

- ▶ Darmmikrobiom verursacht Gewichtszunahme bei Raucherentwöhnung
- ▶ Salvador-Gen als mögliches Ziel für eine Gentherapie nach einem Herzinfarkt
- ▶ Wirkmechanismus von Molnupiravir aufgeklärt

DOI: 10.1007/s12268-022-1709-6
© Springer-Verlag GmbH 2021

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

Darmmikrobiom verursacht Gewichtszunahme bei Raucherentwöhnung

Rauchen gilt als eine der Haupttodesursachen weltweit. Daher entwickelten viele Länder Programme zur Raucherentwöhnung. Raucher, die vom Tabakkonsum loskommen wollen, berichten häufig von einer deutlichen Gewichtszunahme während der Entwöhnungsphase. Diese kann bis zu zehn Kilogramm betragen. Erklärt wird dies oft mit einem veränderten Lebenswandel und Ersatzbefriedigungen wie dem vermehrten Verzehr von Schokolade. Inwieweit die Gewichtszunahme auch andere Ursache haben kann, ist weitgehend unbekannt.

■ Leviel Fluhr *et al.* (Nature (2021) 600:713–719) konnten nun erstmals zeigen, dass ein Ungleichgewicht des Darmmikrobioms ein möglicher weiterer Grund für die Gewichtszunahme von Rauchern während der Entwöhnungsphase sein könnte. Hierzu setzte das

Forscherteam Mäuse Zigarettenrauch aus. Dabei stellten sie eine deutliche Abnahme der Diversität des Darmmikrobioms fest. Im Metabolom des Darmmikrobioms der Mäuse, die dem Zigarettenrauch ausgesetzt waren, fanden sie einige signifikante Veränderungen im Vergleich zu Kontrollmäusen. Auffällig war die Zunahme von Dimethylglycin, das zu einer verbesserten Mobilisierung von Energie aus Nährstoffen beiträgt, verbunden mit einer Abnahme des gewichtsreduzierenden Metabolits N-Acetylglycin. Verschiebungen in den Mustern beider Metabolite können auch zu einer Gewichtsveränderung bei Mäusen führen, die keinem Rauch ausgesetzt waren. Dies zeigte die Gruppe, indem sie das Darmmikrobiom von Mäusen, die Zigarettenrauch ausgesetzt waren, in keimfreie Mäuse transplantierte, die ohne Rauchexposition aufwuchsen: Sie zeigten eine deutliche Gewichtszunahme.



© Zhang Rong/Getty Images/Stock

→ *Vorläufige Beobachtungen in einer kleinen Querschnittskohorte beim Menschen stützen diese Ergebnisse. Die Autorengruppe geht davon aus, dass die gewonnenen Ergebnisse auch praktischen Nutzen haben, um Raucherentwöhnungsprogramme zu entwickeln, die gezielt die durch das Rauchen entstandenen Mikrobiom-basierten Stoffwechselveränderungen therapieren.*

Michael Schloter, München ■

Gen in den Schlagzeilen

Salvador-Gen als mögliches Ziel für eine Gentherapie nach einem Herzinfarkt

Obwohl Herzversagen durch Herzinfarkte eine weltweite Haupttodesursache darstellt, existieren bisweilen keine Strategien, um die entstehenden Gewebeschäden zu behandeln. Dies liegt mitunter an der allgemein sehr schwachen Regenerationsfähigkeit von Kardiomyozyten. Als möglicher Therapieansatz könnte eine gezielte Gentherapie herhalten, in der eine Kernkomponente des Hippo-Signalwegs, das Salvador-Gen (*Sav*), eine Rolle spielt.

■ Der Hippo-Signalweg ist wichtig, um das Zellwachstum und die Apoptose diverser



© Katerina_Kon/stock.adobe.com

Organe zu regulieren. Allerdings stellt er nach einem Herzinfarkt durch seine Einschränkung der Zellproliferation und Regeneration ein Pro-

blem dar. Die Hypothese, dass *Sav* sich durch moderate anstelle von vollständiger Unterdrückung des Hippo-Signalwegs als Ziel für eine Gentherapie eignen könnte, wurde bisher nur in Mausmodellen überprüft.

S. Liu *et al.* (Sci Transl Med (2021) 13:600) überprüften diese in Schweinemodellen, da diese Tiere eine menschenähnlichere Herz-anatomie und Physiologie als Mäuse besitzen. Für ihren Ansatz injizierten sie zunächst mittels eines viralen Vektors *short hairpin* RNAs,

die *Sav* inhibieren sollen (AAV9-*Sav*-shRNA), in die Herzen junger (3 Monate alter) Schweine. Da der verwendete Vektor einen GFP-Reporter

enthielt, konnte dieser mittels Immunofluoreszenzfärbung im Herzen nach dessen Entnahme nachgewiesen werden. Gleichzeitig wies das Protein Yap eine verstärkte Lokalisation im Nukleus auf, was auf eine Inhibition des Hippo-Signalwegs hindeutet. Zudem konnte nahe der Injektionsstelle eine erhöhte Zellproliferation festgestellt werden. Die Entstehung neuer Tochterzellen wurde unter Verwendung von 5-Ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) nachgewiesen, das während der Zellteilung in die DNA eingebaut wird.

Anschließend wurde die Injektion von AAV9-Sav-shRNA in Herzen von Schweinen durchge-

führt, in denen zuvor mithilfe eines Ballonkatheters durch Blockieren der Koronararterien ein Herzinfarkt induziert wurde. Interessanterweise bewirkte eine Behandlung mit AAV9-Sav-shRNA eine schrittweise Verbesserung der Funktion des linken Ventrikels, während dieser sich in der Kontrollprobe zunehmend verschlechterte. Eine stärkere Präsenz von EdU-positiven Kardiomyozyten sowie eine höhere Zelldichte nahe der Infarktstelle durch Behandlung mit AAV9-Sav-shRNA deuten auf eine gesteigerte Regenerationsfähigkeit hin. Der Nachweis des Proteins Connexin 43 (CX43) zwischen EdU-positiven Kardiomyozyten

und umgebenden Zellen beweist, dass diese Zellen erfolgreich miteinander verbunden wurden.

→ Liu et al. gelang es, die Bedeutung der Inhibition von Sav für die Behandlung von geschädigtem Herzgewebe in Schweinen nachzuweisen und zudem ein mögliches Ziel für eine gezielte Gentherapie für Patienten mit vergangenen Herzinfarkten zu finden. Allerdings müsste ein solcher Versuchsansatz in humanen Kardiomyozytenkulturen getestet werden, bevor dieser Ansatz klinische Anwendung finden könnte.

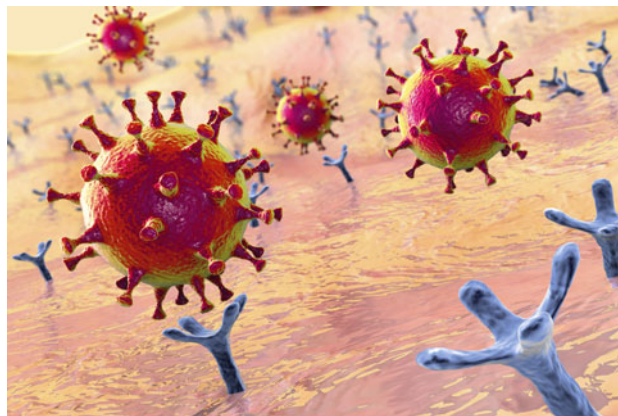
Daniela Kruck, Hannover ■

Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

Wirkmechanismus von Molnupiravir aufgeklärt

Auch 2022 wird sicherlich sehr stark von der Corona-Pandemie geprägt sein. Impfstoffe sind mittlerweile ausreichend verfügbar, in der Europäischen Union wurde kürzlich zusätzlich zu den vier bisher eingesetzten Impfstoffen ein weiterer zugelassen, dabei handelt es sich um einen Untereinheitenimpfstoff auf Proteinbasis. Allerdings sind weiterhin sowohl die Inzidenzen als auch die Hospitalisierungsraten besorgniserregend, und es ist nicht absehbar, wie das Auftreten neuer Virusvarianten das Infektionsgeschehen zukünftig beeinflussen wird. Daher ist die Suche nach therapeutischen Optionen weiterhin von großer Bedeutung.

■ Ein Beispiel für eine solche Behandlungsoption ist der antivirale Wirkstoff Molnupiravir. Dieser Arzneistoff wurde ursprünglich zur Behandlung der Influenza entwickelt, nun konnte aber auch eine Wirksamkeit gegen COVID-19 gezeigt werden. Initial wurde bezüglich Hospitalisierungen und Todesfällen eine Reduktion um etwa 50 Prozent durch Behandlung mit Molnupiravir berichtet. Spätere Daten zeigten



zwar eine niedrigere Reduktionsrate, konnten aber weiterhin konsistent eine Verringerung des Risikos demonstrieren. Ein wichtiger praktischer Vorteil von Molnupiravir gegenüber anderen Optionen ist, dass die Einnahme oral erfolgen kann.

Kürzlich konnte nun von Arbeitsgruppen der Universität Würzburg und des Max-Planck-Instituts für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, Göttingen, der Wirkmechanismus von Molnupiravir aufgeklärt werden (Kabinger F et al., Nat Struct Mol Biol (2021) 28:740–746). Molnupiravir ist ein Prodrug des Nucleosid-Analogons N-Hydroxycytidin. Anders als Remdesivir, das

ebenfalls ein Nucleosidanalogon ist, wird durch den Einbau von N-Hydroxycytidin die RNA-Polymerase nicht gehemmt, allerdings kommt es zu vielen Mutationen, da N-Hydroxycytidin sowohl mit Guanosin als auch mit Adenosin Basenpaare bilden kann. Durch die zahlreichen Mutationen ist eine Virusvermehrung nicht mehr möglich.

→ Molnupiravir wurde im November 2021 weltweit erstmalig in Großbritannien zugelassen. Die Zulassung erfolgte dabei für erwachsene

Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Verlauf und einem Risikofaktor für einen schweren Erkrankungsverlauf. Die Anwendung soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach einer Infektion beginnen, spätestens fünf Tage nach Symptombeginn. Auch in der Europäischen Union ist der Einsatz möglich, eine Zulassung wurde bisher zwar nicht erteilt, aber die European Medicines Agency befürwortet bereits die Anwendung bei Notfällen. In Deutschland wurde diese Empfehlung durch eine Allgemeinverfügung aufgegriffen, sodass der Einsatz hier nun auch möglich ist.

Henning Hintzsche, Bonn ■