

Phagenforschung: Gehacked!

Forschenden des HIRI und des HZI gelingt Einblick in molekulare Welt zwischen Phagen und Bakterien

Bakteriophagen, kurz Phagen, sind Viren, die Bakterien befallen. Im Kampf gegen antibiotikaresistente Krankheitserreger könnte ein therapeutischer Einsatz von Phagen äußerst nützlich sein. Doch sind die molekularen Interaktionen zwischen Phagen und Wirtsbakterien bislang nicht hinreichend verstanden. Der Arbeitsgruppe von Jörg Vogel am Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) und dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) in Würzburg ist es nun mithilfe eines molekularen Werkzeugs (Antisense-Oligomeren, kurz: ASOs) gelungen, in die Vermehrung von Phagen gezielt einzugreifen. Die innovative RNA-Technologie eröffnet gänzlich neue Einblicke in die molekulare Welt der Phagen, die die Entwicklung einer künftigen therapeutischen Anwendung weiter vorantreiben, so die Forschenden. Die Studie ist im Fachmagazin *Nature* veröffentlicht.

Auch Bakterien haben mit Viren zu kämpfen - mit sogenannten Bakteriophagen, kurz Phagen genannt. Sie dringen in Bakterien ein, machen sich die zelluläre Maschinerie zu eigen, vermehren sich und bringen dann die Bakterienzelle zum Bersten. So werden neue Phagen freigesetzt, die wiederum weitere Bakterien infizieren können. Für den Menschen sind Phagen ungefährlich, da sie es auf Bakterien abgesehen haben. Und dabei sind sie auch noch ziemlich wählerisch: Jeder Phage ist auf ganz bestimmte Wirtsbakterien spezialisiert, darunter auch bakterielle Krankheitserreger.

„Indem sie Krankheitserreger befallen und dezimieren, schützen Phagen ganz nebenbei unsere Gesundheit - quasi in einer Art verdeckter Operation. Ihr Potenzial therapeutisch nutzbar zu machen, insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen, wäre ein Gamechanger“, sagt der Leiter der Studie, Jörg Vogel. Er ist Geschäftsführender Direktor des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg, einem Standort des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Kooperation mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU), und leitet auch das Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) der Medizinischen Fakultät der JMU.

Molekulares Werkzeug eingeschleust - Phage gehacked

„Um Phagen therapeutisch zu nutzen, müssen wir allerdings noch viel besser verstehen, wie das molekulare Wechselspiel zwischen Phagen und Wirtsbakterien genau funktioniert“, sagt Erstautor Milan Gerovac, ehemals Postdoc im Labor von Jörg Vogel und inzwischen Leiter der Nachwuchsgruppe „Komplexe in Phageninfizierten Zellen“ am HZI. „Bislang ist dazu noch nicht viel bekannt. Das liegt unter anderem daran, dass Phagen ihr Erbgut mit einer Art Schutzschild vor dem Phagenabwehrsystem der Bakterienzelle schützen. Und das wirkt leider auch ziemlich gut gegenüber gängigen molekularen Untersuchungsmethoden.“

Um die molekulare Phage-Wirt-Beziehung zu entschlüsseln, muss man sich also etwas Besonderes einfallen lassen - und genau das haben die Forschenden in ihrer aktuellen Studie getan: Mithilfe eines innovativen RNA-basierten molekularen Werkzeugs - sogenannten Antisense-Oligomeren (ASOs) - gelang es ihnen, in den Vermehrungszyklus von Phagen gezielt einzugreifen. „Die in die Bakterienzelle eingeschleusten ASOs haben die Phagen-Proteinsynthese an zentralen Stellen

ausgeschaltet“, erklärt Gerovac. „Wir konnten uns mit den ASOs gewissermaßen in die Phagen-Entwicklung ‚einhacken‘.“

ASOs können im Labor so synthetisiert werden, dass sie passgenau an bestimmte Stellen der sogenannten Boten-Ribonukleinsäure (mRNA, von engl. messenger RNA) binden, die die Information für die Herstellung von Proteinen übertragen. Die ASOs wirken dann am Startpunkt der Proteinherstellung wie ein Hemmschuh: Die mRNA kann nicht mehr ausgelesen werden, und die Proteinsynthese kommt gar nicht erst ins Laufen. Antibakterielle ASOs, die auch als programmierbare Antibiotika oder Asobiotika bezeichnet werden, sind schon länger bekannt und werden im Labor von Vogel intensiv erforscht. „Da ASOs bekanntermaßen die Proteinsynthese von Bakterien hemmen können, vermuteten wir, dass sie dies auch bei Phagen können. Denn Phagen vermehren sich mithilfe der zellulären Maschinerie der Wirtsbakterien“, sagt Vogel. „Und damit lagen wir goldrichtig!“

Im Fokus: Ein Jumbo-Phage, der Krankenhauskeime killt

Mit der ASO-Technologie konnten die Forschenden die Phagenentwicklung in verschiedenen Phagen-Bakterien-Paaren erfolgreich unterbinden und zeigen, dass sich der Ansatz für eine breite Anwendung eignet. Im Fokus ihrer Untersuchungen stand jedoch ein sogenannter Jumbo-Phage namens PhiKZ, mit dem man perspektivisch gefährliche Infektionen von Wunden, Atemwegen und Lunge mit dem Krankenhauskeim *Pseudomonas aeruginosa* behandeln könnte. „Jumbo-Phagen besitzen ein ausgesprochen großes Erbgut“, erklärt Gerovac. „Mithilfe der ASOs konnten wir die Synthese unterschiedlichster Phagenproteine systematisch ausschalten und mit diesem sogenannten Knock-Down-Screening-Ansatz bisher noch unbekannte, für die Phagenentwicklung zentrale Proteine identifizieren.“

Die Wissenschaftler hoffen, dass die ASO-Technologie in der Phagenforschung breite Anwendung finden wird, um die grundlegenden molekularen Mechanismen von Phagen besser zu verstehen und die Entwicklung neuer Therapieansätze im Kampf gegen bakterielle Krankheitserreger voranzutreiben.

Förderung:

Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Schwerpunktprogramm „Neue Konzepte der Virus-Wirt Interaktion in Prokaryoten – von Einzelzellen zu mikrobiellen Gemeinschaften“ sowie durch einen Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis (beide an Jörg Vogel) gefördert. Zudem ist Jörg Vogel Mitglied des DFG-Exzellenzclusters NUCLEATE und des BMBF-Clusters CNAT-M.

Text: Nicole Silbermann

Originalpublikation:

Gerovac M, Buhlmann L, Zhu Y, Đurica-Mitić S, Rech V, Carien S, Gräfenhan T, Popella L, Vogel J: Programmable antisense oligomers for phage functional genomics. *Nature* (2025), DOI: 10.1038/s41586-025-09499-6

Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung:

Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) ist die weltweit erste Einrichtung ihrer Art, die die Forschung an Ribonukleinsäuren (RNA) mit der Infektionsbiologie vereint. Auf Basis neuer Erkenntnisse aus seinem starken Grundlagenforschungsprogramm will das Institut innovative therapeutische Ansätze entwickeln, um menschliche Infektionen besser

diagnostizieren und behandeln zu können. Das HIRI ist ein Standort des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Kooperation mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) und befindet sich auf dem Würzburger Medizin-Campus. Weitere Informationen unter www.helmholtz-hiri.de.

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Wissenschaftler:innen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen in Braunschweig und an anderen Standorten in Deutschland bakterielle und virale Infektionen sowie die Abwehrmechanismen des Körpers. Sie verfügen über fundiertes Fachwissen in der Naturstoffforschung und deren Nutzung als wertvolle Quelle für neuartige Antiinfektiva. Als Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) betreibt das HZI translationale Forschung, um die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Therapien und Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten zu schaffen. www.helmholtz-hzi.de