

InFact

Das Magazin des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung | Mai 2018

STANDORTE

SORMAS: Schneller Einsatz beim
Affenvpocken-Ausbruch in Nigeria
03

INTERVIEW

Dieter Jahn über die Partnerschaft des HZI
mit der TU Braunschweig
06

PORTRÄT

Stefan Schmelz drückt sich die Welt,
wie sie ihm gefällt
08

CLEVER INFIZIERT

Die Tricks der Bakterien



EDITORIAL



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

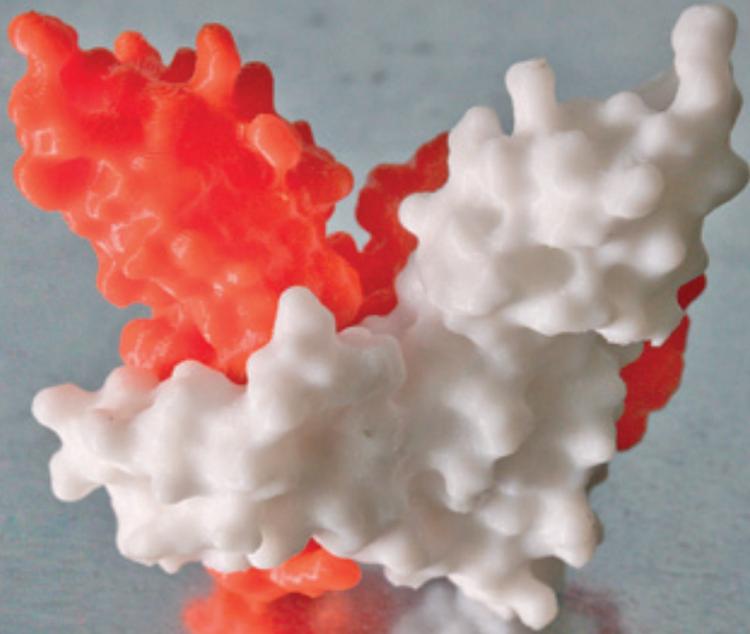
für viele von uns sind Bakterien bloß böse Krankheitserreger. Dabei haben die Mikroben das schlechte Image nicht verdient, denn die meisten Arten schaden dem Menschen nicht – ganz im Gegenteil: Heute wissen wir, dass viele sogar nützlich sind. Damit ändert sich die Sicht auf Bakterien radikal. Längst ist unser Verhältnis zu ihnen kein Kampf mehr – wie noch zu Zeiten des berühmten Mikrobiologen Robert Koch. Dennoch gelingt es einigen Bakterienarten, uns krank zu machen – zum Beispiel unserem Titelmotiv *Helicobacter pylori*: Dieser Keim kann den Magen besiedeln, indem er die Magensäure in seiner Umgebung neutralisiert. Lesen Sie in unserer Titelgeschichte, welche Tricks andere Bakterien entwickelt haben. Die Erforschung solcher Kniffe von Krankheitserregern ist eines der Kernthemen des HZI und wurde – wie auch die Forschung am Immunsystem und an neuen Wirkstoffen – kürzlich im Rahmen der Programmorientierten Förderung der Helmholtz-Gemeinschaft als herausragend begutachtet. Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre und freue mich auf Ihre Anregungen!

Ihr Andreas Fischer, Chefredakteur

HINGUCKER

Passgenau

Das Protein PamR2 wird von im Boden lebenden Bakterien – den Streptomyce-ten – gebildet und reguliert in ihnen die Produktion eines Pamamycin-Exporters. Pamamycin ist ein natürliches Antibiotikum, das die Bakterien über den Exporter freisetzen. Der Regulator PamR2 tritt immer im Doppelpack auf – er bildet Homodimere, wie die 3D-gedruckten Modelle von Stefan Schmelz im Bild zeigen. Lesen Sie auch das Porträt über Schmelz auf Seite 8.



IMPRESSUM

Herausgeber:

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH
 Presse und Kommunikation
 Inhoffenstraße 7 | 38124 Braunschweig
 Telefon: 0531 6181-1405
 presse@helmholtz-hzi.de | www.helmholtz-hzi.de

Bildnachweise: Titel (*Helicobacter pylori*): Manfred Rohde; S. 2: János Krüger; S. 3: Nigeria Centre for Disease Control (Twitter: @NCDCgov); S. 4: Manfred Rohde; S. 5: Manfred Rohde; S. 6/7/8: János Krüger;

S. 9: G. Fuhrmann *et al.*: Engineering Extracellular Vesicles with the Tools of Enzyme Prodrug Therapy. *Adv. Mater.* 2018, 1706616, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission; YUMAB GmbH; S. 10: HIPS, DZIF, János Krüger

Redaktion: Susanne Thiele (V.i.S.d.P), Andreas Fischer (afi, Chefredakteur), Christine Bentz, Thomas Böldicke (tbo), Tatyana Dubich, János Krüger, Ulfert Rand (ura), Ida Retter, Joachim Wink (jwi)

Gestaltung: Britta Freise

Druck: MAUL-DRUCK GmbH & Co. KG



EINSATZ VON SORMAS IN NIGERIA: HERAUSFORDERUNGEN UND ERFOLGE

von Tatyana Dubich (deutscher Text: János Krüger)

Als sich im Herbst 2017 die Anzeichen für einen Ausbruch der Affenpocken in Nigeria verdichteten, passten Braunschweiger Epidemiologen ihr Online-Überwachungssystem an. Damit reisten sie nach Afrika, um die Einheimischen zu unterstützen

Der Ebola-Ausbruch 2014 in Westafrika hat gezeigt, dass effiziente Seuchenüberwachungssysteme dringend erforderlich sind: Der Verlauf einer Epidemie hängt auch davon ab, wie schnell Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung umgesetzt werden. HZI-Wissenschaftler der Abteilung für Epidemiologie unter der Leitung von Gérard Krause haben gemeinsam mit nigerianischen Wissenschaftlern eine App entwickelt, die eine Echtzeit-Datenerfassung und Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung ermöglicht – das sogenannte Surveillance, Outbreak Response Management and Analysis System (SORMAS).

Im September 2017 wurde der Weltgesundheitsorganisation ein Verdacht auf einen Ausbruch von Affenpocken in Nigeria gemeldet. Während dieser Zeit beobachtete SORMAS neun Infektionskrankheiten in Afrika – Affenpocken gehörten nicht dazu. „Wir mussten in nur zwei Wochen ein neues Krankheitsmodell für die App entwickeln“, sagt Daniel Tom-Aba vom HZI. Da der Internetzugang während der Feldarbeit nicht immer gewährleistet ist, kann SORMAS auch offline Daten sammeln. Ein HZI-Team bereiste mehrere Bundesstaaten Nigerias, um SORMAS vor Ort zu installieren und Anwender zu schulen. „Innerhalb weniger Wochen bildeten wir etwa 50 bis 60 Spezialisten pro Staat aus – was ohne die Unterstützung des nigerianischen Feldteams nicht möglich gewesen wäre“, sagt Kristin Schlinkmann vom HZI.

Die derzeitigen Systeme zur Krankheitsüberwachung in Afrika arbeiten noch mit Papierformularen. Fallberichte müssen persönlich von einer Einrichtung zur anderen übergeben und die Daten manuell in Tabellen eingegeben werden. Diese Methode führt zu erheblichen Verzögerungen



△ SORMAS-Einsatz im Nigeria Centre for Disease Control in Abuja

und ist fehleranfällig. „SORMAS ermöglicht es medizinischem Personal, die Daten direkt einzugeben und online zwischen den medizinischen Einrichtungen auszutauschen. So kann man die Situation in Echtzeit beobachten, Einzelfälle verfolgen und Daten zwischen Ärzten, Laboren und Epidemiologen austauschen“, sagt der HZI-Wissenschaftler Bernhard Silenou. Mit SORMAS sei die Datenauswertung nicht mehr retrospektiv und die Kommunikation bidirektional. „Langfristig wird SORMAS nicht nur die Überwachung verbessern, sondern auch die tägliche Arbeit der Epidemiologen entlasten“, ergänzt Schlinkmann.

Obwohl viele Menschen in Nigeria Englisch sprechen, stellte es sich als schwierig heraus, technische Details zu erklären: Besonders in abgelegenen Regionen mussten sich die HZI-Wissenschaftler auf die Übersetzung durch nigerianische Kollegen in die örtlichen afrikanischen Sprachen, zum Beispiel Hausa,

verlassen. Auch das Reisen in diese Regionen war eine Herausforderung. Tom-Aba: „Wir mussten alle paar Tage fliegen und erlebten nicht selten Turbulenzen oder rauchende Triebwerke.“

SORMAS deckt bereits 36 Millionen Menschen in 15 von 36 Bundesstaaten Nigerias ab. Die Wissenschaftler des HZI wollen das System flächendeckend implementieren und Daten zu weiteren Infektionskrankheiten wie der Meningitis sammeln. Silenous Vision: „Die Idee von SORMAS ist so elegant, dass ich hoffe, sie eines Tages in mein Heimatland Kamerun und letztendlich in ganz Afrika bringen zu können.“

MEHR ÜBER SORMAS:

www.sormas.org



△ Enteropathogene *Escherichia coli*-Bakterien (EPEC; rot) veranlassen eine menschliche Darmzelle dazu, Podeste auszubilden

CLEVER INFIZIERT – DIE TRICKS DER BAKTERIEN von Andreas Fischer

Für die meisten Menschen sind Bakterien Krankheitserreger, die komplizierte Infektionen verursachen. Dabei ist der Großteil der Bakterien harmlos – viele leisten sogar Hilfe, etwa bei der Verdauung. Zu Robert Kochs Zeiten waren sie gleichgesetzt mit Cholera, Pest und Tuberkulose. Doch gefährliche Krankheitserreger sind die Ausnahme und arbeiten mit cleveren Tricks, um die menschlichen Zellen zu kapern

Die Evolution hat den menschlichen Körper mit einem ausgeklügelten Immunsystem ausgestattet, das Eindringlinge sofort erkennt, beseitigt und sich später sogar an sie erinnern kann. Das alles soll den Körper vor Infektionen schützen – zumindest in der Theorie. Meist funktioniert das auch in der Praxis, aber trotzdem finden krankheitserregende Bakterien immer wieder ein Schlupfloch. Ihre große Stärke ist die schnelle Vermehrung. Manche Arten

bilden unter optimalen Bedingungen alle 15 Minuten eine neue Generation, die sich jedes Mal ein kleines Stückchen besser an den Wirt anpasst als die vorherige. Der Karieserreger *Streptococcus mutans* geht dabei so weit, dass er andere Bakterien in der Zahntasche tötet und deren Erbmateriale aufnimmt, um neue Anpassungsstrategien zu erhalten. So haben Bakterien über Jahrmillionen ein erstaunliches Repertoire an Tricks hervorgebracht, mit denen sie dem

menschlichen Körper immer wieder einen Schritt voraus sind.

Ein prominentes Beispiel sind Salmonellen, die bei Menschen meist Durchfallerkrankungen verursachen. Häufig gelangen sie über Lebensmittel wie Eier, Fleisch oder Softis in den Körper und landen schließlich im Darm. Dort heften sie sich an die Epithelzellen und bilden winzige molekulare Spritzen aus – das sogenannte Typ-3-Sekretionssystem. Damit

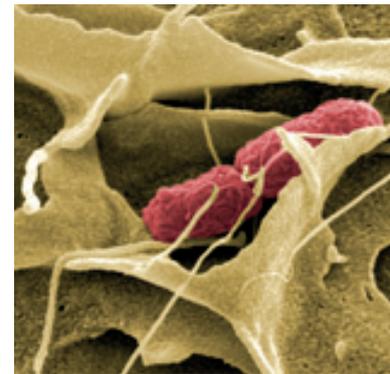
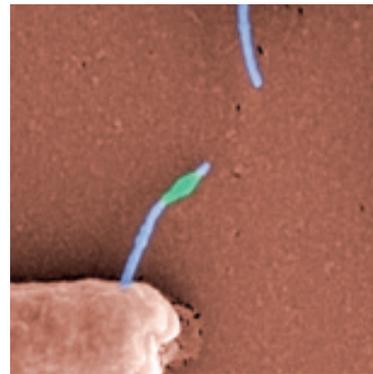
injizieren sie verschiedene Substanzen in die Darmzellen und starten einen erstaunlichen Mechanismus: Über Signalstoffe veranlassen sie die Darmzellen dazu, Membranen auszustülpfen und so die Bakterien zu umhüllen. Die manipulierte Zelle nimmt die Salmonellen schließlich auf – der Wirt lässt den Feind also selbst herein. Ungehindert können sich die Salmonellen nun in den Darmzellen vermehren. Für den Fall, dass sie durch ein Antibiotikum in Stress versetzt werden, können Salmonellen ihre Zellteilung wieder reduzieren und in eine Art Ruhezustand eintreten. Da viele Antibiotika nur sich teilende Bakterien abtöten, überdauern die Salmonellen mit dieser Strategie den Angriff als Schläferzellen oder Persister, wie sie im Fachjargon genannt werden.

Ähnliche Tricks haben auch krankheitserregende Stämme des Darmbakteriums *Escherichia coli* auf Lager: „Sie regen ihre Wirtszellen dazu an, Ausstülpungen auf der Oberfläche zu bilden“, sagt Manfred Rohde, der am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) die zentrale Einheit für Mikroskopie leitet. „Über diese als Podeste bezeichneten Strukturen nimmt die irreführende Zelle Kontakt zu den Bakterien auf – das ist der erste Schritt zur Infektion.“

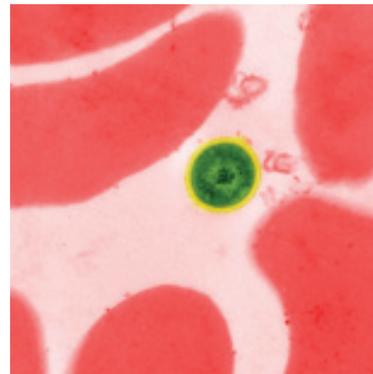
Um es sich im Darm gemütlich machen zu können, besitzt *E. coli* kleine Pumpen in seinen Membranen, die giftige Substanzen wie die Gallensalze des Darms aus der Bakterienzelle befördern. Da diese Efflux-Pumpen auch Antibiotika beseitigen können, sind Infektionen mit krankheitserregenden *E. coli*-Stämmen teilweise nur schwer zu behandeln. Zudem können auch sie als Persister überdauern.

Bakterien der Gattung *Yersinia* sind ebenso einflussreiche Keime mit dem menschlichen Darm als Ziel. Sie messen mithilfe von RNA-Molekülen – das sind Abschriften der Geninformation – die Umgebungstemperatur und stellen so fest, ob sie im Freien oder in einem Wirt sind. „Bei 37 Grad Celsius entfalten sich die RNA-Thermometer und machen ihre Information zugänglich“, sagt Petra Dersch, Leiterin der Abteilung „Molekulare Infektionsbiologie“ am HZI. „Die Yersinien wissen nun, dass sie im Wirt sind, und wenn sie dann auf Abwehrzellen stoßen, vervielfältigen sie zudem ihre Virulenzplasmide. Diese besonderen DNA-Moleküle tragen die Erbinformation, die die Bakterien erst

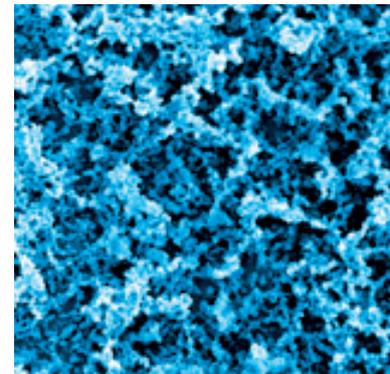
▷ Oben: Mit spritzenartigen Sekretionssystemen (links) injizieren Salmonellen Gift- und Signalstoffe zum Beispiel in Darmzellen und bringen sie dazu, Membranen auszustülpfen (rechts).



▷ Unten: Streptococcus pyogenes mit einer Kapsel (gelb) aus Zuckermolekülen, hier im Blut (links)



▷ Biofilm von Streptococcus mutans (rechts)



zu Krankheitserregern macht.“ Damit schaltet *Yersinia* auf Angriff und injiziert mit molekularen Spritzen Giftstoffe in die Darmzellen. Um langfristig im Wirt zu überdauern, lösen Yersinien ihre Kolonien auf. Als Einzelzellen verstecken sie sich zum Beispiel im Blinddarm und fahren die Bildung eines bestimmten Giftstoffes, CNF₁, herunter. So werden sie für das Immunsystem unsichtbar.

Der Scharlach-Erreger *Streptococcus pyogenes*, der häufig auch Rachen- und Hautentzündungen auslöst, greift direkt in die menschliche Immunantwort ein: Infizierte Wirtszellen setzen den Botenstoff Interleukin-8 frei und rufen damit Abwehrzellen herbei, die die Bakterien bekämpfen sollen. Die Streptokokken besitzen allerdings das Enzym SpyCEP, mit dem sie das Interleukin-8 spalten und so den Hilferuf ihrer Wirtszellen verstummen lassen. Zudem haben Streptokokken noch weitere Schutzmechanismen: „Wie der Krankenhauskeim *Staphylococcus aureus* können sich Streptokokken in einer dicken Hülle aus Zuckermolekülen einkapseln und so verhindern, dass sie von Abwehrzellen abgebaut werden“, sagt Manfred Rohde.

Besonders schwer zu behandeln ist eine Infektion, bei der sich die Erreger zu einem Biofilm zusammenlagern. Dazu vernetzen sie außerhalb der Zellen Zuckermoleküle zu einer Matrix, in der sie eine

dichte Kolonie bilden. So schützen sie sich vor Angriffen des Immunsystems und können auch der Wirkung von Antibiotika über lange Zeit widerstehen.

Neben Streptokokken ist vor allem der Krankenhauskeim *Pseudomonas aeruginosa* für diese Fähigkeit gefürchtet. Er kann alle Organe des Körpers – und sogar Implantate – befallen und wiederkehrende Lungenentzündungen, Sepsis oder chronische Wundinfektionen auslösen. Zudem sind Pseudomonaden mit Efflux-Pumpen ausgestattet, die Antibiotika aus den Bakterienzellen herauspumpen. Über diese Mechanismen haben sie mittlerweile vielfältige Antibiotikaresistenzen entwickelt. Daher suchen die HZI-Wissenschaftler nach alternativen Wirkstoffen, die die Bakterien schwächen, sie jedoch nicht abtöten und ihnen so keinen Anlass für eine Resistenzbildung geben. Ziele dieser Antivirulenz-Strategie sind zum Beispiel Signalwege oder Moleküle, mit denen die Bakterien die Biofilmbildung einleiten. Andere Ansätze zielen darauf ab, molekulare Spritzen, Haftproteine oder Flagellen, mit denen sich manche Bakterienarten fortbewegen, zu hemmen. „Solche Wirkstoffe würden die Erreger schwächen, sodass das Immunsystem – vielleicht in Kombination mit einem gering dosierten Antibiotikum – sie beseitigen könnte“, sagt Petra Dersch.



△ Dieter Jahn ist Sprecher des Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS)

„WIR MÜSSEN THEMEN DEFINIEREN, IN DENEN WIR UNS HERVORRAGEND ERGÄNZEN“ von Ida Retter

„Infektionen und Wirkstoffe“ ist einer von vier Forschungsschwerpunkten der Technischen Universität Braunschweig. Damit positioniert sich die TU Braunschweig bewusst als enger Partner des HZI. Aus dieser Kooperation ist 2011 das gemeinsame Systembiologie-Zentrum BRICS entstanden. Im Interview mit *InFact* erläutert BRICS-Sprecher Dieter Jahn, Professor für Mikrobiologie, wie die TU Braunschweig und das HZI dauerhaft voneinander profitieren können

Herr Jahn, als Sie im Jahr 2000 an das Institut für Mikrobiologie berufen wurden, hieß das HZI noch Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF). Wie war damals das Verhältnis zwischen TU Braunschweig und GBF?

Als ich ins Biozentrum eingezogen bin, gab es auf jeder Etage Schilder mit der Aufschrift „GBF“, die auf ursprünglich dort lokalisierte Arbeitsgruppen verwiesen. Die Vision des Biozentrums war es nämlich, dass TU- und GBF-Gruppen darin gemeinsam an biotechnologischen Fragestellungen arbeiten. Das hatte sich bis zum Jahr 2000 aber fast erledigt, und die letzten GBF-Gruppen sind in den Folgejahren auch noch ausgezogen. Das Verhältnis einiger TU-Kollegen zur GBF reduzierte sich auf freundliches Ignorieren.

Fast zeitgleich mit Ihnen kam Rudi Balling als Geschäftsführer der GBF nach Braunschweig, und es fand ein großer thematischer Wechsel von der GBF zum HZI statt. Wie hat die TU Braunschweig darauf reagiert?

Wir waren ja selbst zu dieser Zeit einigen großen Veränderungen unterworfen. Der Bologna-Prozess, also die Umstellung auf das Bachelor- und Master-System, zwang uns, die gesamte Lehre umzukrempeln. Außerdem waren die Universitäten einem zunehmenden Konkurrenzdruck ausgesetzt. Wir brauchten ein klares Profil, um nationale und internationale Sichtbarkeit zu schaffen. Deshalb haben wir einen Profilbildungsprozess initiiert, bei dem das neue HZI-Thema entsprechend berücksichtigt wurde.

Warum hat sich die TU so sehr auf die Thematik des HZI zubewegt?

Im Vergleich mit anderen Universitäten haben wir personell gesehen eine kleine Biologie. Wenn wir international sichtbar sein wollen, müssen wir das mit dem HZI gemeinsam angehen. Und übrigens auch mit dem Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, das ebenfalls ein wichtiger Partner ist. Wir müssen gemeinsame Themen definieren, in denen wir uns hervorragend ergänzen können. Diese Themen sehen wir vor allem im Bereich der Grundlagenforschung von Infektionen und Wirkstoffen, denn ohne Grundlagenforschung keine Translation.

Ein weiteres gemeinsames Thema von TU und HZI ist die Systembiologie. Wie genau funktioniert die Zusammenarbeit im BRICS?

Das Systembiologie-Zentrum BRICS ist das in Beton gegossene Vermächtnis von Rudi Balling an HZI und TU. Es ist die institutionelle Basis für die gemeinsame Forschung und sichert gleichzeitig die beständige Zusammenarbeit. Das gelingt aber nur durch Gegenseitigkeit: So arbeiten HZI-Gruppen im BRICS-Gebäude auf dem TU-Campus, TU-Gruppen arbeiten wiederum am Science Campus Braunschweig-Süd. Aber BRICS ist mehr als nur das Gebäude. Inzwischen gehören 24 Gruppen der TU, des HZI, der DSMZ und des TWINCORE in Hannover dazu. BRICS ist also eine Plattform für die koordinierte Bearbeitung gemeinsamer Forschungsprojekte, wie zum Beispiel zum Erreger *Clostridium difficile* und zum Stoffwechsel des Immunsystems. Es ist aber auch eine Technologie-Plattform, die die für alle Partner erforderlichen OMICS-Technologien komplementär und integriert abdeckt.

Eine weitere Verbindung zwischen HZI und TU Braunschweig ist die Ko-Berufung leitender Wissenschaftler des HZI. Wie stehen Sie dazu?

Die Ko-Berufungen integrieren die HZI-Kolleginnen und -Kollegen in die Lehre und Forschungsstrukturen der TU. Damit sind Rechte verbunden, wie den Professorentitel zu führen und Doktorprüfungen abzunehmen. Im Gegenzug müssen sie ein Minimum an Lehrveranstaltungen bei uns leisten. Für unsere Studierenden ist es natürlich attraktiv, die HZI-Expertise in ihr Studium einbauen zu können. Das HZI wird im Gegenzug mit gut ausgebildetem Nachwuchs versorgt. Es gilt also wieder das Prinzip der Gegenseitigkeit. Wir legen großen Wert darauf, auf diese Art eine besonders hohe Qualität in der gemeinsamen Lehre anbieten zu können.

Außerdem ist die TU am Science Campus Braunschweig-Süd beteiligt. Welche Bedeutung hat dieser Campus über die reine Lokalisation von TU-Arbeitsgruppen hinaus?

Der Science Campus bietet für die gemeinsame Forschung und Entwicklung die nötige integrierte Infrastruktur. So bringen wir Personen und Themen zu-



sammen, die zusammengehören. Typisches Beispiel ist unsere gemeinsame Proteomics-Einheit. Neben dem HZI und der DSMZ ist auch das dort angesiedelte Fraunhofer ITEM für die TU ein wichtiger Partner. Ich finde, wir bräuchten zusätzlich noch einige Firmen, die unsere Erkenntnisse in Produkte umsetzen. Platz dafür wäre ja da.

Zum Schluss der Ausblick in die Zukunft: Was ist wichtig, um die Zusammenarbeit weiterhin erfolgreich zu gestalten?

Nachhaltige Partnerschaft braucht eine bewusste Kultur des Gebens und Nehmens. Für gut ausgebildete Infektionsbiologen und Naturstoffforscher benötigt die TU auch die freiwillige, quantitativ spürbare Beteiligung der Ko-Berufenen des HZI an der Lehre. Dabei ist Zuverlässigkeit, auch in Krisenzeiten, eine zentrale Größe. In der Forschung gilt es, das große gemeinsame Potenzial von BRICS und dem Pharmaverfahrenstechnikzentrum PVZ mit dem HZI inklusive HIPS und HIRI voll auszuschöpfen - hier bahnt sich eine neue Ebene der Kooperation an.

KOMPLETTES INTERVIEW:

www.helmholtz-hzi.de/interview

„EINFACH MAL KREATIV SEIN“

von Christine Bentz

Stefan Schmelz drückt sich die Welt, wie sie ihm gefällt: Der Strukturbiologe sieht keine Probleme, nur Herausforderungen

Bei einer winterlichen Außentemperatur von minus zehn Grad wirkt Stefan Schmelz in seinem kurzärmeligen Hemd, als ob er eine alternative Energiequelle für sich entdeckt hätte. Der Postdoc aus der Abteilung „Struktur und Funktion der Proteine“ am HZI könnte auch eine brauchen, um die Aufgaben zu meistern, die seinen Alltag ausmachen. Eine Herausforderung – und kein Problem – nennt er es, beruflich wie privat voll ausgelastet zu sein. Als Vater von drei kleinen Kindern weiß er genau, dass Organisation wichtig ist und er die Dinge zielgerichtet angehen muss. „Zeitmanagement ist alles“, sagt er. Auch die Vielfalt der ihm übertragenen Aufgaben in der Abteilung ist beeindruckend: Er ist für die gesamte Computer-Infrastruktur verantwortlich, dazu noch für die Großgeräte,

den Röntgenraum, die Imager und die Geräte der Kristallografie. Tagespläne umzustößen, gehört dabei zum Alltag – und damit ist er glücklich: Ihm gefällt es am HZI, die Routine eines Fließbandjobs wünscht er sich nicht.

Dabei kam Schmelz eher zufällig zur Strukturbiologie. Schon zu Beginn seines Studiums der physikalischen Biochemie in Darmstadt hatte er den starken Wunsch nach einem Auslandsaufenthalt, den er sich als Doktorand bei James Naismith an der University of St Andrews in Schottland erfüllte. Dessen Gruppe beschäftigte sich mit Strukturbiologie, und diesen Kurs behielt Schmelz bei. Der Gastvortrag eines deutschen Wissenschaftlers namens Dirk Heinz brachte den ersten Kontakt zum HZI, dem nach einer Initiativbewerbung 2010 die Ein-

stellung folgte – zunächst drei Jahre lang bei Dirk Heinz, dann bei Andrea Scrima und heute bei Wulf Blankenfeldt. „Diese Richtung einzuschlagen, habe ich nie bereut“, sagt Schmelz.

Seit 2010 konnte Stefan Schmelz 15 Proteinstrukturen veröffentlichen – und er hat immer noch ein paar in der Schublade. Zudem ist er gut vernetzt: Zusammen mit Rolf Hartmann vom HIPS untersucht er Proteine, die an der Biofilmbildung von *Pseudomonas aeruginosa* beteiligt sind, während er mit Melanie Brinkmann vom HZI die Struktur eines Tegumentproteins von Herpesviren löste. Eine bei der Legionärskrankheit Lungengewebe zerstörende Protease ist Forschungsgegenstand einer Kooperation mit der TU Braunschweig, während er sich mit Andriy Luzhetskyy vom HIPS der Biosensorentwicklung für das effektive Screening neuer Antibiotika widmet.

Zukunftsorientiert ist auch seine private Leidenschaft: 3D-Drucker und deren fast unendliche Möglichkeiten. Den zweiten seiner beiden Drucker hat Schmelz selbst geplant, mit gedruckten Komponenten realisiert und optimiert. Er druckt mit ganz unterschiedlichen Materialien, vom biologisch abbaubaren Kunststoff bis zum kupferhaltigen Filament, das poliert wie glänzendes Metall aussieht. Das Ergebnis sind neben funktionellen auch dekorative Dinge wie ein von innen beleuchtbares Modell des Mondes, die Nachbildung einer Figur von den Osterinseln – oder ein *InFact*-Schild.

Seine private Technik setzt Schmelz auch für das HZI ein: Kompliziert aufgebaute Proteine mit passenden Bindungspartnern lassen sich als Computermodell zwar gut darstellen, „sie als dreidimensionale Einzelteile in der Hand zu halten und einfach zusammensetzen, öffnet aber ganz andere Möglichkeiten“, sagt er. Seine Geräte eignen sich auch für pragmatische Soforthilfe: Einem Fraktionssammler mit zu großen Öffnungen für die Probengefäße hat er kurzerhand einen neuen Aufsatz mit kleineren Löchern verpasst, durch den er den Kellerfund nun wieder im Alltag nutzen kann. Es sei zwar leichter, alles neu zu kaufen, sagt Schmelz. Aber oft könne man mit einer kleinen Reparatur selbst dafür sorgen, Kosten zu sparen – „man muss einfach mal kreativ sein.“



KOMPLETTES PORTRÄT:

www.helmholtz-hzi.de/portrait

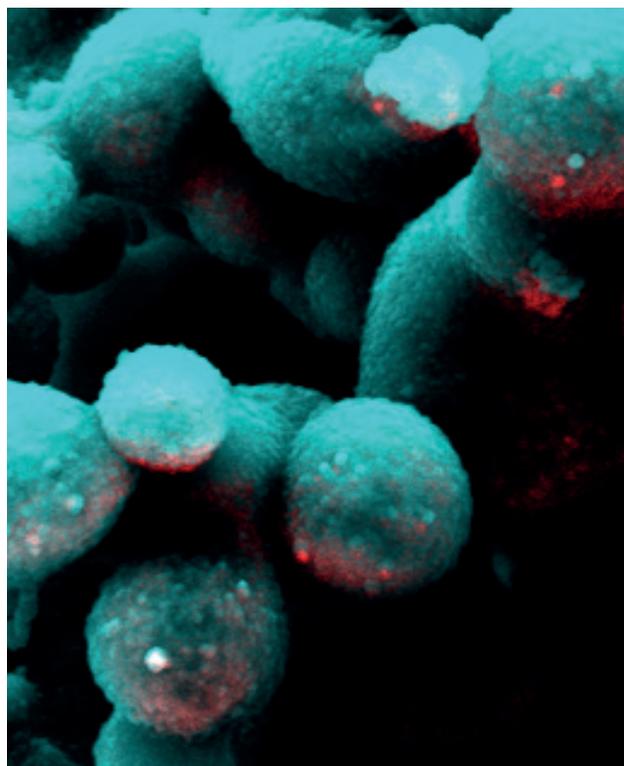
EIN NANOGEL ALS WIRKSTOFFTAXI

von Andreas Fischer

Schluckt ein Patient eine Tablette, gelangt der Wirkstoff ins Blut und wird im ganzen Körper verteilt – auch wenn er vielleicht nur an einer kleinen Stelle benötigt wird. Daher suchen Forscher weltweit nach Methoden, wie sie Wirkstoffe gezielt an den Ort der Erkrankung bringen und so Nebenwirkungen reduzieren können. Einen solchen Ansatz verfolgt auch Gregor Fuhrmann am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS): Er möchte winzige, von Zellen natürlicherweise abgegebene Membranbläschen für den Wirkstofftransport einsetzen. Körperzellen und Bakterien nutzen diese sogenannten extrazellulären Vesikel, um miteinander zu kommunizieren, indem sie darüber verschiedenste Signalmoleküle austauschen – und genau das möchte Fuhrmann mit Medikamenten schaffen.

Seine Vesikel hat er nun mit einem anderen Transportansatz kombiniert: Er hat sie in Hydrogele eingebettet. Diese wässrigen, gelartigen Gebilde werden ebenfalls als medizinische Transporter erprobt, die mit einem Wirkstoff beladen an die gewünschte Stelle im Körper gebracht werden und dort ihre Fracht freisetzen. „Die bisherige Schwäche der Gele ist, dass sie ihre Wirkung sofort und nur über einen kurzen Zeitraum entfalten. Die Vesikel lassen sich langfristig nutzen, bisher ist es aber noch nicht gelungen, sie ständig an einem Ort zu halten – sie verdünnen sich im Körper“, sagt Fuhrmann. „Mit der Kombination beider Ansätze wollten wir die jeweiligen Schwächen eliminieren.“

Und das ist gelungen: Gemeinsam mit einem Forschungsteam des Londoner Imperial College hat Fuhrmann Vesikel von mesenchymalen Stammzellen isoliert, mit einem Enzym – der β -Glucuronidase – beladen und sie in ein Hydrogel mit der Größe einer 1-Cent-Münze gebettet. Diese Gele hat er dann an einem Zellmodell für Entzündungsreaktionen getestet: Kultivierte Immunzellen – aktivierte Makrophagen – haben zunächst eine Gelmünze erhalten und dann einen antientzündlichen Wirkstoff, der an Zucker gekoppelt war. Das Enzym in den Vesikeln hat den Zucker ab-



◁ Ein mit extrazellulären Vesikeln beladenes Gel unter dem Elektronenmikroskop. Die großen Kugeln sind Strukturen des Gels, die eingebetteten Vesikel leuchten als kleine Punkte rot auf.

gespalten und so den Wirkstoff freigesetzt. Zum Vergleich hat Fuhrmann auch Gele mit synthetisch hergestellten Transportblasen – sogenannten Liposomen – und mit freiem Enzym beladene Gele getestet.

Das Ergebnis: „Anhand bestimmter Marker konnten wir zeigen, dass die Entzündungsreaktion bei diesen Ansätzen zurückging“, sagt Gregor Fuhrmann. „Die Gele mit eingekapselten Enzymen ließen sich sogar mehrfach einsetzen, ihre Aktivität hielt deutlich länger an als die der Gele mit freiem Enzym.“ Dabei hatten die Stammzell-Vesikel einen entscheidenden Vorteil gegenüber den Liposomen: Sie entfalteten bereits ohne Enzym eine antientzündliche Wirkung, wie Kontrollversuche zeigten. „Hydrogele mit diesen Vesikeln könnten daher gut gegen Hautinfektionen oder entzündete Wunden weiterentwickelt werden“, sagt Fuhrmann.



Neu auf dem Science Campus

Die YUMAB GmbH, vor fünf Jahren als Spin-off der Technischen Universität Braunschweig gegründet, hat ihren Firmensitz auf den Science Campus Braunschweig-Süd in das A-Gebäude des HZI verlegt. Das über 20-köpfige Team um die vier Firmengründer Stefan Dübel, André Frenzel, Michael Hust und Thomas Schirrmann bietet unter anderem die schnelle und umfassende Entwicklung und Optimierung von voll-humanen monoklonalen Antikörpern, die Erstellung individueller Genbibliotheken oder die Entwicklung von nach Kundenwunsch abgestimmten Antikörpern an. (afi)

VOLLSTÄNDIGER ARTIKEL:

www.helmholtz-hzi.de/thema

NACHRICHTEN

AUSGEZEICHNET



Anna Hirsch hat einen Starting Grant des Europäischen Forschungsrates (ERC) erhalten, um innovative Methoden zum Identifizieren von Zielstrukturen für neue Wirkstoffe zu etablieren. Am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) leitet Hirsch die Abteilung „Wirkstoffdesign und Optimierung“ und untersucht mit ihrem Team Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Antibiotika und Anti-Infektiva. Die Förderung des ERC umfasst 1,5 Millionen Euro über eine Laufzeit von fünf Jahren.



Alexander Titz wurde mit dem Innovationspreis in Medizinisch/Pharmazeutischer Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) ausgezeichnet. Der Preis ist mit 5000 Euro dotiert und wird in diesem Jahr geteilt. Titz leitet am HIPS die Nachwuchsgruppe „Chemische Biologie der Kohlenhydrate“. Im vergangenen Jahr ging der Innovationspreis der GDCh an seine HIPS-Kollegin Anna Hirsch. (afi)

NEUE BÜCHER

Joachim Wink, Leiter der HZI-Arbeitsgruppe „Mikrobielle Stammsammlung“, hat mit zwei iranischen Kollegen das Buch „Biology and Biotechnology of Actinobacteria“ herausgegeben, das im Springer Verlag 2017 erschienen ist. Vertreter der Klasse Actinobacteria sind bekannt für ihren vielfältigen Sekundärmetabolismus und auch als Antibiotikaproduzenten. Das Buch behandelt die zelluläre Struktur,

den Lebenszyklus, die Genetik, Ökologie und Physiologie der Actinobacteria. Weitere Kapitel beschreiben die Regulation des Sekundärmetabolismus und die Rolle der Actinobacteria in der Biotechnologie, besonders auch als Produzenten von Antibiotika. Zusätzlich enthält das Buch ein Kapitel mit praktischen Aspekten beim Arbeiten mit diesen Mikroorganismen. (jwi)

Thomas Böldicke, Wissenschaftler in der HZI-Abteilung „Struktur und Funktion der Proteine“, hat gleich zwei Bücher herausgegeben: „Protein Targeting Compounds“ 2016 im Springer Verlag und „Antibody Engineering“ 2018 bei INTECH. Beide Bücher beschreiben Antikörper für die Therapie, Diagnose und Forschung. Das erste Buch fokussiert auf inhibitorische Antikörper und aktuelle alternative Knockdown-Techniken. Im zweiten Buch geht es dagegen um die *in vitro*-Selektion und Modifikation von humanen Antikörpern. Die besonderen Stärken des Antibody Engineering sind das Herstellen und die Modifizierung von humanen Antikörpern gegen nahezu jedes Protein, Epitop oder jede Konformation eines Proteins. (tbo)

BOCK AUF BAND?



Das HZI hat eine Band? Vielleicht haben Sie und habt Ihr schon einen der Gigs beim Sommerfest, der Weihnachtsfeier oder der ID-Party gesehen. Kolleginnen und Kollegen aller HZI-Bereiche können in der Band zusammenkommen und gemeinsam ihre Lieblingsmusik oder selbstkomponierte Songs spielen. Seit Gründung der Band gab es jede Menge wechselnder Bandmitglieder und mit ihnen viele verschiedene Ideen. Zurzeit besteht die HZI-Band nur noch aus drei Musikern – Axel (Bass), Steffi (Gesang) und

Ulfert (Gitarre) – und sucht dringend neue Mitglieder. Jedes Instrument und jede Stimme sind willkommen. Die Proben finden einmal pro Woche statt (ca. eine Stunde, nach der Arbeit), die Zeiten lassen sich flexibel vereinbaren. In Kürze bekommt die Band auch einen brandneuen Probenraum auf dem Campus (Y-Gebäude). Interesse geweckt? Dann einfach bei Axel melden (axel.plaehn@helmholtz-hzi.de). (ura)

TERMINE

April – Juli: RNA-Seminar mit Fokus auf RNA-basierte Forschung und Technologien, die Struktur und Funktion von RNA in eukaryotischen, prokaryotischen und viralen Systemen; HIRI, Raum 01.002-004; Nächste Termine: 8.5., 22.5., 19.6., 3.7.

17. Mai: Inhoffen-Vorlesung mit Verleihung der Inhoffen-Medaille an Rolf Müller (HIPS) und Verleihung der Promotionspreise durch den Förderverein des HZI; ab 15 Uhr in der Aula der TU Braunschweig, Haus der Wissenschaft

30. Mai: Besuchertag für angemeldete Gruppen, HZI

16. Juni: TU Night mit Stand des HZI; TU Braunschweig

23. August: HZI-Sommerfest

NEUE MITARBEITER

HZI, Braunschweig: Pietro Mascheroni, SIMM

CRC, Hannover: Svenja Rothe, EPID
HIPS, Saarbrücken: Dennis-Thomas Jener, DDOP | Varsha Ravindra Jumde, DDOP | Besnik Quallaku, MINS

HIRI, Würzburg: Tatjana Achmedov, RSYN | Lars Barquist, IIIB | Neva Caliskan, REMI | Verena Hasselbacher, RABI | Laura Jenniches, IIIB | Tatyana Kisseleva, REMI | Sarah Reichardt, HOPI

HZI, Braunschweig: Andreas Holz, NIND | Martina Klünemann, CBIO | Christin Walter, EPID

TWINCORE, Hannover: Moritz Winterhoff, BIOM