

Turning enemies into allies

E

Phages to replace antibiotics: TUM spin-off Invitris has developed a new production process for bacteriophages that is faster and more cost-effective than other methods to date. These specialized viruses can be used to treat bacterial infections. □

Feinde zu Verbündeten gemacht

Ein Studierendenteam entwickelte ein neues Herstellungsverfahren für Bakteriophagen. Das sind hochspezialisierte Viren, die sich gegen multiresistente bakterielle Infektionen einsetzen lassen. Daraus entstand am Lehrstuhl für Biophysik der TUM das Spin-off Invitris. Ein erster Einsatz des Verfahrens scheint bald möglich. Auch die Unternehmensgründung ist geplant.

Ob in der Lunge, im Magen oder im Darm: Bakterien können überall im Körper Infektionen hervorrufen. Oft werden diese mit Antibiotika behandelt, allerdings werden Bakterien schnell dagegen immun. Eine potenzielle Alternative zu Antibiotika sind ganz bestimmte Virengruppen. Diese Bakteriophagen befallen und töten Bakterien, sind dabei aber für menschliche Zellen unschädlich. Als die natürlichen Feinde von Bakterien eignen sie sich also, um bakterielle Infektionen zu therapieren. Obwohl seit fast einem Jahrhundert bekannt, ist der Einsatz der Phagen-Therapie bislang limitiert. Der Grund: Es fehlen sichere und effiziente Herstellungsverfahren für therapeutische Bakteriophagen.

Dieser Herausforderung nahm sich 2018 ein studentisches Team der TUM und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) an. Anlass war der internationale Wettbewerb für Studierende der Synthetischen Biologie namens iGEM (international Genetically Engineered Machine Competition), an dem Studierende der TUM und der LMU in Kooperation seit Jahren erfolgreich teilnehmen. 2018 fand sich ein 16-köpfiges Team aus verschiedenen Disziplinen wie der Molekularbiologie, der Biotechnologie, der Bioinformatik und der Elektrotechnik zusammen.

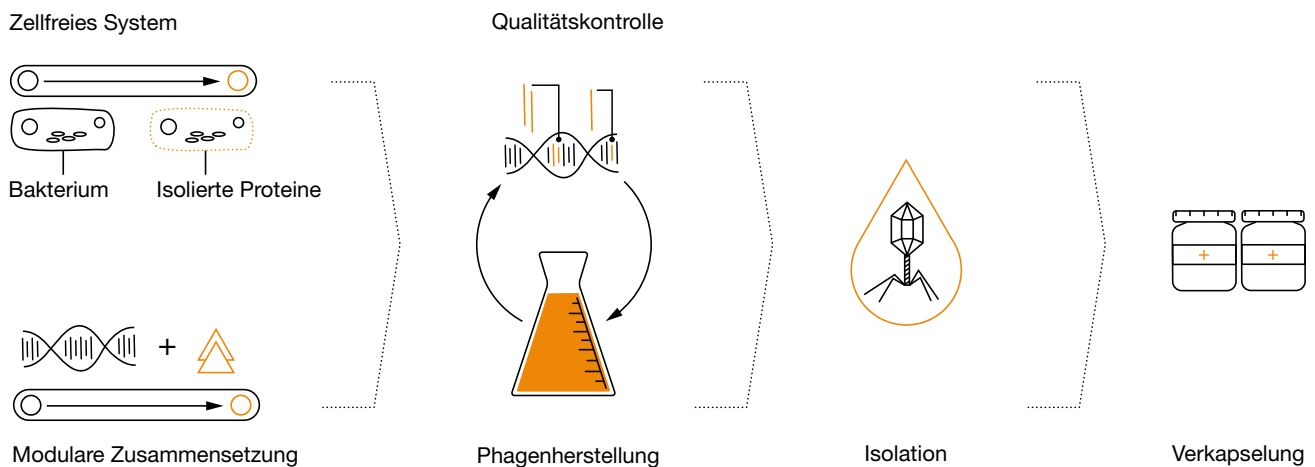
Die zellfreie Produktion von Phagen ist im Vergleich zu den bisherigen Verfahren schneller und reduziert den Aufwand im Labor. Dazu werden die Proteine zunächst aus nicht-pathogenen Bakterienzellen isoliert und die DNA der gewünschten Phage dazugegeben. Die Qualität oder Reinheit der Phagen-DNA wird kontrolliert, bevor die Phage isoliert und verkapselt wird.

Zellfreies Herstellungsverfahren überzeugt

Gemeinsam entwickelten sie die Idee für eine neue Produktion von Phagen. Zur Erklärung: Phagen benötigen für ihre Vermehrung eine Wirtszelle – also ein Bakterium. Bei den bisherigen Verfahren werden alle vom Bakterium ausgeschiedenen Krankheitserreger (Pathogene) entnommen und mit ihnen die Phagen produziert. Dies macht anschließend kosten- und zeitaufwändige Reinigungsmethoden mit hohen Sicherheitsstufen im Reinraum erforderlich. Das iGEM-Team dagegen setzte auf ein zellfreies System. Zunächst isolierten sie die Proteine aus nicht-pathogenen Bakterienzellen, die standardmäßig für die Herstellung von Proteinen und Phagen zuständig sind. Daraus produzierten sie ein Extrakt und gaben die DNA der gewünschten Phage dazu. Der große Vorteil: Bei diesem zellfreien Verfahren entfallen die aufwändigen Reinigungsmethoden und Phagen lassen sich so deutlich schneller und sicherer herstellen. Damit gewann das Team beim iGEM-Finale im Oktober 2018 in Boston unter 350 anderen Teams den zweiten Preis, neben anderen Auszeichnungen wie dem Best-Entrepreneurship-Projekt.

„Schätzungen zufolge werden 2050 zehn Millionen Menschen an einer Antibiotikaresistenz sterben. Dem können wir hoffentlich entgegenwirken.“

Franziska Winzig



Um das zellfreie Verfahren anschließend weiter voranzutreiben, entstand das Spin-off Invitris. Drei Studierende und ein Supervisor aus dem iGEM-Team sowie ein neu dazu gekommener promovierter Bioinformatiker/Betriebswirt sind nun dabei, das Verfahren kontinuierlich zu verbessern. Grundsätzlich lässt es sich bei allen Therapien bakterieller Infektionen einsetzen. „Da jede Phagensorte nur eine bestimmte Bakterienspezies befällt, lässt sich nach dem Invitris-Verfahren jede gewünschte Sorte zusammensetzen, typischerweise während einer Inkubationszeit von nur wenigen Stunden“, erklärt Franziska Winzig von Invitris, die im sechsten Semester Biologie studiert und ihre Bachelorarbeit über das Verfahren schreiben wird. „Schätzungen zufolge werden 2050 zehn Millionen Menschen an einer Antibiotikaresistenz sterben – mehr als alle Krebsverstorbenen zusammen. Dem können wir hoffentlich entgegenwirken“, freut sich Winzig.

Bald im Einsatz

Auch die Unternehmensgründung ist geplant, verrät sie. Um sich darauf vorzubereiten, nutzte das Team Förderungen der TUM und nahm beispielsweise 2019 am MedTech Bootcamp von UnternehmerTUM teil, das Gründende auf

die Inkubationsphase und die erste Finanzierung vorbereitet. Ziel ist es nun, das Verfahren so bald wie möglich auf den Markt zu bringen „Starten werden wir voraussichtlich in Belgien“, so Franziska Winzig. Dank einer 2018 beschlossenen sogenannten magistralen Präparation dürfen hier Phagen zur Therapie ohne vorherige klinische Studien eingesetzt werden, was derzeit auch in Deutschland geprüft wird. Das Invitris-Team ist nun dabei, sich für eine Zertifizierung zu bewerben. Kontakt hat es bereits zu einem belgischen Militärkrankenhaus: Hier könnte das zellfreie Verfahren für Phagen-Therapien gegen Wundinfektionen zum ersten Mal zum Einsatz kommen.

■ *Gitta Rohling*

Link
www.invitris.com