

Forschungsschwerpunkte – Prof. Dr. Rolf Müller

Rolf Müller studierte Pharmazie in Bonn und wurde 1994 in Pharmazeutischer Biologie promoviert. Nach einem ersten Postdoktorat in Bonn forschte er zwei Jahre an der University of Washington in Seattle. Er kehrte 1998 nach Deutschland zurück und ging als Nachwuchsgruppenleiter an die damalige Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig (heute das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI). Im Jahr 2000 habilitierte er sich an der TU Braunschweig und nahm 2003 den Ruf auf eine Professur für Pharmazeutische Biotechnologie an die Universität des Saarlandes an. Müller leitet als geschäftsführender Gründungsdirektor das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), welches 2009 in Kooperation zwischen HZI und der Universität des Saarlandes seine Tätigkeit aufnahm.

Der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten von Rolf Müller liegt im Bereich antimikrobieller Resistenzen (kurz AMR). Die zunehmende Ausbreitung dieser Resistenzen stellt die Gesundheitssysteme vor eine ernst zu nehmende Herausforderung. Übermäßige und unsachgemäße Nutzung von Antibiotika sowie unzureichende Infektionskontrolle haben AMR in den vergangenen Jahrzehnten zu einem weltweiten Problem werden lassen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO bezeichnet AMR als eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit, Lebensmittelsicherheit und Entwicklung. Eines der zentralen Probleme in diesem Kontext ist das Fehlen neuer Antibiotika für den pharmazeutischen Einsatz. Dies spiegelt sich in einer Entwicklungslücke für neue Substanzklassen wider, die seit den 1970er-Jahren immer deutlicher wird. Nur wenige neue Substanzen werden für die pharmazeutische Anwendung zugelassen und die meisten davon gehören zu bekannten Strukturklassen, die wiederum nur ein kleines Spektrum relevanter Zielstrukturen adressieren. Darüber hinaus ist das Interesse der pharmazeutischen Industrie an der Antibiotikaforschung in den letzten Jahrzehnten aus ökonomischen Gründen stetig gefallen, sodass die Grundlagenforschung zu Antibiotika und auch die Translation dieser Substanzen, also die Weiterentwicklung zu zugelassenen Medikamenten, zu großen Teilen dem akademischen Sektor überlassen wurden.

Naturstoffe aus Mikroorganismen sind nach wie vor eine der vielversprechendsten Quellen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Hier setzen die Arbeiten von Müllers Arbeitsgruppe an, die sich mit der Entdeckung sowie der biotechnologischen Verbesserung und Produktion antimikrobieller Naturstoffe beschäftigt. Dabei spielen Umweltmikroorganismen aus Erd- und

Gewässerproben und speziell Myxobakterien als potenzielle Produzenten für Antibiotika und andere Wirkstoffe die entscheidende Rolle. Diese höchst ungewöhnlichen Bakterien sind dazu in der Lage, zahlreiche Naturstoffe mit hoher struktureller und funktioneller Diversität zu produzieren. Bisher identifizierte myxobakterielle Naturstoffe zeigen Aktivitäten gegen eine Vielzahl an Organismen, von Bakterien und Pilzen bis hin zu Säugerzellen und Viren. Aufgrund ihrer schwierigen Kultivierung und kaum bis gar nicht etablierter genetischer Methoden sind Myxobakterien in der Vergangenheit deutlich weniger intensiv erforscht worden als andere mikrobielle Naturstoffproduzenten, was wiederum die Chance der Entdeckung gänzlich neuartiger Wirkstoffe deutlich im Vergleich zu anderen Ressourcen erhöht. Neben der Entdeckung einer Vielzahl neuer Substanzen aus Myxobakterien konnte der direkte Zusammenhang zwischen mikrobieller und chemischer Diversität durch Müllers Gruppe anhand detaillierter massenspektrometrischer Analysen von 2500 Extrakten auch zum ersten Mal statistisch bewiesen werden.

Müller etablierte in den vergangenen 20 Jahren ein weltweites Programm zur Entdeckung neuer Myxobakterienstämme, in dessen Rahmen viele neue Bakterienarten, -gattungen, -familien und sogar Unterordnungen sowie zahlreiche neue Naturstoffe gefunden werden konnten. Die einzigartige Stammsammlung umfasst mittlerweile mehr als 10.000 unterschiedliche myxobakterielle Stämme, welche aus Umweltproben aus der ganzen Welt isoliert wurden. Sequenzierungen in Müllers Gruppe zeigen, dass Myxobakterien die größten bakteriellen Genome aufweisen, zum Teil drei- bis viermal größer als die Genome des Modellbakteriums *Escherchia coli*. Diese Genome kodieren eine Vielzahl von Biosynthesen für die analysierten Naturstoffe, die auch als Sekundärmetabolite bezeichnet werden und als vielversprechende Quelle für Leitsubstanzen zur Entwicklung neuer Therapeutika dienen. Zur Identifizierung der bioaktiven Substanzen kommen sowohl aktivitäts- als auch strukturelle Ansätze zum Einsatz. Darüber hinaus benutzt die Gruppe von Rolf Müller auch Methoden der funktionalen Genomik und des „genome mining“, mit deren Hilfe das biosynthetische Potenzial von Myxobakterien erkundet und mittels molekularbiologischer Methoden erschlossen wird. Im Anschluss an die Identifizierung folgen die Aufklärung der Struktur und des molekularen Synthesewegs interessanter Naturstoffe sowie die Analyse des molekularen Wirkmechanismus. Diese Informationen schaffen die Grundlage für die biotechnologische und chemische Verbesserung der Substanzen. Ziel ist es, Leitstrukturen zu ermitteln und dahingehend weiter zu entwickeln, dass sie in (prä)klinischen Studien oder anderen Anwendungsfeldern zum Einsatz kommen können.

Müllers Team gelang es, in der Wirkstoffforschung neue Methoden aus Molekularbiologie und Synthetischer Biologie, Bioinformatik, chemischer Analytik und Funktionaler Genomik anzuwenden und zu verfeinern und so zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Krankheitserreger beizutragen. Dies erfolgt in vielfältigen nationalen und internationalen Kooperationen, u. a. auch im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), in dem Müller den Forschungsbereich Neue Antibiotika koordiniert. Methoden zur heterologen Produktion von Naturstoffen wurden mithilfe vielfältiger komplexer Klonierungsmethoden etabliert. Diese Methoden werden heute für die Analyse von Biosynthesemechanismen, aber auch für die Herstellung vielversprechender Antibiotika im Großmaßstab eingesetzt, um die präklinische Entwicklung von Wirkstoffen zu ermöglichen. In anderen Projekten konnten innovative Zielstrukturen für Antibiotika identifiziert und auf molekularer Ebene charakterisiert werden. So zeigte Müllers Gruppe in Kooperation mit dem Industriepartner Sanofi, dass die Naturstoffe des Griselimycintyps nicht nur hochpotente Wirkstoffe gegen Tuberkulose darstellen und in Tieren hervorragende Aktivitäten gegen die Erkrankung aufweisen, sondern auch ein neuartiges Target adressieren: Die Substanzen greifen an der DNA-Replikation an und verhindern die Bindung der DNA-Polymerase an den Replikationskomplex, was auf molekularer Ebene gezeigt werden konnte. Dieser Befund erklärt, warum die Griselimycine keinerlei Kreuzresistenz mit bekannten Antibiotika aufweisen. Müllers Team gelang es zudem, den Resistenzmechanismus gegen Griselimycine im Tuberkuloseerreger aufzuklären und aufzuzeigen, dass dieser Mechanismus reversibel ist und dem Erreger selbst signifikante Nachteile beschert.

Ein Beispiel für einen neuartigen und strukturell ungewöhnlichen Naturstoff aus Myxobakterien sind die Cystobactamide. Es handelt sich um eine Gruppe nicht ribosomal hergestellter Peptide, die starke wachstumshemmende Effekte gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien zeigen. Zusätzlich weisen die Cystobactamide keine Kreuzresistenzen mit gängigen Antibiotika wie den Fluorchinolonen auf. Damit haben Cystobactamide das Potenzial für den Einsatz als Breitbandantibiotika und werden mit Unterstützung des DZIF sowie des Pharmaunternehmens Evotec weiterentwickelt. Das zelluläre Zielmolekül konnte mittels Analyse der Genomdaten und nachfolgenden biochemischen Analysen aufgedeckt werden. Es handelt sich um die DNA-Gyrase, welche für die Überspiralisierung von DNA essenziell ist. Eine aus den Cystobactamiden abgeleitete Leitstruktur befindet sich mittlerweile in der präklinischen Phase und zeigt in Tiermodellen bakterieller Infektion sehr gute Wirksamkeit, sodass eine weitere Entwicklung zum Antibiotikum angestrebt wird.