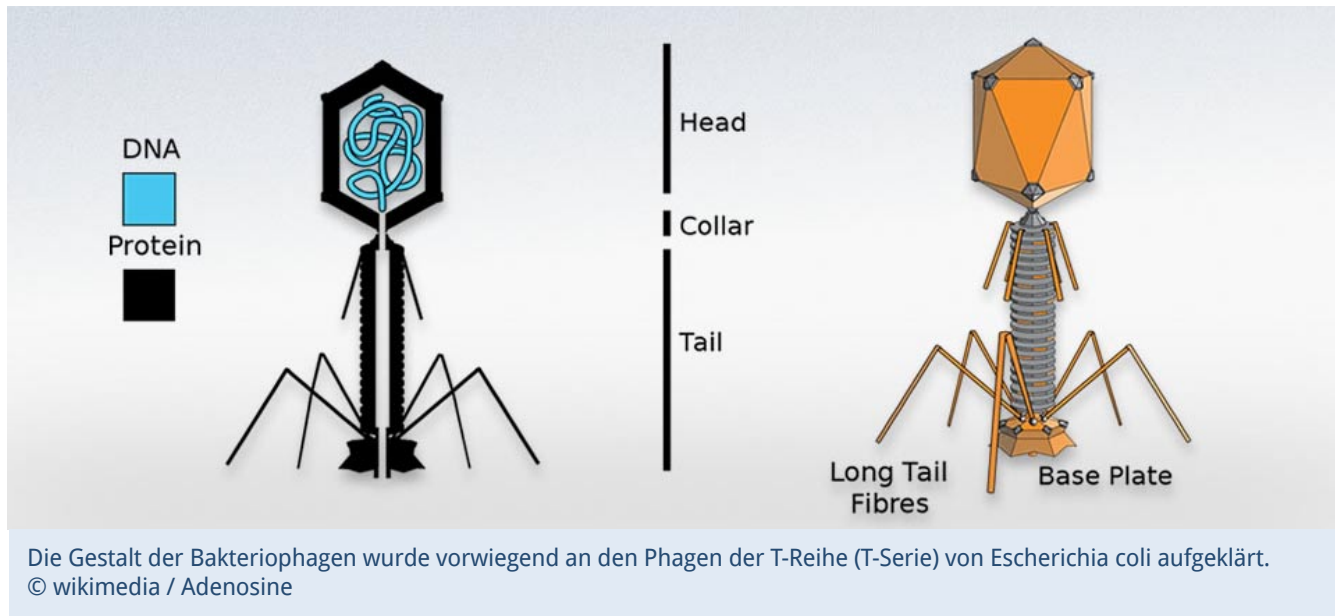


Heilende Killer – Comeback der Bakteriophagen

Autor: Martina Bünnige | 26. Februar 2014



Antibiotika galten lange Zeit als die endgültige Antwort auf die Bedrohung durch bakterielle Krankheitserreger. „It's time to close the book of infectious diseases and declare the war against pestilence won“. Dieses – zwar umstrittene – Zitat eines US-Militärs beschreibt treffend die Siegerstimmung, die in den 1960er Jahren angesichts der Erfolge der chemischen Antibiotika ihren Höhepunkt erreicht hatte. Heute suchen Forscher angesichts mehrfach resistenter „Superbugs“ und eklatanter Versäumnisse bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe dringend nach Lösungen. Ein vielversprechender Ansatz liegt im Einsatz spezieller Viren, den Bakteriophagen.

Was zunächst klingt, als wolle man den Bock zum Gärtner machen, ist bei näherer Betrachtung so naheliegend wie die biologische Schädlingsbekämpfung in der Vorratskammer. Denn: Bakteriophagen oder kurz Phagen sind die natürlichen Feinde der Bakterien und als solche harmlos für alle anderen Lebewesen.

„Wir leben inmitten von Bakteriophagen“ sagt der Mikrobiologe Hansjörg Lehnherr. Mit jedem Bissen Nahrung, jedem Schluck Wasser nehmen wir Unmengen an Phagen auf. Man findet sie überall, insbesondere dort, wo auch Bakterien häufig sind, zum Beispiel in Abwässern. Sie halten die Bakterienpopulationen in Schach. Phagen bilden die größte Gruppe unter den sich replizierenden Wesen. Ihre Zahl wird auf unvorstellbare 10^{31} geschätzt, etwa das Zehnfache der Bakterienwelt.

Von West nach Ost

Wissenschaftler wie Max Delbrück, Salvador Luria, Alfred Hershey und Martha Chase eröffneten ihrerzeit mit ihren Arbeiten über und an Bakteriophagen das damals neue Feld der Molekularbiologie. Damit klärte sich zum Beispiel in den 1950er Jahren die Streitfrage, ob Nukleinsäuren oder Proteine die Träger der Erbinformation sind. [1]

Lange noch, bevor ihre Struktur und biologische Funktion erkannt war, erregte zunächst die Wirkung der lytischen Phagen die Aufmerksamkeit eines passionierten Mikrobenjägers. „Es war einer dieser seltenen Momente intensiver allumfassender Glücksgefühle, die einem Forscher höchstens zwei- oder dreimal in seinem Leben zuteil werden, und die ihn für all die schlaflosen Nächte und all die Jahre der Arbeit vollends entschädigen.“ [2] schreibt Felix Hubert d’Herelle in seinen Erinnerungen. Als Autodidakt studierte er Gärungsprozesse, Forschungsaufträge führten den Frankokanadier nach Mexiko, Argentinien und Algerien. 1911 kam er, zunächst als unbezahlter Assistent, an das berühmte Pariser Pasteur Institut.

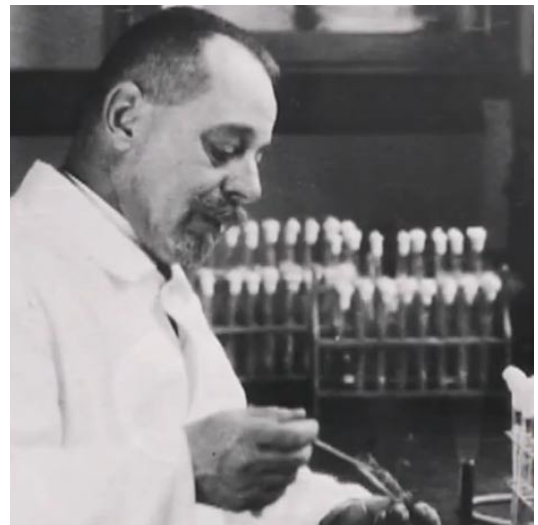
D’Herelle bemerkte hier in diesem denkwürdigen Moment klare Stellen, sogenannte Plaques, in Bakterienkulturen von Proben genesender Diarrhoe-Patienten. Er analysierte seine Beobachtung sorgfältig und schrieb 1917 zur Veröffentlichung seiner Befunde: „Ich habe einen unsichtbaren Mikroorganismus mit antagonistischer Wirkung gegen Shiga-Bazillen isoliert“. [3] Was genau er da entdeckt hatte und ob er der Erste war, der das Phänomen der sich auflösenden Bakterien wahrnahm, wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. D’Herelle prägte jedoch unumstritten den Namen Bakteriophagen (gr. für „Bakterienfresser“) und widmete ihnen und ihrem Einsatz bei der Behandlung bakterieller Infektionen sein Lebenswerk.

Zusammen mit seinem besten Assistenten aus Pariser Jahren, dem sowjetischen Arzt Georgi Eliava, gründete D’Herelle in den 1920er Jahren ein der Erforschung der Bakteriophagen gewidmetes Institut in Tiflis, Georgien. Zusammen verbesserten sie die Anwendung von Phagen als Therapeutikum bei einer Reihe häufiger bakterieller Infektionen. Angesichts spektakulärer Heilungserfolge setzte ein regelrechter Phagen-Boom ein. Die Therapie mit Bakteriophagen war damals auch in den USA und Europa weit verbreitet. Pharmaunternehmen wie Eli Lilly oder Behringwerke stiegen bald in das Geschäft ein. [4] Das Wirkprinzip der Phagenpräparate blieb allerdings lange umstritten.

Heilende Killer

Zwar geriet ihre therapeutische Anwendung in Vergessenheit, jedoch nicht die Phagen selbst. In Molekularbiologie, Gentechnik und Biotechnologie fanden sie ein breites Forschungs- und Anwendungsspektrum. Heute ist bekannt: Bakteriophagen sind hochspezifisch, d. h. sie greifen nur bestimmte Bakterienarten an. Die wie außerirdische Raumschiffe anmutenden Viruspartikel injizieren ihr Erbgut in eine Bakterienzelle, die daraufhin ein anderes genetisches Programm fahren und nun Proteine für neue Phagenpartikel vervielfältigen. Die Bakterienzelle löst sich schließlich auf, und entlässt dabei eine Vielzahl von Nachkommen-Phagen, die nun wiederum neue Wirte infizieren können.

Da sie so zielgenau wirken und dadurch die nützliche Mikroflora schonen, lassen sie sich einerseits sehr effizient gegen pathogene Bakterien einsetzen. Phagen attackieren ihre Wirte sogar, wenn sich diese in Biofilmen verbündet haben oder gegen die gängigen Antibiotika resistent sind. [5] Andererseits ist ihre traditionelle



Der Pionier der Bakteriophagen-Therapie, Felix H. d’Herelle (1873-1949). Das von ihm mitbegründete Eliava-Institut in Tiflis/Georgien besteht bis heute.



Verschmutzte Gewässer wie der Ganges bieten Phagen eine ideale Lebensbasis.
© flickr / Daniel Bachhuber

Anwendung aufwändig, da spezialisierte Ärzte Hand in Hand mit Mikrobiologen erst die Zusammensetzung der Infektionsherde analysieren und dann die passenden Phagen finden, aufbereiten und über einen längeren Zeitraum anwenden müssen.

Auch aus diesem Grund blieb der Phagentherapie im Westen der langfristige Erfolg versagt. Kamen doch mit Chemikalien wie Sulfanilamid und wenig später mit Penicillin und den nachfolgenden Generationen Antibiotika Präparate auf den Markt, die leichter anzuwenden sind und eine Wirkung gegen eine breite Front von Pathogenen haben. In einigen Staaten des ehemaligen Ostblocks jedoch sind die Phagentherapie bis heute in Anwendung geblieben.

In der EU und den USA stehen heute einer simplen Übernahme des alten Know-How der Bakteriophagentherapie die Hürden der Gesundheitsbehörden und des Marktes im Weg. Denn: Um eine Zulassung zu erhalten, müssen Firmen den

Nutzen von Wirkstoffen in kostspieligen klinischen Studien unter Beweis stellen. Und das gilt im Falle einer Therapie mit Bakteriophagen für jeden der nützlichen Viren.

Ein mühsamer und kostenintensiver Weg, für den sich bisher wenige Investoren gefunden haben. Die erste klinische Studie nach heutigen Standards, 2009 publiziert, testete ein Phagenpräparat gegen *Pseudomonas aeruginosa*, ein für schwer behandelbare Entzündungen und Antibiotika-Resistenzen berühmtes Pathogen. Die 24 zum Teil seit Jahrzehnten an schwerer Mittelohrentzündung erkrankten Patienten bekamen eine Gabe eines Phagenpräparates. Nach 6 Tagen waren die Beschwerden von 92 % der Teilnehmer deutlich gelindert, ein Viertel der Patienten war geheilt. [6] Eine Folgestudie mit mehr Teilnehmern ist auf dem Weg.

Mikrobiologische Schädlingsbekämpfung

Für große Pharmakonzerne ist die Therapie mit Bakteriophagen bisher zwar kein interessantes Geschäft, immer mehr Startups jedoch sehen in der mikrobiologischen Schädlingsbekämpfung großes Potential. Sie fokussieren allerdings zuerst auf andere Gebiete als die menschliche Therapie. Zum Beispiel auf die Lebensmittelsicherheit oder die Tierhaltung.

Große Tierbestände bilden inzwischen ein bedeutendes Reservoir für resistente Bakterien, die auch für Menschen eine ernsthafte Bedrohung darstellen. Dort tummeln sich Massen von Bakterien, darunter *E. coli*, Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* inklusive seiner multiresistenten Varianten (MRSA), *Campylobacter* und *Salmonella*. [7] Der Teufelskreis der Resistenzen hat in der industriellen Nutztierhaltung eine wesentliche Ursache. Antibiotika sollten hier die Gesundheit der auf engstem Raum lebenden Tiere erhalten, aber auch das Wachstum beschleunigen. Dafür werden bei Rindern, Schweinen, Geflügel und Fisch Antibiotika weltweit in weit höheren Mengen eingesetzt als für die Behandlung von menschlichen Krankheiten. [8]

Hansjörg Lehnerr, Mikrobiologe und Chef der Phage Technology Center GmbH in Deutschland, arbeitet an einer Alternative zu Antibiotika in Tierställen. Er hat ein Bakteriophagen-Präparat gegen Salmonellen entwickelt. Diese sind zwar allgegenwärtig aber: „Im Stall gibt es vor allem ein Konzentrationsproblem“ sagt Lehnerr. „In der Natur sind Phagen und Bakterien in einem Gleichgewicht, der Phage frisst sich nicht selbst seine Nahrung weg. Bei der therapeutischen Anwendung im Tierstall verschieben wir das Gleichgewicht zugunsten der Phagen.“ Derzeit testet sein Team das Salmonellen-Präparat im Feldversuch, um eine EU-Zulassung zu erhalten. Die Tiere erhalten die Bakteriophagen einfach über das Tränkwasser. Präparate gegen ESBL-*E. coli* und *Campylobacter* sind in der Erprobungsphase.



Intensivmast: Phagen sollen die Belastung mit Problemkeimen senken und so den Antibiotikaverbrauch drosseln helfen.
© fotolia / moji1980

Die US-Firma „Intralytix“ setzt am Ende der Produktionskette an. Sie erhielt 2006 als erste eine Zulassung für Phagen als Hilfsmittel bei der Produktion von Ferticlebensmitteln wie Käse, Wurst und Fischzubereitungen. „ListShield®“ ist eine Mischung von natürlich vorkommenden Phagen, die spezifisch *Listeria monocytogenes* abtöten, den Erreger einer der schwersten Lebensmittelinfektion mit einer hohen Mortalitätsrate. Präparate gegen andere bedeutende Verursacher von lebensmittelbedingten Infektionen wie *E. coli* O157:H7 und *Salmonella enterica* sind ebenfalls im Angebot.

Die Teile sind mehr als die Summe

In der humanen Therapie von Infektionskrankheiten werden Phagenpräparate der alten Schule auch in Zukunft eine Ausnahme sein, solange sich die Zulassungsbedingungen in Europa und den USA nicht ändern. Zu stark sind (noch) die Vorbehalte gegen Lebendimpfstoffe und biologische Therapien sowohl in der EU als auch in den USA. Einzig im Schutz der Deklaration von Helsinki, einer Sammlung von Richtlinien ethischer Grundsätze für Mediziner, 1964 erstmals von Weltärztebund formuliert, behandeln hier Ärzte in Einzelfällen Patienten, bei denen bisher alle zugelassenen Behandlungsmethoden versagten.

„Die Bakteriophagen als Ganzes zu benutzen hat sich bis jetzt als nicht praktikabel erwiesen, wenigstens nicht in der westlichen Medizin“, bestätigt auch Udi Qimron. Der Bakteriologe an der Universität Tel Aviv erforscht die molekularen Bestandteile der Bakterienkiller, um sie isoliert auf resistente Pathogene loszulassen. Er ist überzeugt, dass Phagen die entscheidenden Komponenten liefern können, mit denen sich Bakterien erfolgreich bekämpfen lassen, denn „sie haben bereits Millionen Jahre gemeinsamer Evolution hinter sich“.

Sein Team isolierte kürzlich zusammen mit US-amerikanischen Kollegen ein Phagenprotein, das effizient die Zellteilung unterbindet und auf diesem Weg das Bakterium abtötet. „In der Zukunft könnte daraus ein neues Antibiotikum werden. Allerdings nur, wenn sich eine Firma findet, die es weiterentwickelt“, resümiert Qimron. Zusammen mit seinen Kollegen gelang es ihm auch, resistente *E. coli*-Stämme wieder empfindlich für Streptomycin und den Gyrase-Hemmer Nalidixinsäure zu machen. Dazu nutzten sie gentechnisch veränderte Phagen, um die Resistenzinformation der Bakterien quasi zu überschreiben. Der Erfolg stellte sich jedoch erst

ein, nachdem sie den Phagen ein paar Tage Vorsprung ließen, ihre Wirkung zu entfalten, bevor sie das Antibiotikum zusetzten. [9]

Weitere Hoffnungsträger aus dem Arsenal der Bakteriophagen sind die Lysine. Diese Enzyme hydrolysieren die Zellwände der Bakterien. Auch isoliert wirken sie hochspezifisch, allerdings nur gegen gram-positive Pathogene, und beeinträchtigen nur minimal die Kommensalenflora. Mit ihnen, so glaubt ihr Entdecker Vincent Fischetti von der Rockefeller University, kann einer Reihe von (mehrfach) resistenten Staphylo-, Entero- und Streptokokken wieder Paroli geboten werden. Klinische Studien zu Sicherheit und pharmakokinetischen Eigenschaften der Lysine sind bereits auf dem Weg. [10]



Lebensmitteltechnologie: Phagen befreien Käse, Fleisch- und Fischzubereitungen von unerwünschten Bakterien wie z. B. Listerien.
© fotolia / noloney

Sind die Killer die Retter?

Die World Health Organization (WHO) warnt eindringlich vor dem Rückfall in Zustände der Prä-antibiotischen Zeit. [11]

Ihre Generaldirektorin Margaret Chan betont, die schlagzeilenträchtigen sogenannten Superbugs wie MRSA seien nur die Spitze des Eisbergs. Sorgenkinder der Infektionsforscher sind insbesondere die Erreger der Tuberkulose, die die weltweite Todesstatistik der Infektionskrankheiten anführt, sowie multiresistente gram-negative Pathogene – wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*. Auch die Errungenschaften der modernen Medizin – Transplantationen, Krebstherapien oder große chirurgische Eingriffe – sieht sie ohne wirksame Bekämpfung von mikrobiellen Pathogenen in Gefahr.

Die kontinuierlich steigende Zahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen bezeugt die neuerkannte Bedeutung der Bakteriophagen für Forschung und Anwendung. Die Fortschritte der molekularen Techniken verknüpft mit fundierten Kenntnissen der Bakteriophagen-Biologie versetzt die Wissenschaft im 21. Jahrhundert in der Lage, die zweite Welle der Phagentherapie womöglich erfolgreich zu machen. [12]

Referenzen und zusätzliche Literatur

[1] Hershey A, Chase M (1952). „Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage“. J Gen Physiol 36 (1): 39–56. doi:10.1085/jgp.36.1.39

[2+3] Anna Kuchment (2012). The forgotten cure. The past and future of phage therapy. Copernicus Books–Springer Science and Business Media. ISBN 978-1-4614-0250
doi:10.1007/978-1-14614-0251-0

[4] Rohde C & Sikorski J (2011). Bakteriophagen. Vielfalt, Anwendung und Bedeutung für die Wissenschaft

vom Leben. Naturwissenschaftlichen Rundschau 1: 5–14.

[5] Donlan RM (2009). Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophages. Trends Microbiol. 17 (2) 66-72

[6] Wright a, Harper CH, Angaard EE, Harper DR (2009). A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. Clin. Otolaryngol. 34, 394-357

[7] Report of the 1st meeting of the WHO advisory group on integrated surveillance of antimicrobial resistance (AGISAR), Copenhagen, 15-19 June 2009. www.who.int/foodborne_disease/resistance/agisar_June09/en/

[8 +11] WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (2012). The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. ISBN 978 92 4 150318 1

[9] Rotem Edgar, Nir Friedman, Shahar Molshanski-Mor and Udi Qimron (2012). Reversing Bacterial Resistance to Antibiotics by Phage-Mediated Delivery of Dominant Sensitive Genes. Appl. Environ. Microbiol. 78(3): 744. doi:10.1128/AEM.05741-11

[10] Pastagia M, Schuch R, Fischetti VA, Huang DB. (2013) Lysins: the arrival of pathogen-directed anti-infectives. J Med Microbiol. 62(Pt 10):1506-16. doi:10.1099/jmm.0.061028-0

[12] Harper DR & Morales S (2012) Bacteriophage therapy: practicability and clinical need meet in the multidrug-resistant era. Future Microbiol. 7 (7) 797-799

Gravitz L (2012) Turning a new Phage. Nature medicine 18 (9) 1318- 1320.

Pirnay J-P et al. (2012) Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. Future Virology Vol. 7 (4): 379-390 , doi:10.2217/fvl.12.24

Phage Therapy: Current Research and Applications. (2014) Edited by

Jan Borysowski, Ryszard Miedzybrodzki, and Andrzej Górski. ISBN 978 -1 -908230 -40 -9

Research and application online

<http://www.eliava-institute.org>

Seit seiner Gründung im Jahr 1920 liegt der Schwerpunkt des Instituts auf der Erforschung der Bakteriophagen und der Phagentherapie.

<http://www.dsmz.de>

Leibnizinstiut DSMZ- Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH

Die DSMZ leitet im EU-Projekt CABRI die Erstellung methodischer Qualitätsrichtlinien für Phagensammlun-

gen. (<http://www.cabri.org/guidelines/phages/phcover.html>) Die Sammlung umfasst ca. 200 Phagen, eine Erweiterung der Sammlung soll das Projekt „Phagenfänger“ antreiben.

Umfangreiche Phagensammlungen für Forschungszwecke unterhalten das Félix d'Hérelle Reference Center for Bacterial Viruses of the Université Laval, Canada (<http://www.phage.ulaval.ca>) und die US-amerikanische ATCC (<http://www.lgcstandards-atcc.org>).

<http://www.phagetherapycenter.com>

Das Zentrum in Tiflis (Georgia) bietet Behandlungen für Patienten mit chronischen Infektionen, welche gegen Antibiotika oder andere üblichen Therapien resistent sind.

<http://www.iitd.pan.wroc.pl/en/Phages>

Das Ludwik Hirschfeld Institut der Polnischen Akademie der Wissenschaften bietet auf die Patienten zugeschnittenen Phagenlysate zur medizinischen Therapie an.

<http://www.phagoburn.eu>

Phagoburn ist ein „European Research & Development (R&D)“ Projekt gefördert von der „European Commission under the 7th Framework Programme for Research and Development“.

Das im Juni 2013 gestartete Projekt wird 27 Monate laufen.