

Gründer

# Medikamente aus Naturstoffen

Ein Start-up aus Potsdam-Golm will auf Basis von Naturstoffen neue Moleküle für die Medikamentenentwicklung erschaffen – und Entwicklungszyklen verkürzen. Dazu nutzt es eine neue Technik.

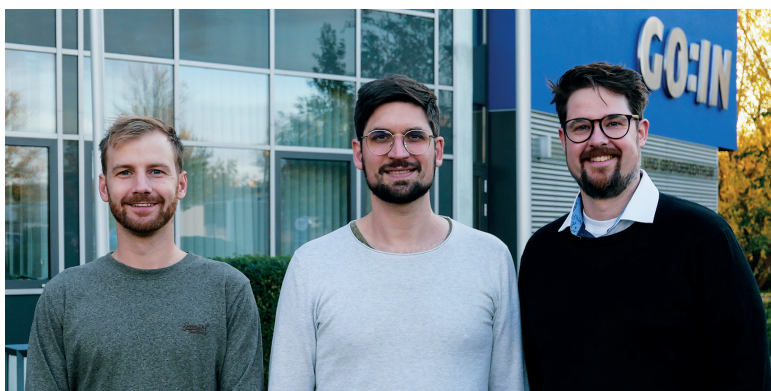
**F**ast die Hälfte aller zugelassenen Medikamente lässt sich auf Naturstoffe zurückführen. Deren großer Vorteil: Sie haben sich evolutionär über Milliarden von Jahren mit den Lebewesen entwickelt. Doch nur etwa drei Prozent aller Medikamente sind unveränderte Naturstoffe. Hier wird die Herausforderung deutlich: Die meisten Naturstoffe eignen sich nicht zum direkten Einsatz im Körper und lassen sich meist nicht wirtschaftlich synthetisieren.

Das Start-up Kez Biosolutions möchte dies ändern und das katalytische Können der Natur mit der Variabilität chemischer Synthese kombinieren. Dies soll bisher nicht nutzbare Naturstoffe für die Medikamentenentwicklung zugänglich machen und therapeutisch angewendete Naturstoffe so modifizieren, dass sie neue Funktionen bekommen.

Mit diesem Anspruch haben Alexander Rittner, Biochemiker mit Kenntnissen in Protein-Engineering, und Jan Degen, Wirtschaftsinformatiker und Unternehmer, Kez Biosolutions im Januar 2022 gegründet. Die Gründer verstärkt Mirko Joppe, Employee Number One, den sie aus Hochschulzeiten kennen (Foto).

## Die Grundlage: Polyketide

„Wir folgen der These“, sagt Rittner, „dass für jedes biologische Target ein Naturstoff existiert.“ Dieser müsse nur gefunden und an seine neue Anwendung angepasst wer-



Das Kez-Biosolutions-Team: Mirko Joppe, Alexander Rittner und Jan Degen (v.l.). Foto: kez.bio

den. In dieser Definition sind Naturstoffe (natural products) kleine organische Moleküle, meistens Sekundärmetaboliten von Mikroorganismen, die für ihren Wirt oder Produzenten einen Vorteil gegenüber Konkurrenten schaffen.

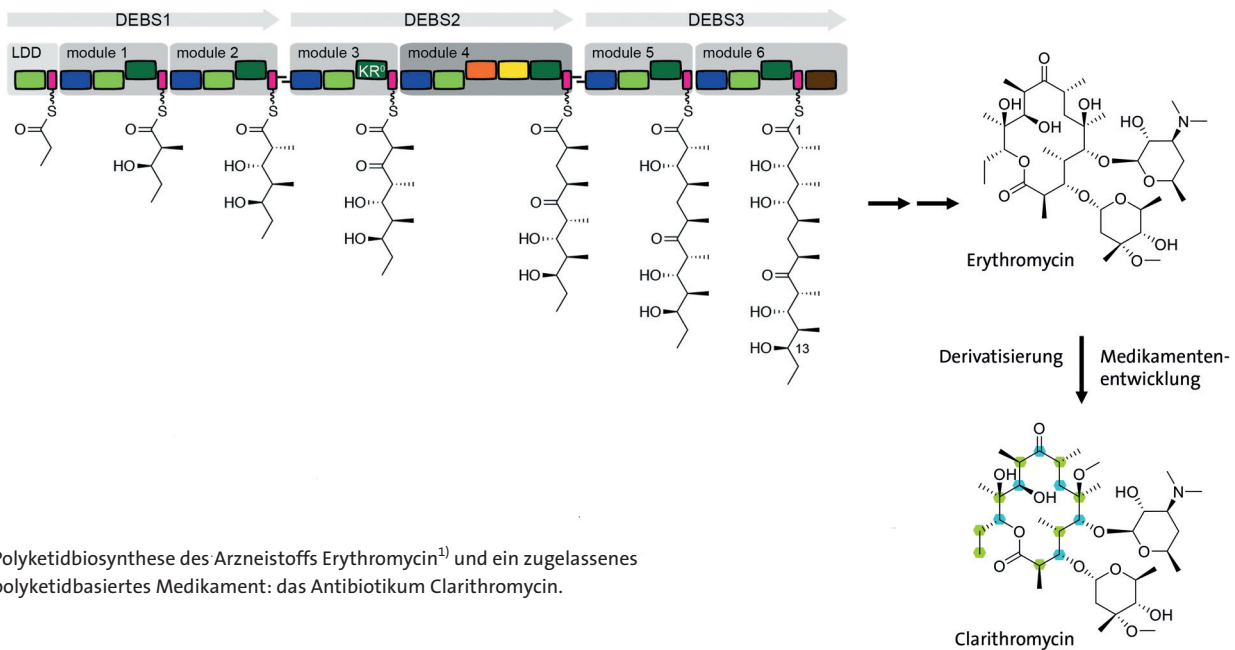
Alle diese Substanzen müssen eine biologische Funktion haben, ansonsten würde kein Lebewesen den Energieaufwand der Produktion in Kauf nehmen. Ein biologisches Target bezeichnet den Ansatzpunkt eines Wirkstoffs, meistens ein Enzym oder Protein, das durch fehlerhafte Funktion eine Krankheit verursacht oder im Fall einer Infektionskrankheit überlebenswichtig für den Infektionserreger ist.

Das Start-up fokussiert sich bei der Entwicklung primär auf die Naturstoffklasse der Polyketide und hybride Sekundärmetaboliten mit polyketidischem Anteil. Diese umfassen mehr als 10000 Verbindungen mit vielseitiger molekularer Struktur (Abbildung). Zudem wirken sie gegen Bakterien, Pilze,

Parasiten oder Krebszellen, und sie modulieren das Immunsystem.

Beim natürlichen Herstellungsprozess sind zwei Aspekte wichtig: Er nutzt ausschließlich einfache Ausgangssubstanzen und baut komplexe dreidimensionale Kohlenstoffgerüste. „Eine solche Katalyse ist der Traum eines jeden Synthetikers“, sagt Rittner. Dies sei auf unbestimmte Zeit nicht wirtschaftlich durch chemische Prozesse zu ersetzen. Grund dafür sind biomolekulare Fertigungsmaschinen, die Polyketidsynthasen, die wie am Fließband Schritt für Schritt Moleküle verändern (Abbildung).

Hier könnte die Unternehmensgeschichte auch schon enden: Für jede Krankheit gibt es in der Natur ein Medikament. „Glücklicherweise für uns als Unternehmen sind Mikroorganismen total egoistisch“, sagt Joppe, „sie handeln nur zu ihrem eigenen Vorteil und denken nicht daran, ihre Wirkstoffe an Menschen anzupassen. Daher braucht es Derivatisierung und unsere Plattformtechnologie.“



### Das Produkt: Plattformtechnik

Ziel des Start-ups ist ein Verfahren, welches das Können der Natur mit den Möglichkeiten der modernen Synthesechemie kombiniert, um einen neuen Weg der Medikamentenentwicklung zu etablieren. Im Kern bedeutet dies: Am Polyketidgerüst lassen sich an allen geraden Positionen (Abbildung, grüne Punkte) neue Funktionen und Elemente direkt während der Biosynthese installieren und dadurch indirekt ungerade Positionen (Abbildung, blaue Punkte) passgenau durch Semisynthese erschließen.

Dies geschieht während des Fermentationsprozesses mit optimierten Produktionsstämmen und den eigens entwickelten Fermentationszusätzen. Ein Entwicklungszyklus umfasst die Produktion vieler Naturstoffderivate sowie die Selektion der vielversprechendsten Kandidaten, und zwar anhand ihrer spezifischen Targetinteraktion und für die Anwendung im Körper geeigneter Moleküleigenschaften. Durch Wiederholung des Zyklus soll schrittweise und in kurzer Zeit der optimale Wirkstoffkandidat für neue Therapien entstehen.

Die Technik soll bei allen Industriestämmen und Polyketidwirkstoffen universell einsetzbar sein und ist damit eine neue Plattform für New-

to-Nature-Wirkstoffmoleküle. Das Potenzial hat die Gründer dazu bewegt, sich frühzeitig selbstständig zu machen, um jegliches geistiges Eigentum an der Technik exklusiv im Unternehmen zu halten. „Wir fokussieren uns auf die Entwicklung und Perfektionierung der Plattformtechnologie, anstatt uns auf das Glück zu verlassen, mit einem oder wenigen Wirkstoffkandidaten erfolgreich zu sein“, sagt Degen, „unser Produkt wird der Prozess.“

### Entwicklung durch Kooperation

Die Time-to-Market hat für das junge Unternehmen höchste Priorität. Daher laufen alle technischen, schutzrechtlichen und unternehmerischen Prozesse parallel. Es hat mit Eigenmitteln direkt losgelegt und ist die ersten Schritte als unabhängiges Unternehmen gegangen. Degen sagt: „Unser Standort in Potsdam-Golm tut sein Übriges, und wir werden mit subventioniertem Laborraum und einer hervorragenden Wirtschaftsförderung in Brandenburg unterstützt.“

Kez Biosolutions will das Team um eine:n promovierte:n Mikrobiolog:in, Studierende und Auszubildende erweitern. Derzeit wird eine erste Investmentrunde vorbereitet. Diese soll die Marktreifung der Plattformtechnik finanzieren und neue

Perspektiven in das Start-up holen.

Entscheidend für den Erfolg werden Kooperationen und Partnerschaften sein – sowohl mit der Academia als auch mit der Industrie. Insbesondere andere Start-ups aus der Bioinformatik sind Partner, die durch Machine-Learning-Prozesse oder Omics-Methoden Informationen zum möglichen Verhalten von Wirkstoffkandidaten im Organismus liefern. Diese Informationen ergänzen den Prozesszyklus und bestimmen Auswahlkriterien vor Beginn einer weiteren Iteration.

„Wir wollen diejenigen sein, die die theoretischen Konzepte und computergestützten Modellierungen in reale Moleküle übersetzen und somit Wirkstoffkandidaten erschaffen, deren Risiko, in den klinischen Phasen zu scheitern, signifikant verringert ist“, resümiert Rittner. Der Prozess der Medikamentenentwicklung soll so kostengünstig werden, dass sich in Zukunft auch Krankheiten heilen lassen, für die bislang aus wirtschaftlichen Gründen keine Behandlungsmethoden zur Verfügung standen. ■

Der Biochemiker Alexander Rittner gehört zu den Gründern von Kez Biosolutions. [www.kez.bio](http://www.kez.bio)

1) A. Rittner, *Engineering Animal Fatty Acid Synthase Towards Polyketide Synthases* (Dissertation, Universität Frankfurt am Main)