

Ergebnisbroschüre

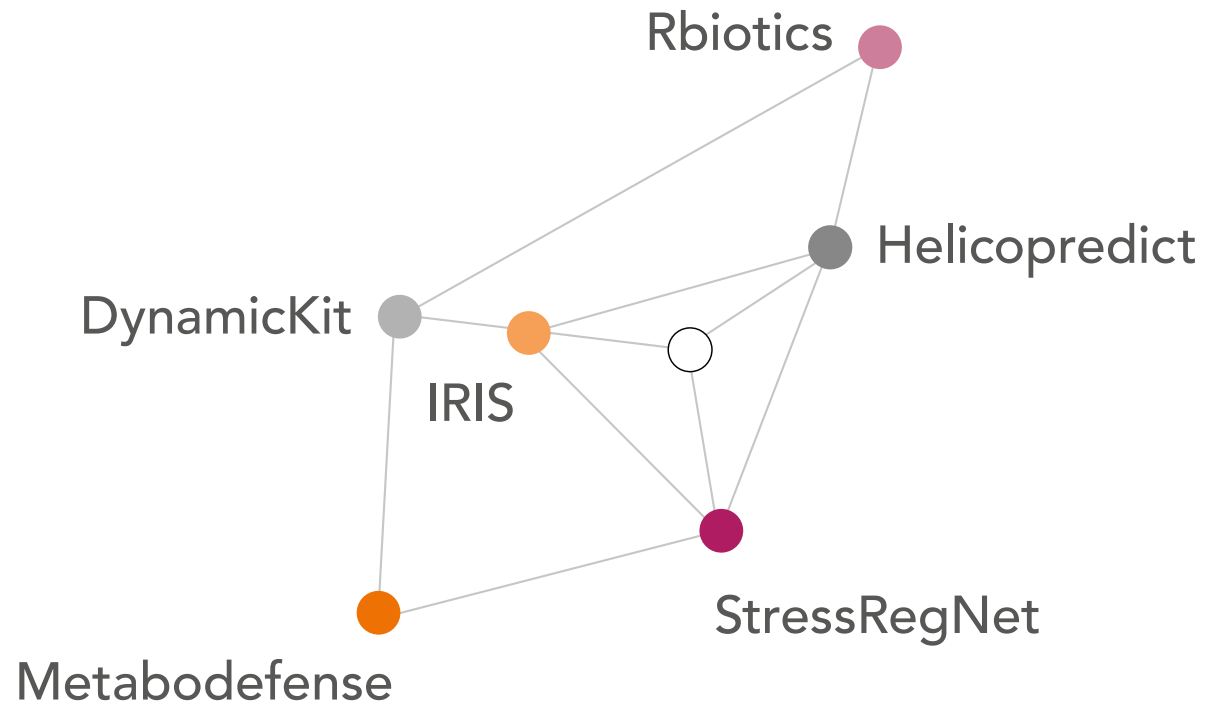


Interdisziplinäre Forschung
an bayerischen Universitäten

Gefördert durch

Bayerisches Staatsministerium für
Wissenschaft und Kunst





Broschüre zum Download

bayresq.net ist Mitglied von

INNOVATIONEN
FÜR DIE
GESUNDHEIT



Antibiotikaresistenzen: Eine stille Pandemie – und die Antwort der Forschung.....	6
Vorwort von Staatsminister Markus Blume, MdL	7
Ergebnisse und Impact von bayresq.net.....	8
Die Geschichte der Ergebnisse – in Zahlen erzählt	8
Methoden als Fundament für Translation und Innovation	10
Grußwort, Prof Dr. Horst Domdey, wissenschaftlicher Leiter bayresq.net	11

DynamicKit

Antibiotika am Limit – der Wettlauf gegen resistente Tuberkulose -

Die stille Pandemie

Erfolge auf einen Blick.....	12
Tuberkulose.....	12
Forschung, die nicht im Labor steckenbleibt	13
Ein wissenschaftlicher Durchbruch	14
Massenspektrometrie neu gedacht.....	14
Von Bayern in die Welt.....	15
Mehr als Forschung – ein Standortversprechen.....	16
Hoffnung im Wettlauf gegen Resistenzen.....	16

Helicopredict

Resistenz im Blick – Was uns das Genom von *Helicobacter pylori* verrät

Erfolge auf einen Blick.....	18
Der Feind im Magen	18
Daten statt Rätselraten	19
Resistenzen entschlüsseln	20
Individualisierte Medizin für die Praxis.....	21
Digitale Vernetzung als Schlüssel.....	21
Made in Bayern – mit globaler Wirkung.....	22
Fazit: Ein Blick in die Zukunft.....	22

IRIS

Innovation in der Immunforschung gegen multiresistente Keime – Das Immunsystem neu konditionieren, um dort wirksam zu werden, wo Antibiotika an ihre Grenzen stoßen

Erfolge auf einen Blick.....	24
Vom Mitbewohner zum Gegner	24
Immuntoleranz verstehen – Immunantwort stärken.....	24
Dendritische Zellen sind essentiell in der Reaktivierung von <i>S.epidermidis</i> spezifischen Gedächtnisantworten.....	26
Wenn Hautkeime das Immunsystem austricksen	26
Werkzeuge für Diagnose und Therapie	27
Digitalisierung und Open Data als Treiber	27
Patente, Publikationen und internationale Sichtbarkeit	28
Nachwuchs und Öffentlichkeit.....	28
Fazit: Forschung mit Wirkung	28

Metabodefense

Wenn der Stoffwechsel zur Waffe wird - Wie bayerische Forscher den körpereigenen Stoffwechsel in den Kampf gegen multiresistente Erreger schicken

Erfolge auf einen Blick.....	30
Ein Wettlauf gegen unsichtbare Gegner	30
Forschungshypothese: Der Stoffwechsel als Schaltzentrale	31
Überraschende Achsen der Abwehr.....	31
Die M14-Signatur: Ein diagnostisches Frühwarnsystem.....	32
Werkzeuge für die Wissenschaft von morgen.....	32
Zusammenarbeit als Erfolgsrezept.....	32
Nachwuchs im Mittelpunkt.....	33
Sichtbarkeit und internationale Resonanz.....	34
Fazit: Ein neues Paradigma für die Infektionsmedizin.....	34

Rbiotics

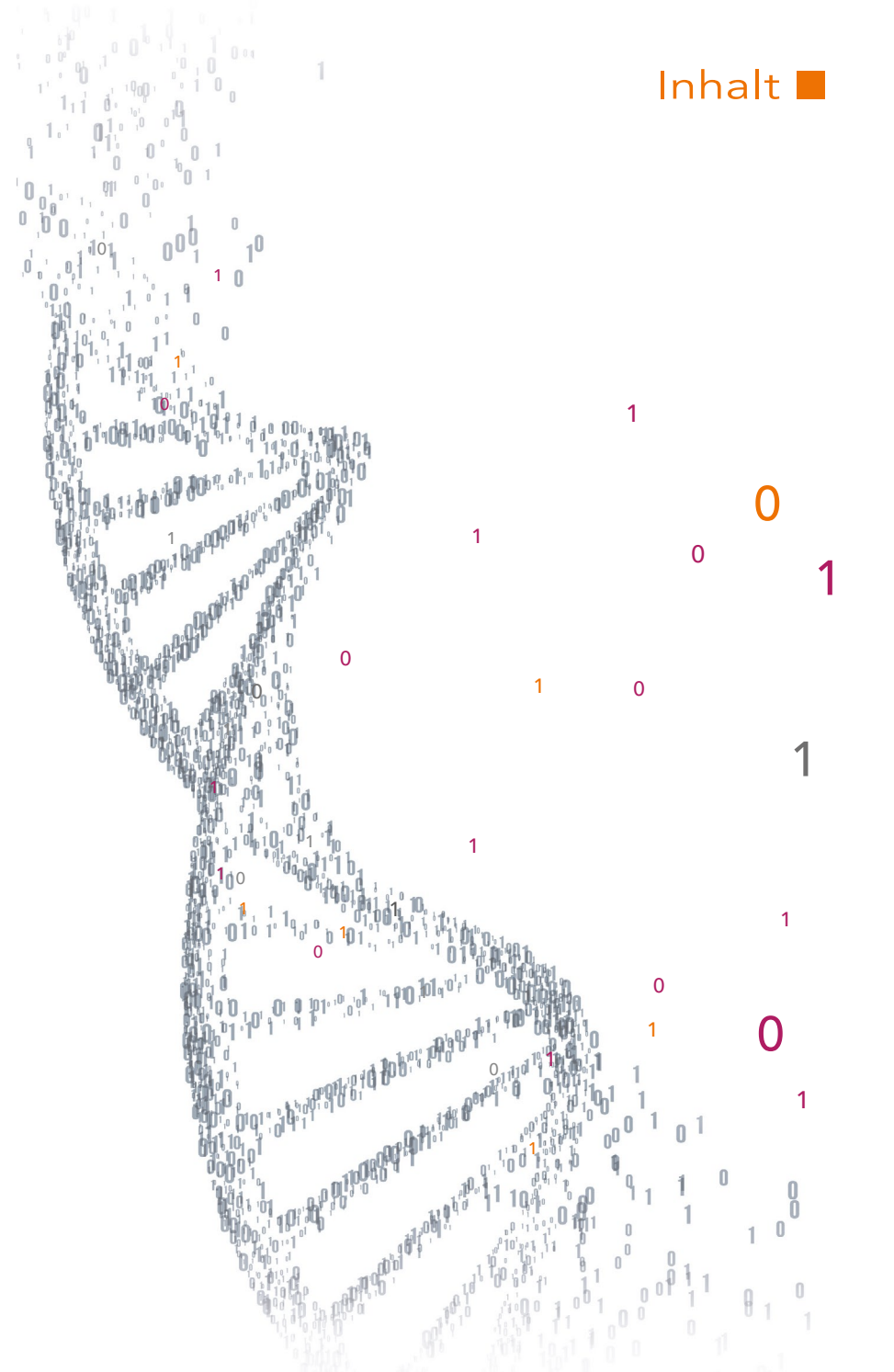
RNA-Medikamente gegen Superkeime – Wie ein bayerisches Forschungsprojekt den Paradigmenwechsel in der Infektionsmedizin vorantreibt

Erfolge auf einen Blick.....	36
Warum klassische Antibiotika an ihre Grenzen stoßen.....	36
Die Idee: Bakterien auf RNA-Ebene ausschalten.....	37
Vom Labor zum digitalen Design.....	37
Meilensteine der Forschung.....	38
Von der Laborbank zur personalisierten Infektionstherapie.....	38
Netzwerke, die Forschung beschleunigen.....	38
Open Science als Prinzip.....	39
Klinische, wissenschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung.....	39
Nachwuchs und internationale Sichtbarkeit.....	40
Fazit: Ein Paradigmenwechsel in der Antiinfektiva-Forschung	40

StressRegNet

Stressantwort-Netzwerke als Schlüssel im Kampf gegen Infektionen – Wie das Verständnis bakterieller Stressreaktionen neue Wege zu innovativen Therapien eröffnet

Erfolge auf einen Blick.....	42
Wenn Bakterien unter Druck geraten.....	42
Ein Netzwerk aus Stress und Überlebenskunst.....	42
Von der Mikrobiologie bis zur Wirkstoffforschung.....	43
Zentrale Durchbrüche	45
Digitalisierung als Katalysator.....	45
Mehrwert für Medizin, Wissenschaft und Wirtschaft.....	46
Nachwuchs und internationale Sichtbarkeit.....	46
Fazit: Forschung, die wirkt.....	46
Kooperationspartner	48
Sind wir bereit für die wachsenden Herausforderungen durch resistente Erreger.....	49
Bedeutung für Wissenschaft und Gesellschaft.....	49
Impressum.....	50



Antibiotikaresistenzen: Eine stille Pandemie – und die Antwort der Forschung

Ein unsichtbarer Gegner wächst im Schatten unseres medizinischen Fortschritts: multiresistente Krankheitserreger. Wo früher Antibiotika Leben retteten, stoßen Therapien heute zunehmend an ihre Grenzen. Weltweit – und auch in Bayern – steigt die Zahl schwer behandelbarer Infektionen. Die Bedrohung ist real, komplex und längst inmitten unserer Gesundheitsversorgung angekommen.

Doch Bayern hat reagiert. Mit **bayresq.net** wurde ein Programm in Form eines Forschungsnetzwerks geschaffen, das neue Wege geht

■ Vernetzt, digital und interdisziplinär

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus ganz Bayern haben sich zusammengeschlossen, um gemeinsam eine Antwort auf eine der drängendsten Herausforderungen unserer Zeit zu finden

■ Der bayerische Weg, die Entwicklung von Resistenzen zu stoppen

Gefördert durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler daran mit neuen Methoden und KI dieser Bedrohung einhalt zu gebieten. **bayresq.net** ist Teil der Hightech Agenda Bayern

■ Einem ambitionierten Zukunftsprogramm, das Forschung, Digitalisierung und Innovation gezielt vorantreibt!

In diesem Netzwerk trafen biologische Grundlagenforschung, klinische Expertise und modernste Datenwissenschaft aufeinander. Künstliche Intelligenz analysierte komplexe Erregerdaten, offene Datenplattformen beschleunigten den Wissensaustausch, neue Wirkstoffe wurden gezielter denn je entwickelt.

In ganz Bayern wurde dafür an Universitäten und Instituten interdisziplinär geforscht und die Expertise der besten Forscherinnen und Forscher Bayerns aus den Bereichen der Biologie, Bioinformatik, Chemie, Biophysik, Medizin, Mathematik und KI kombiniert.

Die Ergebnisse, die Sie in dieser Broschüre finden, zeigen mehr als nur wissenschaftlichen Fortschritt:

- Sie erzählen von Teamgeist,
- Mut zur Innovation,
- und der Vision eines Gesundheitssystems, das der Zukunft gewachsen ist.

■ Sie zeigen, wie Bayern seine Verantwortung wahrnimmt: als Land, das in Wissenschaft investiert, Risiken nicht verwaltet, sondern ihnen mit Entschlossenheit entgegentritt.

bayresq.net steht für ein neues Kapitel in der Forschung – eines, das Bayern nicht nur zum Innovationsstandort macht, sondern zum Hoffnungsträger im globalen Kampf gegen Antibiotikaresistenzen. Denn die Gesundheit von morgen beginnt mit den Entscheidungen, die wir heute treffen.





■ Staatsminister Markus Blume

„Als bayerischer Staatsminister für Wissenschaft und Kunst erfüllt es mich immer mit Stolz und Freude, wenn ich die Erfolge bayerischer Forschung vorstellen kann. Dies trifft ganz besonders auf die in dieser Broschüre dargestellten Forschungsergebnisse zu, denn sie bilden einen Meilenstein im Kampf gegen das Schreckgespenst eines jeden Krankenhauses und Patienten: Multiresistente Keime, die jedes Jahr rund 40.000 unserer Mitbürgerinnen und Mitbürger in Deutschland das Leben kosten.“

Bayresq.net hat sich diesen mächtigen Gegner vorgenommen und neuartige Ansätze zu seiner Bekämpfung gefunden. Mit innovativen Diagnostiksystemen über Analyseplattformen bis hin zur Entwicklung neuer RNA-Antibiotika hat **bayresq.net** dabei seinem Namen alle Ehre gemacht!

Der Erfolg von bayresq.net zeigt auch: Mit der Hightech Agenda Bayern haben wir in den letzten fünf Jahren die richtigen Schwerpunkte gesetzt. Denn KI und Hightech waren Voraussetzung und „Partner“ in diesem interdisziplinären Forschungsnetzwerk. Vorbildlich und wegweisend ist bayresq.net auch mit Blick auf das Anwendungspotenzial der Grundlagenforschung: So gehören neue therapeutische Angriffspunkte genauso wie Patente und die Auslotung des Ausgründungspotenzials ganz selbstverständlich zu den erreichten Zielen.

An dieser Stelle spreche ich allen Beteiligten in den Forschungsgruppen und -projekten ein tief empfundenes „Danke“ aus und wünsche Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, einen Gewinn an Erkenntnis und Zuversicht durch die Lektüre dieser Broschüre.“

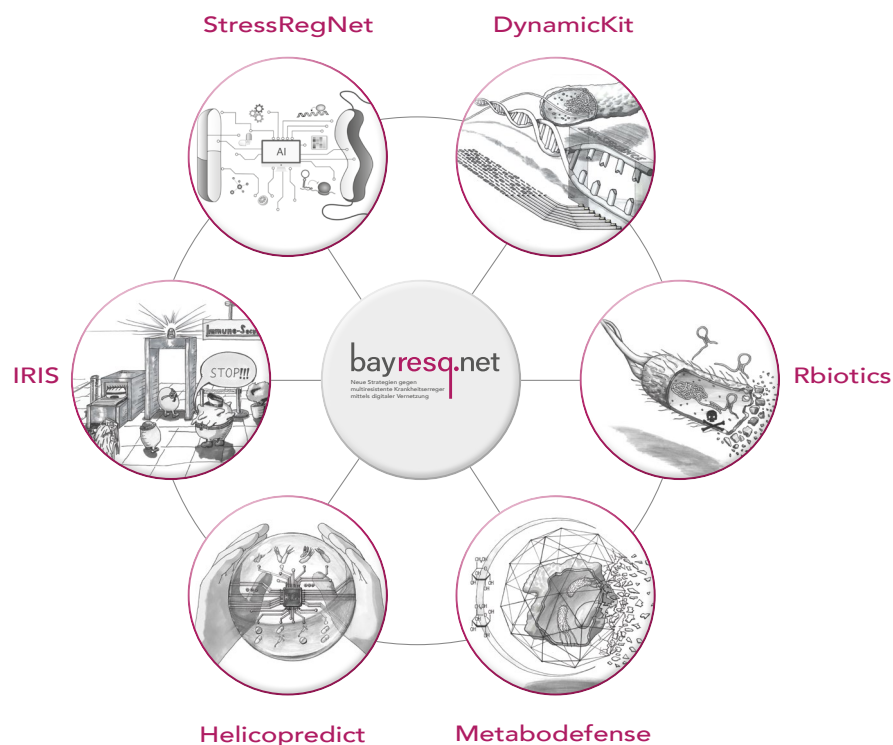
*Markus Blume
Bayerischer Staatsminister
für Wissenschaft und Kunst*



Ergebnisse und Impact von bayresq.net

Das Bayerische Forschungsnetzwerk **bayresq.net** (2020–2025) wurde eingerichtet, um neue Strategien gegen das drängende Problem antimikrobieller Resistenzen zu entwickeln. In **sechs Verbundprojekten** (DynamicKit, Helicopredict, IRIS, Metabodefense, Rbiotics, StressRegNet) arbeiteten Wissenschaftler aus Bayern interdisziplinär zusammen, um innovative Methoden, Modelle und Anwendungen in Forschung und Translation voranzubringen.

Diese Broschüre stellt die zentralen Ergebnisse des Netzwerks dar. Sie gibt einen Überblick über wissenschaftliche Publikationen, Patente, Softwareentwicklungen, neue methodische Ansätze sowie die Nachwuchsförderung und verdeutlicht damit den wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Impact der fünfjährigen Förderung.



■ Die Geschichte der Ergebnisse – in Zahlen erzählt

Zusammenfassender Überblick über die herausragenden Leistungen der Wissenschaftler: Auszeichnungen und Ehrungen von bayresq.net-Mitglieder

Viele der im **bayresq.net** mitarbeitenden Kolleginnen und Kollegen konnten in den vergangenen fünf Jahren auf eine beachtliche Zahl von Ehrungen und Auszeichnungen zurückblicken – oder sind aktuell für eine solche nominiert.

So wird Prof. Dr. JÖRG VOGEL in wenigen Wochen mit dem Bayerischen Maximiliansorden für Wissenschaft und Kunst ausgezeichnet. Diese hohe Ehrung wird ihm in Anerkennung seiner herausragenden wissenschaftlichen Verdienste von Ministerpräsident Dr. MARKUS SÖDER verliehen.

Prof. Dr. CYNTHIA SHARMA erhielt 2023 den Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) sowie bereits 2022 den Max-von-Pettenkofer-Preis.

PD Dr. KATJA DETTMER-WILDE wurde 2022 mit dem Gerhard-Hesse-Preis der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) geehrt.

Im selben Jahr erhielten Prof. Dr. CYNTHIA SHARMA und Prof. Dr. FABIAN THEIS eine ERC-Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Prof. Dr. FABIAN THEIS wurde zudem 2021 für seine wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Künstlichen Intelligenz in biomedizinischen Anwendungen mit dem Hamburger Wissenschaftspreis ausgezeichnet.

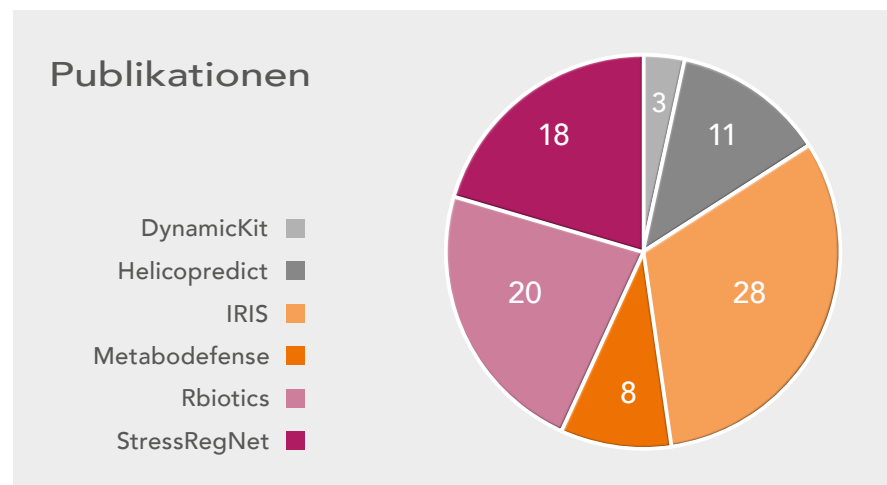
Prof. Dr. DIANA DUDZIAK erhielt den Paul-Langerhans-Preis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) für ihre langjährige, kontinuierliche Forschungsarbeit zu neuartigen Tumorthérapien auf der Grundlage dendritischer Zellen.

Dr. Ana RITA BROCHADO wurde in das Förderprogramm der Hector Fellow Academy aufgenommen.

Der wissenschaftliche Leiter von **bayresq.net** wurde 2020 mit dem Orden Pro Meritis Scientiae et Litterarum durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst ausgezeichnet. Die Geschäftsführerin und Koordinatorin von **bayresq.net** erhielt bereits 2019 den Bayerischen Verdienstorden. Daneben gab es auch zahlreiche Dissertations-, Publikations- und Posterpreise für den wissenschaftlichen Nachwuchs und einige der etablierten Forscher.

■ Von der Vision zur sichtbaren Spur: 91 Veröffentlichungen

Insgesamt entstanden aus bayresq.net rund 91 wissenschaftliche Publikationen (inklusive Preprints), Wissen, das Grenzen überschreitet.



■ Wenn aus Fragen Karrieren werden

Studierende und Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler profitierten in besonderem Maße. In den Projekten wurden zahlreiche Bachelor- und Masterarbeiten sowie über 20 Promotionen und 2 Habilitationen erfolgreich abgeschlossen.

■ Hier wird Wissen zu greifbarer Innovation

Insgesamt 7 Patente wurden von den Projektgruppen angemeldet, was die Anschlussfähigkeit der Forschung an klinische und industrielle Anwendungen unterstreicht. Die Forschenden engagierten sich stark in der wissenschaftlichen Kommunikation. Über 109 Vorträge, Poster und öffentliche Beiträge machten die Arbeit des Netzwerks sichtbar.

■ Software, die neue Perspektiven eröffnet

Neben biologischen und klinischen Innovationen wurden auch 8 Softwarelösungen entwickelt, mehrere davon frei zugänglich und bereits in anderen Kontexten erfolgreich nachgenutzt.

Darüber hinaus entstanden eine Vielzahl neuer wissenschaftlicher Methoden und Protokolle, die den Forschungsstandort Bayern langfristig stärken und als transnationalen Mittelpunkt Europas festigen können.

Gebiete	DynamicKit	Helicopredict	IRIS	Metabodefense	Rbionics	StressRegNet	Geschäftsstelle	SUMME
Publikationen	3	11	28	8	20	18	3	91
Patente		1	5		1			7
Bachelor- & Masterarbeiten	3		4	8	8	3		26
Dissertationen	1	2	2	6	6	3		20
Habilitationen	1				1			2
Berufungen	1				1	1		3
Auszeichnungen		7			5	6	2	20
Weitere Förderungen	10	6	19	5	11			51
Software	1	1		1	1	2	2	8
Vorträge & Poster	12	10	13	29	7	20	18	109

■ Methoden als Fundament für Translation und Innovation

Ein wesentlicher Erfolgsfaktor von **bayresq.net** war die außergewöhnliche methodische Breite, die von klassischen mikrobiologischen Verfahren bis hin zu modernster Künstlicher Intelligenz reichte.

Genom- und Mikrobiom-Sequenzierung (Illumina, Nanopore, 16S) machte Resistenzprofile sichtbar und halfen, mikrobielle Gemeinschaften zu charakterisieren. Sie bilden heute die Basis für Routinediagnostik und viele neue Biotechnologie-Start-ups.

Chip Cytometry und FACS lieferten detaillierte Einblicke in Immunantworten. Diese Methoden und Daten sind heute zentral für die Entwicklung neuer Impfstoffe und Immuntherapien.

Infektionsmodelle wie Gentamicin-Schutzassays und Tiermodelle zeigten, wie Erreger in Zellen eindringen und deren molekularen Mechanismen für sich nutzen. Auf dieser Basis können neue Therapien entwickelt werden.

Künstliche Intelligenz und Machine Learning ermöglichen die effiziente Auswertung großer Datensätze und Vorhersagen wie Antibiotikakombinationen wirken. Daraus entstanden Plattformen mit hoher Innovationskraft und wirtschaftlichem Potenzial.

Dank der vereinten wissenschaftlichen, fachlichen und logistischen Kompetenzen aus ganz Bayern gewann das Netzwerk nicht nur neue Erkenntnisse, sondern brachte diese auch direkt in klinische und wirtschaftliche Anwendungen ein – und verbesserte zugleich etablierte Methoden kontinuierlich



■ Informationen zu den Standorten und zum Programm:

Bayern als Wissenschaftsstandort:

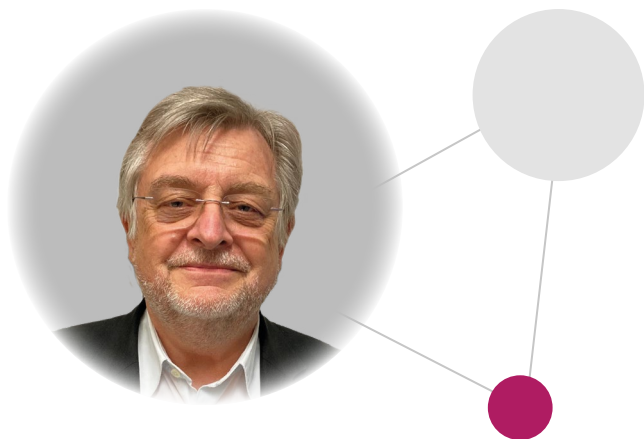
- 3 neu berufene Professuren
- 2 Habilitationen
- 20 Dissertationen
- 26 Bachelor- und Masterarbeiten
- Rund 90 Publikationen
- 7 Patente
- 8 neue Softwarelösungen wurden erarbeitet
- 20 Auszeichnung und Ehrungen für die wissenschaftliche Leistung
- Aus 51 weiteren Förderangeboten konnten weitere Mittel für flankierende Projekte angeworben werden

Informationen zum Netzwerk:

- 5 Jahre Projektlaufzeit und 1 Jahr kostenneutrale Verlängerung
- 6 Interdisziplinäre Projektgruppen
- 21 Teilprojekte
- 10 Millionen Euro Gesamtförderung

Beiträge für die Öffentlichkeitsarbeit:

- 109 Vorträge und Posterpräsentationen
- 1 internationales Symposium des Netzwerks
- Podcast Reihe zu den einzelnen Projekten
- Newsletter erscheint vierteljährlich
- 2 Broschüren eine davon in englisch und deutsch
- Flyer in englisch und deutsch
- Gemeinsamer Internetauftritt



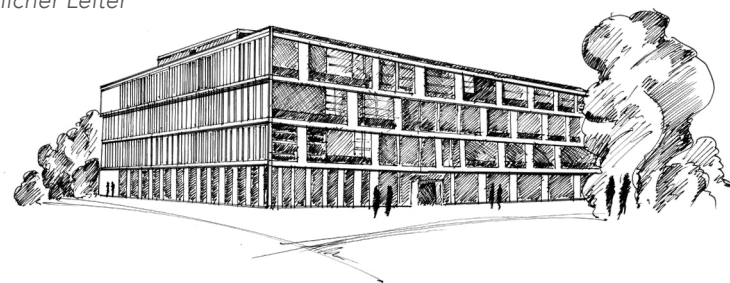
■ Prof. Dr. Horst Domdey

Antimikrobielle Resistenzen bedrohen nicht nur die Wirksamkeit moderner Medizin, sondern sie stellen auch unsere Gesundheits- und Forschungssysteme vor völlig neue Aufgaben. Um den komplexen Mechanismen, die der Bildung von Resistenzmechanismen zugrunde liegen, wirksam zu begegnen, braucht es innovative wissenschaftliche Ansätze, interdisziplinäre Zusammenarbeit und den offenen Austausch von Daten und Wissen. Genau hier setzt **bayresq.net** an.

Das vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst geförderte Forschungsnetzwerk vereint führende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus ganz Bayern, um neue Strategien gegen die zunehmende Zahl von antimikrobiellen Resistenzen zu entwickeln.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, welches Potenzial in diesem interdisziplinären Ansatz liegt: Durch die Verbindung von modernster molekularbiologischer Forschung, KI-gestützten Analysen und offenem Datenaustausch gelingt es den Forscherinnen und Forschern neue Angriffspunkte für zielgenaue diagnostische Ansätze und bessere Therapien zu entwickeln. Diese in diesem Programm erzielten Fortschritte belegen nicht nur die wissenschaftliche Exzellenz des Netzwerks, sondern auch den hohen praktischen Nutzen der gewonnenen Erkenntnisse. Der offene Datenaustausch und die enge Vernetzung der beteiligten Gruppen führen dazu, dass Wissen unmittelbar nutzbar gemacht werden kann – eine Voraussetzung, um im internationalen Wettlauf gegen antimikrobielle Resistenzen Schritt zu halten.

Wissenschaftlicher Leiter
bayresq.net



Auf einen Blick

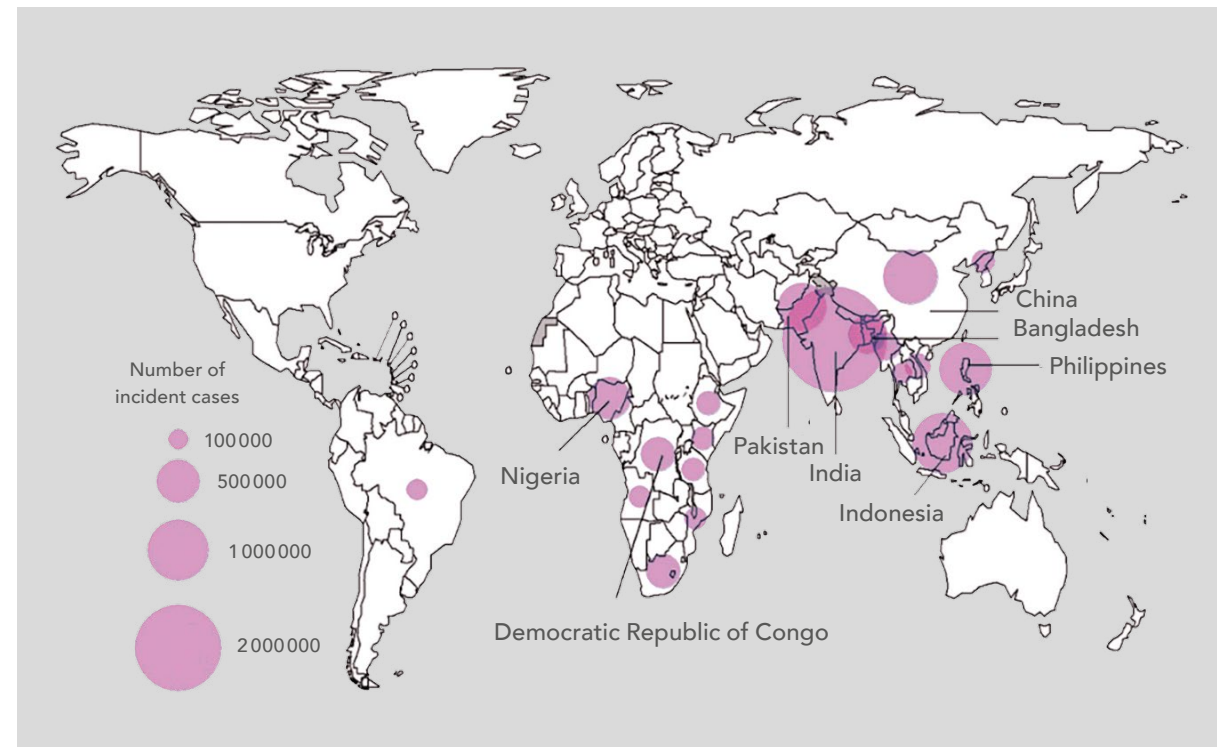
- **Projektname:** DynamicKit
- **Ziel:** Entwicklung neuer, praxistauglicher Therapien gegen multiresistente Tuberkulose (MDR-TB)
- **Technologie:** Verschiedene Arten von Massenspektrometrie und Proteinanalytik. MALDI-TOF und HPLC ESI-MS messen die Massen der Proteine, MALDI-TOF ist besonders schnell und einfach, dafür liefert HPLC ESI-MS ein vollständigeres Bild aller Proteine des Systems
- **Entwicklung einer Open-Source-Pipeline** (d.h. eine Kette von automatisierten Arbeitsschritten, die komplett mit offen lizenzierter Software gebaut ist), die eine automatisierte, reproduzierbare Auswertung der analysierten intakten Proteine ermöglicht – ein bisher ungelöstes Problem
- **Standort:** LMU und TU München sowie das Tropeninstitut der LMU
- **Partner:** Hochschulen, Forschungseinrichtungen, Industrie
- **Förderziel:** Wissens- und Technologietransfer in die klinische Anwendung

Antibiotika am Limit – der Wettlauf gegen resistente Tuberkulose - Die stille Pandemie

Tuberkulose

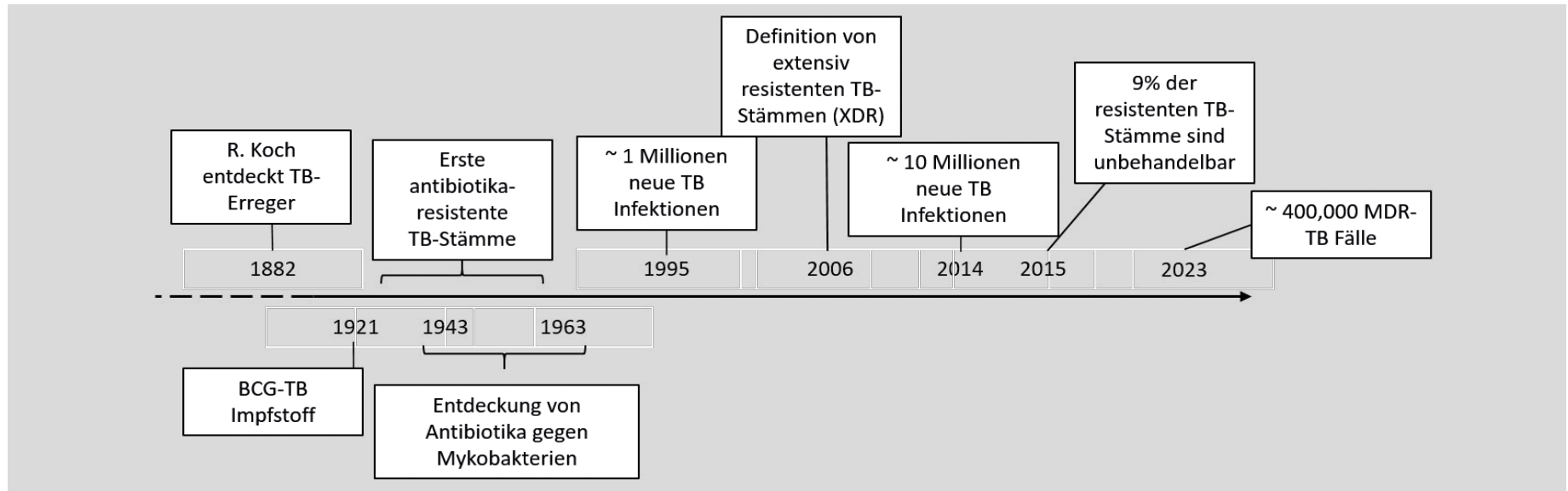
Es ist ein stiller Gegner, kaum sichtbar, und doch tödlich: multiresistente Tuberkulose. Während Antibiotika früher als sichere Waffe galten, verlieren sie heute vielerorts ihre Kraft. Weltweit sterben jedes Jahr etwa 1,3 Millionen Menschen an dieser Krankheit – davon ungefähr 150.000 an multiresistenten Isolat.

„Die klassische Therapie stößt an ihre Grenzen, besonders gegen Erreger mit erworbener Antibiotikaresistenz und Bakterien im Stoffwechsel inaktiven Ruhezustand (Dormanz). Wir sehen immer häufiger Fälle, in denen Standardmedikamente wie Rifampicin oder Isoniazid schlicht nicht mehr wirken“, erklärt uns ein Mitglied des DynamicKit-Teams die Motivation ihrer Forschung.



Geschätzte Tuberkulose-Inzidenz im Jahr 2023 für Länder mit mindestens 100.000 Fällen

Quelle: World Health Organization, Global tuberculosis report 2024, 2024, S. 8



Schematische Abbildung der TB Inzidenzen sowie der wichtigsten Ereignisse in der TB-Forschung. Modifizierte Darstellung nach:

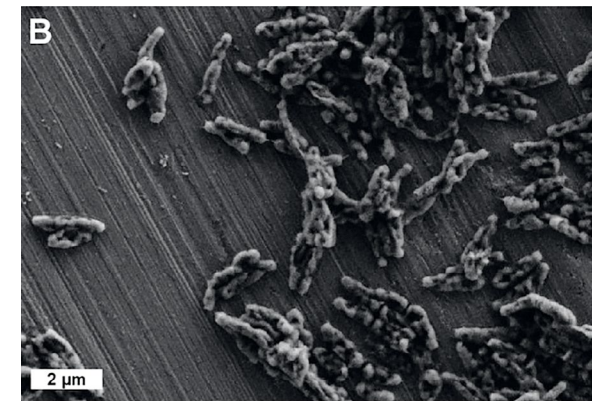
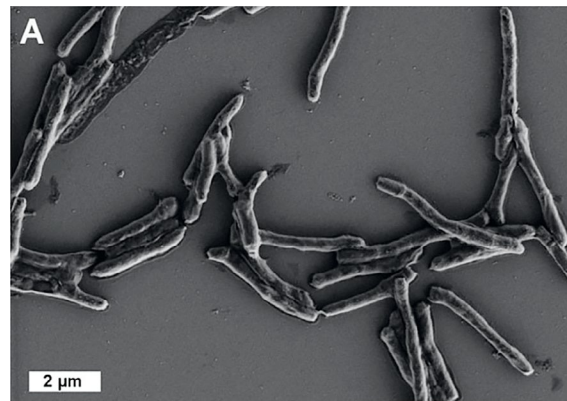
Quelle: Drapal, M.; Fraser, P. D. Metabolite Profiling: A Tool for the Biochemical Characterisation of *Mycobacterium* sp. *Microorganisms* 2019, 7 (5), 148

■ Forschung, die nicht im Labor steckenbleibt

Mit **DynamicKit** haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus verschiedenen Universitäten Bayerns ein Projekt gestartet, das Grundlagenforschung und klinische Anwendung auf einzigartige Weise verbindet. Das Ziel ist klar: neue, praxistaugliche Therapien gegen multiresistente Tuberkulose.

„Nur wer versteht, wie Bakterien auf Medikamente reagieren, kann die Entwicklung von Resistenzen stoppen“, bringt es das Team auf den Punkt.

Dabei geht es in erster Linie um die Proteine der Erreger – winzige Schaltstellen, die das Überleben der Bakterien sichern und sich unter Antibiotikastress verändern. Diese molekularen Muster sichtbar zu machen, ist der Schlüssel zu gezielten Therapien.



Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen von *M. smegmatis* im Wildtyp-Wachstum (A) und *M. smegmatis* im Ruhezustand (Dormanz) (B).
Quelle: Neumann, A. C., Bauer, D., Hoelscher, M., Haisch, C., & Wieser, A. (2018). Identifying dormant growth state of mycobacteria by orthogonal analytical approaches on a single cell and ensemble basis. *Analytical Chemistry*, 91 (1), 881-887

■ Ein wissenschaftlicher Durchbruch

Lange Zeit stand die Forschung vor einer fast unüberwindbaren Barriere: der außergewöhnlich robusten Zellwand von *Mycobacterium tuberculosis*. Sie machte es nahezu unmöglich, intakte Proteine detailliert zu untersuchen.

DynamicKit hat genau dafür eine Lösung gefunden. Mit einer neuen Methode gelingt es, Proteine schonend zu isolieren und über längere Zeiträume hinweg zu analysieren. Zum ersten Mal lässt sich beobachten, wie sich Tuberkulose-Erreger während einer Antibiotikabehandlung auf molekularer Ebene verhalten. So etabliert das Projekt eine neuartige kombinierte Plattform zur dynamischen Analyse der Proteinbiosynthese (das ist der Prozess bei dem eine Zelle aus der Erbinformation (DNA) ein Protein herstellt) intakter Proteine des Tuberkulose Erregers unter Antibiotikastress.

„Es ist, als würden wir plötzlich durch ein Mikroskop schauen, das uns vorher völlig gefehlt hat“, beschreibt PD Dr. ANDREAS WIESER den Durchbruch.

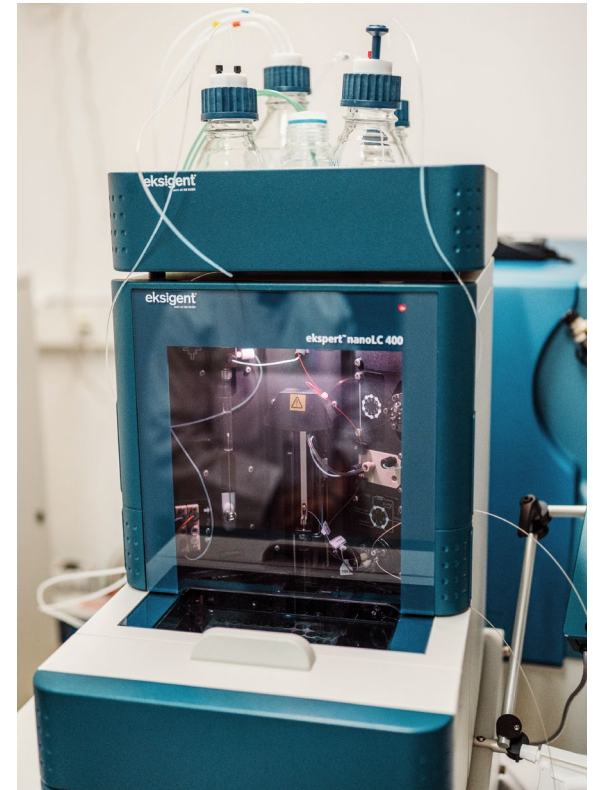
Künstliche Intelligenz und ein durchdachtes Datenmanagement spielten zudem eine zentrale Rolle bei der Auswertung von über 7 Terabyte Rohdaten, nur durch Kombination automatisierter Analysestrategien und reproduzierbarer Workflows konnten robuste und verlässliche Ergebnisse sichergestellt werden.

■ Massenspektrometrie neu gedacht

Im Zentrum steht die Kombination zweier Technologien, die sich gegenseitig ergänzen. Die MALDI-TOF Massenspektrometrie nutzt einen Laser um bakterielle Extrakte als Molekülmischung zusammen mit einer Matrix Substanz schonend zu verdampfen und dabei elektrisch zu laden. Durch ein Vakuum fliegen leichtere Moleküle schneller als schwerere und treffen daher schneller auf dem Detektor ein (TOF: time of flight). Basierend darauf kann das Masse-zu-Ladungsverhältnis der Teilchen bestimmt werden. Diese Methode wird derzeit vor allem in der Diagnostik genutzt und eignet sich besonders für das Screening vieler verschiedener Bakteriengruppen.

- **Zeiteffizient:** Ergebnisse liegen binnen Minuten bis Stunden vor, Evaluation von vielen molekularen Mustern in einem Messdurchgang möglich.
- **Praxisnah:** Kliniken können die Methode unkompliziert integrieren.
- **Ergänzende Systeme:** HPLC-MS, bei der die Probe zunächst anhand ihrer chemischen Eigenschaften aufgetrennt (HPLC) und dann jeweils die einzelnen Teile in einem Massenspektrometer gemessen werden.
- **Vollständigkeit:** Durch das Auftrennen und die vielen Einzelmessungen können viel mehr Proteine evaluiert werden
- **Präzise:** Die Massen der Moleküle sowie deren Veränderungen können genau bestimmt werden.

Im Fokus standen ruhende und rasch wachsende Zellen von *Mycobacterium smegmatis* im Vergleich während der Antibiotika Behandlung. Durch die verbesserten Extraktions- und Messverfahren sowie durch eine neu entwickelte „offene Software-Pipe-



Kernstück der im Projekt verwendeten HPLC Maschine für die genaue Bestimmung der Gesamtheit der intakten Proteine

line“ konnte erstmals eine umfassende De-novo-Referenz intakter Proteine erstellt und deren zeitliche Veränderungen analysiert werden. Diese Pipeline basiert ausschließlich auf frei verfügbaren Werkzeugen und ist für Rechencluster optimiert – eine leistungsstarke Alternative zu kostspieligen Lösungen. Die etablierten Verfahren kamen zum Einsatz, um charakteristische Signaturen ruhender Bakterien unter verschiedenen Antibiotika Kombinationen zu identifizieren.

Damit wird erstmals eine personalisierte Antibiotikatherapie gegen resistente Tuberkulose möglich.



Die produzierten Daten sind extrem komplex mit hochaufgelösten Spektren, die auch kleinste Massenunterschiede der Proteine darstellen können

■ Von Bayern in die Welt

DynamicKit denkt groß: Die Forschungsergebnisse sollen nicht in Fachartikeln verharren, sondern in neue Therapien münden. Molekular fundierte Kombinationstherapien, zielgerichtete Wirkstoffentwicklung und optimierte Behandlungspfade sind das Ziel.

„Unsere Arbeit endet nicht mit einer Publikation“, sagt uns PD Dr. ANDREAS WIESER. „Wir wollen, dass Patientinnen und Patienten davon profitieren – hier in Bayern, aber auch weltweit.“

Der nächste Schritt ist der Ausbau: größere Verbünde, neue Industriepartnerschaften, zusätzliche Mittel. Das Ziel ist ein beschleunigter Weg von der Entdeckung zur klinischen Anwendung. Die Ergebnisse des Projektes haben auch jetzt bereits Eingang in das Studiendesign klinischer Medikamentenerprobungen und von Tierversuchen gefunden.

■ Mehr als Forschung – ein Standortversprechen

DynamicKit ist auch ein Bekenntnis zu Bayern als Innovationsstandort. Das Projekt stärkt den Pharmabereich, bildet hochqualifizierte Nachwuchskräfte aus und setzt Impulse für Wirtschaft und Gesundheitssystem.

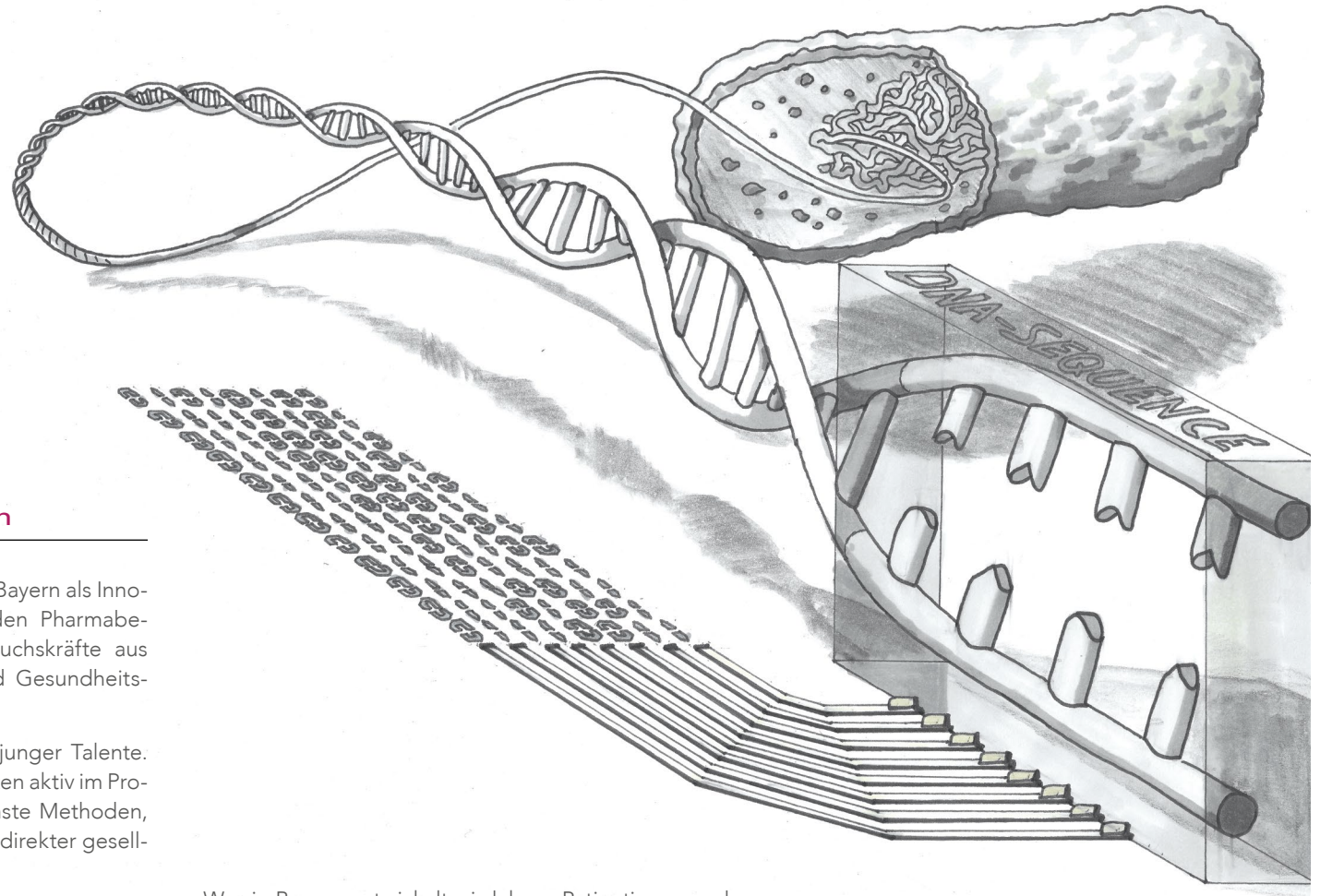
Besonders wichtig ist die Förderung junger Talente. Studierende und Promovierende arbeiten aktiv im Projekt mit – sie lernen nicht nur modernste Methoden, sondern gestalten eine Forschung mit direkter gesellschaftlicher Relevanz.

■ Hoffnung im Wettlauf gegen Resistenzen

DynamicKit steht damit exemplarisch für eine Forschung, die nicht in Elfenbeintürmen betrieben wird, sondern echte Antworten auf drängende, medizinische Fragen liefert.

Was in Bayern entwickelt wird, kann Patientinnen und Patienten weltweit helfen. Und vielleicht auch die Richtung weisen im globalen Wettlauf gegen eine Krankheit, die längst nicht besiegt ist.

„Wir dürfen nicht warten, bis Resistenzen uns überrollen“, sagt das Team. „Die Gesundheit von morgen hängt davon ab, welche Entscheidungen wir heute treffen.“



■ Geleitet wird das Team von DynamicKit durch:



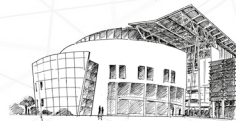
PD Dr. Andreas Wieser

Max von Pettenkofer - Institut
der Ludwig-Maximilians-Universität
München
wieser@mvp.lmu.de



Prof. Dr. Dr. Fabian Theis

TUM School of Computation,
Information and Technology,
Technische Universität München
fabian.theis@helmholtz-muenchen.de



Dr. Michael Menden

Fakultät für Biologie,
LMU München
michael.menden@unimelb.edu.au



Prof. Dr. Michael Hoelscher

Institut für Infektions- und Tropen-
medizin am LMU Klinikum München
hoelscher@lrz.uni-muenchen.de



■ Weitere Mitarbeiter:



Cheng-Wei Liao

TUM School of Computation,
Information and Technology,
Technische Universität München



Anja Dollinger

Institut für Infektions- und Tropen-
medizin am LMU Klinikum München



Dr. Anna Neumann

Institut für Infektions- und Tropen-
medizin am LMU Klinikum München



Dr. Ines Assum

TUM School of Computation,
Information and Technology,
Technische Universität München



■ Auf einen Blick

- **Projektname:** Helicopredict
- **Ziel:** Entwicklung einer KI-gestützten Plattform zur Vorhersage von Antibiotikaresistenzen bei *Helicobacter pylori*
- **Ressource:** Aufbau einer einzigartigen Sammlung von >500 klinischen Isolaten mit Resistenzprofilen und Gesamtgenomsequenzen
- **Technologien:** Künstliche Intelligenz, maschinelles Lernen, genomische Analysen, digitale Datenplattform
- **Ergebnisse:** Modelle für die Resistenzvorhersage (insbesondere gegen die Antibiotika Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazol) – deutliche Verbesserung gegenüber bisherigen Methoden
- **Besonderheit:** Entwicklung einer klinisch nutzbaren, webbasierten Plattform zur personalisierten Infektionsmedizin

Resistenz im Blick –

Was uns das Genom von *Helicobacter pylori* verrät

■ Der Feind im Magen

Kaum ein Ort im menschlichen Körper ist so lebensfeindlich wie der Magen. Aggressive Säuren, extreme Bedingungen – fast kein Bakterium hält das aus. Mit einer Ausnahme: *Helicobacter pylori*. Das schraubenförmige Bakterium hat sich perfekt angepasst, bohrt sich tief in die Magenschleimhaut und richtet dort still und oft über Jahre hinweg Schaden an.

Die Folgen sind dramatisch: Chronische Gastritis, schmerzhaftes Magengeschwür und in vielen Fällen sogar Krebs. Weltweit gehen jedes Jahr über 1 Million neue Magenkrebsfälle auf das Konto von *H. pylori*. Auch in Bayern trägt etwa ein Drittel der Bevölkerung

das Bakterium in sich – oft ohne es zu wissen, aber stets mit einem erhöhten Risiko.

Früher war die Behandlung einfach: Antibiotika wirkten zuverlässig. Heute aber steigt die Zahl resistenter Stämme. Medikamente, die einst Heilung versprachen, versagen immer häufiger.

„Wir stehen an einem Wendepunkt“, sagt Prof. Dr. SEBASTIAN SUERBAUM vom Max von Pettenkofer-Institut der LMU München. „Wenn wir nicht lernen, Resistenzen präzise vorherzusagen, verlieren wir wertvolle Zeit und gefährden Patientinnen und Patienten.“



Antibiotic susceptibility testing of *Helicobacter pylori* using an E-test strip placed on a blood-agar petri dish.

Quelle: AG Suerbaum, Max von Pettenkofer-Institute

■ Daten statt Rätselraten

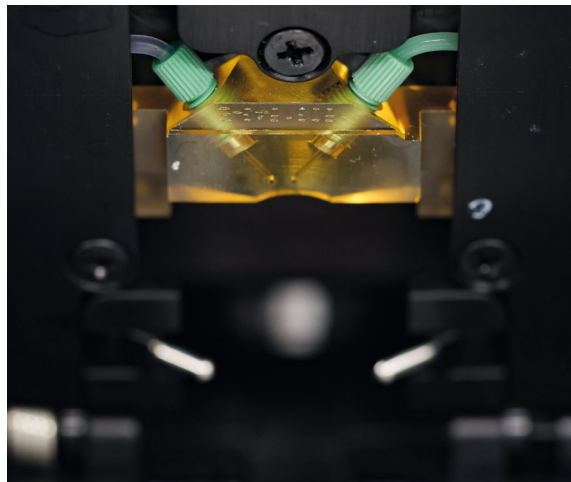
Genau hier setzt **Helicopredict** an. Das Verbundprojekt, gefördert im Rahmen von **bayresq.net**, verfolgt ein klares Ziel: eine Plattform zu entwickeln, die mithilfe von Künstlicher Intelligenz zuverlässig vorhersagen kann, welche Antibiotika im Einzelfall wirksam sind – und welche nicht.

Dazu vereinte das Projekt mikrobiologische, bioinformatische, medizinische und translationale Expertise an den Standorten LMU, TUM, Helmholtz Zentrum München und LMU Klinikum. In enger Zusammenarbeit mit internationalen Partnern und Referenzzentren entstand eine einzigartige Sammlung: über 500 klinische Isolate von *H. pylori*, auf Resistenz gegen drei klinisch besonders relevante Antibiotika getestet.

„Das ist der größte Datensatz dieser Art“, erklärt Prof. Dr. MARKUS GERHARD. „Er bildet die Grundlage für alles, was wir tun – und für alles, was in Zukunft noch möglich ist.“



Illumina-MiSeq-DNA-Sequenziergerät. Quelle: AG Suerbaum, Max von Pettenkofer-Institut



Durchflusszellen-Kompartiment in einem Illumina MiSeq-DNA-Sequenziergerät. Quelle: AG Suerbaum, Max von Pettenkofer-Institut



Nanoporen-Durchflusszelle in ein ONT-MinION-DNA-Sequenziergerät eingesetzt. Quelle: AG Suerbaum, Max von Pettenkofer-Institut



Nanoporen-Durchflusszelle, eingesetzt in ein ONT-MinION-DNA-Sequenziergerät. Quelle: AG Suerbaum, Max von Pettenkofer-Institut

■ Resistenzen entschlüsseln

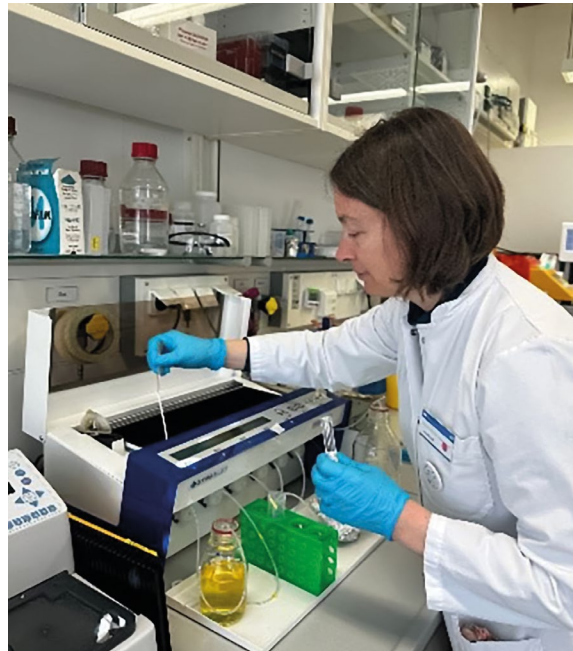
Die Genome der Bakterien wurden vollständig sequenziert. Auf dieser Basis trainierten Forschende KI-Modelle, die Resistenzen präzise vorhersagen können. Besonders bei der schwer zu fassenden Metronidazol-Resistenz erzielte das Projekt deutliche Fortschritte.

Neben der bloßen Vorhersage lieferte die KI auch neue Erkenntnisse zu molekularen Mechanismen. Sie identifizierte Mutationen, die bislang unbekannt waren und neue Ansätze für Forschung und Therapie eröffnen.

„Es ist, als hätten wir das geheime Regelbuch der Bakterien entdeckt“, beschreibt PD Dr. CHRISTIAN SCHULZ den Fortschritt.



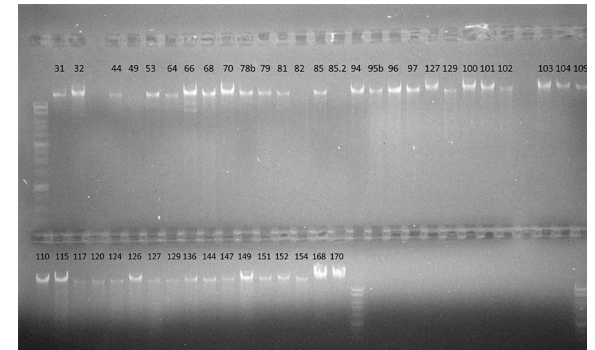
Thermocycler für die DNA-Amplifikation mittels Polymerase-Kettenreaktion. Quelle: AG Suerbaum, Max-von-Pettenkofer-Institut



Lineblot. Quelle: AG Suerbaum, Max-von-Pettenkofer-Institut



Kulturplatten. Quelle: AG Suerbaum



DNA-Sequenzanalyse. Quelle: AG Suerbaum

Individualisierte Medizin für die Praxis

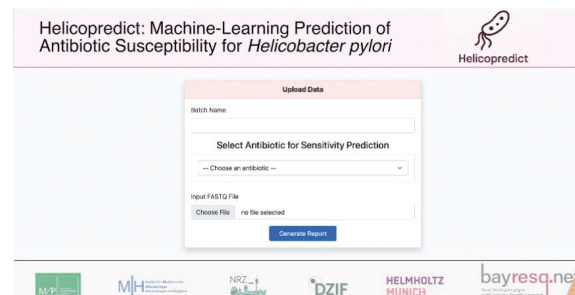
Die Vision von Helicopredict: Weg vom Ausprobieren, hin zur maßgeschneiderten Therapie. Statt mehrere Antibiotika nacheinander zu testen, könnte bald ein einfacher Genomtest reichen. Die KI gibt dann die Empfehlung für das wirksamste Medikament.

Das erhöht die Heilungschancen, reduziert unnötige Antibiotikagaben und leistet so einen Beitrag zur Eindämmung neuer Resistenzen.

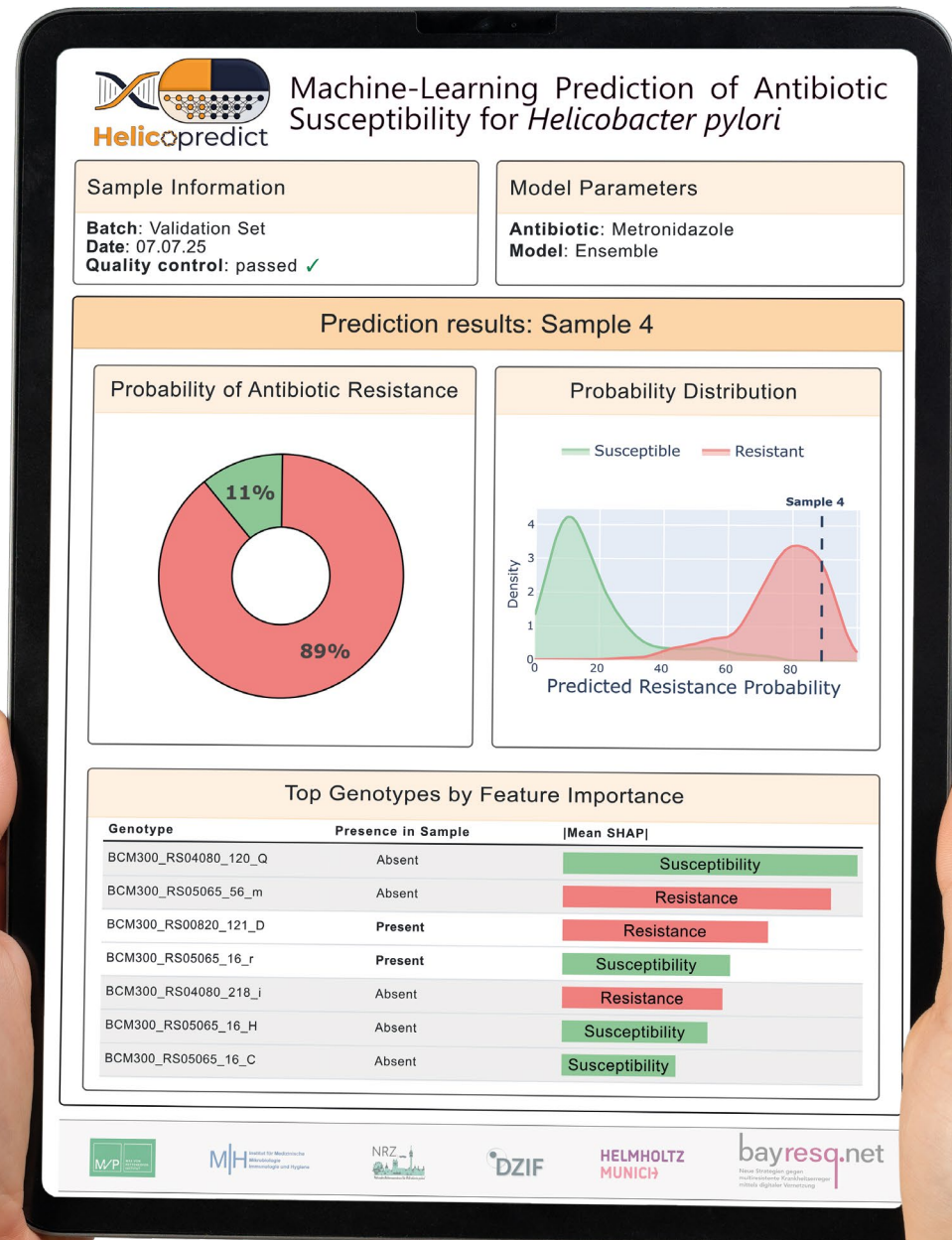
Digitale Vernetzung als Schlüssel

In enger Kooperation mit der Münchener Bitcare GmbH entwickelte das Team zusätzlich eine Patienten- und Datenbankinfrastruktur, die klinische, genomische und mikrobiologische Daten intelligent verknüpft. Sie wird aktuell zu einer webbasierten Plattform ausgebaut, die im nächsten Schritt auch Mikrobiomdaten aus der TUM integriert.

„Helicopredict ist ein Paradebeispiel dafür, wie Digitalisierung und KI in der Medizin echten Mehrwert schaffen können“, betont Prof. Dr. MARKUS GERHARD



Screenshot des Web Interfaces



■ Made in Bayern – mit globaler Wirkung

München gilt seit über 25 Jahren als einer der wichtigsten Standorte der *H. pylori*-Forschung weltweit. Mit **Helicopredict** hat sich diese Rolle weiter gefestigt. Universitäten, Kliniken, Forschungszentren und Unternehmen arbeiten enger zusammen als je zuvor.

Trotz pandemiebedingter Verzögerungen bei der Patientenrekrutierung und Umstrukturierungen im Bereich Bioinformatik konnte das Projekt planmäßig fortgeführt werden – unter anderem durch den Einstieg von Prof. Dr. MICHAEL MENDEN als neuer Principal Investigator, der seine Expertise auch bei **DynamicKit** bereits erfolgreich eingesetzt hat. Unterstützt durch DZIF-FlexFunds und die Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für *H. pylori* gelang es, die Projektziele zu erreichen.

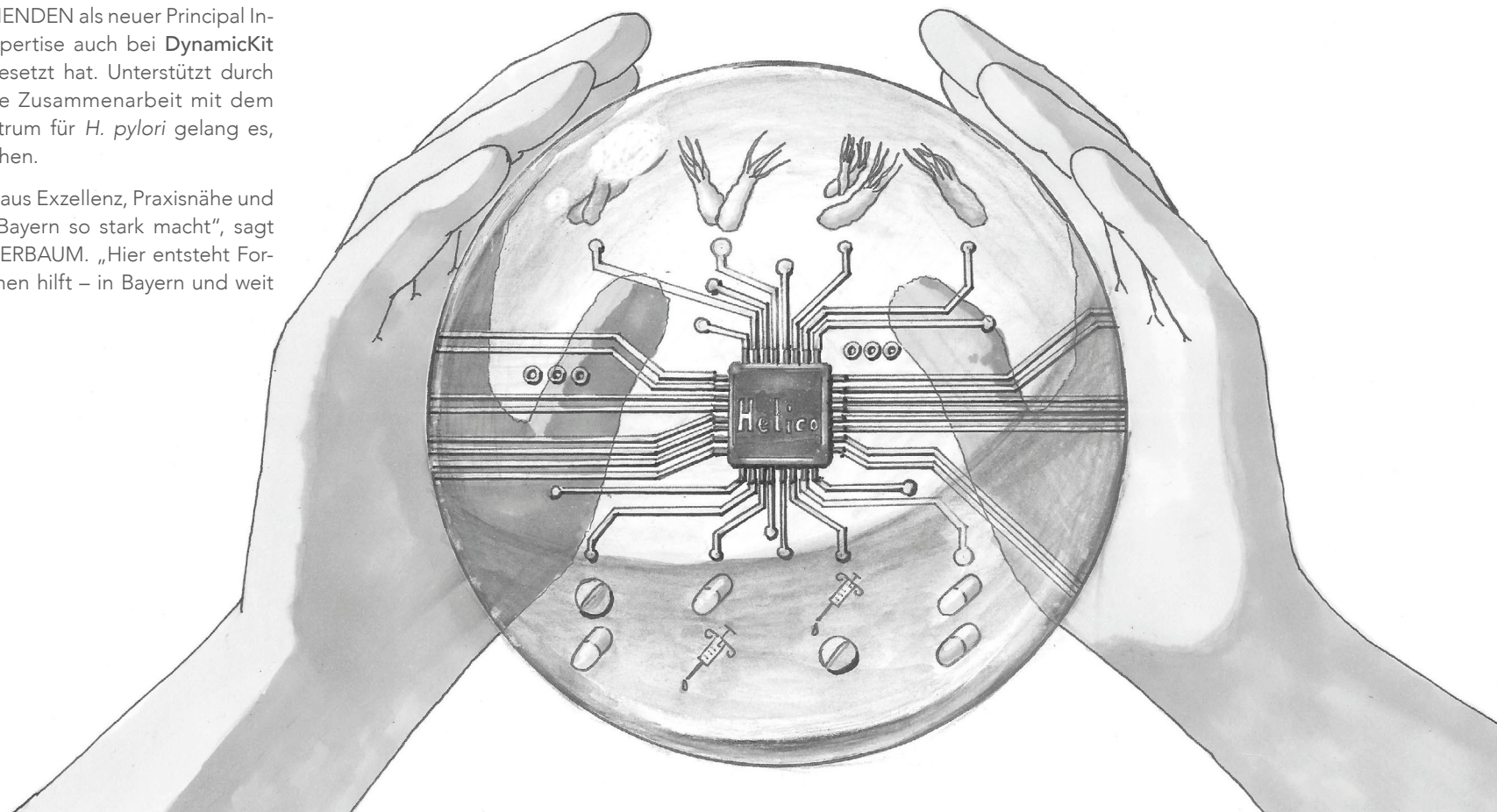
„Es ist genau dieser Mix aus Exzellenz, Praxisnähe und Innovationsfreude, der Bayern so stark macht“, sagt Prof. Dr. SEBASTIAN SUERBAUM. „Hier entsteht Forschung, die den Menschen hilft – in Bayern und weit darüber hinaus.“

■ Fazit – Ein Blick in die Zukunft

Helicopredict zeigt exemplarisch, wie datengetriebene Medizin die Behandlung von Infektionskrankheiten verändern kann. Mit einer einzigartigen Datenbasis, innovativen KI-Methoden und einer klinisch nutzbaren Plattform hat das Projekt nachhaltige Grundlagen für die personalisierte Infektionsmedizin geschaffen.

Und es ist nur der Anfang: Die Ergebnisse fließen in Folgeprojekte ein – von NFDI4Health über GAIA-X bis hin zu internationalen AMR-Initiativen.

„**Helicopredict** ist mehr als ein Forschungsprojekt“, sagt das Team. „Es ist ein Versprechen für eine Medizin, die intelligenter, schneller und wirksamer wird – zum Wohl der Patientinnen und Patienten.“



■ Geleitet wird das Team von Helicopredict durch:



Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Vorstand des Max von Pettenkofer-Institutes der Ludwig-Maximilians-Universität München
suerbaum@mvp.uni-muenchen.de



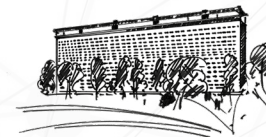
Prof. Dr. Markus Gerhard

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Technische Universität München
markus.gerhard@tum.de



PD Dr. Christian Schulz

Medizinische Klinik und Poliklinik II, der Universitätsklinik Großhadern
chr.schulz@med.uni-muenchen.de



Dr. Michael Menden

Fakultät für Biologie, LMU München
michael.menden@unimelb.edu.au



■ Weitere Mitarbeiter:



Dr. Florent Ailloud

Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München



Dr. Diyuan Lu

Fakultät für Biologie, LMU München



■ Auf einen Blick

- **Projektname:** IRIS
- **Ziel:** Entwicklung neuer Therapeutika, um gezielt die körpereigene Immunantwort gegen multiresistente *Staphylococcus (S.) epidermidis* Bakterien zu aktivieren
- **Methoden:** RNAseq, NGS, qPCR, Mikrobiomanalysen, gnotobiotische Mausmodelle, Co-Kultursysteme für Immunzell-Interaktionen, Multiparameter-Durchflusszytometrie
- **Zentrale Ergebnisse:**
 - Umfassende Charakterisierung von über 100 klinischen und kommensalen Isolaten von *S. epidermidis* - hohe Diversität bei Virulenz- und Resistenzgenen
 - Erstellung eines Mikrobiom-Atlas im Tiermodell und Entwicklung spezifischer qPCR-Assays
 - Identifizierung des Immun-Checkpoints CD86 in einer Untergruppe von Dendritischen Zellen als Schlüsselfaktor für die Aktivierung von Gedächtnisantworten gegen *S. epidermidis*
 - Nachweis, dass selbst kommensale Hautkeime systematische Immunsuppression auslösen können (IFN- γ → NO → Hemmung von CD8⁺-T-Zellen)
 - Mehrere Patentanmeldungen (u. a. „Artificial Immune Receptors“) und Publikationen in Cancer Discovery, JCI und Frontiers in Microbiology
- **Bedeutung:** Neue immuntherapeutische Ansätze gegen resistente Infektionserreger, Stärkung des Forschungs- und Innovationsstandorts Bayern

Innovation in der Immunforschung gegen multiresistente Keime –

Das Immunsystem neu konditionieren, um dort wirksam zu werden, wo Antibiotika an ihre Grenzen stoßen

■ Vom Mitbewohner zum Gegner

S. epidermidis – kaum sichtbar, aber allgegenwärtig. Als harmloser Hautbewohner galt er lange als unbedenklich. Doch das Bild täuscht: Gerät er in die Blutbahn, etwa nach Operationen oder durch Implantate, kann er schwere Infektionen auslösen. Besonders kritisch: Viele Stämme sind inzwischen multiresistent gegen gängige Antibiotika.

„Das Problem ist nicht nur die Resistenz, sondern auch die Tatsache, dass das Immunsystem diese Bakterien oft nicht als Bedrohung erkennt“, erklärt Prof. Dr. ANDRÉ GESSNER, Projektleiter aus Regensburg, „genau hier wollten wir mit IRIS ansetzen: Wir wollen die körpereigene Immunantwort gezielt aktivieren, um neue Therapieoptionen jenseits der klassischen Antibiose zu entwickeln.“

■ Immuntoleranz verstehen – Immunantwort stärken

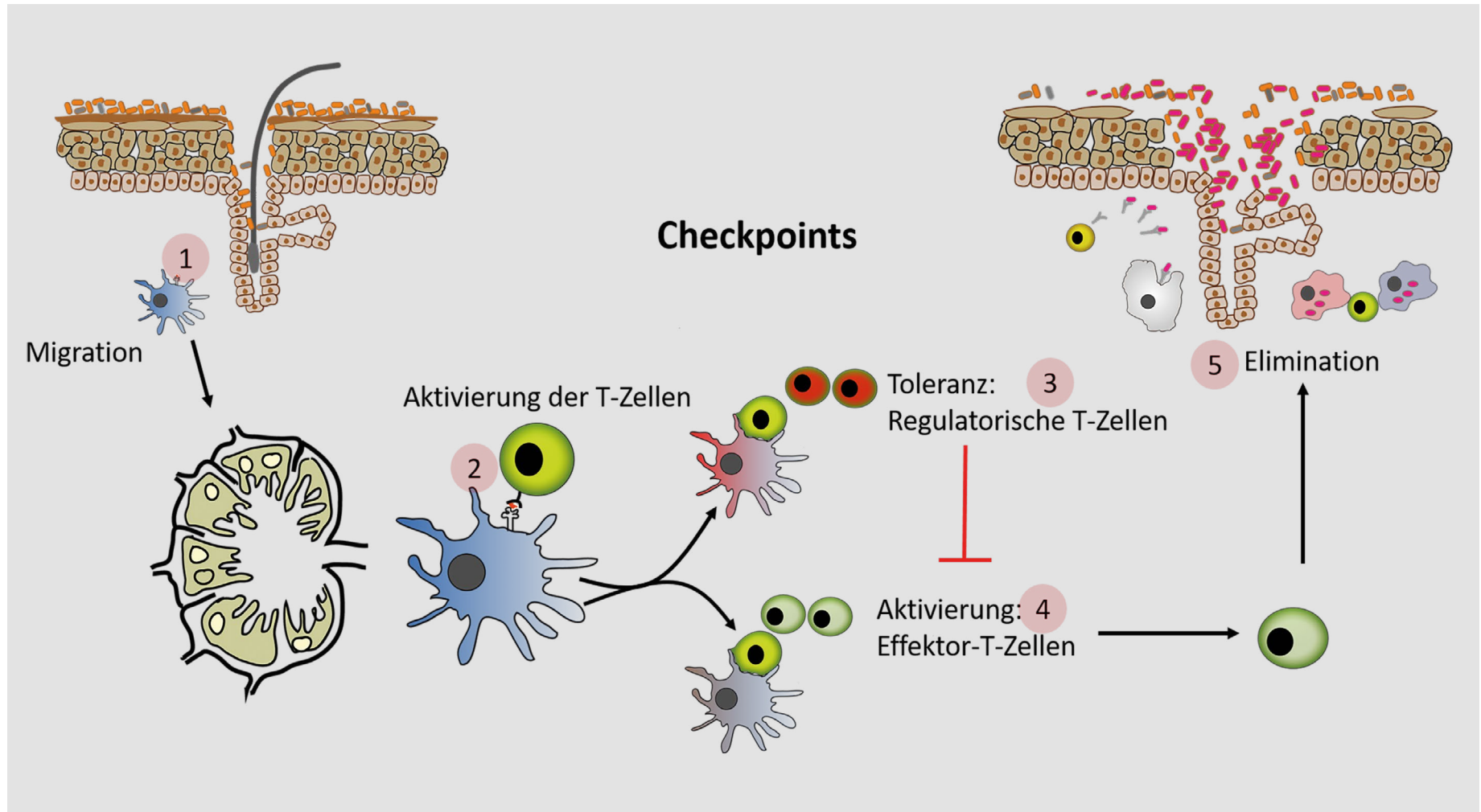
Die Kernfragen von IRIS lauteten:

- Warum bleibt die Immunantwort gegen resistente *S. epidermidis*-Stämme so schwach?
- Welche molekularen Kontrollpunkte („Immun-Checkpoints“) steuern das Gleichgewicht zwischen Toleranz und Aktivierung?
- Wie lassen sich diese Schaltstellen therapeutisch beeinflussen?

Um Antworten zu finden, wurde das Projekt in drei eng verknüpfte Teilprojekte gegliedert:

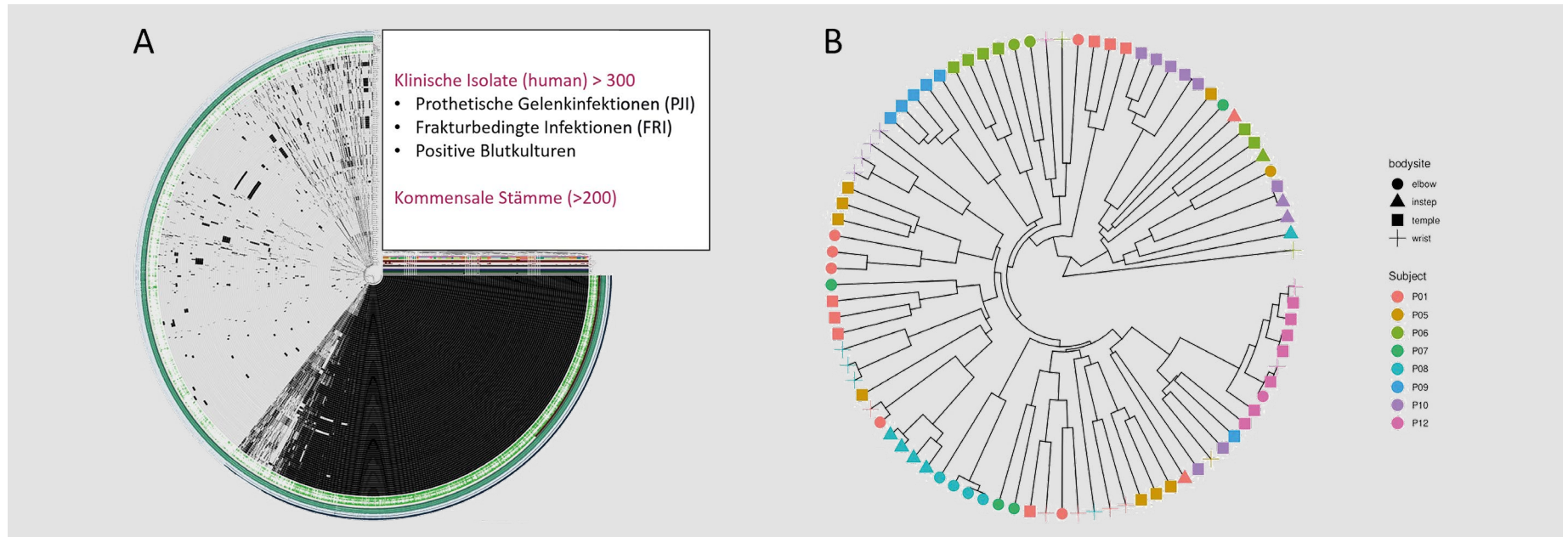
- **TP1 – Universität Regensburg:**
Genetische und phänotypische Analyse von über 100 klinischen und kommensalen Isolaten von *S. epidermidis* mittels Hochdurchsatzmethoden, ergänzt durch Mikrobiomanalysen im Mausmodell.
- **TP2 – Universitätsklinikum Erlangen:**
Untersuchung der Immunantwort menschlicher Immunzellen. Es zeigte sich, dass insbesondere DC2-Zellen über das Molekül CD86 in der Lage sind, Gedächtnis T-Zellen gegen *S. epidermidis* zu (re-)aktivieren – ein entscheidender Schritt für eine gezielte Immunabwehr.
- **TP3 – Leibniz-Institut für Immuntherapie Regensburg:**
Im dritten Teilprojekt wurde geprüft, ob Bakterien, die natürlicherweise auf der Haut vorkommen, die adaptive Immunantwort beeinflussen können. Es zeigte sich, dass die Anwesenheit von *S. epidermidis* die Immunantwort gegen andere, nicht-bakterielle Antigene immunmodulieren und abschalten kann. Dies ist besonders bei Hautverletzungen relevant, da in solchen Situationen sowohl harmlose als auch gefährliche Keime die Hautbarriere überwinden können.

Alle drei Teilprojekte setzten unter anderem modernste molekularbiologische Methoden wie Next-Generation-Sequencing (NGS) - einschließlich RNA-Sequenzierung (RNAseq), sowie Multiparameter Durchflusszytometrie ein.



Vereinfachter Ablauf und Regulation einer Immunantwort. Nachdem dendritische Zellen Antigene aufgenommen haben, wandern sie in die Lymphknoten (1: Migration). Dort präsentieren sie die Antigene und aktivieren T-Zellen (2: Aktivierung der T-Zellen). Regulatorische T-Zellen sorgen anschließend für Toleranz und verhindern eine überschießende Immunantwort (3: Toleranz durch regulatorische T-Zellen). Gleichzeitig werden Effektor-T-Zellen aktiviert (4: Aktivierung der Effektor-T-Zellen), die zum Ort der Infektion wandern. Dort führen sie schließlich zur Zerstörung der infizierten oder veränderten Zellen (5: Elimination).

Quelle: IRIS



Genotypische Charakterisierung von *Staphylococcus epidermidis* - Isolat

A) Die Genomdaten von über 500 *Staphylococcus epidermidis*-Stämmen von der Haut gesunder Menschen und von multiresistenten Keimen zeigen: Trotz gleicher Art unterscheiden sich die Bakterien stark – sie teilen sich nur etwa die Hälfte ihres Erbguts. Die Analyse basiert auf modernen Sequenzierungstechnologien, die kurze und lange DNA-Abschnitte kombinieren

B) Die Grafik zeigt, dass sich bei einer Person bestimmte Stämme von *Staphylococcus epidermidis* klonal auf mehreren Hautstellen wiederfinden. Die Farben stehen jeweils für eine Person, die Symbole für unterschiedliche Körperregionen wie Ellenbogen, Fußrücken, Schläfe und Handgelenk

Quelle: IRIS

Dendritische Zellen sind essentiell in der Reaktivierung von *S. epidermidis* spezifischen Gedächtnisantworten

Einer der bedeutendsten Befunde: die Rolle des Immun-Checkpoints CD86. Die Forschungsgruppe konnte zeigen, dass CD86 auf dendritischen Zellen Typ2 (DC2) essenziell ist, um eine Gedächtnis T-Zell-Immunantwort gegen *S. epidermidis* auszulösen.

Blockiert man CD86, bleibt die Immunantwort schwach – die T-Zellen werden nicht ausreichend aktiviert“, erklärt Prof. Dr. DIANA DUDZIAK (Erlangen). „Das eröffnet uns völlig neue Perspektiven: Wenn wir diesen Mechanismus gezielt modulieren, können wir die Abwehr gegen resistente Keime wie *S. epidermidis* entscheidend stärken.“

Wenn Hautkeime das Immunsystem austricksen

Unsere Ergebnisse belegen, dass selbst nicht-pathogene, als harmlos eingestufte Hautmikroorganismen eine T-Zell-Antwort unterdrücken können.

Der Mechanismus: Über Interferon-gamma (IFN- γ), wird die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) induziert, welches die Funktion von CD8⁺-T-Zellen hemmt (Details siehe Abb. oben). Diese Beobachtung hat weitreichende Konsequenzen – nicht nur für Infektionskrankheiten, sondern auch für die Tumorimmunität und die Impfstoffentwicklung.

„Das war ein Augenöffner“, so Prof. Dr. UWE RITTER. „Dass Kommensale (für den Menschen unschädlichen Bakterien auf und in unserem Körper) so tiefgreifend in die Immunmodulation eingreifen können, verändert unseren Blick auf das Mikrobiom.“

Werkzeuge für Diagnose und Therapie

Neben Erkenntnissen entstanden im Rahmen des IRIS-Projektes auch konkrete Werkzeuge für die Forschung:

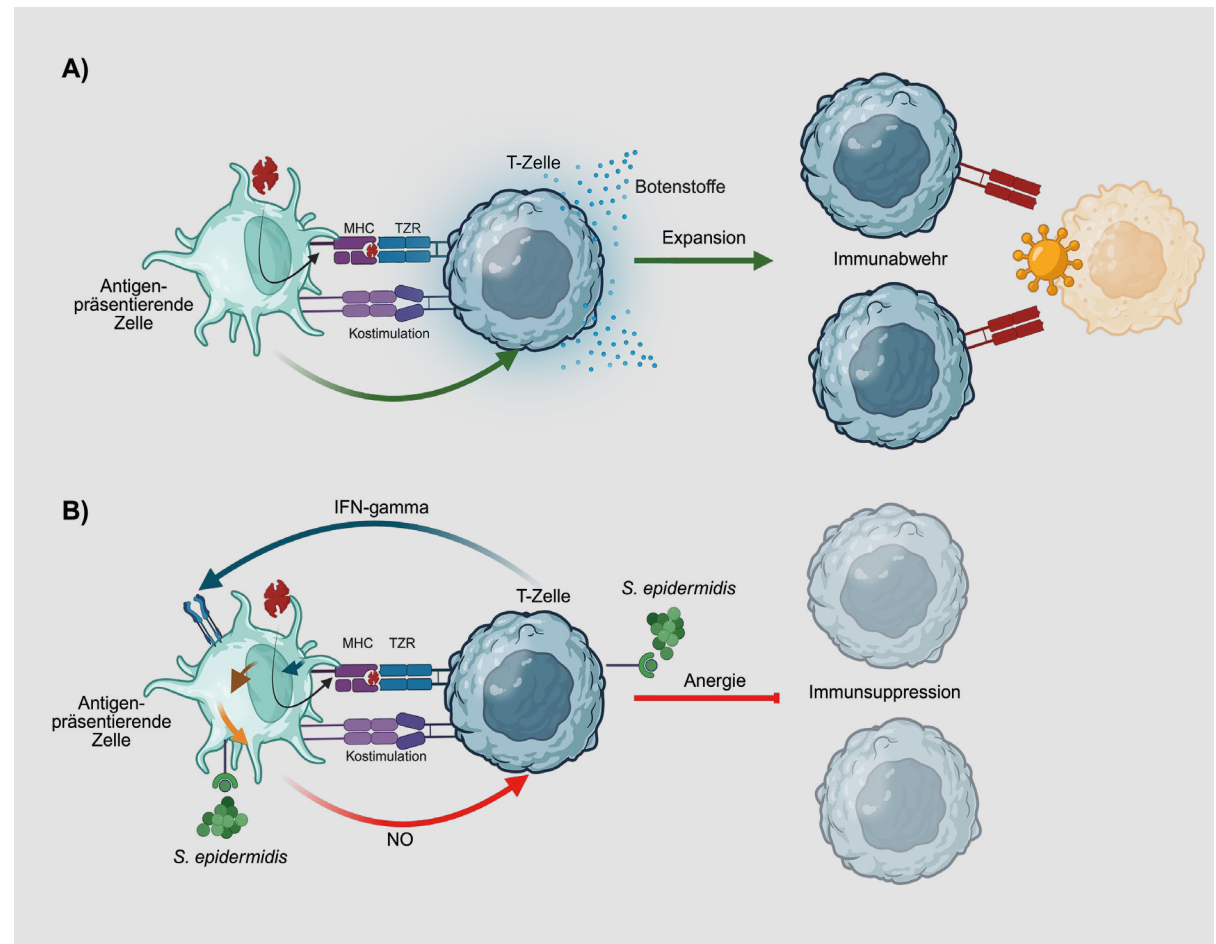
- Ein detaillierter Mikrobiom-Atlas im Tiermodell
- Spezifische qPCR-Assays zur Erkennung einzelner Stämme
- Gnotobiotische Mausmodelle zur Analyse mikrobieller Interaktionen
- Entwicklung von innovativen Co-Kultursysteme zur Erforschung bakterieller Einflüsse auf die Interaktion von dendritischen Zellen (DCs) und T-Zellen
- Multiparameter-Durchflusszytometrie zur komplexen Analyse der phänotypischen Veränderung von dendritischen Zellsubpopulationen

Diese Werkzeuge sind nicht nur für die Grundlagenforschung wertvoll, sondern besitzen hohes translationales Potenzial – etwa für neue Diagnostikverfahren oder Immuntherapien.

Digitalisierung und Open Data als Treiber

Ein strukturierter, offener Datenfluss war entscheidend für den Erfolg. Mit KI-gestützten Tools wie CARD oder MEGARes wurden mikrobiologische, immunologische und funktionelle Daten integriert und ausgewertet.

So konnte die Validierung von Hypothesen beschleunigt, die Qualität der Ergebnisse gesteigert und eine Basis für künftige Kooperationen geschaffen werden.



Immunmodulation durch *S. epidermidis*.

A) Vereinfachte Darstellung der Aktivierungskaskade einer T-Zelle durch eine dendritische Zelle. T-Zellen werden von anderen Zellen, den antigenpräsentierenden Zellen, aktiviert. Diese präsentieren ihnen ein spezifisches Antigen in Verbindung mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). Erkennt die T-Zelle das Antigen mit ihrem Rezeptor (TZR) und bekommt zusätzlich ein zweites Signal, wird sie aktiviert. Danach schüttet sie Botenstoffe aus, die andere T-Zellen vermehren und weiterentwickeln. Die aktivierten T-Zellen besitzen spezielle Rezeptoren, mit denen sie gezielt krankhafte Zellen erkennen und zerstören können.

B) Die Abbildung veranschaulicht den immunsuppressiven Mechanismus, der durch *S. epidermidis* ausgelöst wird. Bestimmte inhibitorische Signale (NO), können die Aktivierung der T-Zellen und somit deren Vervielfältigung unterdrücken. Infolge der Anergie von T-Zellen bleibt eine spezifische und T-Zell-vermittelte Immunantwort aus. Die Graphik wurde mit Biorender erstellt

Quelle: IRIS

■ Patente, Publikationen und internationale Sichtbarkeit

Die wissenschaftliche Strahlkraft von IRIS zeigt sich in mehreren Ebenen:

- **Patente:** u. a. zu „Artificial Immune Receptors“, TNFR-Liganden und mikrobiomanalytischen Verfahren.
- **Publikationen:** Beiträge in hochrangigen Zeitschriften wie Cancer Discovery, The Journal of Clinical Investigation und Frontiers in Microbiology.
- **Kooperationen:** Anknüpfungspunkte zu Sonderforschungsbereichen (SFB) und Transregio-Initiativen (TRR).

„IRIS hat sowohl neue Erkenntnisse zur immunmodulatorischen Wirkung von Bakterien geliefert als auch eindrucksvoll demonstriert, wie wichtig die interdisziplinäre Kooperation zwischen Immunologen und Mikrobiologen ist“, betont Prof. Dr. UWE RITTER.

■ Nachwuchs und Öffentlichkeit

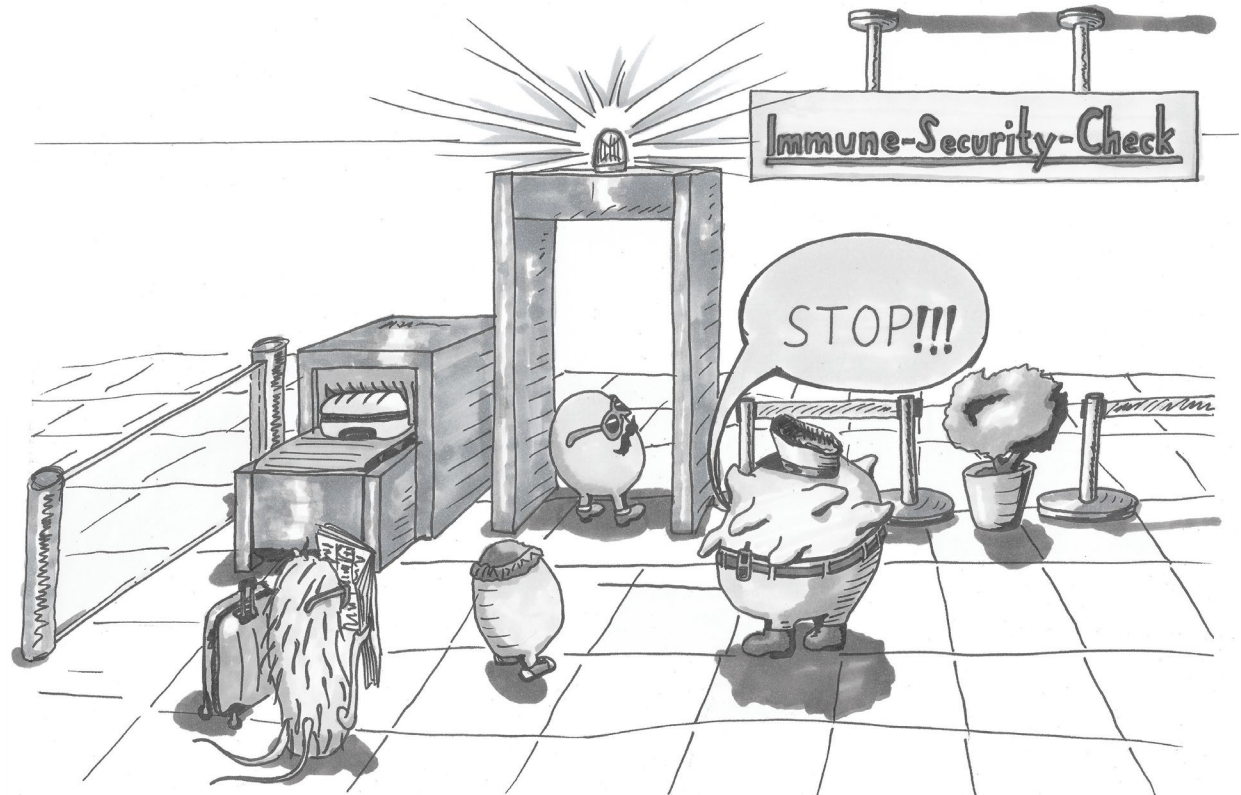
Ein zentrales Anliegen war die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Zahlreiche Bachelor-, Master- und Promotionsarbeiten wurden im Rahmen von IRIS durchgeführt. Junge Forschende konnten aktiv an innovativen Methoden und Analysen mitarbeiten.

Zugleich setzte das Projekt auf Wissenschaftskommunikation: Durch mediale Beiträge, Auszeichnungen wie den Paul-Langerhans-Preis des Arbeitskreis Dermatologische Forschung (ADF) und Formate wie „Immunologie für Jedermann“ der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI).

■ Fazit – Forschung mit Wirkung

IRIS steht exemplarisch für moderne, strategisch koordinierte Forschung: Interdisziplinär, digital vernetzt und translational wirksam. Die Ergebnisse liefern neue immunologische Angriffspunkte gegen resistente Keime, schaffen Grundlagen für personalisierte Diagnostik und Therapien und stärken den Wissenschafts- und Innovationsstandort Bayern.

„IRIS zeigt, dass wir auch jenseits von Antibiotika neue Wege finden können, um gefährliche Keime zu bekämpfen“, fasst Prof. Dr. MARKUS FEUERER, zusammen. „Es ist Forschung mit nachhaltiger Wirkung – für Medizin, Gesellschaft und die Zukunft.“

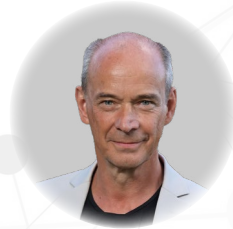


■ Geleitet wird das Team von IRIS durch:



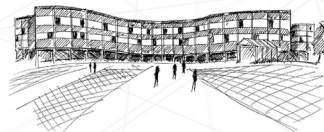
Prof. Dr. Diana Dudziak

Institutsdirektorin für Immunologie,
Universitätsklinikum Jena, zugleich
Hautklinik Erlangen
diana.dudziak@med.uni-jena.de



Prof. Dr. Andre Gessner

Institutsdirektor für Mikrobiologie und
Hygiene, Universität Regensburg
andre.gessner@ukr.de



Prof. Dr. Markus Feuerer

Institutsdirektor, Leibniz Institut
für Immuntherapie
markus.feuerer@ukr.de



Prof. Dr. Uwe Ritter

Associated Professor, Leibniz Institut
für Immuntherapie
uwe.ritter@ukr.de

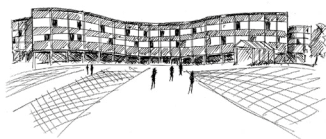


■ Weitere Mitarbeiter:



Dr. Andreas Hiergeist

Institut für Mikrobiologie und Hygiene,
Universität Regensburg



Dr. Lukas Heger

Hautklinik Erlangen



Dr. Christian Lehmann

Hautklinik Erlangen



Auf einen Blick

- **Projektname:** Metabodefense
- **Ziel:** Den Wirtsstoffwechsel als therapeutisches Werkzeug gegen bakterielle Infektionen nutzbar machen
- **Fokus:** Stärkung der Immunabwehr durch gezielte Modulation von Stoffwechselwegen in Makrophagen
- **Methode:** Kombination aus Zellbiologie, Massenspektrometrie, maschinellem Lernen und systembiologischen Modellen
- **Zentrale Ergebnisse:**
 - Identifikation zweier zentraler metabolischer Achsen, u. a. Cholin-Stoffwechsel und Neurotransmitterstoffwechsel
 - Entwicklung der MI4-Signatur – ein metabolisches Vier-Substanzen-Profil
 - Nachweis, dass die Störung eines Neurotransmitterstoffwechsels die Abwehrleistung *in vitro* und im Tiermodell deutlich steigert
 - Neue Softwaretools: FastRet (Retentionszeit-Vorhersage) und ADMIRE (Anomaliedetektion in metabolischen Datensätzen)
- **Impact:** Impulse für immunmetabolische Therapien, die klassische Antibiotika ergänzen oder ersetzen können

Wenn der Stoffwechsel zur Waffe wird –

Wie bayerische Forscher den körpereigenen Stoffwechsel in den Kampf gegen multiresistente Erreger schicken

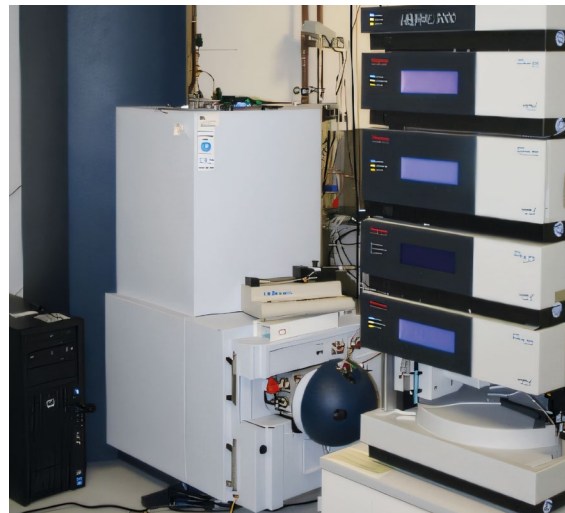
Ein Wettlauf gegen unsichtbare Gegner

Während neue Antibiotika nur zögerlich entwickelt werden, breiten sich multiresistente Keime rasant aus. Für das Team des Projekts **Metabodefense**, war klar: „Das Ziel muss sein, nicht nur die Bakterien selbst angreifen, sondern die körpereigene Abwehr stärken.“

Die zündende Idee dahinter: Den Stoffwechsel der Wirtszellen – insbesondere der Makrophagen, den Fresszellen des Immunsystems – so zu modulieren, dass diese mehr Power entwickeln und Bakterien effektiver bekämpfen können.



HPLC-QTOFMS Instrument, das im Projekt verwendet wurde



HPLC-QTOFMS Instrument, das im Projekt verwendet wurde



GC-MS

Bilder: Metabodefense

■ Forschungshypothese: Der Stoffwechsel als Schaltzentrale

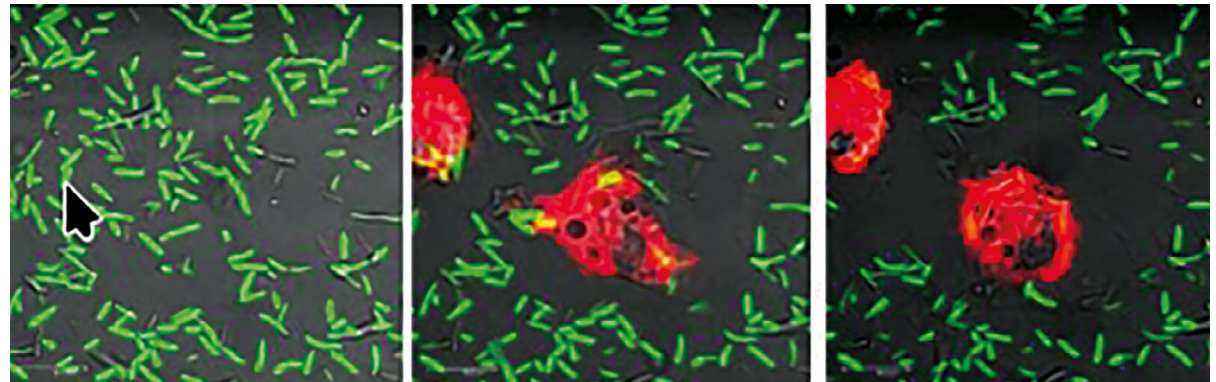
Zu Beginn stand eine kühne Hypothese: Bestimmte metabolische Signalwege könnten Schlüsselrollen bei der Abwehr intrazellulärer Erreger spielen. Als Modell System wählte das Team die Salmonelleninfektion, denn *Salmonella enterica* gilt als Paradebeispiel für einen hartnäckigen, intrazellulären Krankheitserreger.

Im Rahmen der Untersuchungen wurden mehr als 40 gezielte Eingriffe in den Zellstoffwechsel durchgeführt. Die Forschenden dokumentierten akribisch, wie sich diese Eingriffe auf das Überleben der Salmonellen, auf die Genexpression der Wirtszellen und auf das gesamte Metabolom auswirkten.

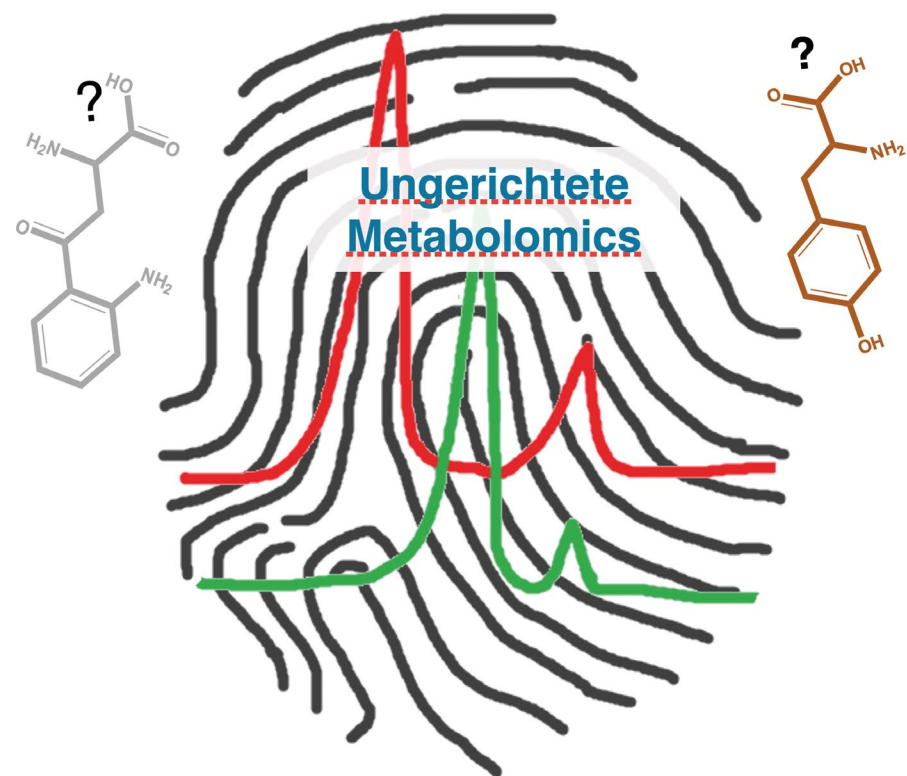
■ Überraschende Achsen der Abwehr

Dabei wurde das Forscherteam auf zwei Stoffwechselachsen aufmerksam, die eindeutig hervorstachen:

- **Cholin-Stoffwechsel:** Eine gezielte Veränderung der Cholinverfügbarkeit in Makrophagen wirkte sich erheblich auf die Replikation von Salmonellen aus.
- **Neurotransmittermetabolismus:** Unter Infektionsbedingungen stieg die Expression des Aufnahmesystems eines Neurotransmitters stark an. Wurde dieser pharmakologisch blockiert, verbesserte sich die Abwehrleistung signifikant - sowohl im Zellkultur als auch im Tiermodell.



Infektionsmodell mit Salmonellen in grün und Makrophagen in rot. Quelle: Metabodefense



Ungerichtete Metabolom-analyse (metabolic fingerprinting). Quelle: Metabodefense

■ Metabodefense

„Es war ein Aha-Moment, als wir sahen, wie ein bekanntes Medikament, das die Verfügbarkeit von Neurotransmittern verändert, die Abwehrleistung beeinflusst“, erinnert sich Prof. Dr. JONATHAN JANTSCH. „Plötzlich hatten wir einen völlig neuen therapeutischen Ansatz.“

■ Die MI4-Signatur: Ein diagnostisches Frühwarnsystem

Parallel entdeckten die Forschenden ein metabolisches Profil, die sogenannte MI4-Signatur. Es handelt sich dabei um biologisch aktive Moleküle, die im Zellstoffwechsel wichtige Baustein oder Regulatorfunktionen übernehmen.

Das Profil dieses Musters erlaubt eine präzise Unterscheidung zwischen infizierten und nicht infizierten Zellen – und das nicht nur bei Salmonellen, sondern auch bei anderen gramnegativen und grampositiven Erregern.

„Die MI4-Signatur könnte zu einem neuen diagnostischen Werkzeug werden, das frühzeitig Infektionen erkennt und Therapien steuert“, so PD Dr. KATJA DETTMER-WILDE.

Der Signalweg HIF-1 α : Regisseur der Immunmetabolite

Der HIF-1 α -Signalweg ist bekannt als der zentrale Hypoxie-Sensor der Zelle. Er schaltet Gene an, die die Sauerstoffversorgung erhöhen und den Stoffwechsel auf eine O₂-arme Umgebung umstellen.

Ein weiterer Befund des Teams von Metabodefense:

Der HIF-1 α -Signalweg reguliert nicht nur die Immunantwort, sondern auch die Synthese antimikrobieller Metabolite. Damit rückt ein bekannter Hypoxie-Signalweg als Taktgeber der Immunabwehr in den Fokus – ein Bindeglied zwischen klassischer Immunologie und Stoffwechselforschung.

■ Werkzeuge für die Wissenschaft von morgen

Aus den Analysen entstanden nicht nur Erkenntnisse, sondern auch Software- und Methodentools:

- FastRet, ein Werkzeug zur Vorhersage von Retentionszeiten in der LC-MS (Flüssigchromatographie–Massenspektrometrie).
- ADMIRE, ein System zur Anomaliedetektion in metabolischen Datensätzen.

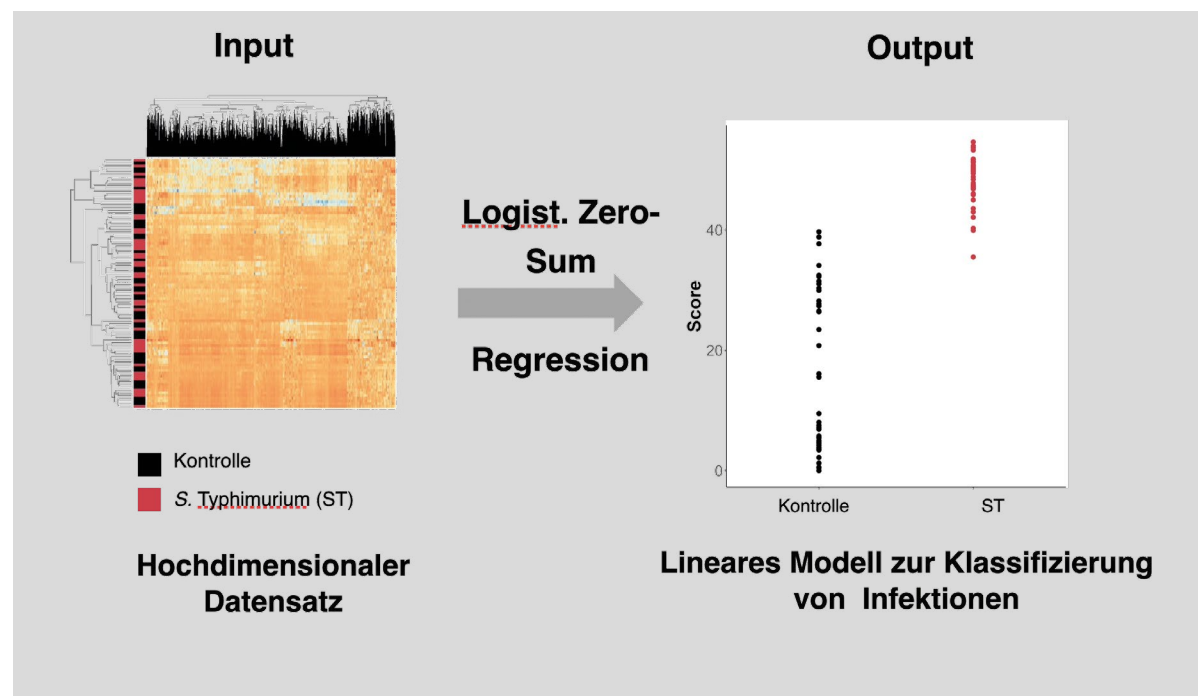
Diese Werkzeuge stehen inzwischen auch anderen Arbeitsgruppen offen – ein Beitrag zur Open-Science-Kultur, der weit über das Projekt hinaus wirkt.

■ Zusammenarbeit als Erfolgsrezept

Metabodefense war von Beginn an interdisziplinär angelegt:

- Zellbiologische und mikrobiologische Expertise
- Analytisch-chemische und massenspektrometrische Verfahren
- Bioinformatische Modellierungen und maschinelles Lernen

„Diese enge Verzahnung hat den Fortschritt enorm beschleunigt“, betont Prof. Dr. RAINER SPANG. „Experimentelle Daten, Analyse und neue Hypothesen griffen ständig ineinander.“



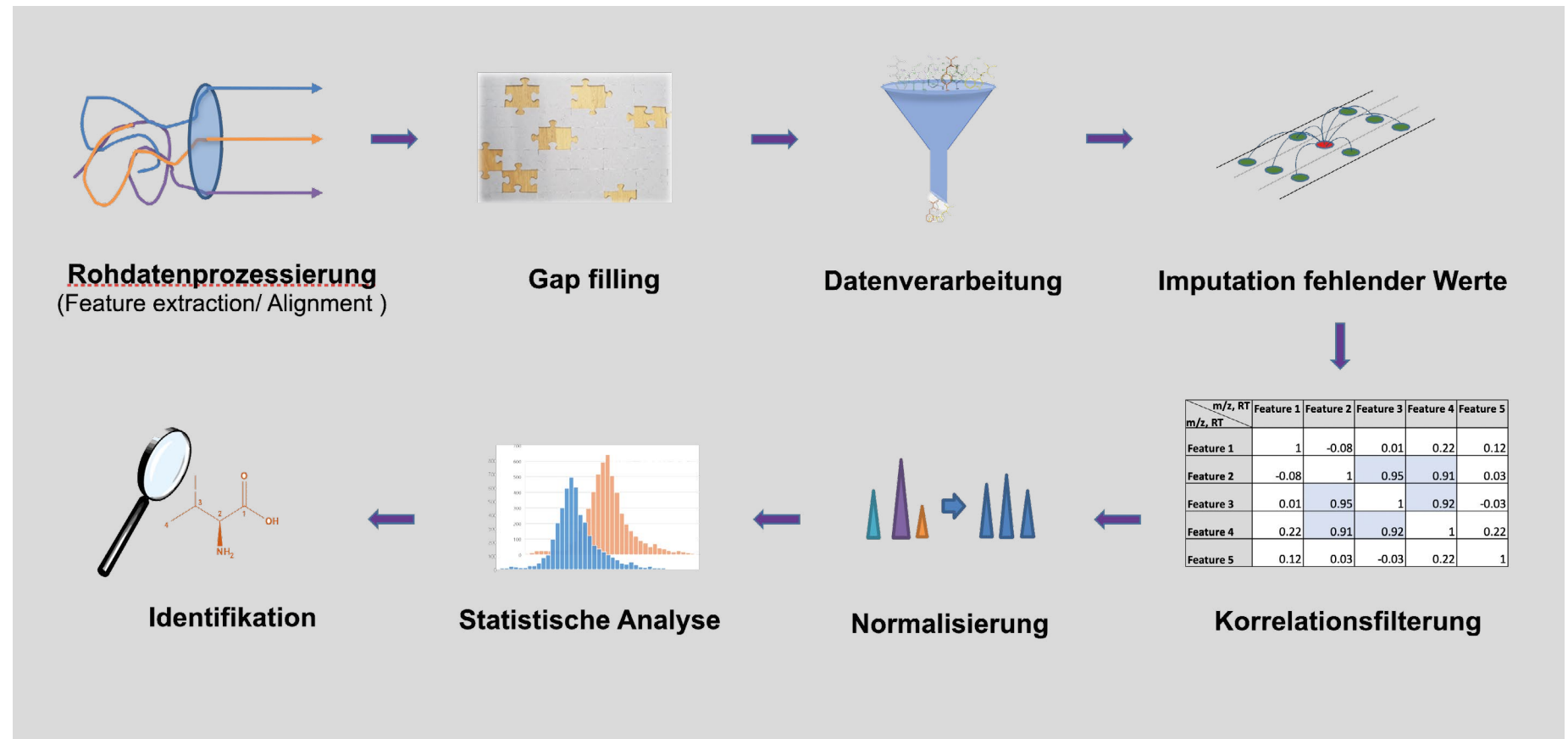
Neue Zielstrukturen. Quelle: Metabodefense

Nachwuchs im Mittelpunkt

Ein offener Datenaustausch war dabei zentral: Alle Partner hatten in Echtzeit Zugriff auf die Ergebnisse – eine Arbeitsweise, die Geschwindigkeit und Qualität der Forschung sichtbar steigerte.

Metabodefense war auch ein Karrieresprungbrett: Zahlreiche Bachelor- und Masterarbeiten, Dissertationen und sogar Habilitationen wurden hier betreut. Themen reichten von der Rolle der Atmungskette in der Immunabwehr über den HIF/PHD-Signalweg bis hin zu Targeted Metabolomics.

„Wir wollten nicht nur Erkenntnisse schaffen, sondern auch die nächste Generation von Infektionsimmunologinnen und Datenwissenschaftlern ausbilden“, erklären die Mitglieder des Teams.



Datenaufbereitung und bioinformatische Analyse. Quelle: Metabodefense

■ Metabodefense

■ Sichtbarkeit und internationale Resonanz

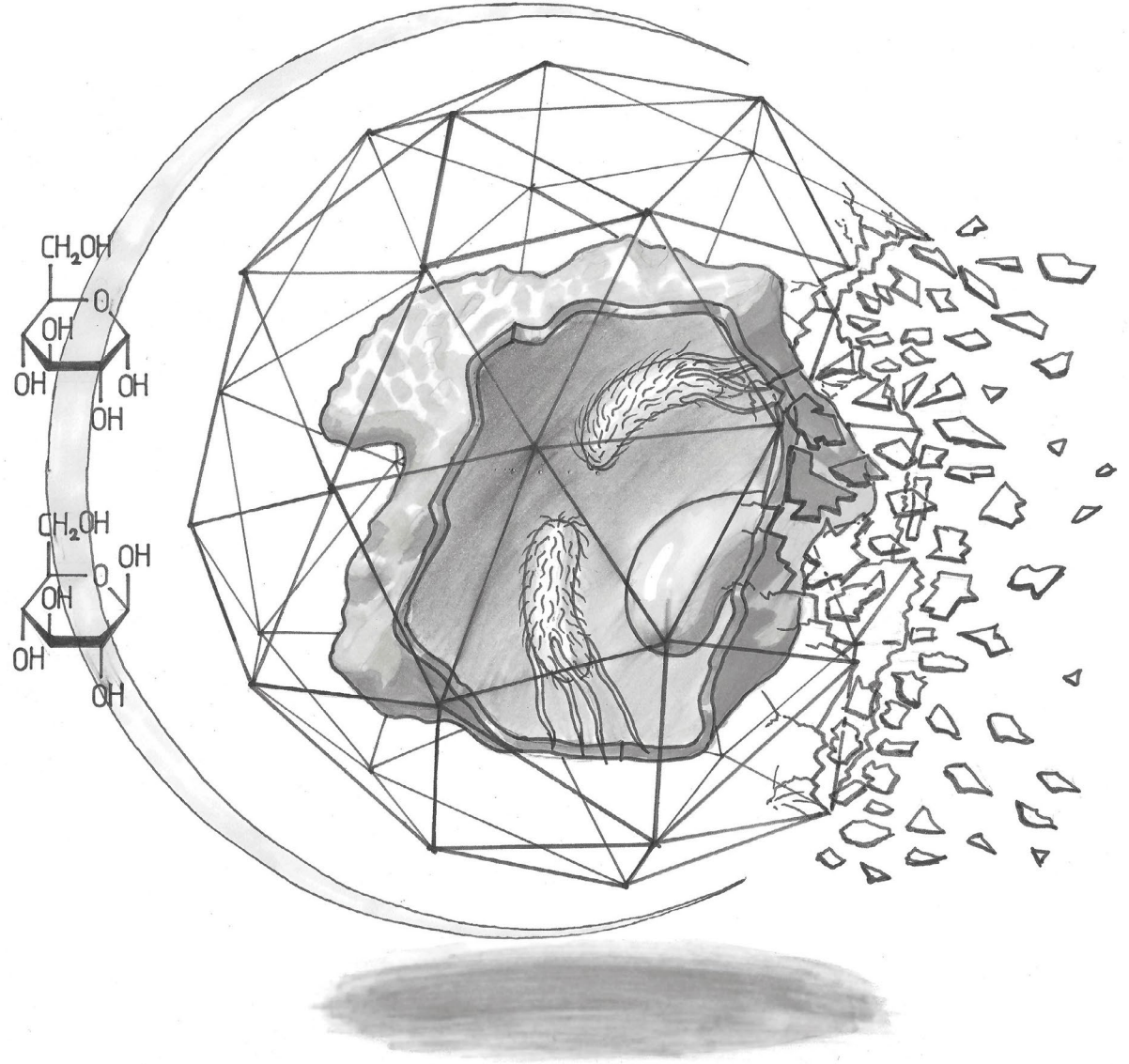
Die Ergebnisse fanden internationale Beachtung: Publikationen erschienen in *Frontiers in Immunology*, *Circulation*, *Bioinformatics* und *EMBO Molecular Medicine*. Neue R-Pakete (Erweiterungsmodule für die Programmiersprache R, die Funktionen, Datensätze und Dokumentationen bündeln) und Web-Applikationen machten zentrale Werkzeuge für die Community zugänglich.

■ Fazit: Ein neues Paradigma für die Infektionsmedizin

Metabodefense zeigt, wie aus grundlagenwissenschaftlicher Neugier ein strategischer Beitrag zur globalen Gesundheit werden kann. Die Arbeit liefert ein überzeugendes Konzept: Nicht nur Bakterien, sondern auch der Wertsstoffwechsel selbst ist ein therapeutisches Ziel.

„Wir können den Stoffwechsel so modulieren, dass der Körper Infektionen selbst bekämpft“, fasst das Team zusammen. „Das eröffnet Perspektiven für Therapien, die klassische Antibiotika ergänzen – oder eines Tages ersetzen.“

Damit leistet **Metabodefense** nicht nur einen wichtigen Beitrag zur medizinischen Versorgung der Zukunft, sondern stärkt auch den Wissenschafts- und Innovationsstandort Bayern – ein Musterbeispiel dafür, wie interdisziplinäre Forschung die Wissenschaft, Medizin und Gesellschaft gleichermaßen voranbringt.



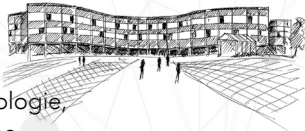
■ Geleitet wird das Team von Metabodefence durch:



Prof. Dr. Jonathan Jantsch

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universität Regensburg
jonathan.jantsch@uk-koeln.de

seit April 2022
Direktor des Instituts
für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene
der Uniklinik Köln und Universität zu Köln.



PD Dr. Katja Dettmer-Wilde

Institut für Funktionelle Genomik,
Universität Regensburg
katja.dettmer@klinik.uni-regensburg.de



Prof. Dr. Rainer Spang

Institut für Funktionelle Genomik,
Universität Regensburg
rainer.spang@klinik.uni-regensburg.de

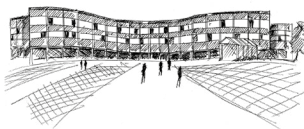


■ Weitere Mitarbeiter:



Dr. Valentin Schatz

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universität Regensburg



Simon Heckscher

Institut für Funktionelle Genomik,
Universität Regensburg



Auf einen Blick

- **Projektname:** Rbiotics
- **Projektziel:** Entwicklung hochspezifischer RNA-basierter Antibiotika auf Basis von Antisense-Oligomeren (ASO). Dies sind künstlich hergestellte kurze Nukleinsäurestränge, die komplementär zu einer bestimmten Ziel-RNA sind, sich gezielt an diese anlagern und so deren Übersetzung in Proteine verhindern.
- **Kernidee:** Pathogene Bakterien präzise blockieren, ohne das nützliche Mikrobiom zu stören – und so Resistenzen ausbremsen.
- **Expertise im Konsortium:** RNA-Biologie, medizinische Mikrobiologie, chemische Synthese, Bioinformatik und translationale Forschung an der Universität Würzburg und in internationalen Partnerschaften.
- **Zentrale Ergebnisse:**
 - Etablierung einer experimentellen Pipeline zur Charakterisierung der Wirksamkeit von Antisense-Oligomeren (ASO) in verschiedenen Bakterien
 - Identifizierung von Parametern für das Design und die Off-Target-Vorhersage für Antisense-Oligomere
 - Identifizierung essenzieller Gene in verschiedenen Darmbakterien und Darmpathogenen, deren Blockade binnen Minuten bakterizid wirkt
 - MASON-Webserver: eine frei zugängliche, interaktive Weboberfläche für das Design von Antisense-Oligomeren

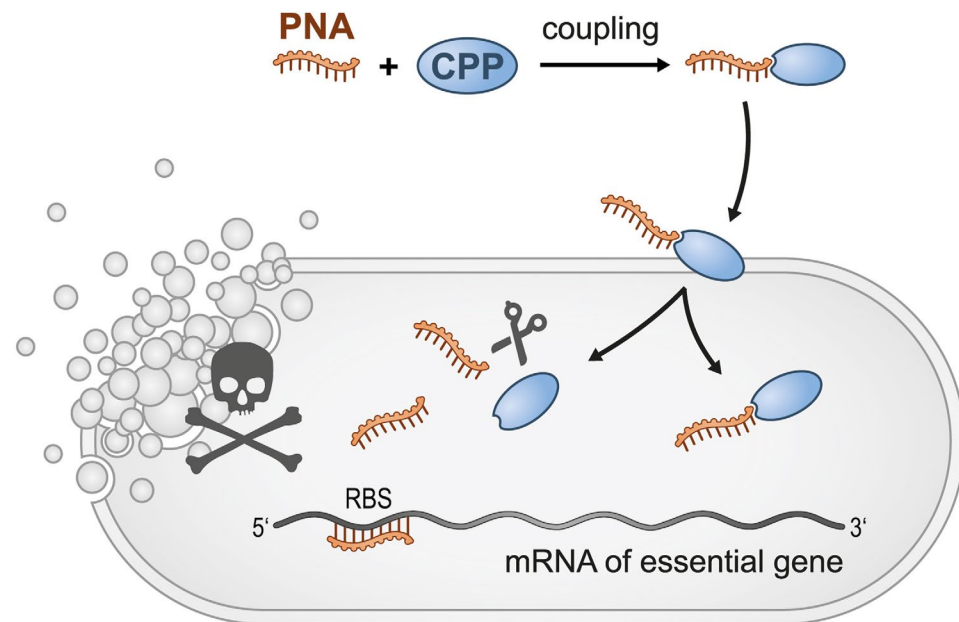
RNA-Medikamente gegen Superkeime –

Wie ein bayerisches Forschungsprojekt den Paradigmenwechsel in der Infektionsmedizin vorantreibt

Warum klassische Antibiotika an ihre Grenzen stoßen

Breitbandantibiotika sind Lebensretter – doch so wirkungsvoll sie auch sein mögen, befördern sie auch die Entwicklung multiresistenter Keime und die Zerstörung der schützenden Mikrobiota (Dysbiose). Dies kann besonders bei langen Behandlungen von

chronischen Infektionen andere Krankheiten fördern. „Es braucht daher neue Antibiotika, die spezifisch gegen einzelne Bakterienarten wirken und somit das Mikrobiom verschonen“, sagt Projektleiter Prof. Dr. JÖRG VOGEL



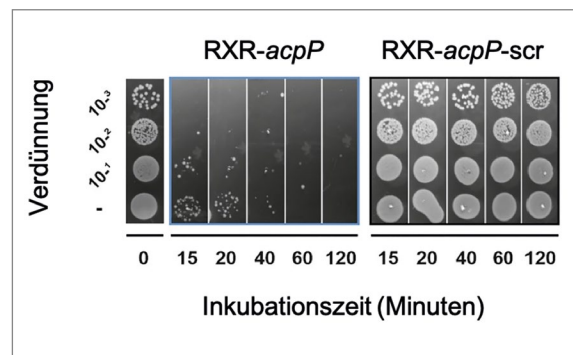
Mechanismus der Abtötung von Bakterien durch kurze Antisense-Oligomere (ASO) wie Peptidnukleinsäuren (PNA). Die PNAs sind an zelldurchdringende Peptide gekoppelt, die sie in das Innere der Bakterien transportieren. Dort können sie an die 5'-Region der mRNA eines essenziellen Gens binden und dessen Translation hemmen. Die Mechanismen der bakteriellen Aufnahme und ob Peptid und ASO aneinander gebunden bleiben oder im Zytosol gespalten werden, sind noch nicht vollständig geklärt. Quelle: Rbiotics

■ Die Idee: Bakterien auf RNA-Ebene ausschalten

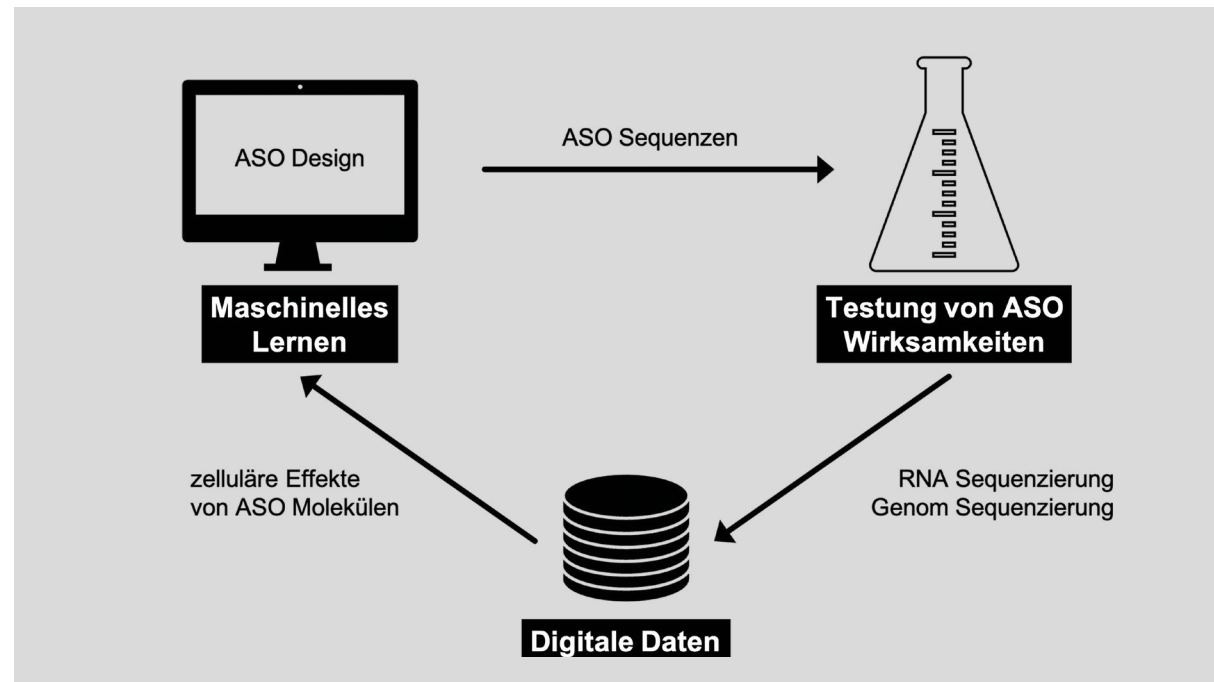
Mit der außerordentlich schnellen Entwicklung von RNA-Impfstoffen zur Bekämpfung der Covid-Pandemie ist auch der Öffentlichkeit deutlich geworden, dass RNA zu einer wichtigen Molekülklasse für die Behandlung von Krankheiten geworden ist.

Rbionics forscht in einem fächerübergreifenden Ansatz an einer neuartigen Wirkstoffgruppe in Form von Antisense-Oligomeren (ASO) – winzige synthetische RNA-ähnliche Moleküle, die sich passgenau an die Boten-RNA (mRNA) lebenswichtiger bakterieller Gene anlagern. Wird die mRNA blockiert, kann das Protein nicht gebildet werden – das Bakterium verliert binnen Minuten seine Überlebensfähigkeit. Mit diesem Ansatz können gezielt einzelne Bakterienarten angegriffen werden.

Der Clou: ASOs lassen sich schnell auf neue Erreger anpassen. Damit entsteht eine Plattformtechnologie, die klassische Antibiotika nicht ersetzt, aber gezielt ergänzt.



Quelle: Rbionics



Quelle: Rbionics

■ Vom Labor zum digitalen Design

Um ASOs effizient zu entwickeln, verband das Team mikrobiologische Methoden mit RNA-Sequenzierung und maschinellem Lernen. Ein iterativer Kreislauf entstand:

- Zunächst wurde die Wirksamkeit von ASO-Molekülen gegen das Zielbakterium getestet.
- Anschließend wurde die Transkriptantwort der Bakterien auf die ASO Behandlung mittels RNA-Sequenzierung erfasst

- Die so erhaltenen Daten dienten als Grundlage, um anhand von maschinellem Lernen Vorhersagen zu treffen, welche ASO-Moleküle wirksam sind.
- Diese Vorhersagen wurden dann genutzt, um neue oder verbesserte ASO-Moleküle zu entwerfen.

So entstand eine standardisierte Pipeline, die neben Wirksamkeit auch Off-Target-Effekte präzise erfasst: „Wir konnten Erkenntnisse aus einer Woche Laborarbeit direkt in den nächsten Computerdurchlauf übertragen“, erzählt der beteiligte Bioinformatiker Prof. Dr. LARS BARQUIST. „Das beschleunigt die Entwicklung enorm.“

Meilensteine der Forschung

Gleich mehrere wissenschaftliche Durchbrüche markieren den Erfolg von Rbionics:

- **Target-Validierung:** Essenzielle Gene in *Escherichia coli* und *Salmonella enterica* und *Clostridioides difficile* wurden identifiziert, deren Blockade innerhalb weniger Minuten bakterizid gegen Bakterien wirkt.
- **Chemotypenvergleich:** Sieben chemisch verschiedenen ASO-Chemien mit identischer Zielsequenz wurden systematisch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit

gegen Bakterien verglichen. Die Ergebnisse der Analysen zeigten, dass nur zwei dieser ASO Molekülklassen, sogenannte Peptidnukleinsäuren (PNA) und Phosphorodiamidat Morpholino Oligomere (PMO), effizient in die Bakterien aufgenommen werden und anschließend das Bakterienwachstum hemmen. Um zukünftig auch andere ASO-Chemien nutzen zu können, müssen also zunächst wirksame Transportmoleküle identifiziert werden.

- **MASON-Webserver:** Ein frei zugängliches Werkzeug, das Forschenden weltweit die rationale Generierung passender ASO-Sequenzen ermöglicht – eine nachhaltige Brücke zwischen akademischer Forschung und klinischer Anwendung.

Von der Laborbank zur personalisierten Infektionstherapie

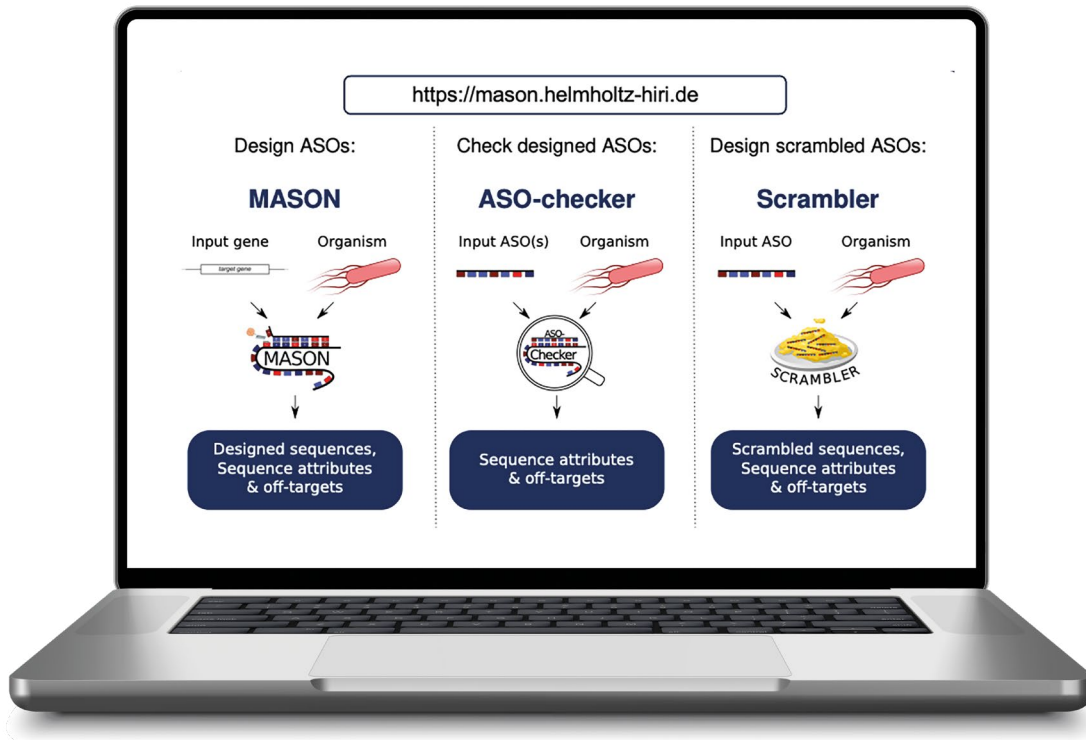
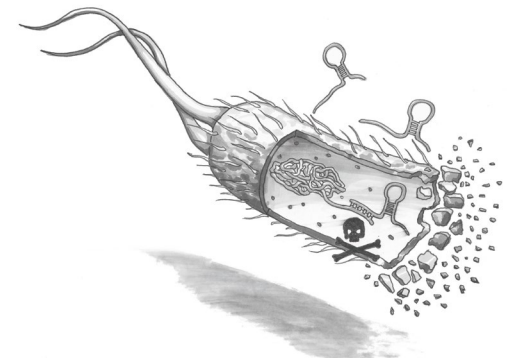
Das Team übertrug seine Strategien auf Mitglieder der Darmmikrobiota und andere klinisch relevante Pathogene, um das Potenzial patientenspezifischer Therapeutika zu zeigen.

„Wir können theoretisch für jeden Patienten eine passgenaue ASO-Therapie entwickeln, die nicht die schützende Mikrobiota ausschaltet“, erklärt Prof. Dr. FRANZISKA FABER. „Das Mikrobiom bliebe intakt – ein enormer Fortschritt gegenüber herkömmlichen Antibiotika.“

Netzwerke, die Forschung beschleunigen

Rbionics profitierte von seiner Einbettung in die Bayerische RNA-Forschungslandschaft, darunter das Graduiertenprogramm RNAmEd, das durch das Elitenetzwerk Bayern gefördert wird, und das Cluster for Nucleic Acid Therapeutics Munich (CNATM).

Internationale Kooperationen brachten zusätzliche Methodenkompetenz und erhöhten die globale Sichtbarkeit. „Die enge Zusammenarbeit ermöglichte es uns, Hypothesen schneller zu prüfen und Kandidaten in Echtzeit zu optimieren“, betont eine beteiligte Mitarbeiterin.



MASON Software in Aktion. Quelle: Rbionics



Anaeroben-Kammer: Um anaerobe Darmbakterien zu untersuchen, müssen im Labor darmähnliche Bedingungen simuliert werden. Dazu erzeugen wir mithilfe anaerober Werkbänke eine sauerstofffreie Umgebung, welche das Wachstum von strikt anaeroben Darmbakterien ermöglicht. © Hilde Merkert

■ Open Science als Prinzip

Alle Projektdaten wurden standardisiert dokumentiert und versioniert – und allen Projekten von bayresq.net zugänglich gemacht. Nach der Erstpublikation wurden zentrale Datensätze öffentlich freigegeben.

„Transparenz ist für uns kein Selbstzweck, sondern ein Innovationstreiber“, sagt Prof. Dr. FRANZISKA FABER, eine Projektleiterin im Team. „Nur so können andere auf unsere Ergebnisse aufbauen.“

■ Klinische, wissenschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung

Mit dem Ansatz der „programmierbaren Antibiotika“ von Rbiotics wird die präzise und gesteuerte Modulation des menschlichen Mikrobioms verfolgt. Dieser Ansatz kann als Alternative zu üblichen Antibiotika auch gegen resistente Erreger eingesetzt werden.

■ **Klinisch:** Präzise Interventionen gegen antibiotikaresistente Keime bei Erhalt der Mikrobiota – mit dem Potenzial, Nebenwirkungen und Rückfallraten zu reduzieren.

- **Forschung:** Neues Wissen über ASO-Aufnahme, Resistenzvermeidung und chemische Diversifikation.
- **Wirtschaft:** Grundlage für Patente, industrielle Partnerschaften und mögliche Ausgründungen im Bereich RNA-basierter Therapeutika – ein Zukunftsmarkt mit internationalem Potenzial.

Nachwuchs und internationale Sichtbarkeit

Rbionics förderte gezielt den wissenschaftlichen Nachwuchs: Master- und Promotionsarbeiten begleiteten alle Phasen, von der Molekülsynthese über funktionelle Assays bis hin zur Bioinformatik.

Die Etablierung und Ausrichtung einer internationalen Konferenzreihe, ASOBIOTICS, durch die Projektleiter des Rbionics Teams brachten erstmals etwa 60 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus aller Welt zusammen, welche sich mit der Etablierung der ASO Technologie in Bakterien beschäftigen.

Auszeichnungen wie der Poster Award der Oligonucleotides Therapeutics Society und die Wahl von Prof. VOGEL in die Bayerische Akademie der Wissenschaften unterstreichen die hohe wissenschaftliche Exzellenz.

Fazit – Ein Paradigmenwechsel in der Antiinfektiva-Forschung

Rbionics steht für einen strategischen Aufbruch: weg von unspezifischen Breitbandantibiotika, hin zu präzise steuerbaren, RNA-basierten Interventionen.

Mit seiner Kombination aus molekularer Präzision, digital gestütztem Design und offenen Datenflüssen setzt das Projekt neue Maßstäbe – für die Wissenschaft, die klinische Praxis und die pharmazeutische Industrie gleichermaßen.

„Wir stehen am Beginn einer Ära, in der Antiinfektiva so passgenau sind wie ein maßgeschneiderter Anzug“, fasst Prof. Dr. JÖRG VOGEL zusammen. „Rbionics zeigt, wie dieser Weg aussehen kann – und dass er machbar ist.“



ASOBIOTICS Konferenz: Im September 2024 fand das zweitägige Symposium ASOBIOTICS 2024 am Würzburger Helmholtz-Institut statt. Organisiert durch die Projektleiter des Rbionics Team, brachte es erstmals etwa 60 Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus aller Welt zusammen, welche sich mit der Etablierung der ASO Technologie in Bakterien beschäftigen. Im Mittelpunkt standen die Herausforderungen bei der Entwicklung antibakterieller ASOs von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Anwendung. Insgesamt dreizehn Referentinnen und Referenten präsentierten die Geschichte der Technologie, verschiedene Anwendungsgebiete, neue Verabreichungstechnologien sowie die chemische Biologie und das Design von ASOs. © HIRI/Luisa Härtig



■ Geleitet wird das Team von DynamicKit durch:



Prof. Dr. Jörg Vogel

Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB), JMU Würzburg
joerg.vogel@uni-wuerzburg.de



Prof. Dr. Lars Barquist

Medizinische Fakultät
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg, (seit 2024 University
of Toronto Mississauga, Canada)
lars.barquist@helmholtz-hiri.de



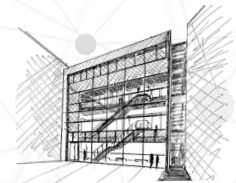
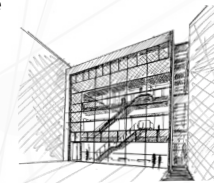
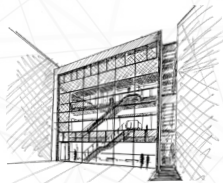
Prof. Dr. Emanuel Saliba

Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB), Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
antoine-emmanuel.saliba@
uni-wuerzburg.de



Prof. Dr. Franziska Faber

Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB), Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
franziska.faber@uni-wuerzburg.de



■ Weitere Mitarbeiter:



Christopher Birk

Institut für Molekulare
Infektionsbiologie (IMIB),
JMU Würzburg



Jakob Jung

Institut für Molekulare
Infektionsbiologie (IMIB),
JMU Würzburg



Dr. Willow Kion-Crosby

Institut für Molekulare
Infektionsbiologie (IMIB),
JMU Würzburg



Dr. Tina Lence

Institut für Molekulare
Infektionsbiologie (IMIB),
JMU Würzburg



Dr. Linda Popella

Institut für Molekulare
Infektionsbiologie (IMIB),
JMU Würzburg

■ Auf einen Blick

- **Projektname:** StressRegNet
- **Ziel:** Entschlüsselung bakterieller Stressantworten als Basis für neue Antiinfektiva
- **Kompetenzen im Verbund:** Mikrobiologie, Systembiologie, RNA Biologie, Infektionsbiologie, Statistik, KI-basierte Verfahren, Maschinelles Lernen
- **Zentrale Ergebnisse:**
 - Generierung eines großen Hochdurchsatz-Screening Datensatzes für die Lebensmittelkeime *Salmonella* und *Campylobacter* mit ca. 130.000 Wirkstoff-Pathogen Interaktionen
 - Entwicklung KI-gestützter Verfahren für die Zusammenführung und Interpretation umfangreicher biologischer Datensätze sowie für die Vorhersage antimikrobieller Eigenschaften von chemischen Molekülen
 - Identifizierung neuer nicht-antibiotischer Verbindungen mit gezielter antimikrobieller Wirkung gegen *Campylobacter*, sowie eines medikamentös angreifbaren Zielgens zur möglichen Hemmung der *Salmonella* Virulenz
 - Etablierung nutzerfreundlicher Schnittstellen, die eine einfache und intuitive Nutzung der Daten und Software ermöglichen
- **Sehr einfach verständlich:**
 - **Impact:** ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Sensitivität von Bakterien gegenüber Antibiotika, neue therapeutische Angriffspunkte, Anwendung KI-gestützter Antibiotikaentwicklung. Stärkung des Forschungs- und Wirtschaftsstandorts Bayern

Stressantwort-Netzwerke als Schlüssel im Kampf gegen Infektionen –

Wie das Verständnis bakterieller Stressreaktionen neue Wege zu innovativen Therapien eröffnet

■ Wenn Bakterien unter Druck geraten

Antibiotikaresistenzen verbreiten sich zunehmend, wodurch klassische Antibiotika-basierte Behandlungen immer weniger wirksam werden. Pathogene Bakterien haben zudem gelernt, sich an wechselnde Umwelt- und Stressbedingungen anzupassen und können durch die angeschalteten Schutzmechanismen auch die Wirksamkeit von Antibiotika beeinflussen.

„Wir müssen verstehen, wie Bakterien auf Stress, wie beispielsweise Antibiotikabehandlungen, reagieren – nur dann können wir gezielt gegen sie vorgehen“, sagt Prof. Dr. CYNTHIA SHARMA, eine der Projektleiterinnen des Forschungsprojektes. Genau hier setzt **StressRegNet** an. Das interdisziplinäre Team entschlüsselt die molekularen Schaltzentralen und Netzwerke, mit denen Bakterien ihr Überleben unter widrigen Bedingungen sicherstellen.

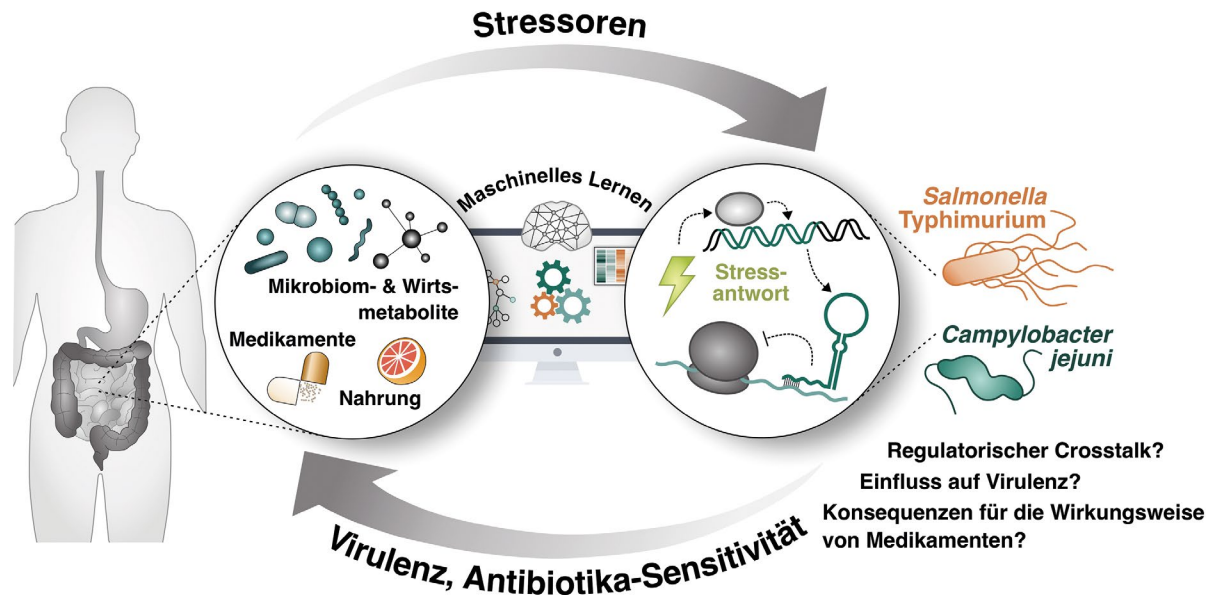
Im menschlichen Darm sind Krankheitserreger ständig wechselnden chemischen Reizen (Stressoren) ausgesetzt, die von ihrem Wirt, der Darmflora, der aufgenommenen Nahrung, Antibiotika und anderen häufig eingenommenen Medikamenten ausgehen. Durch Modulation der Expression ihrer Gene können sich Bakterien nicht nur an wechselnde Umgebungen anpassen, sondern auch die effektive Wirkung von

Antibiotika beeinträchtigen. Neben globalen Regulatoren der Transkription bakterieller Gene, spielen hierbei auch kleine regulatorische RNA-Moleküle (sRNAs vom Engl. „small RNA“) eine Schlüsselrolle. Durch eine sRNA-basierte Kontrolle der bakteriellen Stressantwort und Virulenz können diese Moleküle die Besiedlung des Wirts und den Krankheitsverlauf beeinflussen. Einige sRNAs spielen darüber hinaus eine Rolle bei Antibiotikaresistenz und -toleranz. Es ist jedoch noch unklar, welche chemischen Signale dies beeinflussen und das Wachstum oder Überleben von Bakterien modulieren.

■ Ein Netzwerk aus Stress und Überlebenskunst

Das Projekt untersuchte, wie Krankheitserreger auf unterschiedliche chemische Moleküle reagieren – sei es Antibiotika, handelsübliche Medikamente oder Lebensmittelzusatzstoffe. Denn in diesen Momenten zeigen Bakterien ihr Arsenal an Anpassungsstrategien.

Das Ziel: Gezielte Schwachstellen von Pathogenen finden, an denen man therapeutisch ansetzen kann, ohne die nützliche Mikrobiota zu zerstören.



Bakterielle Krankheitserreger wie die Lebensmittelkeime *Salmonella* und *Campylobacter* sind bei der Besiedlung des menschlichen Darms einer Vielzahl von chemischen Stressfaktoren ausgesetzt. Unser StressRegNet-Konsortium setzt Hochdurchsatztechnologien ein, um den Zusammenhang zwischen chemischen Signalen (Stressoren) und bakterieller Anpassungsfähigkeit, Virulenz und Antibiotikasektivität zu ermitteln

■ Von der Mikrobiologie bis zur Wirkstoffforschung

Drei Teilbereiche arbeiteten dabei Hand in Hand:

- 1. System- und Mikrobiologie: Welche chemischen Signale führen zur Aktivierung von Überlebensstrategien oder Anpassung von pathogenen Keimen, wie *Campylobacter* und *Salmonella*? Welche bakteriellen Stressregulatoren sind hierbei beteiligt?
- 2. Wirkstoff- und Resistenzforschung: Welche Substanzen beeinflussen die Antibiotikasektivität in Bakterien und wie können diese Erkenntnisse zur besseren Bekämpfung von Infektionen genutzt werden?
- 3. Künstliche Intelligenz und Datenwissenschaften: Wie lassen sich große biologische Datensätze sinnvoll analysieren und interpretieren und zur antimikrobiellen Wirkstoffsuche nutzen?

„Unsere Teams haben Hand in Hand in einem kontinuierlichen Kreislauf gearbeitet“, erklärt Prof. Dr. CHRISTIAN MÜLLER, „Ergebnisse aus einem Teilprojekt führten sofort zu neuen Analysen und Hypothesen im nächsten.“

Identifizierung von Stoffen, die bakterielle Krankheitserreger angreifbar machen oder abtöten: die Herausforderung den Effekt tausender Stoffe gleichzeitig zu verstehen

Es gibt unendlich viele Möglichkeiten für eine potenzielle antibiotische Wirkung von Tausenden von chemischen Substanzen. Diese einzeln zu testen ist nicht nur ineffizient, sondern auch extrem zeit- und kostenintensiv. Daher hat das StressRegNet Team einen Hochdurchsatzscreen angewendet, der Tausende von Bedingungen an einem einzigen Tag testen kann.

Mithilfe einer Roboterplattform (siehe Abb. unten) haben wir ein groß angelegtes Screening durchgeführt, in dem Genaktivitäts-Reporterstämme der Darmkeime *Salmonella* und *Campylobacter* ca. 2.400 verschiedenen chemischen Molekülen, darunter auch Medikamente und Lebensmittelzusatzstoffe, ausgesetzt wurden.

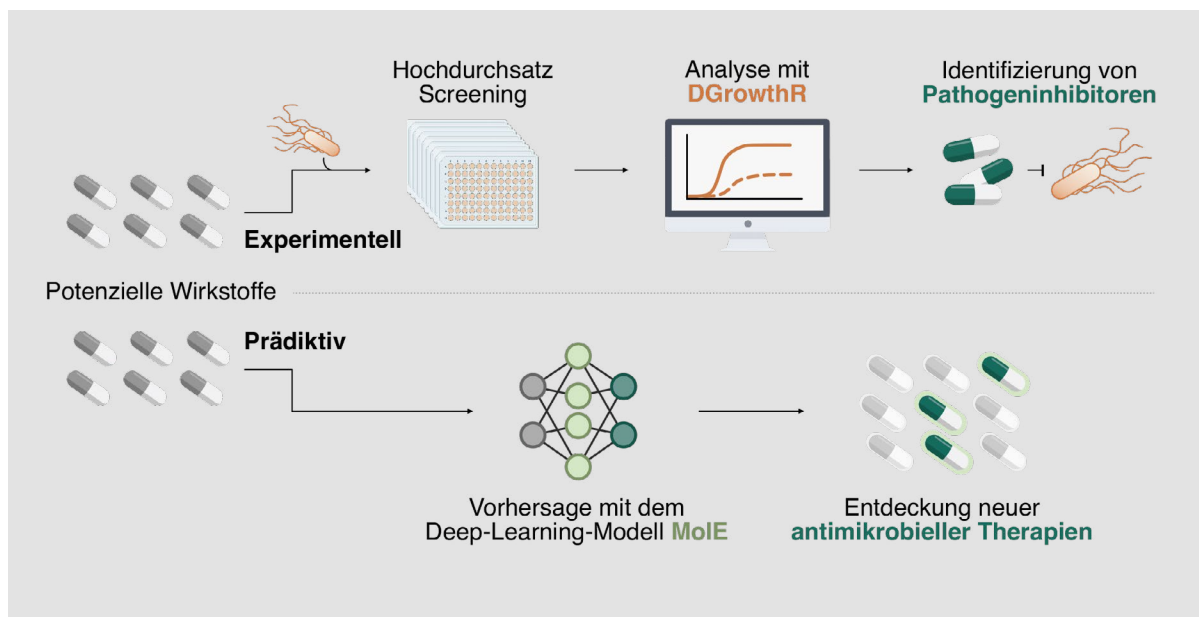
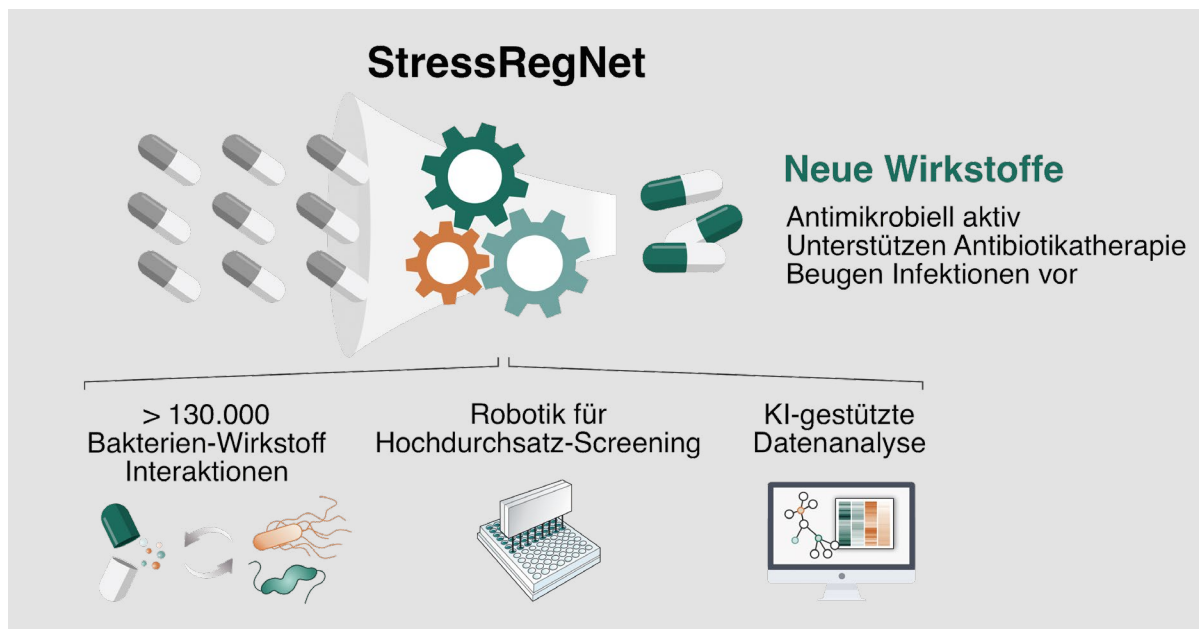


Der Einsatz einer robotergestützten Plattform ermöglicht das Testen der antimikrobiellen Wirksamkeit tausender chemischer Substanzen im Hochdurchsatzverfahren. © Universität Tübingen/ Leon Kokkiliadis

Insgesamt wurden hierbei ca. 130.000 Wirkstoffinteraktionen mit den Bakterien untersucht und sowohl deren antibiotische Wirkung auf das bakterielle Wachstum als auch die Expression von relevanten Genen für Antibiotikassensitivität und Virulenz erfasst (Abb. rechts).

Für die Untersuchung von hunderttausenden Bakterien-Wirkstoff Interaktionen setzt das StressRegNet-Konsortium unter anderem Robotik für Hochdurchsatz-Screening sowie KI-gestützte Datenanalyse ein. Ziel ist die Entwicklung neuer antimikrobiell-aktiver Wirkstoffe, die sowohl Antibiotikatherapien unterstützen als auch Infektionen vorbeugen sollen >>>

Der Einsatz künstlicher Intelligenz beschleunigt die Charakterisierung und Entdeckung antimikrobiell-aktiver Substanzen. Durch den Einsatz von DGrowthR, einem computergestützten Tool entwickelt durch das StressRegNet-Konsortium, können Pathogeninhibitoren, Substanzen die das bakterielle Wachstum hemmen, aus einer Vielzahl potenzieller Wirkstoffe identifiziert werden. Außerdem haben wir das Deep-Learning-Modell MoIE generiert, um die antimikrobielle Aktivität ungetesteter Substanzen vorhersagen zu können >>>



■ Zentrale Durchbrüche

Die Arbeit zahlte sich aus – mit gleich mehreren wissenschaftlichen Meilensteinen:

- **Selektive Hemmung pathogener Keime:**
Die Forschenden fanden Moleküle, die bislang nicht antibiotisch eingesetzt wurden, welche gezielt *Campylobacter*-Bakterien hemmen. Das öffnet die Tür zu neuen Präparaten mit minimalen Nebenwirkungen.
- **Neue Schwachstellen bakterieller Erreger:**
Viele bereits zugelassene und häufig verschriebene Arzneimittel beeinflussen die Stressantwort der Bakterien und könnten so für antimikrobielle Therapien, z.B. als Adjuvantien, neu ausgerichtet werden.
- **KI-gestützte antimikrobielle Wirkstoffforschung:**
Durch die Analyse chemischer Datenbanken und die Identifizierung aussichtsreicher Wirkstoffkandidaten kann ein auf maschinellem Lernen basiertes Modell, entwickelt durch das **StressRegNet** Konsortium, die Suche nach neuen antibiotischen Therapeutika erheblich beschleunigen

„Wir haben untersucht wie Bakterien unter Stress Überlebensstrategien entwickeln – und dabei ihre Achillesfersen entdeckt,“ sagt ein Mitglied des Forschungsteams (Abb. rechts).

■ Digitalisierung als Katalysator

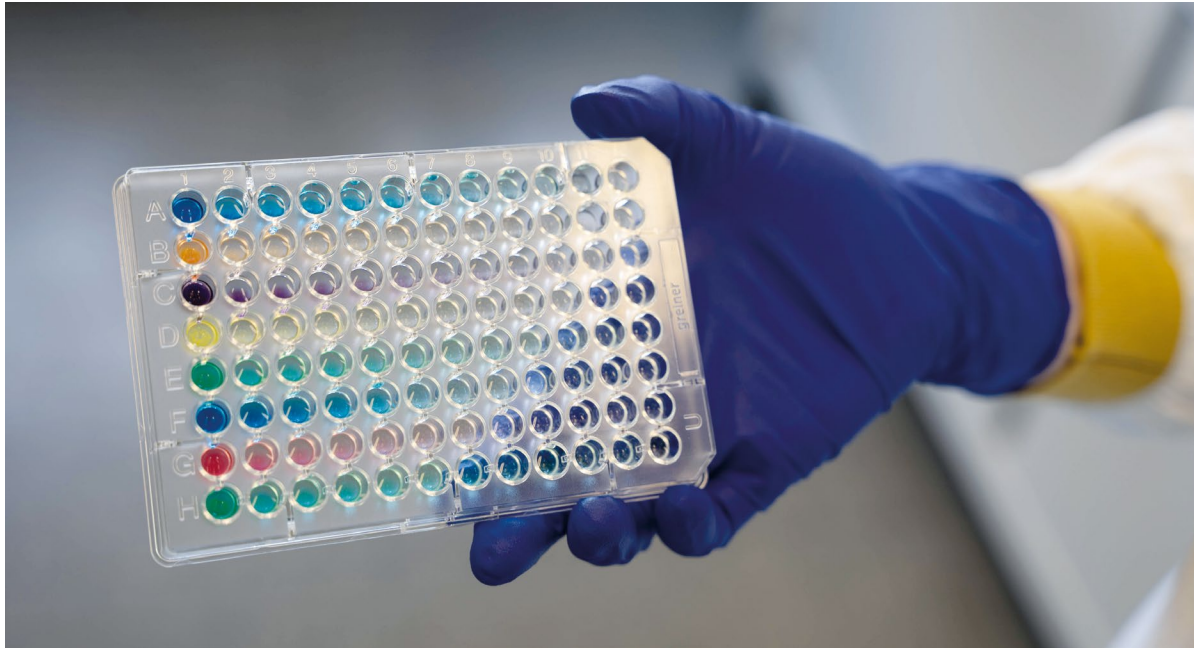
Wie in allen Projekten von bayresq.net spielte digitale Vernetzung eine zentrale Rolle. Über die gemeinsame Datenplattform standen allen Partnern aktuelle Daten, Analysen und Metadaten in Echtzeit zur Verfügung.



Forschende des StressRegNet-Konsortiums diskutieren die Ergebnisse eines bakteriellen Wachstumsexperiments nach Behandlung mit verschiedenen chemischen Substanzen. © JMU Würzburg / Petra Thomas

Diese Transparenz beschleunigte nicht nur die interne Forschung, sondern ermöglicht auch externen Gruppen den Zugriff auf exemplarisch dokumentierte Analyseketten – von der Rohdatenerhebung über Qualitätskontrolle bis hin zu normierten Signalprofilen.

„Die offene Datenkultur hat uns enorm vorangebracht“, sagt Prof. Dr. ANA RITA BROCHADO, eine der Projektleiterinnen bei **StressRegNet**, „Und sie schafft die Basis für eine schnelle Entdeckung vielversprechender Moleküle und mögliche künftige industrielle Anwendungen.“



Zahlreiche experimentelle Bedingungen können gleichzeitig in einem Hochdurchsatzverfahren für die Analyse von Wirkstoff-Pathogen-Interaktionen getestet werden. © Universität Tübingen / Leon Kokkiliadis

■ Mehrwert für Medizin, Wissenschaft und Wirtschaft

Medizinisch eröffnen sich neue therapeutische Strategien, die gezielt dort ansetzen, wo Antibiotika bislang an ihre Grenzen stoßen – und das potenziell ohne die nützliche Darmflora zu gefährden.

Wissenschaftlich liefert **StressRegNet** ein tiefes Verständnis der bakteriellen Stressregulation – ein Fundament für zukünftige Antiinfektiva.

Wirtschaftlich bietet das Projekt Potenzial für Patente, Ausgründungen und Partnerschaften mit der pharmazeutischen Industrie.

■ Nachwuchs und internationale Sichtbarkeit

Für junge Forscherinnen und Forscher war **StressRegNet** ein Türöffner: Zahlreiche Bachelor-, Master- und Promotionsarbeiten sind hier entstanden.

„Die Studierenden konnten ihre Ergebnisse früh auf internationalen Konferenzen präsentieren und in führenden Journals publizieren“, berichtet eine Mitarbeiterin. Ein Teil der Ergebnisse ist bereits in renommierten Fachzeitschriften erschienen – ein sichtbares Zeichen für die internationale Relevanz des Projekts.

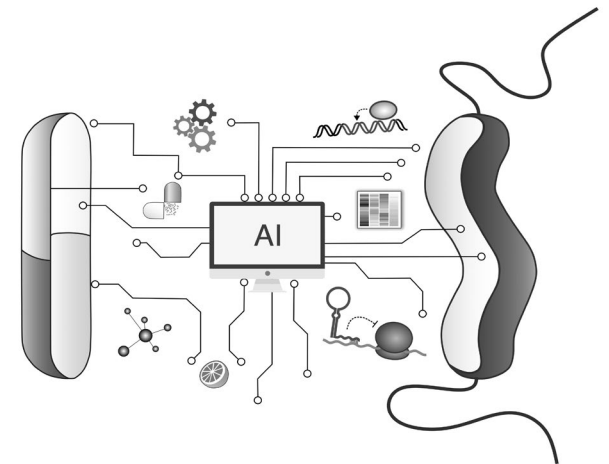
■ Fazit: Forschung, die wirkt

StressRegNet zeigt, wie exzellente Grundlagenforschung, interdisziplinäre Zusammenarbeit und konsequente Open-Data-Strategien ineinandergreifen.

Die Erkenntnisse liefern nicht nur neue therapeutische Angriffspunkte gegen Infektionen, sondern schaffen auch die Basis für biomedizinische Entwicklungen und stärken so den Innovationsstandort Bayern.

„Wir wollten mehr als Wissen schaffen“, resümiert das Projektteam. „Unser Ziel war es, konkrete Lösungen für eine der größten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit zu liefern – und genau das haben wir erreicht.“

Mit **StressRegNet** wird deutlich: Wer die Stressantworten von Bakterien versteht, kann die Zukunft der Infektionsmedizin neu gestalten – präziser, nachhaltiger und wirksamer als je zuvor.

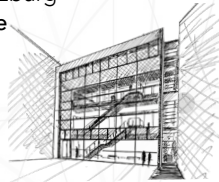


■ Geleitet wird das Team von DynamicKit durch:



Prof. Dr. Cynthia M. Sharma

Institut für Molekulare Infektionsbiologie,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
cynthia.sharma@uni-wuerzburg.de



Prof. Dr. Ana Rita Brochado

Biozentrum,
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
ana.brochado@uni-tuebingen.de

(seit April 2023, Interfakultäres
Institut für Mikrobiologie und Infektionsbiologie,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen



Prof. Dr. Christian L. Müller

Fakultät für Mathematik, Informatik und Statistik,
Ludwig-Maximilians-Universität
München
ch.mueller@lmu.de



■ Weitere Mitarbeiter:



Dr. Annamaria Zannoni

Institut für Molekulare Infektionsbiologie,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg



Martin K. Amstalden

Biozentrum,
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg



Roberto Olayo-Alarcon

Fakultät für Mathematik, Informatik und Statistik,
Ludwig-Maximilians-Universität
München



Kooperationspartner

Partnerschaften im öffentlichen Bereich

Bayerisches Staatsministerium für
Wissenschaft und Kunst



INNOVATIONEN
FÜR DIE
GESUNDHEIT

CLUSTER
BIOTECHNOLOGIE
BAYERN



Sind wir bereit für die wachsenden Herausforderungen durch resistente Erreger?

Schon jetzt ist für uns Fakt: Jede unnötige Antibiotikagabe, jede mangelnde Hygiene und jeder zu langsame Fortschritt in der Forschung verschärft das Problem. Schon heute verursachen multiresistente Keime weltweit Millionen schwer behandelbarer Infektionen und zahlreiche Todesopfer, mit steigender Tendenz.

Ob wir bereit sind, hängt davon ab, wie entschlossen wir jetzt handeln: durch konsequente Prävention, verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika, die Förderung neuer Therapien und eine enge internationale Zusammenarbeit. Nicht zuletzt das Open-Data-Management und die digitale Vernetzung, gekoppelt mit dem Einsatz von KI, ermöglichen es den Forscherinnen und Forschern international sichtbar und gut vernetzt Lösungen zu erarbeiten, die nicht nur für Bayern relevant sind sondern weltweit Anerkennung erhalten sollten und einen globalen Mehrwert generieren.

■ Bedeutung für Wissenschaft und Gesellschaft

Die Ergebnisse von bayresq.net belegen den Mehrwert kooperativer Forschungsnetzwerke:

- Exzellenz in Schlüsselbereichen wie Mikrobiologie, Immunologie, Metabolomik und Datenwissenschaft wurde nachhaltig gestärkt.
- Translationale Anschlussfähigkeit zeigt sich in Patenten, Softwarelösungen und biologischen Ressourcen, die das Potenzial für Ausgründungen und Kooperationen mit Industrie und Kliniken eröffnen.
- Nachhaltigkeit wird durch offene Daten, frei zugängliche Software und standardisierte Methoden gesichert.

Damit trägt bayresq.net maßgeblich zur internationalen Sichtbarkeit des Wissenschaftsstandorts Bayern bei und schafft die Grundlage für zukünftige Innovationen im Kampf gegen antimikrobielle Resistenzen.

Die Frage ist nicht, ob diese Erreger weiter zunehmen werden, sondern, ob wir die notwendigen Schritte rechtzeitig und gemeinsam gehen. Die Antwort darauf gestalten wir heute – mit jedem politischen Beschluss, jeder Forschungsinvestition

und jedem bewussten Umgang mit Medikamenten. Mit diesem Netzwerkprogramm ist ein erster, wichtiger Schritt in die richtige Richtung getan. Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ist es gelungen sehr viele neue Technologien und Methoden zu erarbeiten, die direkt Übersetzung in die klinische Praxis finden können. Der Mehrwert, den dieses Förderprogramm für Bayern erzielen konnte, zeichnet sich bereits jetzt deutlich ab.

Die Mitglieder der Forschungsteams sowie die Geschäftsstelle möchten dem Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst ihren aufrichtigen Dank aussprechen. Durch die großzügige Förderung des Programms hat uns das Ministerium nicht nur sein Vertrauen geschenkt, sondern uns auch die Möglichkeit eröffnet, zentrale und zugleich äußerst anspruchsvolle Fragestellungen unserer Zeit zu bearbeiten.

Diese Unterstützung schafft den notwendigen Raum, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, innovative Lösungsansätze zu entwickeln und damit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis und zur Bewältigung drängender Herausforderungen zu leisten. Wir schätzen dieses Vertrauen und die damit verbundene Chance, gemeinsam Antworten auf gesellschaftlich relevante Fragen zu finden, die weit über die Grenzen unserer einzelnen Projekte hinausreichen.

Mit dieser Förderung hat das Ministerium ein starkes Signal für die Bedeutung von Forschung und Wissenstransfer gesetzt – und uns ermutigt, mit Engagement und wissenschaftlicher Neugier nach nachhaltigen Lösungen zu suchen. Dafür danken wir herzlich.



Impressum

Herausgeber: Dr. Ulrike Kaltenhauser
Dr. Julius Reich
Geschäftsstelle bayresq.net
Genzentrum LMU München

Fotos: Projekte bayresq.net
Adobe Stock, WHO

Illustrationen: Fabian Kaltenhauser,
Rainer Herrmann

Grafik Design: hr-design, München
Rainer Herrmann
089-740 800 61
info@hr-graphic.de

Druck: Mühlbauer Druck, Puchheim
muehlbauer-group.de

© 2025 bayresq.net
Genzentrum, LMU München



Mit dieser Ergebnisbroschüre möchten wir Sie einladen, uns auf eine Reise zu begleiten, die im Januar 2020 für die Mitglieder des bayresq.net-Netzwerks begann. Lassen Sie sich faszinieren von den zahlreichen spannenden Erkenntnissen, Erfahrungen und Entwicklungen, die die Forscherinnen und Forscher auf diesem gemeinsamen Weg gewonnen haben.

Doch diese Reise ist noch lange nicht zu Ende. Auf die hier vorgestellten Ergebnisse werden zahlreiche weitere Veröffentlichungen, Patente und vielleicht sogar Unternehmensgründungen folgen. Denn die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler profitieren weiterhin von den gewonnenen Einblicken und den entstandenen Verbindungen – und werden den eingeschlagenen Weg fortsetzen, der uns befähigen soll, den Herausforderungen der zunehmenden Resistenzentwicklung von Krankheitserregern zu begegnen.

Diese gemeinsame Mission, die uns zu Beginn des Netzwerks zusammengeführt hat, wird uns auch in Zukunft leiten und inspirieren.



Broschüre zum Download