

Firmenportrait: Bioversys (Basel)

Vom Reißbrett

Das kleine Bioversys-Team weiß, wie man multiresistenten Missetätern Saures gibt.



Fotos (3): Florian Fisch

■ Die Angst vor unwirksamen Antibiotika geht um. Anstatt neue zu produzieren, will eine junge Firma die Resistenzmechanismen aushebeln.

Marc Gitzinger möchte reale Probleme lösen. Bereits während seiner Doktorarbeit in Biotechnologie am Departement für Biosysteme der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich besuchte Gitzinger deshalb einen Kurs, der aus Wissenschaftlern Jungunternehmer machen soll: Venture Lab – ein staatliches Innovationsförderprogramm der Schweiz. Der Biotechnologe hat dabei gelernt, wie man eine Geschäftsidee entwickelt und Investoren überzeugt.

Heute ist der im Gespräch spitzbübisch wirkende Ex-Doktorand Geschäftsführer der Firma Bioversys. Er möchte die Menschheit vom Problem der Antibiotikaresistenzen befreien und nebenbei auch ein wenig Geld verdienen. Die unaufhaltsame, weltweite Resistenzentwicklung bei den Bakterien macht's möglich. Gitzinger ist ein Abenteurer, der Neuland entdecken möchte. Seine Methode: Antibiotikaresistenzen einfach ausschalten und damit herkömmlichen Wirkstoffen neue Kraft einhauchen. Damit kann Gitzinger nicht nur reale Probleme lösen, sondern auch in einem Milliardenmarkt mitmischen.

Seine Geschäftsidee ist nicht die klassische Kommerzialisierung einer Doktorarbeit, sondern war ein Punkt auf einer Liste mit Ideen, wie er aus der Expertise seiner Forschungsgruppe eine Firma gründen könnte. In seiner Doktorarbeit setzte Gitzinger

genetische Schaltkreise von Bakterien in Säugetierzellen ein, um möglichst zuverlässig und vollständig die Expression von Transgenen ein- und auszuschalten. Das Fernziel der Forschungsgruppe, die Gentherapie, war ihm jedoch zu fern. Da die Bakterien ursprünglich auch Antibiotikaresistenzen mit solchen Schaltkreisen regulieren, lag es für Gitzinger auf der Hand, die Bakterien bei der Regulierung zu behindern.

Penibel vorbereiteter Firmenstart

Im Jahr 2008 wurde es dann konkret. Zusammen mit seinem Professor Martin Fussenegger und Wilfried Weber, damals Gruppenleiter in der gleichen Abteilung, gründete Gitzinger die Firma Bioversys. Als Mitglied der Schweizer Startup-Nationalmannschaft durfte er zuvor für zehn Tage nach Boston reisen und sich dort mit Geschäftsleuten und Investoren austauschen. Bis heute gewann Bioversys insgesamt acht weitere Preise und Auszeichnungen mit einem Preisgeld von insgesamt umgerechnet 270.000 Euro. Inzwischen hat die Firma auch sechs feste Angestellte – die ständig wechselnden Praktikanten nicht mitgezählt.

Die Firma wäre nicht da, wo sie heute steht, wäre da nicht der Wissenschaftsvorstand Marcel Tigges. Obwohl Tigges erst Anfang 2009 zum Team stieß, wird er offiziell als Mitgründer bezeichnet. Die Lorbeeren sollen geteilt werden. Es heisst, die Entwicklung der Technologieplattform habe erst 2009 richtig begonnen. Tigges war davor ebenfalls in der Gruppe Fussenegger, als Doktorand und später Postdoc.

Geschäftsführer Gitzinger und Wissenschaftsvorstand Tigges sind ein komplementäres Paar, was sich bereits in der Wahl ihrer Schuhe widerspiegelt. Der Turnschuhträger Gitzinger scheint auch sonst eher sportlich zuzupacken, während Tigges mit seinen Businessmodellen aus feinem Leder eher dem Gewissen des Unternehmens entspricht. Auch auf Fotos wird die Aufgabenteilung gewahrt: Die ernste Miene von Tigges wird durch Gitzingers Lachen kompensiert.

Genetische Regulation als Angelpunkt

Antibiotikaresistenzen entstehen auf verschiedene Weise: Pumpen befördern den Wirkstoff wieder durch die Zellwände aus dem Zytoplasma heraus, Enzyme modifizieren ihn, Bindeproteine verhindern seine Anlagerung ans Ribosom, um nur einige zu nennen. Im Verlaufe des häufigen, globalen Einsatzes von Antibiotika haben sich die Bakterien durch Mutationen und horizontalen Gentransfer ganze Repertoires an Resistenzen

Marcel Tigges



angeeignet. So sind gewisse *Acinetobacter baumannii*-Stämme gegen die meisten bekannten Antibiotikaklassen resistent und durch sie verursachte Infektionen verlaufen oft tödlich.

Meistens sind mehrere Gene als Operon organisiert und stehen somit unter der Kontrolle eines einzigen Promotors, der die Expression dieser Gene reguliert. Genau auf dieser genetischen Ebene setzt Bioversys an. Da der Aufwand für Bakterien ziemlich gross ist, die Resistenz aufrechtzuerhalten, schalten sie den Mechanismus aus, wenn er nicht gebraucht wird.

Der Trick von Bioversys ist es, mit Wirkstoffen das Binden von Regulatorproteinen an Operatoren so zu regulieren, dass der Resistenzmechanismus ausgeschaltet wird. „Transcription Repressor Inhibitory Compound“ (TRIC) nennen die beiden Gründer ihre Moleküle. Heute würden sie lieber „Regulator“ anstelle von „Repressor“ schreiben, weil dies auch Aktivatoren mit einschliesst und somit besser zur Unternehmensstrategie passt.

Wie auch immer: die TRICs machen die an sich resistenten Bakterien wieder anfällig für Antibiotika.

Wieder empfindlich gemacht

Können Bakterien denn nicht auch gegen TRICs resistent werden? TRICs seien nicht toxisch, heisst es bei Bioversys. Anders als bei einem Antibiotikum seien die Bakterien nicht einem Selektionsdruck ausgesetzt, wenn alleine TRICs eingesetzt würden. Die TRICs seien zudem auch nicht essentiell für die Wirkungsweise des Antibiotikums.

In herkömmlichen Kombinationstherapien werden mehrere Antibiotika gemeinsam verabreicht. Dies erhöht zusätzlich zu den Nebenwirkungen auch den Selektionsdruck und führt zu multiresistenten Bakterien, weil alle eingesetzten Wirkstoffe an sich schon für die Bakterien giftig sind. Der Stress für die Bakterien wird grösser, worauf diese mit einer Erhöhung der Mutationsrate reagieren. Da die TRICs keinen zusätzlichen Stress auslösen, sollten sie auch keine zusätzlichen Mutationen generieren. Die TRICs sollen auch die Konzentration der Antibiotika verringern, bei der alle Bakterien getötet werden, wodurch die Selektion resistenter Stämme vermindert wird.

Es ist klar, dass die TRICs das Resistenzproblem auch nicht grundsätzlich lösen werden. Dass diese Art von Kombinationstherapie jedoch erfolgreich sein kann, zeigt das Beispiel Augmentin – eine Mischung aus dem Antibiotikum Amoxicillin und der Clavulansäure, ein β -Lactamase-Hemmer.

Bei *Mycobacterium* klappt's bereits

Dass ihre Strategie funktioniert, hat die Fussenegger-Gruppe schon am Beispiel von resistenten Tuberkuloseerregern gezeigt (PNAS 2008, 105:9994-8). Gegen *Mycobacterium tuberculosis*, das gegen mehrere Antibiotika resistent ist, wirkt oft nur noch Ethionamid: Eine Monoxygenase (EthA) des Bakteriums aktiviert das Prodrug Ethionamid. *M. tuberculosis* schaltet die Expression der Monoxygenase jedoch mit einem Repressorprotein ab. Die ETH-Forscher fanden ein Molekül (2-Phenyl-Buttersäure), welches das Binden des Repressors verhindert, wodurch Ethionamid wieder wirksam wird. Der erste TRIC war gefunden.

In Zusammenarbeit mit dem Institut Pasteur in Lille hat Bioversys das Molekül weiterentwickelt und hat nun sechs Kandidaten für die Kommerzialisierung, die selbstverständlich noch geheim sind. Auch die Funktionsweise der TRIC-Technologieplattform ist ein Betriebsgeheimnis. Nur so viel: sie erlaubt das Sichten von Wirkstoffkandidaten auf der Ebene der Moleküle, der Bakterien und am Computer.

Die Effizienz der neuen Kandidaten sei durch die Entwicklung zwischen 500- und 1000-mal höher als die von 2-Phenyl-Buttersäure. Die Verträglichkeit für die Patienten und die Aufnahme in den Blutkreislauf seien ebenfalls besser. Noch in diesem Jahr soll aus den sechs Wirkstoffkandidaten einer ausgesucht werden, der dann vorerst an Tieren getestet wird. Unter „Pipeline and Research“ wartet bereits ein Name auf ihn: BV6481. Ein Fantasiecode, ohne direkten Bezug zum Wirkstoff.

Krankenhauskeime als nächstes Ziel

Dass auch wirklich der beste der sechs Kandidaten mit dem Titel BV6481 geehrt wird, dafür soll ein siebenköpfiger Wissenschaftsbeirat sorgen. Neben den beiden Mitgründern – beide Biotechnologen – geben ein Chemiker, ein Pharmazeut, ein Mediziner und zwei Ökonomen gute Ratschläge. Das ist nötig, denn die Entwicklung und Vermarktung eines Medikamentes kann man nicht durch Forschen an einer Universität erlernen.

Das Tuberkuloseprojekt war sozusagen das Lehrstück für Bioversys. Tuberkulose ist nicht einfach eine bakterielle Infektion. Im Gegenteil, *Mycobacterium tuberculosis* vermehrt sich innerhalb der Phagosomen der Makrophagen, was Effizienzstudien erheblich verkompliziert.

Auch die Tatsache, dass das Projekt ausschließlich über Forschungsgelder finanziert wurde, verlangsamte den Fortschritt. Weil Tuberkulose vor allem in armen Gesellschaften verbreitet ist, wird sich damit auch kaum Geld verdienen lassen, obwohl der Bedarf gross sein wird. Ein schweres Projekt also, für eine kleine Ausgründung.

Um auch die Forderungen der Investoren zu berücksichtigen, wird sich Bioversys in Zukunft mehr den Krankenhauskeimen widmen. Die zahlungskräftigen Kunden haben nicht Tuberkulose, sondern steckten sich im Krankenhaus mit multiresistenten Staphylokokken und ähnlichen bakteriellen Missetättern an. Mehrere Projekte dazu seien am Laufen, deutet Gitzinger an. Die schwierigste Phase sei jedenfalls überstanden, sagt er: Im März 2011 habe Bioversys umgerechnet rund zwei Millionen Euro Startfinanzierung von privaten Investoren (EVA Basel und BioValley Business Angels Club) erhalten.

Die Hoffnungen von Investoren und Patienten sind dieses Mal deckungsgleich.

FLORIAN FISCH

Marc Gitzinger

