



## Listen.UP- Der Podcast der Uni Potsdam

<b>Titel:</b>	<b>Dr. Matthias Hartlieb: Mit Zuckerbrot und mikrobiologischer Flaschenbürste gegen resistente Bakterienstämme</b>
<b>Episode:</b>	<b>14</b>

### *Sound / Musik Intro*

**Matthias Hartlieb:** Forschung in meinen Augen sollte der Menschheit helfen. Und ich habe immer mit Biomaterialien, mit Polymeren gearbeitet. Immer an der Schnittfläche zwischen Chemie und Biologie. Und das Problem der anti-mikrobiellen Resistenz, dem wir gegenüberstehen, ist ein sehr ernstes, aber nicht besonders ernst genommenes.

### **Sprecher Ansage (unter Musik): Listen.UP. Der Podcast der Uni Potsdam.**

**SprecherIn 1:** Heute: Mit Zuckerbrot und mikrobiologischer Flaschenbürste gegen resistente Bakterienstämme. Mit Matthias Hartlieb.

**Matthias Hartlieb:** Also, eine "post antibiotic era" hätte ganz drastische Folgen, gerade für die "erste Welt" in Anführungszeichen, weil wir natürlich gewöhnt sind, dass wir jede Krankheit sofort heilen können und dass es für alles eine Antwort gibt. Und das würde dann auf jeden Fall wegfallen. Wir müssen also jetzt was dagegen tun. Und ich denke, meine Forschung mit anti-mikrobiellen Polymeren könnte unter Umständen dazu beitragen, dieses Problem in Teilen zumindest zu lösen.

**SprecherIn 1:** Weil er wissen wollte, was die Welt im Innersten zusammenhält, entschied sich Matthias Hartlieb für das Studium der Chemie. Nach seiner Promotion in Jena machte er seinen Post Doc in England, an der University of Warwick, wo er erstmals mit dem Thema "antimikrobielle Resistenzen" in Berührung kam.

**SprecherIn 2:** Dieses brachte er an die Universität Potsdam mit, wo er mittlerweile, finanziell gestützt durch ein Emmy Noether Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft, seine eigene Arbeitsgruppe leitet, die an antimikrobiellen Polymeren forscht.

**Matthias Hartlieb:** Also, im Grunde wollen wir eine Alternative zu Antibiotika schaffen. Das bedeutet, wir wollen diese anti-mikrobiellen Polymere so entwickeln, dass man sie irgendwann so benutzen kann, wie wir heutzutage Antibiotika benutzen, das heißt zum Beispiel durch orale Gabe, also mit Tabletten schlucken oder durch intravenöse Gabe, durch einen Tropf zur Behandlung von Infektionen. Das ist noch ein sehr, sehr weiter Weg. Aber die anti-mikrobiellen Polymere haben einen großen Vorteil. Sie sind nämlich nicht anfällig gegenüber solchen Resistenzentwicklungen, wie sie bei konventionellen Antibiotika der Fall sind.

**SprecherIn 2:** Anti-mikrobielle Resistenzen gegen konventionelle Antibiotika entstehen auf verschiedenen Wegen - und im Grunde, sagt Matthias Hartlieb, gab es sie schon seit der Entstehung von Mikroorganismen und Bakterien.

**Matthias Hartlieb:** Denn alles, was wir an Antibiotika verwenden, basiert auf irgendwelchen Substanzen, die von Pilzen oder anderen Bakterien hergestellt wurden. Das heißt, es ist ein Kampf zwischen den Mikroorganismen und Antibiotika, der seitdem es Leben gibt, Bakterien gibt, herrscht, das heißt die Resistenzmechanismen dagegen sind aus genetischer Sicht den meisten Fällen schon vorhanden. Was wir als Menschen machen, ist, wir verwenden diese Antibiotika zu häufig und zu schlampig und dadurch werden diese Resistenzmechanismen weitergetragen.

**SprecherIn 2:** So zum Beispiel gibt es Bakterien, die in der Lage sind, den antibiotischen Wirkstoff Penicillin durch ein Enzym zu zerstören.

**SprecherIn 1:** Dass sich Bakterien entwickeln und vermehren, die dazu genetisch in der Lage sind, liegt daran, dass wir Menschen Antibiotika in Dosen in die Umwelt abgeben, die für die Bakterien nicht tödlich sind - und diesen dadurch Gelegenheit geben, sich gegen den für sie bedrohlichen Stoff zu wappnen.

**SprecherIn 2:** Diese genetische Anpassung kann innerhalb eines menschlichen Organismus erfolgen, wenn Antibiotika zu kurz eingenommen werden.

**Matthias Hartlieb:** Zum Beispiel, wenn ein Arzt sagt, man soll das für acht Tage nehmen, dann sollte man das für acht Tage nehmen, auch wenn es nach einem, nach vier Tagen wieder gut geht. Wenn man dann nämlich aufhört, könnte sich eine Resistenz entwickeln und dann hat man zum Problem beigetragen.

**SprecherIn 2:** Sie kann aber auch in der Umwelt stattfinden - so zum Beispiel in den Abwässern von Kliniken, Tierzuchtbetrieben oder Schlachthöfen, wenn sie über keine Ozonierungsanlagen verfügen.

**Matthias Hartlieb:** Es reicht nicht, die zu sterilisieren im Sinne von Abkochen oder so was, weil dann können immer noch DNA, die Resistenz-Träger oder die Resistenz-Gene enthält, in die Abwässer gelangen, und diese können von anderen Bakterien aufgenommen werden, um sie zum eigenen Genom hinzuzufügen und sozusagen die Resistenz zu übernehmen.

**SprecherIn 1:** Allein in Deutschland werden in der Landwirtschaft jährlich ungefähr 670 Tonnen Antibiotika verfüttert.

**SprecherIn 2:** In der Massentierhaltung lassen viele Züchter, wenn ein einziges Tier krank ist, den ganzen Stall behandeln.

**SprecherIn 1:** So hat die Umweltschutzorganisation Greenpeace im vergangenen Jahr die Abwässer verschiedener Schlachthöfe analysiert und darin zahlreiche multiresistente Keime gefunden.

**SprecherIn 2:** Auch solche, die gegen sogenannte "Reserveantibiotika" wie Colistin resistent sind.

**Matthias Hartlieb:** Ein Reserveantibiotikum ist etwas, das man sich aufheben würde, um wirklich resistente Bakterien zu bekämpfen. Also, es gibt eine Reihe von Antibiotika, die in der Klinik ständig verwendet werden, auch präventiv, teilweise. Und es gibt andere Antibiotika, die zurückgehalten werden, für den Fall, dass keines der regulären Antibiotika mehr hilft. Dann hat man etwas, was man als, in Englisch glaube ich, „last resort antibiotics“ verwenden kann. Und warum so was in der

Landwirtschaft eingesetzt werden darf oder überhaupt wird, das ist mir absolut schleierhaft. Also, wenn das so ist, dann ist das absolut leichtsinnig und wenn nicht schon verboten, gehört das verboten.

Ich kann dazu nur sagen, die Wissenschaft muss lauter werden und die Politik sollte ihr Ohr aufsperrern. Denn die Wissenschaft macht das ja nicht zum eigenen Nutzen, zum Selbstzweck, sondern hier geht es ja darum, eine Katastrophe zu vermeiden. Und da sollten monetäre Interessen und politische Interessen nicht dagegen stehen.

### *Sound / Musik*

**SprecherIn 2:** Das "goldene Zeitalter der Antibiotika" sei aber nicht nur deshalb vorbei, weil es immer mehr resistente Keime gäbe, meint Matthias Hartlieb.

**SprecherIn 1:** Sondern auch, weil es immer schwieriger werde, Pilze oder Mikroorganismen zu entdecken, aus deren Sekreten gänzlich neue Antibiotika gewonnen werden könnten.

**Matthias Hartlieb:** Es gibt seit einiger Zeit nur noch neue Antibiotika, die Derivate von alten sind. Also, man hat ein bisschen was umgebaut, aber das Wirkprinzip und das Molekül bleibt eigentlich das Gleiche. Es gibt kaum noch einfach zu kultivierenden Mikroorganismen, die neue Antibiotika-Klassen hervorbringen können. Das bedeutet, wir sind ein bisschen in einer Sackgasse und deswegen ist es auch umso teurer, neue Antibiotika zu entwickeln. Und die Erfolgchancen, dass man etwas bekommt, was dann tatsächlich auf den Markt kommt, sind deutlich geringer als noch vor 20, 30 oder 40 Jahren. Also, es kämpft auch das Geld mit, sozusagen.

Und ein neues Produkt würde jetzt wahrscheinlich, wenn es funktionieren würde, erst mal ein Reserveantibiotikum sein. Das heißt, es würde kein Blockbuster sein, mit dem die Firma Millionen oder Milliarden verdienen kann. Das heißt, das Interesse von Pharmakonzernen, neue Antibiotika zu entwickeln. Die Entwicklung ist wahnsinnig teuer, ist gedämpft, weil die Aussicht auf Erfolg, finanziellen Erfolg auch gedämpft ist. Das ist auch ein Grund, warum unsere Pipeline der Antibiotika leerläuft.

**SprecherIn 2:** Schwer vorstellbar, meint Matthias Hartlieb, sei es für viele Menschen, die nicht im Bereich der Medizin oder Biologie tätig sind, dass die letzten 70 bis 80 Jahre medizinischer Entwicklung nur deshalb möglich waren, weil es funktionierende Antibiotika gab.

**Matthias Hartlieb:** Jede medizinische Prozedur, die wir durchführen, jede Operation bedarf Antibiotika schon präventiv, um zu verhindern, dass zum Beispiel in einer offenen Wunde oder so was ein Bakterienstamm wächst und dann die Wundheilung verhindert und den Patienten tötet. Das bedeutet, alles, was wir heute medizinisch routinemäßig machen, dazu gehören auch solche Sachen wie Chemotherapie oder Organtransplantate, beruhen nur darauf, dass wir Infektionen effektiv bekämpfen können. Denn zum Beispiel jemand, der ein Organtransplantat hat, der muss zeit seines Lebens Immunsuppressiva nehmen, das heißt, das Immunsystem wird künstlich heruntergeregelt, damit das Organ nicht abgestoßen wird. Auf der anderen Seite verringert das natürlich auch die Abwehrkräfte gegen bakterielle Infektion. Soll heißen, solche Leute sind darauf angewiesen, dass wir effiziente Antibiotika haben und hätten eine deutlich geringere Lebenserwartung. Und da gibt es ganz viele solche Beispiele. Aber im Endeffekt jede Infektion könnte durchaus gefährlich werden. Jede Lungenentzündung oder auch sonstige Infektionen von offenen Wunden.

## Sound / Musik

**SprecherIn 2:** Die WHO spricht in diesem Zusammenhang von einer "stillen Pandemie". Schon heute sterben weltweit mehr Menschen an einer Infektion mit multiresistenten Keimen als an Malaria und HIV zusammen.

**SprecherIn 1:** Vor diesem Hintergrund kann man verstehen, wie wichtig und zukunftsweisend Forschungsansätze wie jener von Hartliebs Team sind, bei welchen schädliche Bakterien durch völlig neue Mechanismen bekämpft werden sollen: durch antimikrobiellen Polymere.

**SprecherIn 2:** Polymere sind lange Moleküle, die sowohl in der Natur vorkommen, z. B. als Zellulose oder Protein, als auch künstlich, im Labor hergestellt werden können. Manche von ihnen haben antimikrobielle Eigenschaften, die aber weit weniger spezifisch sind als jene von Antibiotika.

**Matthias Hartlieb:** So ein Antibiotikum kann man sich vorstellen, wie Schlüssel und Schloss. Das Antibiotikum ist der Schlüssel und das Schloss ist irgendwo ein Protein oder Enzym in einer bakteriellen Zelle. Das heißt, es passt genau da hin und ist sehr spezifisch, es hat also ein genaues Ziel, was es treffen muss. Und das ist auch gut so, weil dadurch braucht man nur sehr wenig von dem Antibiotikum, um quasi das Bakterium zu töten. Auf der anderen Seite gibt es natürlich dem Bakterium die Möglichkeit sich darum herum zu entwickeln. Es muss nur dieses eine Enzym oder Protein verändern und schon ist es nicht mehr anfällig gegenüber diesem Mechanismus. Und bei unseren Polymeren ist das generell anders, denn diese Polymere greifen die Zellmembran an, also die Hülle, die das Bakterium umschließt. Und das ist ein relativ unspezifischer Mechanismus. Dagegen werden sich kaum Resistenzen entwickeln können, weil das Bakterium müsste quasi sich komplett umbauen, um dagegen sich zu verteidigen. Also ich sage mal scherzhaft, das ist, wie wenn man sich mit einer Pistole in den Fuß schießt, um eine Immunität gegen Gewehr kugeln zu erhalten. Also es wird wahrscheinlich nicht zu einer Resistenz in dem Bezug kommen.

**SprecherIn 2:** Der relativ unspezifische Angriff auf die Zellmembran bedingt allerdings, dass antimikrobielle Polymere auch menschliche Zellen attackieren könnten.

**SprecherIn 1:** Oder dies jedenfalls noch nicht zu hundert Prozent ausgeschlossen werden kann.

**Matthias Hartlieb:** Genau, da stecken jetzt zwei Probleme dran. Ich fange mal mit dem zweiten an, weil es im Moment noch wichtiger ist, nämlich die Unterscheidung zwischen Bakterienzellen in unseren Körperzellen. Es gibt ausreichend Unterschiede, um eine grobe Unterscheidung zu gewährleisten, also gerade über elektrostatische Wechselwirkungen. Also Bakterien haben eine negativ geladene Zellmembran. Unsere Zellen sind im Großen und Ganzen eher neutral. Das heißt, wenn man ein kationisches Polymer hat, also positiv geladen, dann bindet es einfach an die Bakterienzelle. Viel wahrscheinlicher als an unsere Zellen - wie Plus und Minus. Das zieht sich an, aber das alleine reicht nicht für eine Selektivität, die groß genug wäre, um das jetzt so einzusetzen wie zum Beispiel Penicillin. Und das sind genau solche Baustellen, an denen wir gerade arbeiten, um zum Beispiel Zucker an diese Polymere anzubauen oder die Architektur so zu verändern, dass sie spezifischer werden für solche

Bakterienzellen, sodass die Unterscheidung zwischen den Bakterien und unseren Körperzellen einfacher wird. Da gibt es ganz viele Stellschrauben, die man da drehen kann.

**SprecherIn 1:** Warum gerade Zucker?

**Matthias Hartlieb:** Bakterien essen gerne Zucker und Zellen kommunizieren über Zucker. Also, an der Zelloberfläche, darauf beruhen ja auch die Blut-Typen gibt es ganz viele Zucker, die gezeigt werden und andere Zellen identifizieren die Blutzelle oder das Bakterium daran. Und es gibt auch solche Schlüssel Schloss Bindungen wie Bakterien miteinander kommunizieren oder wie sie an unsere Zellen andocken. Und wir planen, die Bakterien auszutricksen, indem wir Zucker anbieten, die sie gerne haben, für diese Rezeptoren haben, um diese anti-mikrobiellen Polymere näher an die Bakterien heranzubringen.

*Sound / Musik*

**SprecherIn 1:** Neben dem "Zuckerbrot" gibt es eine weitere vielversprechende Targetingstrategie:

**SprecherIn 2:** Sie besteht darin, normalerweise fadenförmig hergestellten Polymere so umzugestalten, dass sie eine Art "Flaschenbürstenstruktur" annehmen - und dadurch gründlicher an die Zellmembran des schädlichen Bakteriums andocken können.

**Matthias Hartlieb:** Genau. Also, das ist so ein bisschen unsere Spezialität im Moment, dass wir auf die polymere Architektur oder Topologie eingehen, die die meisten anti-mikrobiellen Polymere, die bis jetzt erforscht wurden und da gibt es seit fast 20 Jahren Forschung, dazu sind lineare Ketten, das heißt, man kann sich das vorstellen wie ein Bindfaden, der im Wasser rumschwimmt. Und etwas, das wir uns auf die Fahnen geschrieben haben, ist, dass wir uns anschauen wollen, wie diese Topologie sich auf die Aktivität dieser Polymere auswirkt. Das heißt, wir machen keinen Bindfaden, sondern wir haben einen Bindfaden, an dem ganz viele andere kleine Fädchen wachsen. Das nennt man dann zum Beispiel eine Flaschenbürstenstruktur, weil es genauso aussieht, nämlich wie eine Flaschenbürste, wo dann die einzelnen Borsten die anti-mikrobiellen Polymere sind. Und wir wollen schauen, ob wir über solche Mittel, die wir sehr gut kontrollieren können, zu Polymeren kommen können, die aktiver und selektiver sind. Und das hat in Teilen auch schon relativ gut funktioniert. Es ist einfach nur noch eine weitere Stellschraube, die wir zum Portfolio der schon bekannten Stellschrauben hinzufügen, um die Situation quasi zu verbessern.

**SprecherIn 1:** Erforscht sind diese Mechanismen bislang aber nur in vitro.

**Matthias Hartlieb:** Wir sind leider noch relativ tief in der Grundlagenforschung. Das bedeutet, wir sind natürlich anwendungsorientiert und wir haben ein klares Ziel. Aber im Moment gibt es noch kein System, wo wir sagen würden, wir gehen damit in Tierversuche. Alles, was wir bislang gemacht haben, sind Untersuchungen an Zellen, also mikrobiologisch an Bakterienzellen oder Menschenzellen. Und sobald wir einen Kandidaten, ein Polymer haben, das sinnvoll genug aussieht, um es in die klinische Schiene zu drücken, dann würden wir uns darum bemühen, Partner zu finden, die uns mit den Tierversuchen helfen können. Da steht natürlich auch immer die ethische Frage im Vordergrund. Das heißt, wir wollen uns sehr sicher sein, dass das, was wir produzieren, auch so sinnvoll ist, dass es Sinn

macht, das in Tierversuche hineinzugeben. Und dann hinterher folgen natürlich noch ganz viele andere Schritte im Sinne der Translation.

**SprecherIn 2:** Gehofft wird an der Universität Potsdam, dass in zwei bis drei Jahren ein Polymer vorliegt, das den Schritt in die klinische Studie schafft.

**Matthias Hartlieb:** Es könnte natürlich auch sein, dass die ersten Tierversuche uns zeigen, dass wir noch mal zurück ans Zeichenbrett müssen. Natürlich mit viel mehr Wissen als vorher. Und der Prozess könnte dann deutlich schneller gehen. Aber es könnte auch sein, dass alleine unsere anti-mikrobiellen Polymere nicht reichen. Dass wir zum Beispiel ein Wirkstoff -Transportsystem brauchen, um die erst zum richtigen Wirkungsort bringen. Denn was wir machen, ist: Wir gucken uns das im Reagenzglas oder in der Petrischale an, der Körper ist natürlich ein relativ kompliziertes Petrischälchen und den Wirkstoff da zum richtigen Ort zu bringen, ist nicht unbedingt einfach.

### *Sound / Musik*

**SprecherIn 1:** Der Wissenstransfer seiner Forschungsergebnisse auf die klinische Ebene ist, so Matthias Hartlieb, mit Schwierigkeiten verbunden.

**SprecherIn 2:** Denn die Interessen der Forschenden sind mit jenen der potenziellen Geldgeber nicht unbedingt kompatibel.

**Matthias Hartlieb:** Die Translation unserer Forschung in die Klinik ist eine große Barriere. Und das ist eine Frage, auf die ich noch keine gute Antwort habe. Dafür gibt es mehrere Gründe. Das erste ist im Grunde na ja, man braucht viel Geld. Seit Corona weiß eine breite Öffentlichkeit, wie kompliziert und wie aufwendig und wie teuer eine klinische Studie ist und wie wichtig sie auch ist. Das heißt, so was kann sehr wahrscheinlich eine Universität oder eine Arbeitsgruppe nicht stemmen. Das heißt, man bräuchte Partner aus der Industrie, die sich dafür interessieren, so ein Produkt dann irgendwann auch mal auf den Markt zu bringen.

Und dabei gibt es verschiedene Probleme.

Zum einen: Die Firma will damit Geld verdienen. Das bedeutet, die wollen das auch patentiert haben. Und die wollen die Einzigen sein, die das produzieren können. Das heißt, es müsste eigentlich schon Patente geben, die ich denen verkaufen könnte, sozusagen um diesen Prozess auf den Weg zu bringen. Die wird es aber nicht geben, weil ich nicht mich imstande sehe zu patentieren, ohne meine Karriere dabei zu opfern.

**SprecherIn 1:** Als Wissenschaftler - und in noch höherem Maße als Nachwuchswissenschaftler - seien Publikationen, die beste Währung, in der er bezahlen könne, meint Hartlieb.

**SprecherIn 2:** Publizieren und Patentieren sind jedoch zwei völlig verschiedene Angelegenheiten. Zwei völlig verschiedene Paar Schuhe.

**Matthias Hartlieb:** Und das beißt sich. Also man müsste theoretisch erst die Patente erstellen und das ist ein langwieriger und auch teilweise teurer Prozess. Und wenn das durch ist, dann kann man die Publikation schreiben. Das bedeutet, für jede meiner Veröffentlichungen würden mindestens zwei Jahre extra draufgehen an Zeit, bevor ich die herausbringen könnte. Das kann aber dann auch schon

die Zeit sein, in der ich dann den nächsten Antrag nicht schreiben konnte oder die nächste Förderung nicht kriegen konnte oder die nächste Stelle nicht kriegen konnte. Soll heißen, ich kann mich leider nicht darauf konzentrieren, Patente zu schreiben, weil ich ansonsten in spätestens vier Jahren keine Forschung mehr durchführen kann. Und vier Jahre reichen nicht, um uns dahin zu bringen, wo wir hinwollen.

**SprecherIn 1:** Sicher wäre es sinnvoll, aktuelle und höchst relevante wissenschaftliche Grundlagenforschung in der öffentlichen Wahrnehmung besser zu positionieren.

**SprecherIn 2:** Vielleicht könnte man dann auch andere Finanzierungsmodelle, wie Crowdfunding, für aufwendige klinische Studien entwickeln.

**Matthias Hartlieb:** Also, wie gesagt, die Wissenschaft muss lauter werden. Das ist ja auch nicht nur auf die Gesundheitspolitik zu beziehen, sondern vor allem auch auf die Klimaentwicklung und die Klimakrise, aber auch in anderen Bereichen. Wie das genau zu bewerkstelligen sein sollte, bin ich mir sehr unsicher.

Weil Wissenschaftler sind selten sehr gut darin, ihre Wissenschaft zu einer breiten Öffentlichkeit zu kommunizieren. Viele von uns, mich eingeschlossen, sind erst mal Fachidioten, die mit Abkürzungen um sich werfen. Und das ist natürlich nicht hilfreich, wenn man die, nicht-Wissenschaftler einsammeln möchte und Informationen verteilen möchte.

*Sound / Musik*

**Matthias Hartlieb:** Also, wie gesagt, die Wissenschaft muss lauter werden. Das ist ja auch nicht nur auf die Gesundheitspolitik Also, vielleicht wäre es durchaus sinnvoll, auch gerade in naturwissenschaftlichen und technischen Studiengängen so was ein bisschen besser zu trainieren, auch die Kommunikation und generell mehr Foren zu schaffen, in denen die Öffentlichkeit auch mit Wissenschaftlern oder mit der Wissenschaft reden kann. Und generell soll es aber auch Möglichkeiten geben, komplette Falschinformationen zu minimieren. Denn das ist ein großer Faktor. Man glaubt gerne den Sachen, die einfach sind und die komplizierte Antwort, auch wenn sie richtig ist, akzeptiert man nur schwerwiegend.

*Sound / Musik*

**SprecherIn Absage: Listen-UP: der Podcast der Uni-Potsdam.**

**SprecherIn: Produziert von speak low im Auftrag der Innovativen Hochschule Potsdam.**