

Klinische Relevanz von nicht-tuberkulösen Mykobakterien in Mukoviszidose-Patienten und Genomveränderungen bei hochvirulenten Bakterienklonen (2004)

Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Dr. Florian Maurer Prof. Dr. Stefan Niemann, Dr. Margo Diricks, Forschungszentrum Borstel, PD Dr. Felix Ringshausen, Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich, Dr. Ludwig Sedlacek, Medizinische Hochschule Hannover, Dr. Harald Hoffmann, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Labormedizin, Gauting

Laufzeit: 42 Monate, 01. Oktober 2020 – 31. März 2024

Fördervolumen: 287.100 €

Ziel des Projekts:

Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) sind hochresistente Krankheitserreger, die vermehrt bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, wie z. B. Mukoviszidose, nachgewiesen werden und die mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind. Ihre Behandlung umfasst eine mindestens 12-monatige Antibiotikatherapie mit starken Nebenwirkungen und führt nur bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten zu einer klinischen Besserung.

Das Projekt CronoClone verfolgte das Ziel, NTM-Isolate von CF Patienten mittels Genomanalyse zu vergleichen und hinsichtlich ihrer Resistenz- und Virulenzfaktoren (Faktoren, die zu einer klinischen Verschlechterung führen) zu charakterisieren. Dies erlaubt es, Rückschlüsse auf die klinische Relevanz der Erregernachweise und die Entstehung von Antibiotikaresistenzen im zeitlichen Verlauf zu ziehen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, den Verlauf von Lungenerkrankungen durch NTM bei CF-Patienten besser einschätzen zu können, personalisierte Behandlungsentscheidungen daran auszurichten und neue therapeutische Optionen zu eröffnen.

Ergebnis:

Im Rahmen des CronoClone Projekts wurde am Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien des Forschungszentrums Borstel das Erbgut von hunderten NTM Isolaten aus der Sammlung der Medizinischen Hochschule Hannover aufgeschlüsselt. Diese Erregerisolate stammen aus einem Zeitraum von über zwanzig Jahren und bilden so die Erregerdiversität und auch deren Entwicklung im Rahmen von chronischen Infektionen ab. Es wurde ein genombasiertes Typisierungsschema entwickelt, um *Mycobacterium abscessus* Isolate hinsichtlich ihrer Antibiotikaresistenzen und ihrer Zugehörigkeit zu besonders

problematischen Gruppen, den sogenannten „dominating circulating clones“ zu klassifizieren. Die Methodik erlaubt auch eine schnelle und hochgenaue Analyse von möglichen Ausbruchs- und Übertragungsereignissen. Dadurch können verbesserte Maßnahmen der Infektionsprävention und Infektionskontrolle rechtzeitig umgesetzt werden. Diese Forschungsarbeit wurde in der renommierten Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht. Zudem unterstützte uns die Förderung durch den Mukoviszidose e.V. dabei, zwölf weitere Forschungsarbeiten durchzuführen und frei zugänglich zu veröffentlichen. Dazu gehören Projekte zur Entwicklung neuer europäischer Standards für die Empfindlichkeitstestung von NTM, neue Erkenntnisse zu den Faktoren, die es den Erregern erlauben CF Patienten zu infizieren und die Beschreibung einer neuen Gruppe von hochwirksamen, experimentellen Antibiotika, die aus der Tuberkulosetherapie weiterentwickelt wurden, um insbesondere für Infektionen durch *Mycobacterium abscessus* eine neue Behandlungsoption anbieten zu können.