

## Verhinderung von Persistenz und Resistenzmechanismen bei *Pseudomonas aeruginosa*: Lernen von der Interaktion zwischen Bakterien und Phagen (2201)

<b>Beteiligte Wissenschaftler:</b>	Prof. Dr. Martin Witzenrath, Dr. Gopinath Krishnamoorthy, Dr. Geraldine Nouailles, Charité Universitätsmedizin Berlin Prof. Dr. Kai Papenfort, Friedrich-Schiller-Universität Jena
<b>Laufzeit:</b>	20 Monate; 01. Mai 2022 – 31. Dezember 2023
<b>Fördervolumen:</b>	<b>19.000 €</b>

### Ziel des Projekts:

Patienten mit Mukoviszidose leiden unter wiederkehrenden Lungen-Infektionen, deren Hauptursache Bakterien sind. Hierbei entwickeln Bakterien Resistenzen gegenüber Therapien, indem sie zum einen Abwehrstrategien gegen Antibiotika entwickeln und zum anderen sich in einen Biofilm zurückziehen oder eine Hülle aus Alginate produzieren, welche die Therapie nicht durchdringen lässt. Diese Mechanismen werden auch als Persistenz (weil die bakterielle Infektion trotz Therapie bestehen bleibt) oder Toleranz (weil die Bakterien die Therapie tolerieren, ohne abgetötet zu werden) bezeichnet. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) kann sich auf diese Weise auch gegen Bakteriophagen wehren.

Um eine wirksame Methode zu finden, die Persistenz und Toleranz zu überwinden, ist es wichtig, die zugrundeliegenden Mechanismen zu verstehen. Daher wurden im Rahmen dieses Projektes die molekularen Mechanismen bei *P. aeruginosa* untersucht. Es wurden Messungen der Genaktivität (Transkriptom-Analysen) durchgeführt, um zu untersuchen welche Proteine die Bakterien zur Abwehr von Bakteriophagen bilden.

Anschließend sollten neue Maßnahmen (z. B. kleine Moleküle oder peptidkonjugierte Antisense-Nukleotide) zur Ausschaltung der bakteriellen Persistenz/Toleranz identifiziert werden, um die sterilisierende Wirkung antimikrobieller Mittel (Phagen und/oder Medikamente) gegen phänotypisch tolerante *P. aeruginosa*-Stämme, einschließlich der von Mukoviszidose-Patienten isolierten Stämme, zu verstärken.

### Ergebnis:

Antibiotikatolerante/-resistente Stämme von *P. aeruginosa* können potenziell durch Bakteriophagen abgetötet werden. Es ist wenig darüber bekannt, wie *P. aeruginosa* mit Phagen interagiert und der Phagen-vermittelten Abtötung entgegenwirkt, so dass wir den regulierenden Mechanismen der bakteriellen Persistenz/Toleranz gegenüber Phagen untersuchten.

Aus wissenschaftlicher Sicht hat die Zusammenarbeit zu den folgenden wichtigen Ergebnissen geführt:

(i) die Aufklärung eines komplexen Netzwerks, das die Reaktion von *P. aeruginosa* auf das Abtöten durch Phagen koordiniert (Transkriptom-Analyse zur Messung der Genaktivität);

- (ii) der Nachweis, dass die Alginatsynthese für die Phagentoleranz von *P. aeruginosa* entscheidend ist;
  - (iii) die Identifizierung eines Energiestoffwechsels (*cco1/cyo*-Komponente) für den Schutz von *P. aeruginosa* vor Phagen-vermittelter Lyse (Auflösen der Zellwand).
- Wir glauben, dass unser innovativer Ansatz zur Entwicklung neuartiger synergistischer Phagen-Antibiotika-Kombinationen beitragen wird, um chronische *P. aeruginosa*-Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten zu beseitigen und der Krise der Arzneimittelresistenz entgegenzuwirken.