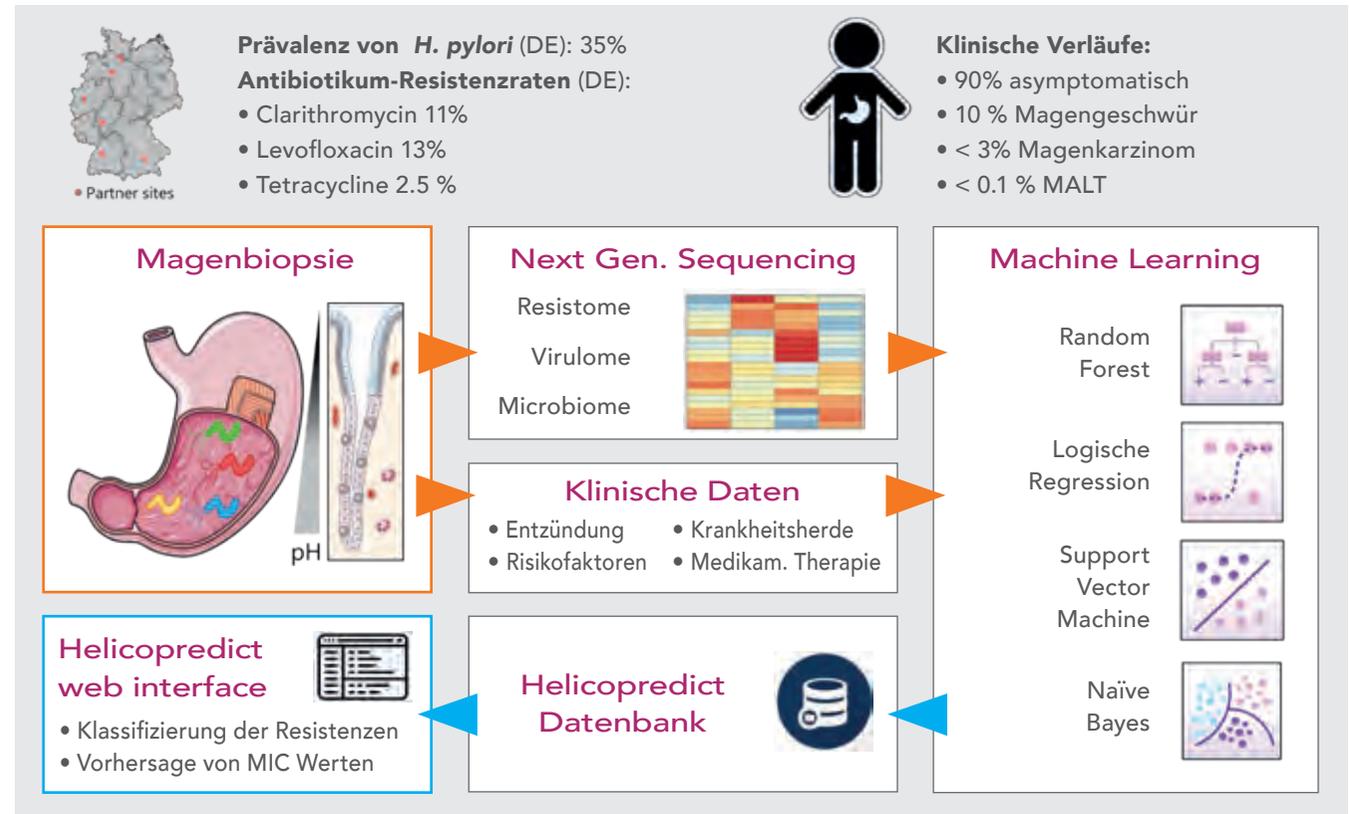
Agarose-Gelelektrophorese

■ Ziele des Forschungsvorhabens

Basierend auf Daten von mehr als 2.000 Patienten werden wir eine Datenbank aufbauen, die genotypische und phänotypische Bakteriendaten, mit Entzündungen verbundene Parameter des Wirts, sowie Mikrobiom-Signaturen enthalten wird. Ziel des Forschungskonsortiums ist die Entwicklung einer Datenbank für genotypische Resistenztests zur Vorhersage des Antibiotika-Ansprechens von *H. pylori*. Wir werden datenbankbasierte genetische Resistenztests im Sinne eines „Genotyp-Phänotyp-Konzepts“ verfügbar machen. Zu diesem Zweck werden wir einen Algorithmus zur Vorhersage der Antibiotikaresistenz entwickeln, der Ärzten öffentlich zugänglich gemacht wird, um diese bei der Auswahl der optimalen Therapie zu unterstützen. Der Algorithmus basiert auf der Sequenzierung des Genoms von *H. pylori*, enthält jedoch auch andere Parameter, die möglicherweise die Resistenz im Magen beeinflussen, wie lokale Entzündungen und das Darmmikrobiom, und verwendet maschinelles Lernen, um die Genauigkeit kontinuierlich zu verbessern.



Prof. Markus Gerhard vom Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene an der Technischen Universität München

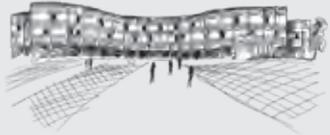


Schematische Übersicht des Projekts Helicopredict

■ Erwarteter Nutzen für die Gesellschaft

Die *Helicobacter-pylori*-Infektion ist eine der weltweit am häufigsten vorkommenden bakteriellen Infektionen, kann in einer chronisch aktiven Gastritis münden und zur Entwicklung anderer Komplikationen wie Geschwüren oder Magenkrebs führen. Tatsächlich sind ungefähr 90% aller Magenkrebserkrankungen mit *H. pylori* assoziiert. Die Eradikation basiert auf einer 10-14-tägigen Therapie mit zwei verschiedenen Antibiotika. Das Versagen solcher Therapien nimmt jedoch aufgrund der zunehmenden Entwicklung resistenter Bakterienstämme drastisch zu.

Andererseits ist ein herkömmlicher Resistenztest auf Kulturbasis ein langwieriger Prozess, da das Wachstum von *H. pylori* nach der Isolierung im Labor 5 bis 7 Tage dauert und Resistenztests weitere 3 bis 5 Tage in Anspruch nehmen. Solche Tests werden daher erst nach erfolgloser Zweitlinientherapie empfohlen. Helicopredict wird eine viel schnellere Methode entwickeln, um festzustellen, ob ein isolierter Stamm Antibiotikaresistenzen zeigt, und dadurch dazu beitragen, die therapeutische Wirksamkeit bereits während der Erstbehandlung zu optimieren, um der Entwicklung weiterer Resistenzen vorzubeugen. ■



Prof. Dr. Jonathan Jantsch

Universität Regensburg
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
jonathan.jantsch@ukr.de



PD Dr. Katja Dettmer-Wilde

Universität Regensburg
Institut für Funktionelle Genomik
katja.dettmer@klinik.uni-regensburg.de



Prof. Dr. Rainer Spang

Universität Regensburg
Institut für Funktionelle Genomik
rainer.spang@klinik.uni-r.de

Metabodefense

Der Wirtsstoffwechsel als antibakterieller Effektor: Makrophagen zur Bekämpfung multiresistenter Bakterien

Informationen zu den Projektleitern

Das **Jantsch-Lab** ist auf dem Gebiet der Infektionsimmunologie tätig. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt in der Erforschung der Rolle des Stoffwechsels in der von Zellen des angeborenen Immunsystems vermittelten Infektionsabwehr.

Das **Dettmer-Lab** hat seinen Schwerpunkt auf dem Gebiet der umfassenden qualitativen und quantitativen Stoffwechselanalyse mittels gekoppelter massenspektrometrischer Methoden (Metabolomics).

Die **Spang-Gruppe** hat ihren Schwerpunkt auf dem Gebiet der Bioinformatik und des maschinellen Lernens. Hierzu gehören u. a. die prädiktive Modellierung hochdimensionaler molekularer Daten, Entwicklung neuer statistischer / algorithmischer Methoden zur Analyse hochkomplexer Datensätze, die Modellierung biologischer Netzwerke und Verfahren des Causal Discovery.

Kooperationen

Genomics Core Unit, Universität Regensburg

Prof. Dr. Michael Hensel, Universität Osnabrück

Prof. Dr. Dirk Bumann, Biozentrum, Universität Basel

Beteiligte Mitarbeiter

Dr. Valentin Schatz, Postdoc, Gruppe Jantsch

Dr. Raffaella Berger, Postdoc, Gruppe Dettmer-Wilde

Lena Buck, M. Sc., Doktorandin, Gruppe Spang

Ausgewählte Publikationen

- (1) Low-oxygen tensions found in *Salmonella*-infected gut tissue boost *Salmonella* replication in macrophages by impairing antimicrobial activity and augmenting *Salmonella* virulence. Jennewein J., Matuszak J., Walter S., Felm B., Gendra K., Schatz V., Nowotny M., Liebsch G., Hensel M., Hardt W.D., Gerlach R.G.* Jantsch J.* (2015). Cell Microbiol. 17(12):1833-47
- (2) Ferritin-mediated iron sequestration stabilizes Hypoxia-Inducible Factor-1 α upon LPS activation in the presence of ample oxygen. Siegert I., Schödel J., Nairz M., Schatz V., Dettmer K., Dick C., Kalucka J., Franke K., Ehrenschwender M., Schley G., Beneke A., Sutter J., Moll M., Hellerbrand C., Wielockx B., Katschinski D.M., Lang R., Galy B., Hentze M.W., Koivunen P., Oefner P.J., Bogdan C., Weiss G., Willam C., Jantsch J.* (2015) Cell Rep. 13(10):2048-55
- (3) Reference Point Insensitive Molecular Data Analysis Affiliations. Altenbuchinger M., Rehberg T., Zacharias H. U., Stämmler F., Dettmer K., Weber D., Hiergeist A., Gessner A., Holler E., Oefner P. J., Spang R. (2017). Bioinformatics 33(2):219-226.
- (4) Limitation of TCA Cycle Intermediates Represents an Oxygen-Independent Nutritional Antibacterial Effector Mechanism of Macrophages. Hayek I., Fischer F., Schulze-Luehrmann J., Dettmer K., Sobotta K., Schatz V., Kohl L., Boden K., Lang R., Oefner P.J., Wirtz S., Jantsch J.*, Lührmann A*. (2019). Cell Rep. 26; 26(13)
- (5) HIF1A and NFAT5 coordinate Na⁺-boosted antibacterial defense via enhanced autophagy and autolysosomal targeting. Neubert P., Weichselbaum A., Reitingner C., Schatz V., Schröder A., Ferdinand J.R., Simon M., Bär A.L., Brochhausen C., Gerlach R.G., Tomiuk S., Hammer K., Wagner S., van Zandbergen G., Binger K.J., Müller D.N., Kitada K., Clatworthy M.R., Kurts C., Titze J., Abdullah Z., Jantsch, J. (2019). Autophagy. 15(11):1899-1916.

■ Einführung in das Projekt

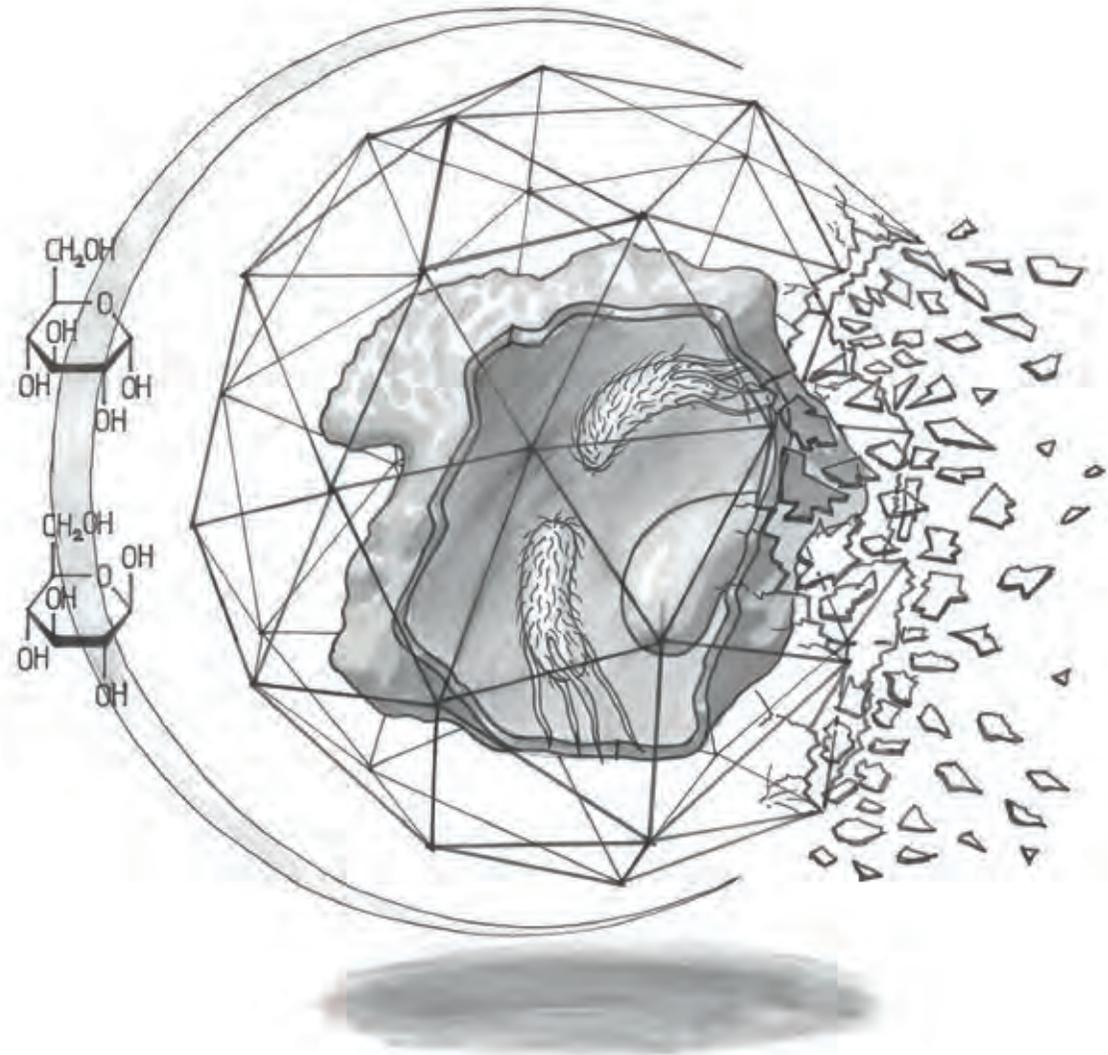
Multiresistente Krankheitserreger infizieren nicht jeden, den sie befallen. Einige Menschen verfügen über High-End-Makrophagen, die die Infektion kontrollieren und abwehren, während die Makrophagen anderer Menschen dies nicht können. Wir vermuten den Unterschied zwischen diesen Fresszellen des Immunsystems in ihrem Stoffwechsel. In der Regel weiß niemand, wie fit seine Makrophagen bei einer Infektion sein werden. Deshalb ist es wichtig, die charakteristischen Eigenschaften potenter Makrophagen besser zu verstehen und diese Eigenschaften dann auch diagnostizierbar zu machen. So könnten Hochrisikopatienten für Infektionen frühzeitig identifiziert werden. Darüber hinaus kann der Stoffwechsel der Makrophagen nicht nur durch eine Vielzahl von Medikamenten in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden, sondern auch durch eine durch übermäßige Nahrungszufuhr bedingte und über metabolische Vorgänge ausgelöste Entzündungsreaktion (Metaflammation). Wie diese Faktoren sich auf die Fitness der Makrophagen zur Abwehr von Krankheitserregern auswirken, wissen wir heute noch nicht.

■ Hintergrund

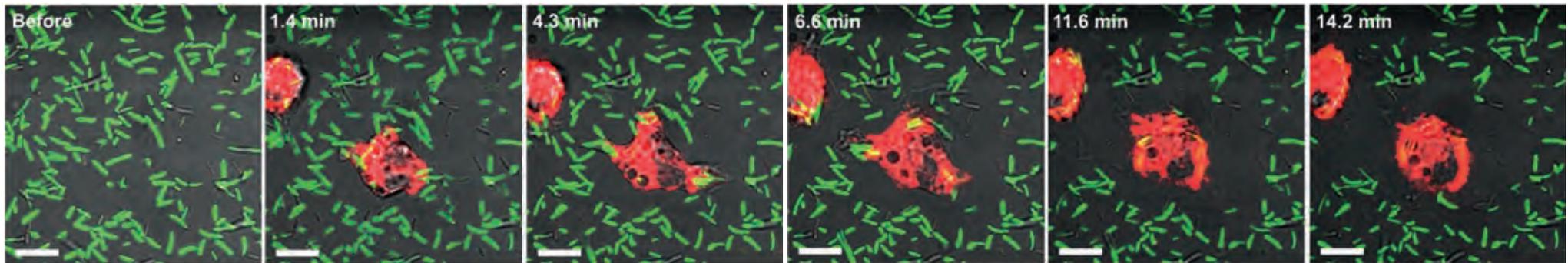
Produkte des körpereigenen Stoffwechsels wirken nicht nur regulativ auf das Immunsystem, sondern können auch das Wachstum bzw. Persistieren von Bakterien beeinflussen. Der Beitrag von Wirtsmetaboliten in der antimikrobiellen Abwehr ist noch weitestgehend unerforscht. Wir postulieren, dass eine gezielte Modulation des Wirtsmetabolismus, das Erregerwachstum zu inhibieren und eine antimikrobielle Wirksamkeit gegenüber Persistenz zu entfalten vermag. Dies werden wir mit einem Salmonellen-

infektionsmodell paradigmatisch untersuchen. Dafür werden wir Methoden der Bioinformatik und des maschinellen Lernens verwenden, um aus hochkomplexen Metabolom- und Transkriptomdaten neue im Metabolismus verankerte antimikrobiell wirksame Zielstrukturen zu ermitteln. Hier-

bei werden im Jantsch-Lab Makrophagen mit Salmonellen infiziert und verschiedene Signalwege der Makrophagen gestört. Im Dettmer-Lab werden an Proben aus infizierten Makrophagen genomweite Expressionsanalysen (in Zusammenarbeit mit der Genomics Core Unit der Universität



Metabodefense

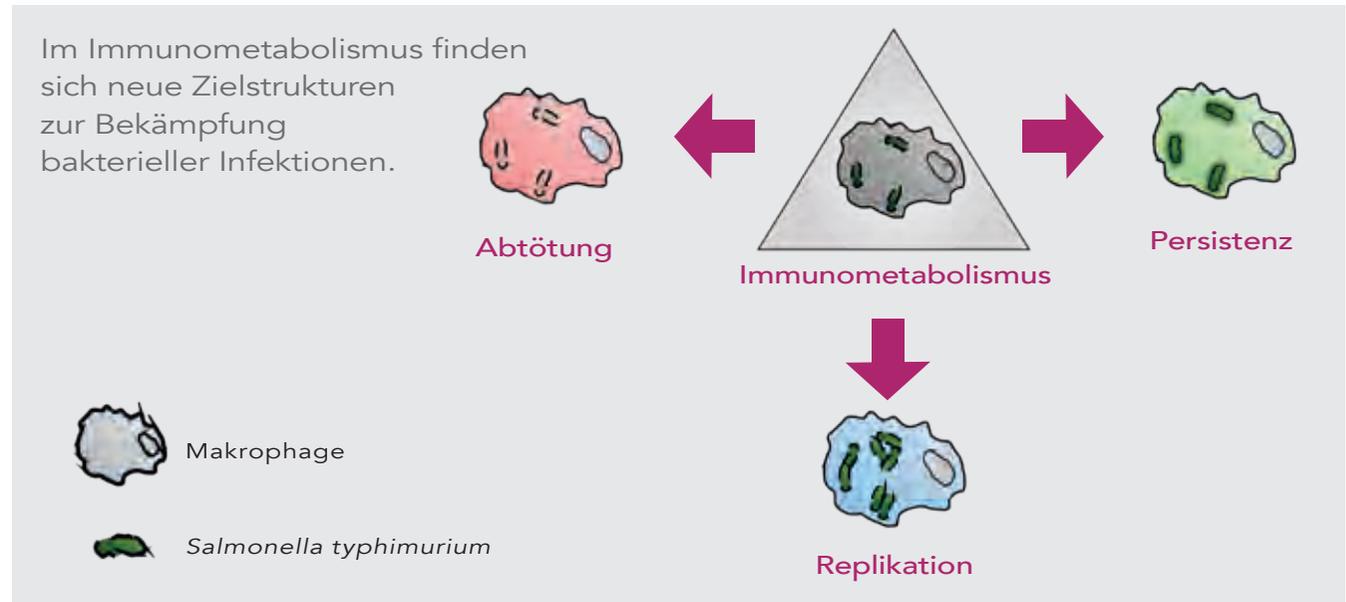


Phagozytose von Bakterien (grün) durch Makrophagen (rot).

Regensburg), umfassende Metabolomanalysen sowie gezielte quantitative Metaboliten- und metabolische Traceranalysen durchgeführt. In der Spang-Gruppe werden prädiktive Modelle der Erregerkontrolle, Netzwerkmodellierung der Wirt-Erreger-Interaktion und kausale Modelle zur Identifizierung putativer antimikrobieller Zielstrukturen entwickelt. Die neuen Kandidaten werden dann im Jantsch-Lab und Dettmer-Lab *in vitro* und *in vivo* validiert. Damit soll die Grundlage für neue Ansätze der wirtsbasierten Therapie von multiresistenten Krankheitserregern geschaffen werden.

Strategie und Voraussetzungen

Wir setzen in diesem Projekt auf eine Strategie, die moderne Stoffwechselanalytik und Verfahren der künstlichen Intelligenz mit experimenteller Infektionsimmunologie verbinden. Alle drei Gebiete haben in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und in ihrer Vernetzung sehen wir die Chance schnell voranzuschreiten. In unserem Projekt arbeiten deshalb Forscherteams aus allen drei Gebieten zusammen. Das Jantsch-Lab hat es sich in diesem Vorhaben zum Ziel gesetzt, das Wechselspiel zwischen Infektionsabwehr und Immunstoffwechsel zu ergründen und zeichnet für die experimentelle Arbeit an infizierten Makrophagen verantwortlich. Das Dettmer-Lab ist auf dem Gebiet der



Hypothese: Der Immunometabolismus hat einen kritischen Einfluss auf das bakterielle Killing, die Persistenz und/oder die bakterielle Replikation.

Metabolomics, also der Stoffwechselanalytik, bestens ausgewiesen und erzeugt in unserem Projekt unter Einsatz moderner Massenspektrometer hochdimensionale Messdaten zum Makrophagenstoffwechsel. In diesen Datensätzen sucht die Spang-Gruppe mit Hilfe von Verfahren der künst-

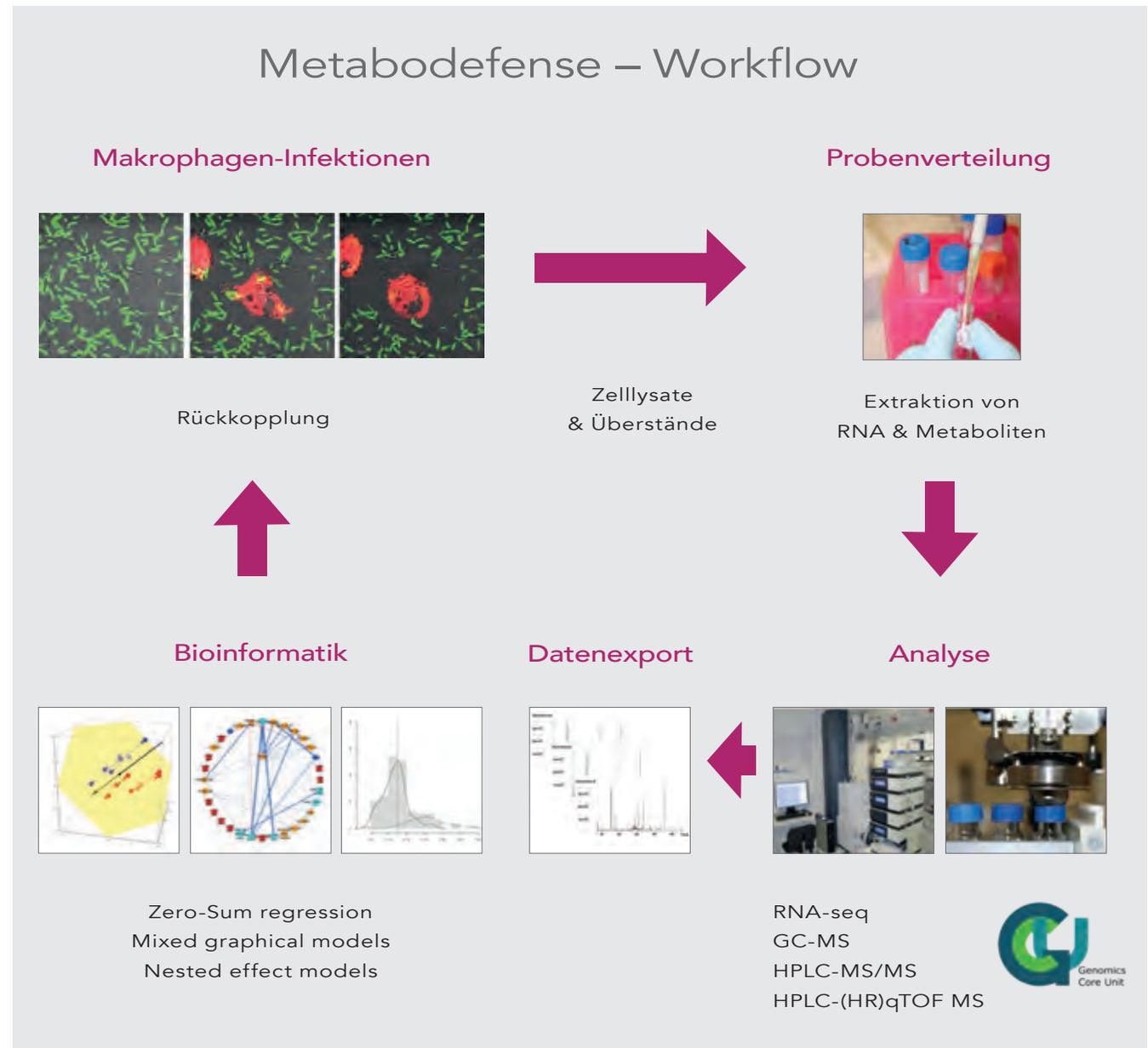
lichen Intelligenz nach Datenmustern, die zur Diagnostik oder zur Detektion therapeutischer Zielstrukturen benutzt werden können. Die Gruppe entwickelt seit vielen Jahren derartige Algorithmen und wendet sie in klinischen Kontexten an.

■ **Ziele des Forschungsvorhabens**

Unser Ziel ist es, die wissenschaftliche Grundlage für einen auf den Makrophagenstoffwechsel fokussierten Ansatz zur Diagnostik, Prävention und Therapie von Infektionen durch multiresistente Erreger zu schaffen. Wir untersuchen daher den Stoffwechsel von infizierten Makrophagen und untersuchen deren Fähigkeit, die aufgenommenen Infektionserreger zu kontrollieren. Mit Hilfe von Verfahren der künstlichen Intelligenz sollen Muster im Stoffwechsel identifiziert werden, die gerade High-End-Makrophagen auszeichnen. In unseren Infektionsexperimenten greifen wir auch experimentell in den Stoffwechsel ein, um so die potentielle Wirkung von Medikamenten nachzuahmen. Darüber hinaus setzen wir intelligente Algorithmen der kausalen Inferenz ein, um zu verstehen, wie gezielte therapeutische Eingriffe in den Makrophagenstoffwechsel dessen antimikrobielle Eigenschaften verändern. Wir wollen so lernen, wie man gewöhnliche Makrophagen zu High-End-Makrophagen umprogrammieren kann.

■ **Erwarteter Nutzen für die Gesellschaft**

Aus dem so gewonnenen Wissen können neue diagnostische und auch immuntherapeutische Ansätze zur Bekämpfung multiresistenter Keime abgeleitet werden. Das klassische Antibiotikum soll dabei um ein neues Therapieprinzip ergänzt werden. Statt den Keim direkt zu töten, stärken wir das Immunsystem bei der Beherrschung der Infektion. Der KI- und Medizinforschungsstandort Bayern bietet uns ideale Startbedingungen, dieses Projekt umzusetzen. Eine aus diesem Ansatz erwachsende Strategie zur Bekämpfung von Infektionen könnte auch im Rahmen eines Spin-off-Unternehmens weiterverfolgt werden. Darüber hinaus könnten die Ergebnisse aber weit über Bayern hinaus unsere Gesundheitssysteme stärken und Patienten neue Therapieoptionen erschließen. ■



Projekt-Workflow



Prof. Dr. Dr. André Gessner (AP1)

Universität Regensburg
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
andre.gessner@ukr.de



Prof. Dr. Diana Dudziak (AP2)

Universitätsklinikum Erlangen
Institut für Dermatologie
diana.dudziak@uk-erlangen.de



Prof. Dr. Markus Feuerer (AP3)

Universität Regensburg
Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI)
markus.feuerer@ukr.de



Prof. Dr. Uwe Ritter (AP3)

Universität Regensburg
Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI)
uwe.ritter@ukr.de

IRIS

Identifikation der Immunkontrollpunkte kommensaler Bakterien zur therapeutischen Intervention gegen multiresistente Keime

Informationen zu den Projektleitern

Der Projektleiter von AP1 gilt als ausgewiesener Fachmann in den Bereichen der Infektionsdiagnostik und Mikrobiom-Charakterisierung.

Die Projektleiterin von AP2 ist eine Expertin im Bereich der Dendritischen Zellen und deren Anwendung als Impfstoffe.

Die Projektleiter von AP3 zeichnen sich durch eine langjährige Erfahrung in den Bereichen Infektionsimmunologie und Immunregulation aus.

Beteiligte Mitarbeiter

Dr. Andreas Hiergeist, Postdoc, Gruppe Gessner

Dr. Lukas Heger, Postdoc, Gruppe Dudziak

Christina Gmeiner, MTA, Gruppe Dudziak

Benedikt Nerb, M.Sc., Doktorand,
Gruppe Feuerer/Ritter

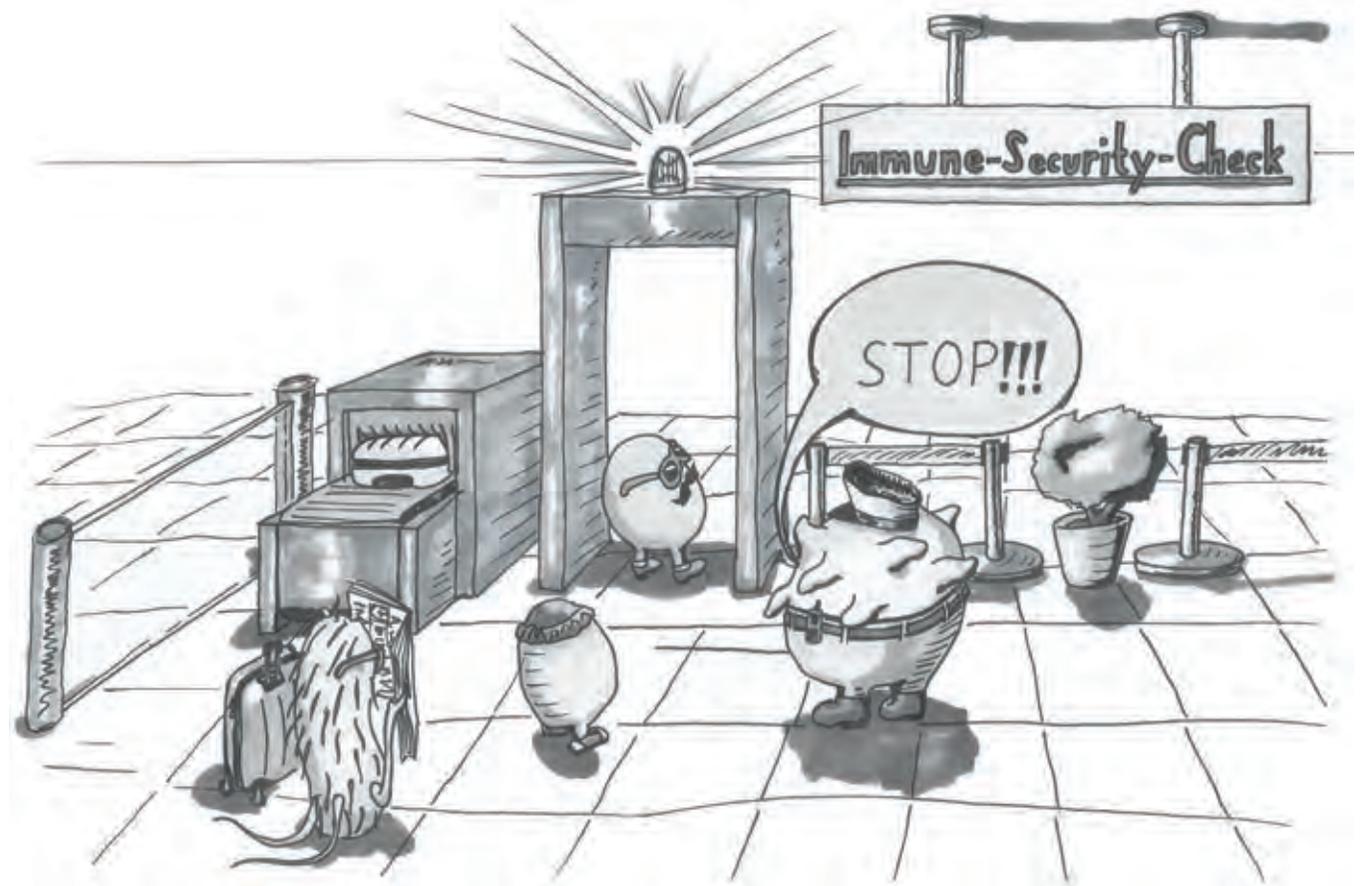
Ausgewählte Publikationen

- (1) Dectin-1 positive dendritic cells expand after infection with *Leishmania major* parasites and represent promising targets for vaccine development. Zimara N., Menberework C., Abraham A., van Zandbergen G., Lepenies B., Schmid M., Weiss R., Raschle A., Wege A.K., Jantsch J., Schatz V., Brown G.D and Ritter U. *Frontiers in Immunology*, 26;9:263 (2018).
- (2) Genome-wide DNA-methylation landscape defines specialization of regulatory T cells in tissues. Delacher M, Imbusch CD, Weichenhan D, Breiling A, Hotz-Wagenblatt A, Träger U, Hofer AC, Kägebein, D, Wang Q, Frauhammer F, Mallm JP, Bauer K, Herrmann C, Lang PA, Brors B, Plass C, Feuerer M. *Nature Immunology*, 18(10):1160-1172 (2017).
- (3) DC subset specific induction of T cell responses upon antigen uptake via Fcγ receptors *in vivo*. Lehmann CHK, Baranska A, Heidkamp GF, Heger L, Neubert K, Lühr JJ, Hoffmann A, Reimer K, Brückner, C, Beck S, Seeling M, Kießling M, Soulat D, Krug A, Ravetch JV, Jeanette H. W. Leusen JHW, Nimmerjahn, F, Dudziak D. *J. Exp. Med.*, 214(5):1509-1528 (2017).
- (4) Multicenter quality assessment of 16S ribosomal DNA-sequencing for microbiome analyses reveals high inter-center variability. Hiergeist A, Reischl U, Gessner A. *International Journal of Medical Microbiology*. 306(5):334–342 (2016).
- (5) Human lymphoid organ dendritic cell identity is predominantly dictated by ontogeny, not tissue microenvironment. Heidkamp GF, Sander J, Lehmann CHK, Heger L, Eissing N, Baranska A, Lühr JJ, Hoffmann A, Reimer KC, Lux A, Söder S, Hartmann A, Zenk J, Ulas T, McGovern N, Alexiou C, Spriewald B, Mackensen A, Schuler G, Schauf B, Forster A, Repp R, Fasching PA, Purbojo A, Cesnjevar R, Ullrich E, Ginhoux F, Schlitzer A, Nimmerjahn F, Schultze JL, Dudziak D. *Sci Immunol.* 2016 Dec 16;1(6):eaai7677

■ Einführung in das Projekt

Bei dem täglichen Kontakt mit Bakterien, muss das Immunsystem gezielt zwischen „Freund oder Feind“ unterscheiden. Diese Balance ist von immenser Bedeutung, da unser Organismus bestimmte kommensale Mikroorganismen benötigt, um die Funktion von Organen wie Haut und Darm aufrechtzuerhalten. Somit sind bestimmte Organe mit einem spezifischen Mikrobiom besiedelt. Gleichzeitig muss das Immunsystem in der Lage sein, pathogene Mikroorganismen gezielt bekämpfen zu können. Wir gehen davon aus, dass aufgrund der überlappenden Antigenität zwischen pathogenen und kommensalen Bakterien die Immunabwehr nicht effizient arbeiten kann und unser Immunsystem gelernt hat, manche Bakterien zu tolerieren.

Im IRIS-Team haben sich Wissenschaftler aus verschiedenen Disziplinen zusammengefunden, um zentrale Kontrollpunkte des Immunsystems zu identifizieren, die tolerogene und antibakterielle Abläufe lenken. Hierbei werden mikrobielle und Wirtsfaktoren mit dem Ziel untersucht, tolerogene Programme transient zu modulieren, um eine antibakterielle Immunantwort zu induzieren. Dieser zellbasierte Ansatz könnte dazu beitragen, Antibiosen auf ein Minimum zu reduzieren oder gar zu ersetzen.



■ Hintergrund

Das Immunsystem kann zur Bekämpfung von Pathogenen auf ein breites Repertoire an zellulären und löslichen Faktoren zurückgreifen. Neueste Daten weisen jedoch darauf hin, dass gegen das bakterielle Mikrobiom der Haut keine Abwehrreaktionen induziert werden. Die exakten Mechanismen sind noch nicht bekannt. Wir vermuten, dass pathogene Bakterien, die eine Multiresistenz entwickeln können, sich im Schutze dieser Toleranz ungehindert ausbreiten

können. Deshalb sind Patienten, die mit multiresistenten Bakterien kolonisiert sind, nicht in der Lage, diese schädlichen Bakterien als fremd zu erkennen und zu bekämpfen. Das IRIS-Projekt beabsichtigt, die Toleranzmechanismen gegenüber Bakterien im Allgemeinen zu entschlüsseln, um Wege zu finden, die es ermöglichen, diese Toleranz zu entkoppeln und gleichzeitig eine schützende Immunantwort gegen multiresistente Bakterien zu induzieren.

■ Strategie und Voraussetzungen

Wir verfolgen drei Arbeitsprogramme: AP1 (Gruppe Gessner) charakterisiert die genetische Information des Hautmikrobioms und der *Staphylococcus epidermidis*-Isolate, AP2 (Gruppe Dudziak) evaluiert die Reaktionen menschlicher Immunzellpopulationen auf Isolate von *S. epidermidis* und AP3 (Gruppe Feuerer/Ritter) bestimmt immunologische und Mikrobiom-bedingte Parameter, die an den Toleranzmechanismen gegenüber *Staphylococcus epidermidis* beteiligt sind. Die anfallenden Sequenzdaten und immunologischen Parameter werden den anderen bayresq.net-Teams zur Verfügung gestellt. Diese Vernetzung soll die notwendigen Synergien schaffen, um komplexe Schnittstellen der Wirt-Pathogen-Interaktion sowie der Induktion von Immun-toleranz und Immunität zu entschlüsseln. Dies ist von zentraler Bedeutung, um neue Wege bei der Entwicklung von Therapien gegen multiresistente Krankheitserreger beschreiten zu können.

■ Ziele des Forschungsvorhabens

Das IRIS-Team hat es sich zur Aufgabe gestellt, die immunologische Signatur von Immunzellen zu entschlüsseln, die an der Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz gegenüber kommensalen Bakterien involviert sind. An den hierbei beteiligten Forschungseinrichtungen sind innovative Verfahren und Techniken etabliert, die eine Umsetzung des Arbeitsprogrammes ermöglichen.

Wir orientieren uns in der ersten Phase an den Prinzipien der Grundlagenforschung und charakterisieren die Wechselwirkungen zwischen kommensalen Bakterienstämmen und dem Immunsystem. Hierbei geht es darum, die Besiedelungsdynamik der Bakterien und die Adaptation des korrespondierenden Immunsystems zu charakterisieren. Wir gehen davon aus, dass es sich nicht um singuläre Effekte einzelner Immunzellen handelt, sondern um eine komplexe Abfolge eines immunologischen Programmes, bei dem unterschiedliche Zelltypen interagieren. Unsere Aufgabe



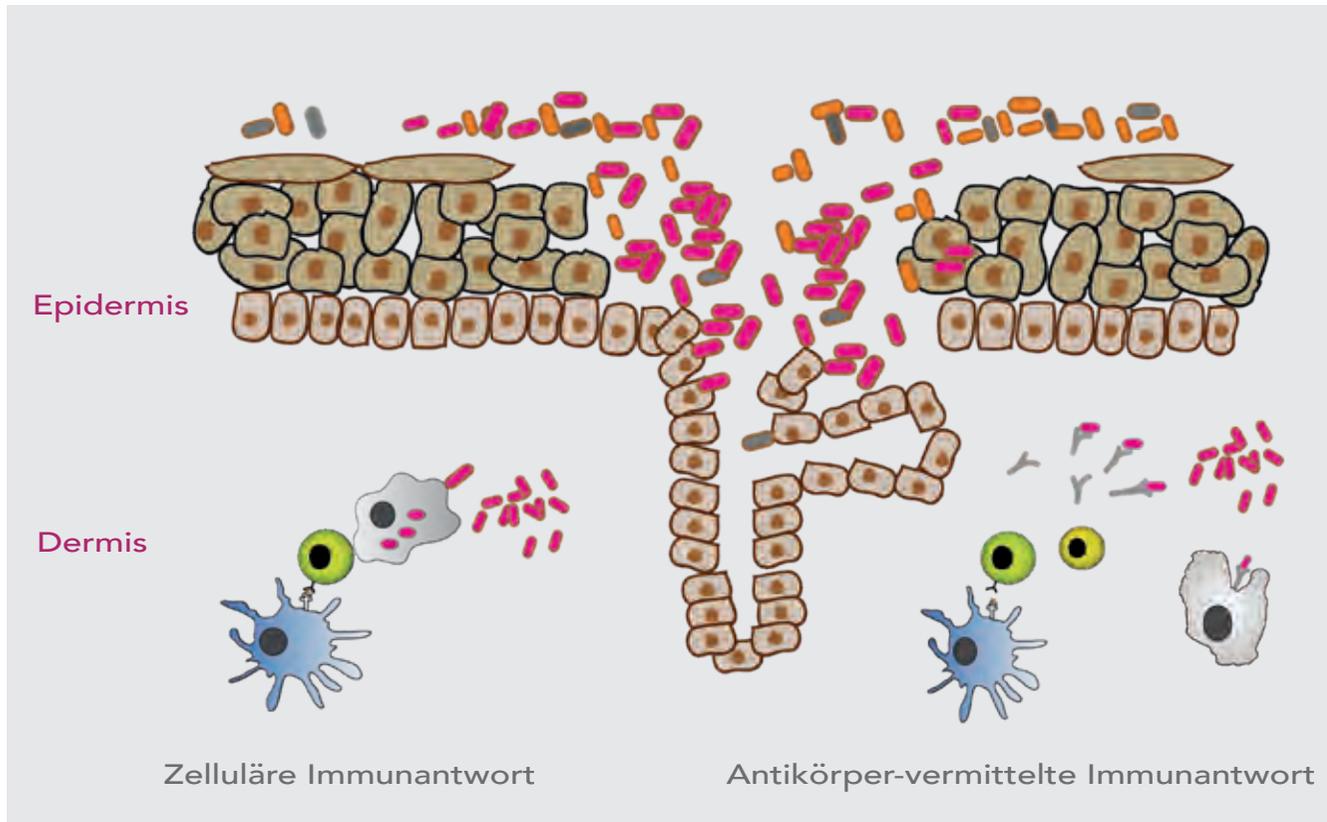
Routinearbeit durch die Mitarbeiter des Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie

ist es nun, die Interaktionspartner und mögliche Schlüssel-moleküle zu identifizieren, die eine Immunabwehr oder Toleranz induzieren. Die zu erwartenden Ergebnisse sind wie folgt zusammengefasst:

- Identifikation der Mikrobiom-assoziierten Faktoren, die zur Immunmodulation beitragen
- Darstellung der Immunzellen, die bei der Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz involviert sind
- Entschlüsselung essentieller Zellinteraktionen und Moleküle, die eine Immunabwehr oder Toleranz induzieren

Diese Ergebnisse werden kritisch evaluiert, um in der zweiten Phase eine mögliche Immuntherapie gegen multiresistente Keime zu induzieren. Uns ist es bewusst, dass die Entkoppelung der Toleranz Nebenwirkungen auslösen kann. Umso mehr ist es von zentraler Bedeutung, einen Weg zu finden, der gleichzeitig Abwehr- und Gewebereparaturmechanismen bedient.

Die zu erwartenden immunologischen als auch bakteriellen Daten werden aufgearbeitet und dem bayresq.net-Netzwerk zur Verfügung gestellt. Aufgrund der vielschichtigen immunologischen und mikrobiellen Parameter, gehen wir davon aus, dass eine Vernetzung, im Sinne einer



-  B-Zelle
-  Antigenpräsentierende Zelle
-  T-Zelle
-  Fresszelle
-  Multiresistente Bakterien
-  Kommensalen
-  Antikörper
-  Pathogenerkennung durch Antikörper

Die Entkoppelung der peripheren Toleranz als möglicher Ansatz zur Bekämpfung von multiresistenten Keimen. Unsere Vision besteht darin, die periphere Toleranz gegenüber dem Hautmikrobiom transient aufzuheben. Dies würde zu einer gezielten Abwehrreaktion von Kommensalen und multiresistenten Keimen führen.

Synergieentwicklung möglich ist. Um diesen digitalen Schritt erfolgsversprechend umsetzen zu können, wird in der Laufzeit des Projektes eine arbeitsgruppenübergreifende digitale Plattform geschaffen.

■ **Erwarteter Nutzen für die Gesellschaft**

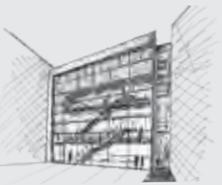
Multiresistente Erreger stellen ein gesellschaftspolitisches Problem dar. Insbesondere sind Kleinkinder und Ältere betroffen, dazu kommen Infekte durch sogenannte Krankenhauskeime. Die Prognose ist, dass in nur wenigen Jahren mehr Menschen an einer Erkrankung mit multiresistenten Erregern sterben werden als an einer Krebserkrankung. Wichtig für die Eindämmung multiresistenter Erreger sind die Erweiterung von Hygienemaßnahmen, der Verzicht auf übermäßigen und teils unsachgemäßen Gebrauch von Antibiotika in der Tierhaltung, das gezieltere Verschreiben von Antibiotika bei der Therapie von Infekten, das strikte Einhalten der vorgegebenen Behandlungszeiten sowie die Entwicklung neuer Antibiotika.

Unser Immunsystem hat die ungewöhnliche Gabe, beinahe jeden Erreger bekämpfen zu können. Deswegen spielt auch die Kenntnis immunologischer Vorgänge eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuer Medikamente und Therapien gegen multiresistente Keime. Das IRIS-Projekt hat sich zum Ziel gesetzt herauszufinden, warum multiresistente Bakterien, die wir bereits auf der Haut tragen, bei einer Operation zum Problem werden können (Stichwort: nosokomiale Infektion). Durch die strategische Vernetzung des IRIS-Projektes mit anderen Projekten innerhalb des bayresq.net-Netzwerkes sollen übergeordnete Signaturen detektiert werden, die multiresistente Keime erst gefährlich machen. Dies würde erstmals eine gezielte therapeutische Konditionierung des Immunsystems gegen Pathogene ermöglichen. Um sich der immensen gesellschaftspolitischen Aufgabe stellen zu können, ist eine digitale Vernetzung mit gesamtdeutschen und internationalen Plattformen diverser Kooperationspartner notwendig. ■



Prof. Dr. Jörg Vogel

Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Medizinische Fakultät
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
joerg.vogel@uni-wuerzburg.de



Dr. Franziska Faber

Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Medizinische Fakultät
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
franziska.faber@uni-wuerzburg.de



Prof. Dr. Lars Barquist

Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Medizinische Fakultät
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Helmholtz Institut für RNA-basierte Infektionsforschung
Lars.Barquist@helmholtz-hiri.de

Rbiotics

Ein digitaler Ansatz für neue RNA-Antibiotika

Informationen zu den Projektleitern

Die drei Projektpartner Jörg Vogel, Lars Barquist und Franziska Faber bringen Fachwissen in den Bereichen RNA-Biologie, Datenwissenschaft und Mikrobiologie zusammen. Jörg Vogel ist ein weltweit führender Experte auf dem Gebiet der RNA-Biologie v.a. von bakteriellen Infektionserregern, der Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierung und Mikrobiologie. Franziska Faber verfügt über umfassende Erfahrung in der Wechselwirkung zwischen Wirt und Pathogen sowie in der Mikrobiomforschung und in der anaeroben Kultivierung von Bakterien. Sie hat nicht nur mit verschiedenen für dieses Projekt relevanten Krankheitserregern gearbeitet, wie z.B. Salmonellen und Clostridien, sondern ist auch mit Tiermodellen für Infektionen bestens vertraut. Lars Barquist ist ein vielseitiger Bioinformatiker mit einem starken mikrobiologischen Hintergrund und Erfahrung mit mehreren Krankheitserregern, die im Zentrum dieses Projektes stehen. Er hat außerdem zur Hochdurchsatzanalyse essentieller Bakteriengene, RNA-basierter Regulation und RNA-Sequenzierung veröffentlicht und bringt Erfahrung mit maschinellem Lernen ein. Die drei Projektpartner haben bereits in ihrer Vergangenheit erfolgreich zusammengearbeitet und mehrere gemeinsame wissenschaftliche Arbeiten publiziert.

Beteiligte Mitarbeiter

- Dr. Svetlana Durica-Mitic, Postdoc, Gruppe Vogel
- Dr. Linda Popella, Postdoc, Gruppe Vogel
- Dr. Tina Lence, Postdoc, Gruppe Faber

- Phuong Thao Do, Masterstudentin, Gruppe Faber
- Dr. Eva Weiß, Postdoc, Gruppe Barquist
- Mingjing Kang, Doktorandin, Gruppe Barquist

Kooperationen

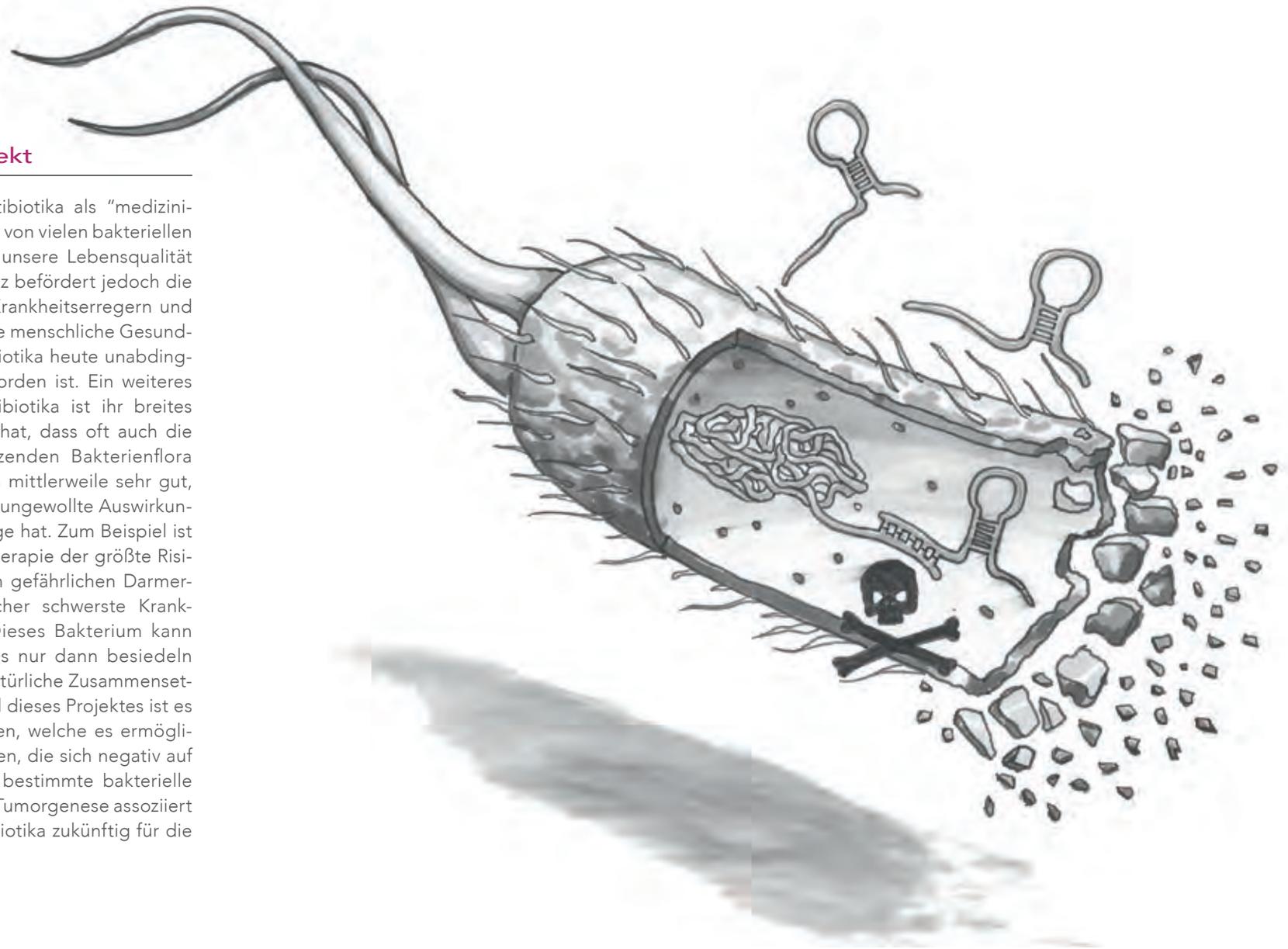
- PD Dr. Knut Ohlsen, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Medizinische Fakultät, Institut für Molekulare Infektionsbiologie
- Dr. Hans Michael Maric, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Rudolf-Virchow-Zentrum
- Prof. Dr. Claus-Michael Lehr, Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS)

Ausgewählte Publikationen

- (1) Global RNA profiles show target selectivity and physiological effects of peptide-delivered antisense antibiotics. Popella L, Jung J, Popova K, Durica-Mitić S, Barquist L, Vogel J (2021) *Nucleic Acids Research* Apr 13;gkab242 doi: 10.1093/nar/gkab242
- (2) An RNA biology perspective on species-specific programmable RNA antibiotics. Vogel J (2020) *Mol Microbiol* 113(3):550559. doi: 10.1111/mmi.14476
- (3) A decade of advances in transposon-insertion sequencing. Cain AK, Barquist L, Goodman AL, Parkhill J, van Opijnen T (2020) *Nat Rev Genet* 21, 526–540. <https://doi.org/10.1038/s415760200244x>
- (4) An RNA-centric global view of *Clostridioides difficile* reveals broad activity of Hfq in a clinically important Gram-positive bacterium. Fuchs M, LammSchmidt V, Ponath F, Jenniches L, Barquist L, Vogel J, Faber F (2020) *BioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.244764>

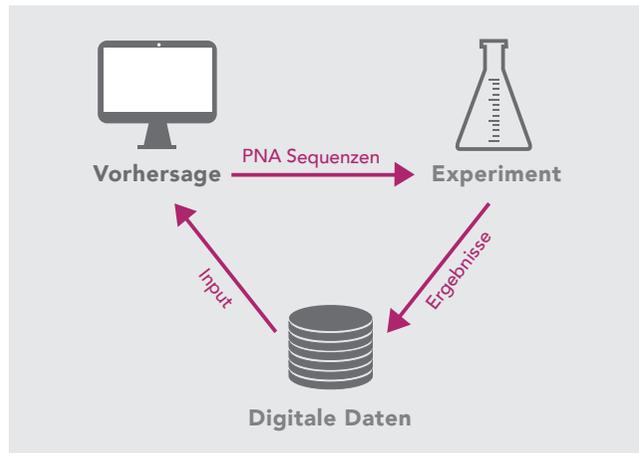
■ Einführung in das Projekt

Seit ihrer Entdeckung werden Antibiotika als "medizinische Wunderwaffe" zur Behandlung von vielen bakteriellen Infektionen eingesetzt und haben unsere Lebensqualität enorm verbessert. Ihr breiter Einsatz befördert jedoch die Entwicklung von multiresistenten Krankheitserregern und stellt daher eine echte Gefahr für die menschliche Gesundheit dar, weil der Einsatz von Antibiotika heute unabdingbar für die moderne Medizin geworden ist. Ein weiteres Problem von konventionellen Antibiotika ist ihr breites Wirkungsspektrum, was zur Folge hat, dass oft auch die Zusammensetzung unserer schützenden Bakterienflora gestört wird (Dysbiose). Wir wissen mittlerweile sehr gut, dass diese Dysbiose vielfältige und ungewollte Auswirkungen auf unsere Gesundheit zur Folge hat. Zum Beispiel ist eine vorangegangene Antibiotikatherapie der größte Risikofaktor für eine Infektion mit dem gefährlichen Darmerreger *Clostridioides difficile*, welcher schwerste Krankheitsverläufe verursachen kann. Dieses Bakterium kann den menschlichen Darm allerdings nur dann besiedeln und gefährlich werden, wenn die natürliche Zusammensetzung der Mikrobiota gestört ist. Ziel dieses Projektes ist es daher neue Wirkstoffe zu erforschen, welche es ermöglichen nur die Bakterien zu bekämpfen, die sich negativ auf unsere Gesundheit auswirken. Da bestimmte bakterielle Erreger auch mit einer veränderten Tumorgenese assoziiert werden, könnten solche RNA-Antibiotika zukünftig für die Krebsbehandlung interessant sein.



Hintergrund

Unser Team forscht in einem fächerübergreifenden Ansatz an einer neuartigen Wirkstoffgruppe von RNA-ähnlichen Molekülen (RNA-Antibiotika), mit der man spezifisch einzelne Bakterienstämme behandeln kann. Diese RNA-Antibiotika sind natürlichen RNA- oder DNA-Molekülen sehr ähnlich, haben aber die wichtige Eigenschaft, dass sie sehr stabil sind und sich daher in der Bakterienzelle anreichern können. RNA-Antibiotika binden an Botenmoleküle (mRNA) in der Bakterienzelle, welche die Informationen für den Bauplan von Proteinen tragen. Diese Bindung verhindert gezielt die Proteinsynthese und die Bakterien sterben in der Folge ab, wenn es sich um ein lebenswichtiges Protein für die Bakterien handelt. Alternativ kann damit aber z.B. auch die Funktion eines Toxins inhibiert werden, und damit die Gefährlichkeit des Krankheitserregers. Diese RNA-Antibiotika können mit einfachen chemischen Mitteln verändert werden, um eine spezifische Wirksamkeit gegen neu auftretende Erreger zu erreichen.

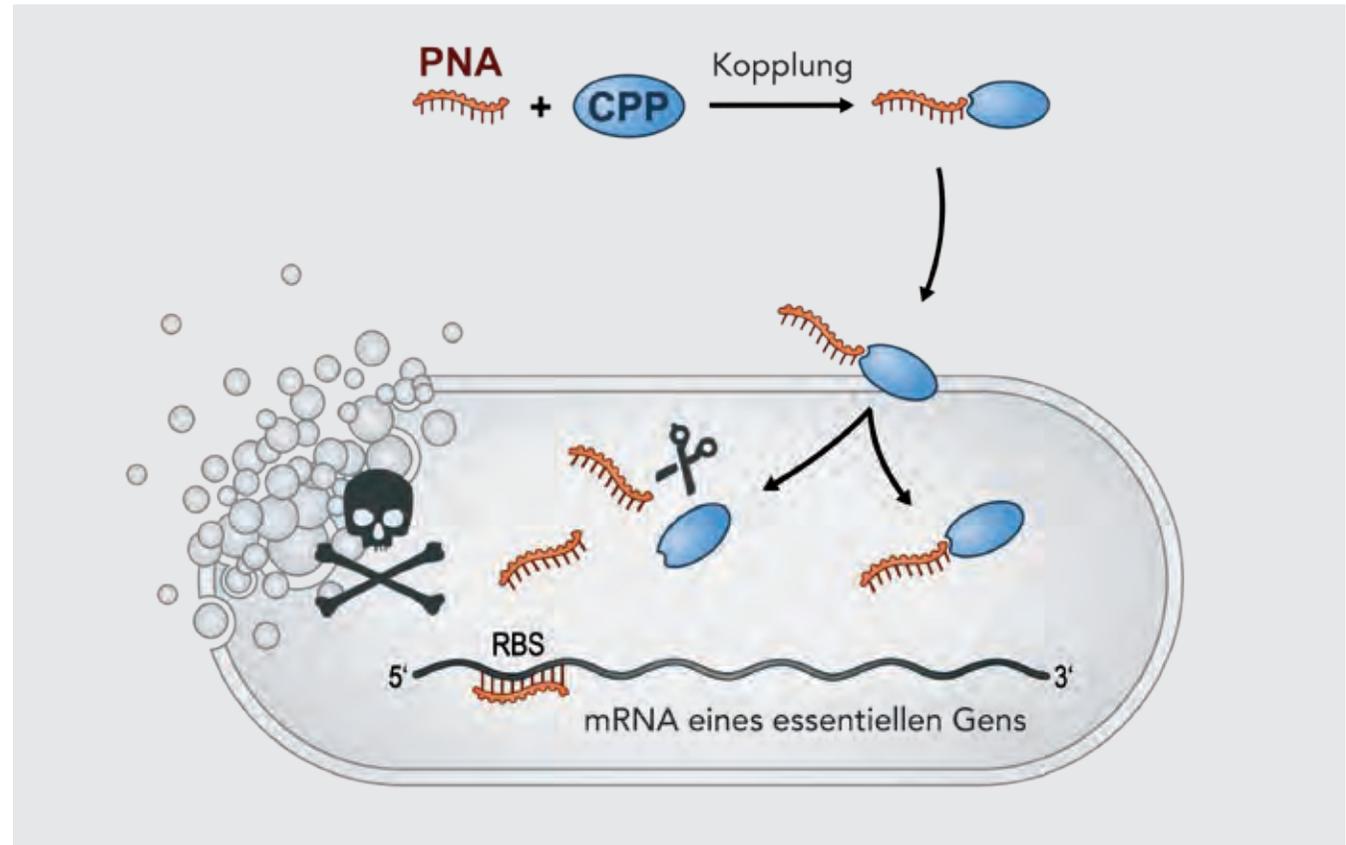


Experimenteller Workflow für das Design von speziesspezifischen RNA-Antibiotika und die Identifikation von potentiellen Resistenzmechanismen durch datengetriebene Forschung.

Strategie und Voraussetzungen

In unserem interdisziplinären Projekt wollen wir das Potenzial großer digitaler Datenmengen aus der Hochdurchsatz-Sequenzierung nutzen, um die Entwicklung von Antibiotika auf RNA-Basis voranzutreiben. Die Daten, welche mittels DNA- und RNA-Sequenzierung gewonnen werden, dienen nicht nur als direkter Readout für unsere Experi-

mente, sondern liefern auch Datensätze, welche sich zwischen verschiedenen Bakterien und Experimenten vergleichen lassen. So kann durch ihre Integrierung in eine gemeinsame digitale Datenplattform die Basis geschaffen werden, die Forscher in die Lage versetzt, diese Wirkstoffmoleküle gezielt gegen eine Vielzahl von gefährlichen Krankheitserregern zu erzeugen.



Mechanismus des bakteriellen Abtötens durch RNA-Antibiotika, wie z.B. Peptid-Nukleinsäuren (PNAs). Die PNAs werden mit zellpenetrierenden Peptiden verlinkt (CPP), die sie in das Bakterium einschleusen. Im Bakterium angekommen, können sie an die 5' Region der mRNA eines essentiellen Gens binden und so die Translation inhibieren. Der Mechanismus der bakteriellen Aufnahme und die Frage, ob Peptid und PNA miteinander verbunden bleiben oder im Zytosol gespalten werden, ist noch nicht vollkommen geklärt. RBS = Ribosomen-Bindungsstelle.

Wir möchten viele hunderte Varianten von sehr ähnlichen RNA-Antibiotika in ihrer Wirksamkeit vergleichen, um herauszufinden, welche exakten Eigenschaften nötig sind, um eine effiziente und spezifische Bindung zu erzielen. Dafür nutzen wir die neuesten Anwendungen aus dem maschinellen Lernen, um diese großen Datenmengen schnell und zielgerichtet zu entschlüsseln. Um allgemeingültige Prinzipien daraus ableiten zu können, werden wir diese Untersuchungen mit verschiedenen Bakterien durchführen, die sich in ihrer Lebensweise, Physiologie und in ihren molekularen Maschinen zur DNA/RNA-Synthese und deren Abbau unterscheiden. Weiterhin werden wir unsere Analysen u.A. in speziellen anaeroben Kammern durchführen, um das Sauerstoff-limitierende Milieu des Darmes zu simulieren, welches eine spezielle Herausforderung für viele Bakterien darstellt und deren Physiologie beeinflusst. Dies wird uns darüber hinaus ermöglichen, strikt anaerobe Mitglieder der Darmflora in unser Bakterien-Portfolio zu integrieren. Unser Ansatz verspricht auch ein schnelles Umprogrammieren von spezie-spezifischen RNA-Antibiotika, sollten veränderte Expressionsprofile der Krankheitserreger oder auftretende Resistenzen dies erfordern.

■ Ziele des Forschungsvorhabens

Das Ziel unseres Forschungsvorhabens ist die Etablierung von effektiven RNA-Antibiotika-Kandidaten für den Einsatz gegen wichtige klinische Krankheitserreger. Wir wollen daher deren genauen Effekt auf die Bakterien analysieren. Um dies zu erreichen, wollen wir die folgenden zentralen Fragestellungen beantworten:

- Wie werden die RNA-Antibiotika in die Bakterien aufgenommen?
- Wie erzielen sie ihre antibakterielle Wirkung?
- Gibt es mögliche Resistenzmechanismen in den Bakterien?
- Was sind die besten Zielgene oder Zielregionen in einem Bakteriengenom?

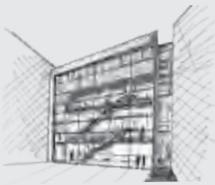


Das Arbeiten in einer anaeroben Kammer ermöglicht die Kultivierung von Sauerstoff-empfindlichen Bakterien in einer Sauerstoff-freien Atmosphäre.

Diese Fragen werden wir an mehreren klinisch relevanten Bakterien untersuchen, um (1) generelle Regeln für das Design von RNA-Antibiotika abzuleiten und (2) gleichzeitig aber auch mögliche Wege zu identifizieren, wie wir diese RNA-Antibiotika ganz gezielt gegen spezifische Bakterien einsetzen können. Das letztere ist wichtig, da wir langfristig diese Strategie auch zur präzisen Editierung der Mikrobiota einsetzen wollen. Die Erkenntnisse aus unseren Untersuchungen werden in eine digitale Plattform integriert, welches die Grundlage für ein schnelles, rationales Design von neuen RNA-Antibiotika-Kandidaten ermöglichen soll, so dass in der Zukunft z.B. auf neu auftretende Varianten von Erregern schnell reagiert werden kann. Wir erhoffen uns, über die systematische Analyse empirischer Datenmengen die molekularen Grundlagen von Resistenzentstehung besser zu verstehen und somit den Weg für programmierbare RNA-Therapeutika zu ebnen und damit der Verbreitung multiresistenter Keime entgegenzuwirken.

■ Erwarteter Nutzen für die Gesellschaft

Die Erkenntnisse, welche wir aus diesen Studien gewinnen, werden die Grundlage für die Entwicklung von maßgeschneiderten RNA-Antibiotika gegen multiresistente Krankheitserreger und zur Editierung des Mikrobioms bilden. Die Entwicklung von RNA-Antibiotika hat vielfältige Bedeutung für die Behandlung von Infektionskrankheiten. Am wichtigsten ist die potentielle Vermeidung einer ungerichteten Störung unserer gesunden Bakterienflora. Das kann eine schnellere Genesung befördern und außerdem ungewollte Resistenzentwicklungen verhindern. Weiterhin könnte man mit dieser Strategie Bakterien funktionell verändern, sodass z.B. resistente Bakterien wieder auf ein konventionelles Antibiotikum ansprechen. ■



Prof. Dr. Cynthia M. Sharma

Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II
cynthia.sharma@uni-wuerzburg.de



Dr. Ana Rita Brochado

Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Biozentrum / Zentrum für Infektionsforschung (ZINF)
anarita.brochado@uni-wuerzburg.de



Prof. Dr. Christian L. Müller

Ludwig-Maximilians-Universität München
Institut für Statistik
Fakultät für Mathematik, Informatik und Statistik
christian.mueller@stat.uni-muenchen.de

■ StressRegNet

Identifizierung von Stressor-Regulator-Paaren in der bakteriellen Stressantwort, Pathogenität und Antibiotika-Sensitivität

■ Informationen zu den Projektleitern

Die Forschung in der Arbeitsgruppe von Prof. Cynthia Sharma am Institut für Molekulare Infektionsbiologie in Würzburg konzentriert sich auf die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von kleinen regulatorischen RNAs (sRNAs), RNA-bindenden Proteinen (RBPs) und kleinen Proteinen, sowie auf deren Einfluss auf die Stressantwort und Virulenzkontrolle der weit verbreiteten humanpathogenen bakteriellen Krankheitserreger *Campylobacter jejuni* und *Helicobacter pylori*. Die Gruppe setzt verschiedene Sequenzierungstechnologien ein, um Transkriptom- und Translatom- sowie RNA-Protein (RNP)-Komplexe zu analysieren und verwendet molekularbiologische, genetische, mikrobiologische und RNA-biologische Ansätze, um molekulare Mechanismen aufzuklären, sowie auf Gewebezüchtung basierende dreidimensionale Infektionsmodelle, um den Einfluss von sRNAs, RBPs und kleinen Proteinen auf Infektionen zu untersuchen.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Ana Rita Brochado am Biozentrum / Zentrum für Infektionsforschung in Würzburg entwickelt neuartige Hochdurchsatzmethoden, um die gesamtliche Wirkung von Multi-Antibiotika-Therapien und Umwelteinflüssen auf die molekulare Anpassung bakterieller Krankheitserreger, sowohl *in vitro* als auch während der Infektion, zu erfassen. Die Gruppe kombiniert modernste experimentelle und bioinformatische Ansätze zur Untersuchung der Wirkungsweise von Antibiotika, mit besonderem Fokus auf erregerspezifische Wirkstoffkombinationen bei gramnegativen Pathogenen wie Salmonellen, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Christian L. Müller am Institut für Statistik der LMU München entwickelt und verwendet statistische und datenwissenschaftliche Methoden zur Analyse hochdimensionaler biologischer Daten. Die komplexen Hochdurchsatzdatensätze, die in diesem Projekt generiert werden, erfordern die Expertise der AG Müller, um geeignete Datenanalyse- und Datenintegrationsmethoden zu entwickeln. Dazu gehören hochdimensionale Normalisierungs-, Klassifikations- und Regressionsschemata sowie Methoden des „Deep Learning“ und maschinellen Lernens zur Aufschlüsselung mikrobieller und regulatorischer Assoziationen und Interaktionen.

■ Beteiligte Mitarbeiter

- Dr. Sarah Svensson, Postdoc, Gruppe Sharma
- Fabian König, Doktorand, Gruppe Sharma
- Dr. Mona Alzheimer, Wissenschaftliche Koordinatorin, Gruppe Sharma
- Dr. Susanne Brenzinger, Postdoc, Gruppe Brochado
- Roberto Olayo Alarcon, Doktorand, Gruppe Müller

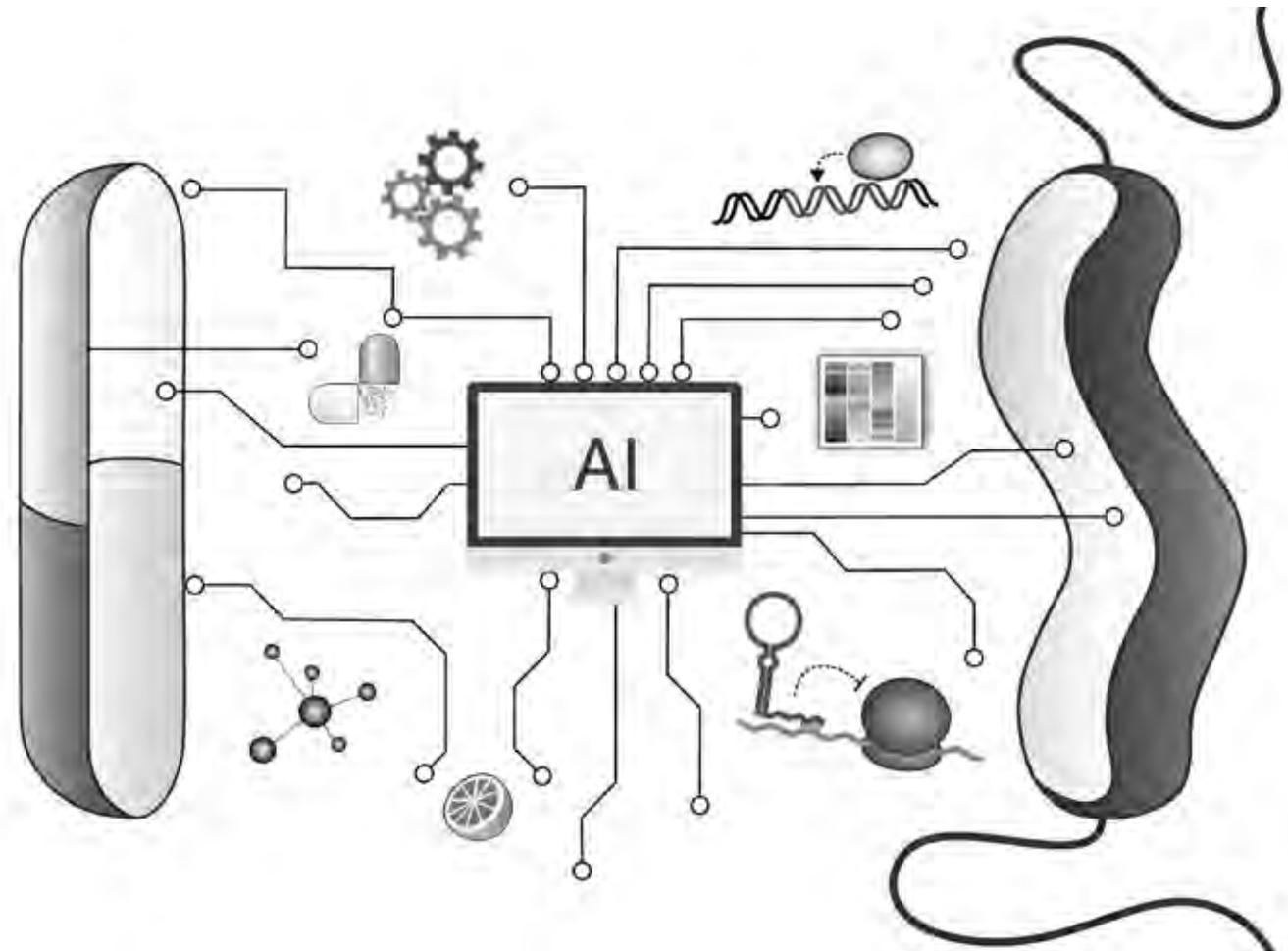
■ Ausgewählte Publikationen

- (1) A repeat-associated small RNA controls the major virulence factors of *Helicobacter pylori*. Eisenbart SK, Alzheimer M, Pernitzsch SR, Dietrich S, Stahl S, Sharma CM (2020) *Molecular Cell*, doi: 10.1016/j.molcel.2020.09.009.
- (2) A three-dimensional intestinal tissue model reveals factors and small regulatory RNAs important for colonization with *Campylobacter jejuni*. Alzheimer M, Svensson SL, König F, Schweinlin M, Metzger M, Walles H, Sharma CM (2020). *PLoS Pathogens*, 16(2): e1008304.

- (3) Proton Motive Force Disruptors Block Bacterial Competence and Horizontal Gene Transfer. Domenech A, Brochado AR, Sender V, Hentrich K, Henriques-Normark B, Typas A and Veening JW (2020) Cell Host Microbe 8;27(4):544-555.
- (4) Species-specific activity of antibacterial drug combinations. Brochado AR, Telzerow R, Bobonis J, Banzhaf M, Mateus A, Selkrig J, Huth E, Bassler S, Zamarreño J, Zietek M, Ng N, Foerster S, Ezraty B, Py B, Barras F, Savitski MM, Bork P, Göttig S, Typas A (2018) Nature, 559:259–263.
- (5) Microbial networks in SPRING - Semi-parametric rank-based correlation and partial correlation estimation for quantitative microbiome data. Yoon G, Gaynanova I and Müller CL (2019). Frontiers in Genetics. 10:1–25.

■ Einführung in das Projekt

Krankheitserreger sind während des Infektionsprozesses sich ständig verändernden Umweltbedingungen ausgesetzt, die von ihrem Wirt, dessen Mikrobiom, der Nahrung, Antibiotika und anderen Medikamenten ausgehen können. Die Kolonisierung eines Wirts und die erforderliche Anpassung an solche Stressbedingungen erfordert eine kontrollierte und koordinierte Expression von Genen, die an der Stressantwort, Virulenz und/oder dem Metabolismus beteiligt sind. Derartige Prozesse werden nicht nur durch globale Transkriptionsregulatoren reguliert, sondern ihre Kontrolle erfolgt auch auf der post-transkriptionellen Ebene durch sRNAs. Zudem werden immer mehr sRNAs beschrieben, die eine Rolle bei Antibiotikaresistenz und -toleranz spielen. Es ist jedoch noch weitgehend unbekannt, welche externen Stresssignale und chemischen Reize bestimmte Signalwege und Regulatoren aktivieren und wie diese regulatorischen Kaskaden die bakterielle Virulenz und Sensitivität gegenüber Antibiotika beeinflussen.

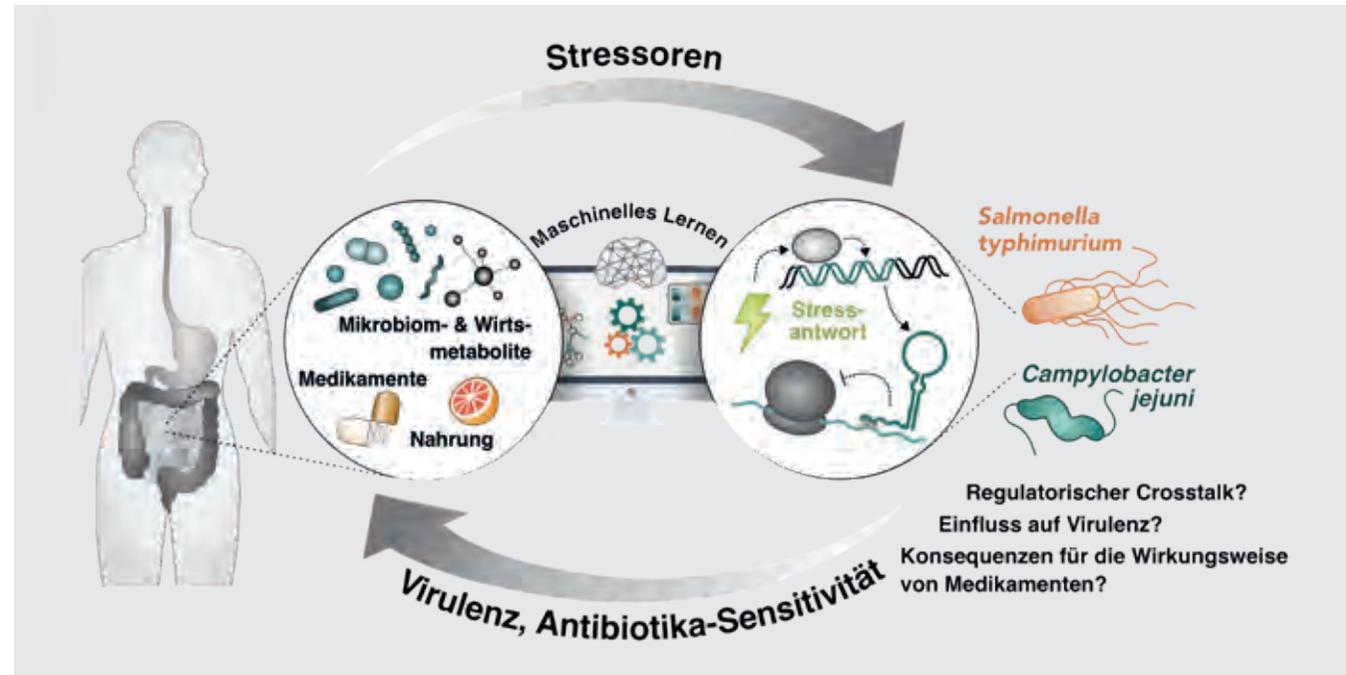


Mittels Hochdurchsatzansätzen wollen wir global untersuchen, welche chemische Reize regulatorische Netzwerke beeinflussen, die an der Anpassung der Krankheitserreger *Salmonella* und *Campylobacter jejuni* an den menschlichen Wirt und an Antibiotika beteiligt sind. Dies wird dazu beitragen, das Zusammenspiel von verschiedenen Erkennungs- und Anpassungsmechanismen zu entschlüsseln und helfen, bakterielle „Achillesfersen“ als Angriffspunkte für neue antimikrobielle Strategien offenzulegen.

StressRegNet

Hintergrund

Salmonellen und *Campylobacter* spp. sind zwei weit verbreitete Erreger von Lebensmittelvergiftungen, die kürzlich von der Weltgesundheitsorganisation mit hoher Priorität für die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika eingestuft wurden. Im menschlichen Verdauungstrakt sind diese beiden Bakterien ständig wechselnden chemischen Reizen ausgesetzt. In unserem StressRegNet-Konsortium untersuchen wir Stimuli (Stressoren), die in diesen beiden Humanpathogenen Mechanismen auslösen, welche die bakterielle Anpassung an den Wirt und an Antibiotika kontrollieren. Hierbei werden wir erstmals die phänotypische und transkriptionelle Reaktion einer Sammlung von Reporter-gen-Stämmen von kleinen regulatorischen RNAs (sRNAs, vom engl. small RNA) und globalen Stressregulatoren auf >3.000 chemische Stimuli, die im Zusammenhang mit dem Wertsstoffwechsel oder der Arzneimittelbehandlung stehen, untersuchen. Mittels computerbasierter Netzwerkanalysen und Algorithmen des maschinellen Lernens werden wir

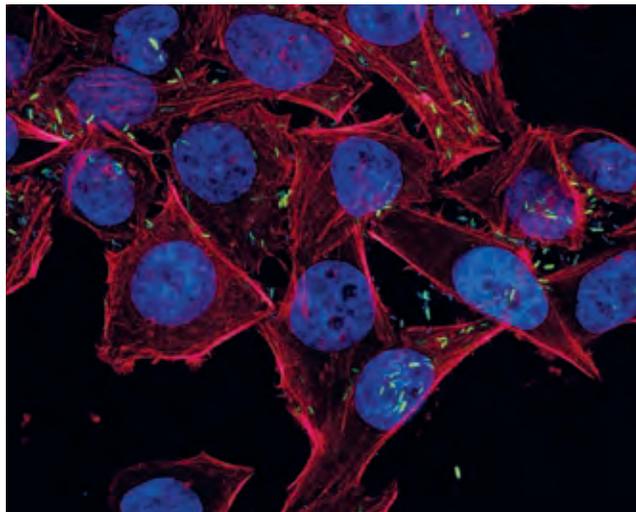


Das StressRegNet Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, chemische Stimuli zu identifizieren, die bakterielle Stressantworten durch sRNAs und/oder globale Regulatoren auslösen. Hierfür kommen High-Throughput-Screenings in Verbindung mit maschinellem Lernen in den humanpathogenen Bakterien *Campylobacter* und *Salmonella* zum Einsatz.

Strategie und Voraussetzungen

anschließend Kandidaten von Stimuli/Regulator-Paaren für eine umfassende funktionelle Charakterisierung ihres Beitrags zur bakteriellen Virulenzkontrolle beziehungsweise zu Mechanismen der Antibiotikaresistenz auswählen. Die entwickelten Methoden und Algorithmen werden umgehend und einfach zugänglich für die Forschungsgemeinschaft zur Verfügung stehen. Dadurch wird das StressRegNet-Konsortium die Digitalisierung der Infektionsforschung voranbringen und eine wertvolle Plattform für die Entwicklung neuer antimikrobieller Strategien gegen Salmonellen, *Campylobacter* und auch andere humanpathogene Erreger bereitstellen.

In unserem StressRegNet-Projekt werden wir Methoden der bakteriellen Genetik, Hochdurchsatz-Screenings und Ansätze des maschinellen Lernens kombinieren, um ein umfassendes Bild von chemischen Stimuli zu erhalten, die bakterielle Stressantworten auslösen, welche durch sRNAs und/oder globale Regulatoren vermittelt werden. Zu diesem Zweck werden wir eine Kollektion von *Salmonella*- und *Campylobacter*-Stämmen mit Reporter-genfusionen generieren, welche die Transkriptionsregulation von ausgewählten, stressassoziierten sRNAs und Regulatoren messen können, und Änderungen der Reporter-genaktivität nach Kontakt mit mehr als 3.000 wirtsbezogenen kleinen Mole-



Konfokalmikroskopie von HeLa Zellen infiziert mit *C. jejuni* (grün). Blau: Zellkerne; magenta: Phalloidin (Aktinfilamente).

külen systematisch untersuchen. Anschließend werden wir mittels Methoden des maschinellen Lernens die Auswirkungen dieser Signalwege auf die bakterielle Sensitivität gegenüber Antibiotika entschlüsseln. Der interdisziplinäre Ansatz unseres StressRegNet-Konsortiums ermöglicht diesen einzigartigen Ansatz der chemischen Genomik, da jeder der drei Projektpartner entscheidende komplementäre Fachkenntnisse und Technologien beisteuert. Die enge Interaktion zwischen „wet-lab“-Wissenschaftlern und Mathematikern wird somit die infektionsbiologische Forschung durch Digitalisierung vorantreiben.

■ Ziele des Forschungsvorhabens

Ziel unseres Projekts ist es, Stressoren und bakterielle Regulationswege zu identifizieren und zu charakterisieren, welche die Anpassung an den Wirt und die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika kontrollieren. Mit Hilfe eines Hochdurchsatzverfahrens der chemischen Genomik werden wir chemische Stimuli aus der Wirtsumgebung identifizieren, die Signalwege der Stressantwort in *Salmonella* und *Campylobacter* anschalten und das dabei zugrundeliegende molekulare Zusammenspiel zwischen den sensorischen Signalwegen dieser Mikroben aufklären. Wir werden ~200.000 Stressor-Regulator-Interaktionen in beiden Spezies in einem vergleichbaren Versuchsaufbau messen. Dies wird einen Vergleich der Strategien dieser beiden weitverbreiteten Humanpathogenen ermöglichen, die zwar in derselben Nische leben und ähnlichen Belastungen ausgesetzt sind, aber zwei grundlegend unterschiedlichen Bakterienklassen angehören. Unser Ziel ist es, Vorhersagen über bakterielle Reaktionen auf Antibiotika und über Virulenzdeterminanten zu ermöglichen und damit einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung neuer antimikrobieller Strategien zu leisten. Die weiterführende funktionelle Charakterisierung ausgewählter Stressor-Regulator-Paare wird durch molekularbiologische Arbeiten erfolgen und dazu beitragen, ihre regulatorischen Netzwerke und zellulären Ziele zu beschreiben. Beispielsweise werden wir ver-



Dr. Brochado inspiziert bakterielle Kolonien in ihrem Labor am Biozentrum der Universität Würzburg.

suchen, Stressoren zu identifizieren, welche die Expression von bakteriellen Effluxpumpen beeinflussen. Effluxpumpen werden durch verschiedene Stresswege aktiviert, und die Aktivierung/Reprimierung ihrer Expression hat unmittelbare Auswirkungen auf die Virulenz und Antibiotikaresistenz. Eine gezielte Beeinflussung ihrer Regulation durch Chemikalien, die selbst keine antibiotische Wirkung haben, könnte die Wirksamkeit der Antibiotikabehandlung verbessern.

■ Erwarteter Nutzen für die Gesellschaft

Obwohl Antibiotika ein äußerst hilfreiches Mittel zur Behandlung von Infektionskrankheiten sind, ist ihre Wirksamkeit durch ansteigende Antibiotikaresistenzen zunehmend bedroht. Eine wachsende Anzahl bakterieller Krankheitserreger hat bereits Resistenzen erworben oder entwickelt, manchmal sogar mehrere Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika. Außerdem gibt es bereits Stämme mit Resistenzen gegen Antibiotika, die normalerweise als sogenannte

Reserveantibiotika eingesetzt werden. Dies erschwert die Behandlung dramatisch und macht sie manchmal sogar unmöglich. Auch die Darmpathogene *Salmonella* und *Campylobacter* entwickeln zunehmend Antibiotika-Resistenzen und wurden vor kurzem von der WHO mit hoher Priorität für die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika eingestuft.

Mittels eines einzigartigen Screens basierend auf chemischer Genomik werden wir einen umfassenden Datensatz der molekularen Anpassung dieser Pathogene an vom Wirt stammende Reize und antibiotisch-chemische Signale erstellen. Die systematische Untersuchung, wie sich Umweltreize auf die antibiotische Aktivität und die Virulenz auswirken, wird ein bedeutender Schritt zur Erforschung des Potenzials von wirtsbezogenen Metaboliten, Lebensmittelzusatzstoffen oder nichtantibiotischen Medikamenten als antimikrobielle Adjuvantien zur Bekämpfung von Infektionen sein. Die in diesem Projekt eingesetzte und entwickelte einzigartige Kombination von Methoden und Fachkenntnissen kann zudem auch auf andere Krankheitserreger ausgedehnt werden und bietet einen strategischen Ansatz, um der zunehmenden Bedrohung der globalen Gesundheit durch Antibiotikaresistenzen zu begegnen. ■



Elektronenmikroskopiebild des Lebensmittelkeims *Campylobacter jejuni*.

Kooperationspartner

Partnerschaften aus dem öffentlichen Bereich



Partnerschaften aus der freien Wirtschaft



Partnerschaften mit Stiftungen



Partnerschaften im Mediensektor



■ Persönliches Engagement jenseits der Projektwissenschaften

■ Impact der Digitalisierung auf die Forschung

Die Erfindungen und technologischen Entwicklungen des vorangegangenen Jahrhunderts haben die Grundlage für viele neue Möglichkeiten gelegt, unser Wissen zu teilen und unsere Zusammenarbeit zu organisieren. Noch sind wir dabei zu lernen, diese auszuschöpfen. Die Möglichkeiten sind vielfältig und durchdringen viele Bereiche, treffen dabei jedoch auf ein bestehendes komplexes Gefüge. Das fordert von uns allen eine gewisse Offenheit, Anstrengung und Kreativität. Die Belohnung ist eine bisher unvorstellbare Unmittelbarkeit der Verfügbarkeit von Daten und Ergebnissen, die uns erlaubt unsere Pläne schneller an neue Erkenntnisse anzupassen und so direkter ans Ziel zu kommen.

Im Rahmen von bayresq.net soll dieser Vorsprung schon vor der Veröffentlichung konkreter Ergebnisse innerhalb des Netzwerkes genutzt werden, indem die Forscher ihre Daten und Analysewerkzeuge, bereits während diese im Entstehen sind, mit den anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern teilen.



Dadurch soll ein Austausch zwischen den Forschungsgruppen aufgebaut werden, der die Qualität im Umgang mit den Daten fördert, die Vernetzung und die Weitergabe von Expertise erleichtert und im besten Fall früher zu neuen Erkenntnissen und Kollaborationen führt.

Dabei sollte sich durch ein reichhaltiges Angebot an digitalen Hilfestellungen herauskristalisieren, welche Leistungen einen größeren Mehrwert liefern, sodass für zukünftige Netzwerke ersichtlich wird, welche Dienste als Standard etabliert werden sollten, um einen guten Ausgangspunkt für zukünftige Erfolge zu bieten.

Gleichzeitig dienen diese Erkenntnisse auch als Erfahrungsgrundlage für die Gestaltung, Beteiligung oder auch Nutzung von Initiativen auf Bundesebene, wie etwa die National Research Data Infrastructure (NFDI), und europäischen Projekten, zum Beispiel Gaia-X.



■ Science Meets School

Seit dem Jahr 2015 hat die Leitung der Geschäftsstelle im Rahmen früherer Netzwerkprogramme zusammen mit der BioM, Forschern der LMU und der Universität Erlangen die Internet-Plattform www.science-meets-school.de ins Leben gerufen, die die Zusammenarbeit zwischen Schulen und der Forschung verbessern soll. Auf dieser Webseite stellen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den Schulen in Bayern ihre Expertise in Form von Vorträgen und interaktiven Events ehrenamtlich zur Verfügung.

Zunächst war das Projekt auf Erlangen und München beschränkt. Aktuell konnte das Programm durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universitäten Würzburg und Regensburg bereichert werden.

Durch die Covid-19-Pandemie ist unser Angebot für die Schulen stark eingeschränkt worden. Wir sind aber sehr zuversichtlich, dass das Programm wieder Fahrt aufnehmen wird, sobald der Immunisierungsstatus in Bayern ein Level erreicht hat, dass auch die Schulen wieder zum Präsenzunterricht zurückkehren können. Zumal es uns gelungen ist, der Plattform neue Themen wie Klimaforschung und Infektionserkrankungen hinzuzufügen.

Wir danken in diesem Zusammenhang auch dem Bayerischen Staatsministerium für Unterricht und Kultus, das seit Jahren eng mit uns zusammenarbeitet, um die Schulen über die Beiträge der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu informieren.



Impressum

Herausgeber:	Dr. Ulrike Kaltenhauser Genzentrum LMU München
Fotografie:	Projekte von bayresq.net Adobe Stock, WHO
Illustrationen:	Fabian Kaltenhauser
Grafik Design:	hr-design, München Rainer Herrmann 089-740 800 61 info@hr-graphic.de
Druck:	Kastner AG www.kastner.de
© 2021	bayresq.net Genzentrum LMU München



Diese Broschüre ist auf heaven 42 - Papier gedruckt, welches FSC-zertifiziert ist.

Es gibt zehn Prinzipien, die jeder Forstbetrieb einhalten muss, bevor er das FSC-Siegel erhalten kann. Diese Grundsätze umfassen eine breite Palette von Themen, von der Einhaltung strenger Naturschutzvorgaben und Arbeitnehmerrechte sowie der Überwachung der ökologischen und sozialen Auswirkungen des Waldmanagement.

Unsere Prinzipien wurden entwickelt, um weltweit anwendbar zu sein, für alle Arten von Waldökosystemen sowie ein breites Spektrum an kulturellen, politischen und rechtlicher Rahmenbedingungen.

Weitere Informationen: www.fsc.org