

- ▶ Der mikrobielle Fingerabdruck unserer Städte
- ▶ Intron-Mutation im *SEMA3C*-Gen verantwortlich für Lese-Rechtschreib-Schwäche
- ▶ Tocilizumab und Sarilumab als Therapieoption gegen COVID-19

DOI: 10.1007/s12268-021-1635-z
© Springer-Verlag GmbH 2021

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

Der mikrobielle Fingerabdruck unserer Städte

Jeder Mensch trägt ein individuelles mikrobielles Ökosystem in sich. Wie eine aktuelle Studie in *Cell* zeigt, trifft dies auch auf urbane Strukturen zu (Danko D et al. (2021) *Cell* 13:3376–3393.e17). Damit haben Städte „Fingerabdrücke aus Viren und Bakterien“, die es erlauben, sie eindeutig zu identifizieren.

■ Über drei Jahre hinweg arbeitete ein großes Konsortium unter Beteiligung der Universität Tübingen und des Robert-Koch-Instituts an einem globalen Atlas urbaner Mikrobiome. Dabei sammelten die Wissenschaftler:innen 4.728 Proben aus Nahverkehrssystemen von 60 Städten weltweit und schufen so einen einmaligen Katalog metagenomischer Daten. Dieser umfasst Mikroorganismen und ihre genetischen Eigenschaften, darunter auch 10.928 Viren, 1.302 Bakterien, 2 Archaeen und 838.532 CRISPR-Arrays, die bislang in keiner Referenzdatenbank zu finden sind. Aus der gewaltigen Datenmenge lassen sich neben der Entdeckung einer großen Zahl neuer Arten drei Hauptkenntnisse extrahieren: Zum ersten besitzen Städte einen Kernsatz nicht-humaner Mikroben aus 31 Arten, die sich in insgesamt 97 Prozent aller Proben finden. Zum zweiten spiegeln urbane Mikrobiome sowohl wichtige räumliche Gegebenheiten, wie klimatische und geografische Unterschiede, als auch das soziokulturelle

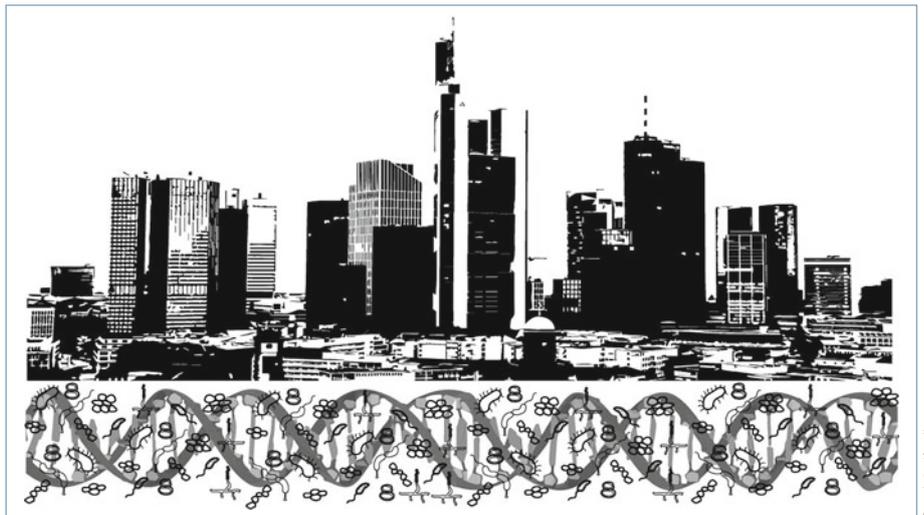


Abb.: Das urbane Metagenom unserer Nahverkehrssysteme – ein 4.728 Proben umfassender globaler Atlas des mikrobiellen Ökosystems der Massentransit-Systeme aus 60 Städten weltweit.

Leben wider. Nicht zuletzt fiel die weite Verbreitung von Antibiotikaresistenzgenen auf. Allerdings gab es große regionale Unterschiede. So identifizierte das Team beispielsweise weniger dieser Resistenzen in Proben aus Ozeanien und dem Nahen Osten. Eine mögliche Erklärung der Ungleichverteilung ist der lokal unterschiedliche Einsatz von Antibiotika.

→ Ein kontinuierlich aktualisierter, globaler mikrobieller Genatlas hat daher das Poten-

zial, Ärzten, Gesundheitsämtern, Behörden und Wissenschaftlern bei der Verfolgung, Diagnose und Vorhersage epidemiologischer Risiken und Trends zu helfen. Das wiederum ermöglicht datengesteuerte politische und medizinische Entscheidungen in Städten auf der ganzen Welt, wobei die Sequenzdaten gleichzeitig eine schier unerschöpfliche Quelle für neue mikrobiologische Entdeckungen darstellen.

Jürgen Lassak, Martinsried ■

Gen in den Schlagzeilen

Intron-Mutation im SEMA3C-Gen verantwortlich für Lese-Rechtschreib-Schwäche

Lese-Rechtschreib-Schwäche (*developmental dyslexia*) ist eine verbreitete neurologische Entwicklungsstörung; Abschätzungen der Erbllichkeit schwanken zwischen 0,3 und 0,8. Kopplungsanalysen in Familien identifizierten bisher einige wenige Kandidatengene (z. B. *ROBO1*, *KIAA0319*, *DCDC2* oder *DYX1C1*). Ein niederländisch-spanisches Forscherteam hat eine Familie über drei Generationen mit 30 Mitgliedern untersucht, von denen 14 Mitglieder an Lese-Rechtschreib-Schwäche leiden – der Erbgang entspricht also einem klassischen autosomal-dominantem Erbgang (Carrion-Castillo A et al. (2021) *Hum Genet* 140:1183–1200).

■ Die Kopplungsanalyse mit über 7.000 SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) und einem genetischen Abstand von etwa 0,5 cM ergab eine signifikante Lokalisation auf Chromosom 7q21 (genomweiter LOD-Wert 3,44). Die genomweite Sequenzierung von sieben Mitgliedern der Familie (5 Träger, 2 Nicht-Träger) zeigte keine Ko-Segregation mit codie-



© style67/fotolia.com

renden oder strukturellen Varianten. Allerdings finden sich in den Sequenzen 18 nicht-codierende oder synonyme Varianten, die in den entsprechenden Datenbanken als „wahrscheinlich pathogen“ bezeichnet werden – zwei davon befinden sich in der kritischen Region auf Chromosom 7q21. Beide Varianten liegen im ersten Intron des *SEMA3C*-Gens nur 184 bp auseinander. Die weltweite Häufigkeit der in den Trägern der Familien beobachteten Varianten (*rs144517871* und *rs143835534*)

beträgt nur etwa 0,31 Prozent. Um mögliche Funktionen dieser SNPs zu entdecken, führte die Gruppe einen Test auf die Expression des *SEMA3C*-Gens in menschlichen Zellkulturen durch. Die häufigere Variante des *rs144517871*-SNPs ist in Wirbeltieren stark konserviert; die seltene Variante aus der Dyslexie-Familie zeigte eine Erhöhung der *SEMA3C*-Expression in den Zellkulturen.

→ Diese Arbeit zeigt die Stärke klassischer Humangenetik in der Analyse familiärer Krankheiten, wenn dabei alle modernen Techniken und Datenbankanalysen eingesetzt werden. Auch wenn die Erhöhung der *SEMA3C*-Expression durch die Mutation in der Familie zunächst überraschend erscheint, stimmt sie mit Daten aus der Mausgenetik überein: Das *Sema3c*-Gen ist während der Embryonalentwicklung der Maus abgeschaltet. Wird diese Abschaltung gestört, führt das zu Änderungen der Wanderung von Neuronen und ihrer Morphologie. Wenn *Sema3c* dagegen wieder herunterreguliert wird, wird der gesunde Phänotyp wiederhergestellt.

Jochen Graw, Unterschleißheim ■

Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

Tocilizumab und Sarilumab als Therapieoption gegen COVID-19

Zur Behandlung von schweren COVID-19-Erkrankungen wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bisher im Wesentlichen Dexamethason empfohlen, da nur für diese Substanz eine Sterblichkeitsreduktion klar gezeigt werden konnte. Zwar wurden immer wieder auch andere Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen von einzelnen Organisationen bzw. Ländern empfohlen, letztlich konnte aber nie ein wirklich positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt werden. Nun hat die WHO kürzlich ihre Empfehlungen aktualisiert und rät nun auch zum Einsatz von Tocilizumab und Sarilumab.

■ Die Substanzen gehören zur Gruppe der IL-6-Inhibitoren. Interleukin 6 (IL-6) ist ein Zytokin, das Entzündungsreaktionen wie beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis reguliert. Tocilizumab und Sarilumab sind monoklonale Antikörper, die an den IL-6-Rezeptor binden und damit die Signalkaskade unterbrechen, sodass die Entzündungsreaktion ausbleibt bzw. reduziert ist. Beide Substanzen sind in der Europä-

schen Union zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen, Tocilizumab kann darüber hinaus auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden.

Schwere Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion gehen häufig auch mit überschießenden Entzündungsreaktion einher. Basierend auf der Hypothese, dass IL-6 hierbei eine wichtige Rolle spielt, wurden der Einsatz der beiden IL-6-Inhibitoren nun kürzlich im Rahmen einer Metaanalyse untersucht (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781880>). Dabei wurden 27 klinische Studien mit insgesamt mehr als 10.000 Patienten zur Anwendung von IL-6-Inhibitoren bei COVID-19 analysiert, primärer Endpunkt war die Mortalität innerhalb von 28 Tagen. In der IL-6-Gruppe mit 6.449 Patienten kam es zu 1.407 Todesfällen (21,8 %), während es in der Kontrollgruppe mit 4.481 Patienten zu 1.158 Todesfällen (25,8 %) kam. Die Wirkstärke bei den sekundären Endpunkten war teilweise höher ausgeprägt, z. B. bezüglich der Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten künstlich beatmet werden müssen.



© SnowMann / Getty Images / iStock

→ Die Effekthöhe mag auf den ersten Blick nicht sehr hoch erscheinen, allerdings ist dabei zu bedenken, dass in dieser Untersuchung kein Surrogatparameter, sondern mit der Mortalität einer der relevantesten Endpunkte überhaupt analysiert wurde. Die WHO-Empfehlung ist daher folgerichtig und auch die bereits erfolgte Aufnahme in die nationalen Leitlinien ist begrüßenswert. Neben Dexamethason steht damit nun zumindest für schwere COVID-19-Erkrankungen eine weitere Therapieoption zur Verfügung.

Henning Hintzsche, Erlangen, Würzburg ■