

# PRAXIS

Eine Publikation von Bioengineering AG

Profos AG, ein Spin-Off Unternehmen des Institutes für Biophysik und Physikalische Biochemie der Universität Regensburg. Kernkompetenz: Phagenprotein-Technologie und deren Einsatz in den Bereichen Life Science und Lebensmittelsicherheit.

**BIOENGINEERING**

Bioengineering AG  
Sagenrainstrasse 7, 8636 Wald, Schweiz  
Telefon +41 (0)55 256 81 11, Fax +41 (0)55 256 82 56  
info@bioengineering.ch, www.bioengineering.ch

Bioengineering – die Spezialisten  
mit der weltweit anerkannten Erfahrung

Biopark Regensburg. 12.27 p. m.



## Personen

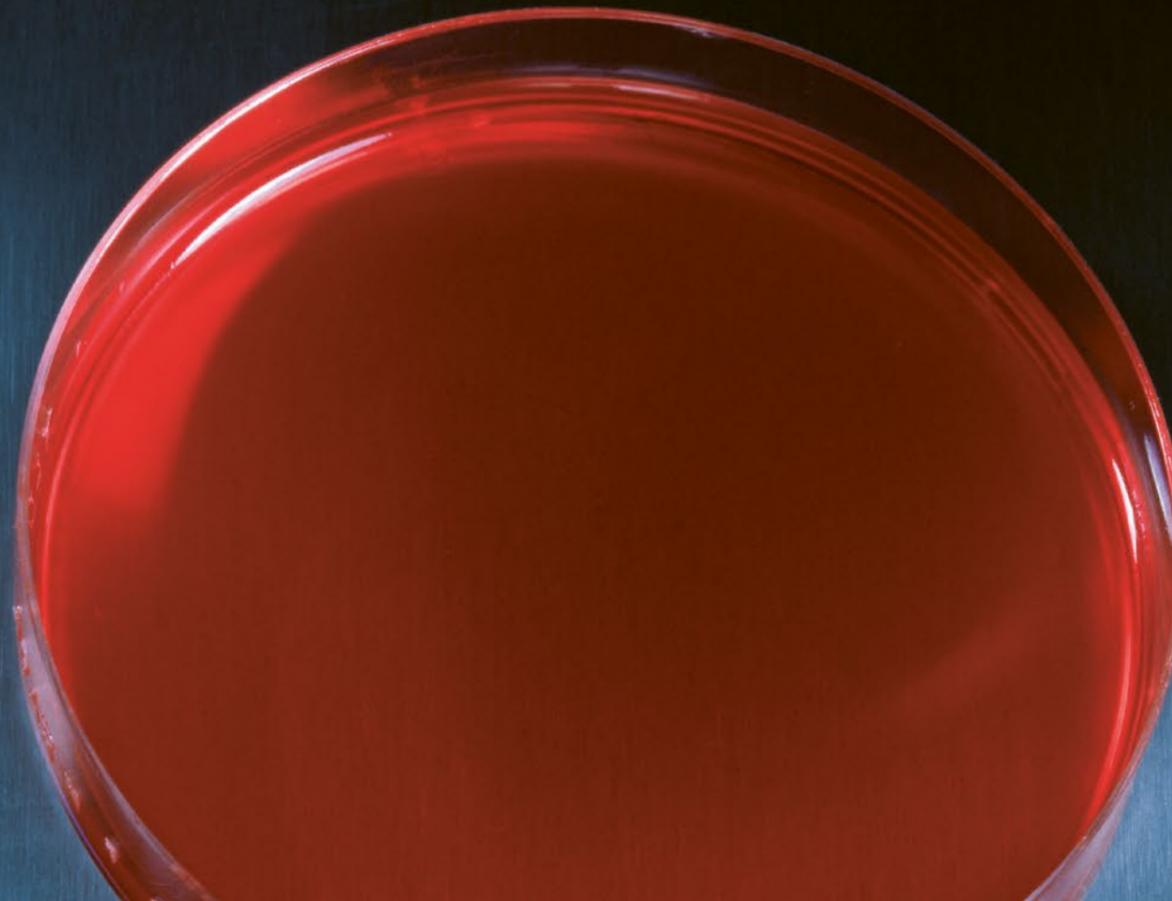
Dr. Wolfgang Mutter, Chief Executive Officer  
Dr. Stefan Miller, Chief Scientific Officer  
Oliver Glück, Chief Financial Officer  
Dr. Bernd Buchberger, Chief Operating Officer

Profos AG  
Creative Bioscience Solutions  
Josef-Engert-Strasse 11  
93053 Regensburg, Deutschland  
Telefon +49 (0)941 94262 0  
Fax +49 (0)941 94262 20  
inquiry@profos.de  
www.profos.de

## Inhalt

Profos AG .....	7
.... Kompetenzen .....	7
..... 1. Gesundheit .....	7
..... 2. Lebensmittelsicherheit .....	7
Unternehmen .....	10
.... Geschichte .....	10
.... Management und Mitarbeiter .....	11
Technologie .....	13
.... Was sind Bakteriophagen? .....	13
.... Wie vermehren sich Bakteriophagen? .....	14
.... Wie erkennen Bakteriophagen ihre Wirtsbakterien? .....	15

Leistungen und Produkte .....	18
.... Produkte und Kundennutzen .....	18
..... 1. Schnellverfahren in der Lebensmittelmikrobiologie .....	18
..... 2. Antimikrobielle Proteine .....	19
.... Endotoxinentfernung .....	19
Visionen .....	22





## Profos AG

### Kompetenzen

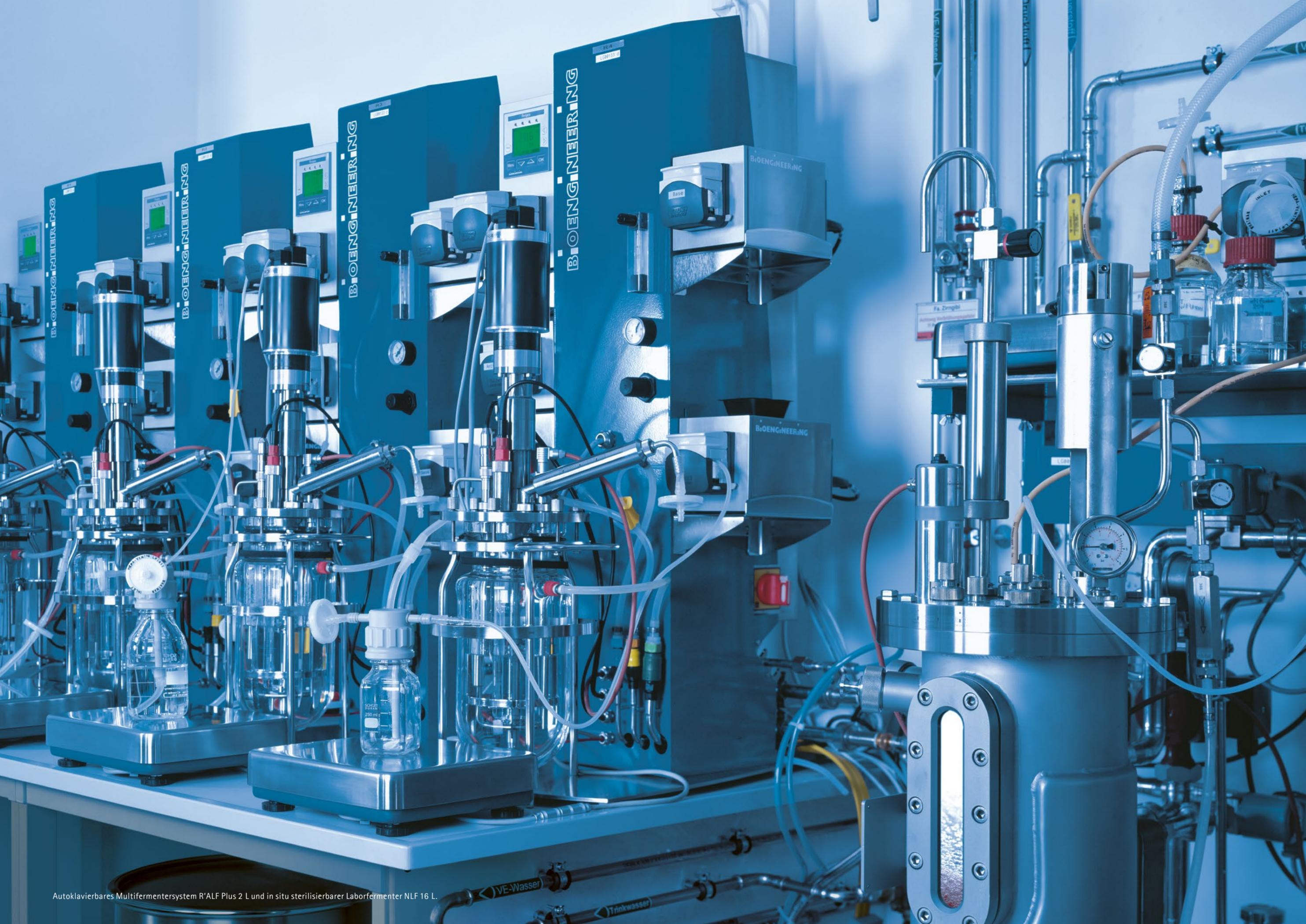
Schwerpunkt des Biotechnologieunternehmens Profos AG sind der Nachweis und die Bekämpfung von Bakterien, die ein wesentliches Problem in den folgenden Bereichen darstellen:

#### 1. Gesundheit

Bakterien können aus jeder natürlichen Umwelt, z. B. über Atmung oder Nahrung aufgenommen werden. Sie besiedeln bei Tier und Mensch die Haut und die Schleimhäute und können anschliessend zu einer weitergehenden Infektion führen. Dadurch können sie Infektionskrankheiten verursachen. Beim Menschen sind besonders häufig die Schleimhäute des Atem- und des Verdauungstrakts betroffen. Viele bakterielle Infektionen sind harmlos, aber je nach Keim und vor allem je nach Lokalisation und Immunität können sie auch sehr gefährlich, sogar tödlich sein.

#### 2. Lebensmittelsicherheit

Bakterielle Lebensmittelverderber wie z. B. Listerien oder Salmonellen, die Lebensmittelvergiftungen verursachen können, Durchfallerreger wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacter oder Listerien werden durch Schmierinfektion oder über verunreinigte Nahrung aufgenommen. Andere Erreger, wie z. B. die der Cholera, werden vor allem durch verseuchtes Trinkwasser übertragen.



Autoklavierbares Multifermentersystem R'ALF Plus 2 L und in situ sterilisierbarer Laborfermenter NLF 16 L.

## Geschichte

Profos AG wurde im Januar 2000 als Spin-Off Unternehmen des Institutes für Biophysik und Physikalische Biochemie der Universität Regensburg gegründet. Die Kernkompetenz des Unternehmens stellt die Phagenprotein-Technologie und deren Einsatz in den Bereichen Life Science und Lebensmittelsicherheit dar. Die Gründer Roland Meissner, Dr. Stefan Miller und Thomas Zander wurden von der Bayerischen Regierung gefördert. Im Februar 2000 war Profos unter den Gewinnern des Businessplanwettbewerbes Nordbayern; im Anschluss daran erfolgte ein erstes finanzielles Investment der Technologie Beteiligungsgesellschaft mbH.

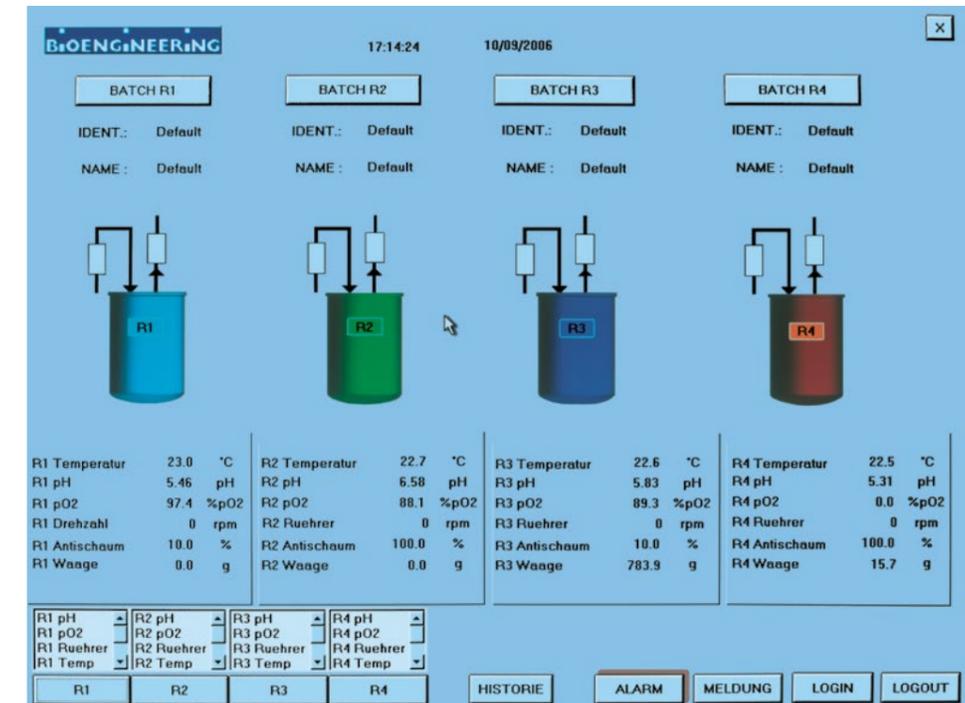
2001 erfolgte nach Abschluss einer ersten Venture Capital-Finanzierungsrunde mit der Hamburger Capital Stage AG der Einzug in den Biotechnologieinkubator Biopark Regensburg und der Ausbau der Labore. Um die Phagenproteine in ausreichender Menge für die laufenden Entwicklungsprojekte zur Verfügung zu stellen, wurde der erste Bioengineering Fermenter, ein 10 L NLF, installiert.

2003 wurde im Bereich Life Science Markt mit EndoTrap® ein erstes selbst entwickeltes Produkt zur Entfernung von Endotoxin aus Proteinlösungen erfolgreich in den Markt eingeführt. Für Coltrap®, eine Entwicklung zur unspezifischen Konzentrierung von molekularbiologisch-relevanten «Labor»-*E. coli*-Bakterien, konnte 2004 Qiagen als Vermarktungspartner gewonnen werden. Im Bereich Lebensmittelsicherheit wurde 2006 ein System zur selektiven Anreicherung von *Listeria* erfolgreich extern von der AOAC validiert. Für den Bereich Lebensmitteldiagnostik konnte mit Biomerieux 2006 ein international renommierter Vermarktungspartner gewonnen werden.

2003 konnte eine Finanzierungsrunde mit Danisco Venture, einem strategischen dänischen Investor, geschlossen werden. Diese Finanzierung ermöglichte unter anderem die Aquse von Patentrechten von Prof. Dr. Martin Loessner und dem Institute of Food Research, Norwich/UK. Profos konnte 2005/2006 eine weitere Finanzierungsrunde mit Biofund/Helsinki, Danisco Venture A/S/Kopenhagen, Capitalstage AG/Hamburg, der Kreditanstalt für Wiederaufbau/Bonn und Bayern Kapital/Landshut erfolgreich abschliessen, die einen weiteren Ausbau des Bereiches Lebensmittelsicherheit ermöglichte. Dabei wurden die Bereiche Entwicklung und Produktion räumlich getrennt und die Bereiche Fermentation und Downstream-Processing weiter ausgebaut. Im Bereich Fermentation wurde die Kapazität erhöht, um Phagenproteine im Gramm-Massstab zu produzieren und mit Hilfe eines R'ALF-Fermenter-systems Prozessentwicklung durchführen zu können.

Standort des Unternehmens ist Regensburg, eine der am stärksten wachsenden Wirtschaftsregionen in Bayern, die sich auch deutschlandweit unter den Top-Technologiestandorten und existenzgründerfreundlichsten Regionen erfolgreich behaupten konnte. Profos hat dort im BioPark Regensburg, in direkter Nachbarschaft zu Universität, Fachhochschule und Klinikum, knapp 1700m<sup>2</sup> Labor und Büroflächen angemietet.

Im Oktober 2006 wurde Profos erfolgreich ISO 9001 und ISO 13485 zertifiziert.



## Management und Mitarbeiter

### Dr. Wolfgang Mutter, Chief Executive Officer

Wolfgang Mutter ist Biochemiker und brachte, als er am 1. August 2004 zu Profos kam, insgesamt 15 Jahre Erfahrung aus verschiedenen Management-Positionen in Life Science Unternehmen mit.

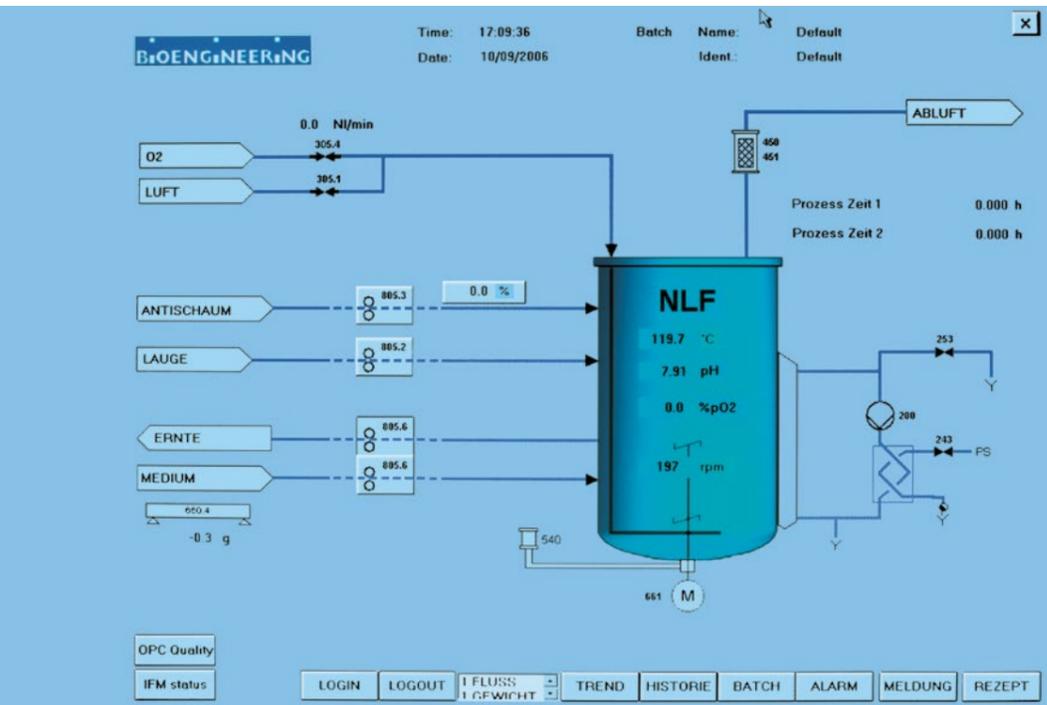
In seiner vorherigen Position leitete er das Business Development von Roche Diagnostics GmbH (Penzberg) und war dort für die weltweite Strategie dieser Geschäftseinheit zuständig. In seiner vorherigen Position hatte er das weltweite Marketing des Proteomics und Biochemistry-Bereiches von Roche und Boehringer Mannheim geleitet.

### Dr. Stefan Miller, Chief Scientific Officer

Stefan Miller ist als Initiator und einer der Gründer von Profos bereits seit dem Beginn im Jahr 2000 im Unternehmen.

Er ist Biologe und hat sich im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeiten mit der Faltung und Stabilität von Proteinen aus Bakteriophagen beschäftigt. Im Anschluss an die Hochschullaufbahn widmete er sich der biotechnologischen Anwendbarkeit der Bakteriophagenproteine.

Dr. Stefan Miller ist Co-Autor einer Reihe von wissenschaftlichen Veröffentlichungen, Patenten und erfolgreichen Förderanträgen und hat darüber hinaus viele nationale und internationale Kooperationen etabliert.



Konfiguration einer intelligenten Bioreaktorsteuerung.

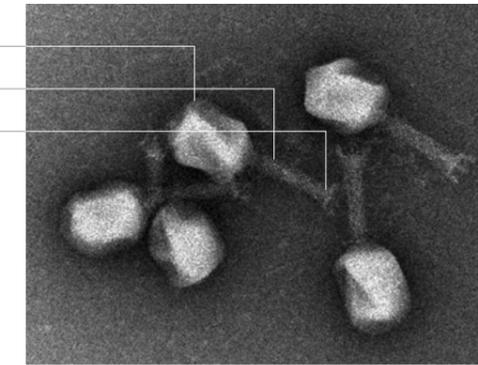
Vorangegangene Seite:  
Prozess-Schema des R'ALF-Fermentersystems.  
Übersicht der Expressions-optimierung eines Bakteriophagenproteins.

Diese Seite:  
Operator Interface eines 10-Liter-NLF-Fermenters.  
Dieser Fermenter wird für Entwicklung, Scale-up und Produktion eingesetzt.

Phagenkopf

Schaft

Basisplatte



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Salmonella Phagen aus einer Kläranlage.

### Oliver Glück, Chief Financial Officer

Der Wirtschaftsprüfer und Steuerberater Oliver Glück ist seit 1. Oktober 2004 bei Profos. Nach mehr als zehn Jahren Berufserfahrung in verschiedenen international agierenden Wirtschaftsprüfungsunternehmen hat er im Vorstand von Profos die Verantwortung für die Aufgabenbereiche Finanzen, Personalwesen und Verwaltung übernommen.

### Dr. Bernd Buchberger, Chief Operating Officer

Der Biochemiker Bernd Buchberger verstärkt Profos seit dem 1. Juni 2007. Er bringt mehr als 15 Jahre Erfahrung in verschiedenen Positionen bei Roche Applied Sciences in den Bereichen Forschung & Entwicklung und Projektmanagement ein. Dr. Buchberger verfügt über eine breite Erfahrung in der Entwicklung von in-vitro-Diagnostika, dem Transfer von Produkten in die Produktion und dem Scale-up.

Der Personalbestand konnte im vergangenen Jahr auf 55 Mitarbeiter (48 Vollzeitäquivalente) erhöht werden. Die Qualifikation der Mitarbeiter der Profos ist ausgesprochen hoch (ca. 80 % Hochschulausbildung, davon die Hälfte promoviert).

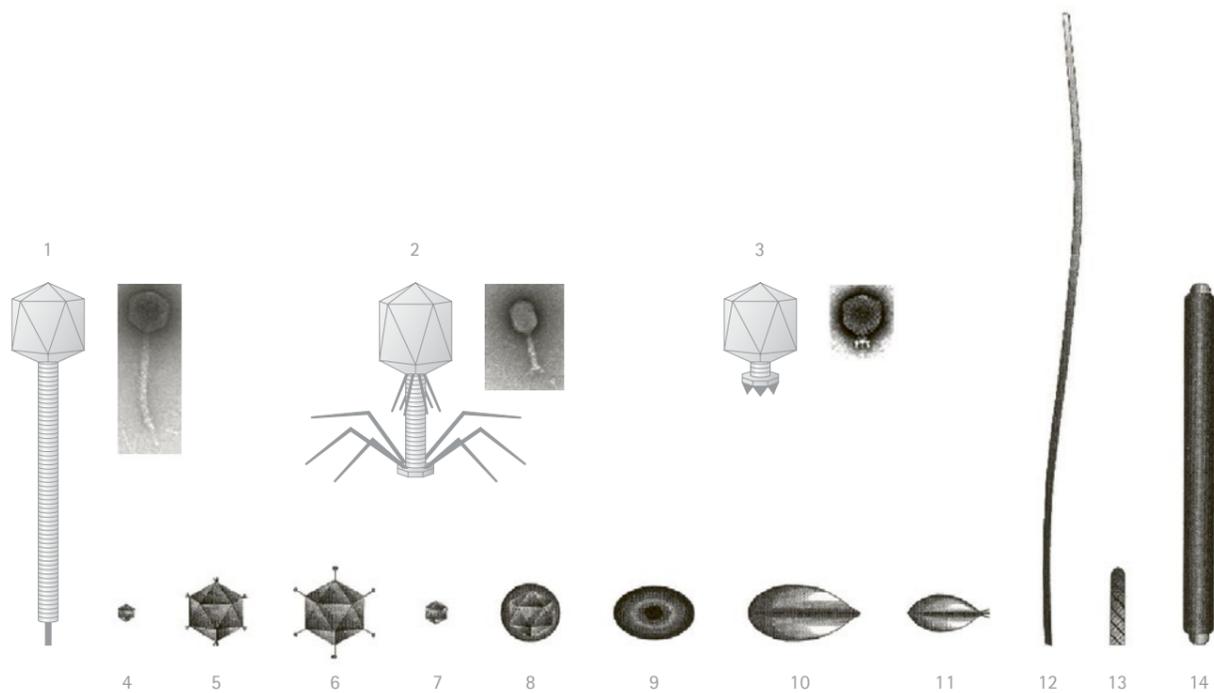
Für die Aktivitäten zur Schaffung einer frauen- und familienfreundlichen Arbeitswelt wurde Profos 2006 vom bayerischen Ministerpräsidenten Dr. Edmund Stoiber mit dem Bayerischen Frauenförderpreis 2006 ausgezeichnet.

Als Bakteriophagen (von griechisch phagein: fressen) bezeichnet man eine Gruppe von Viren, die sich auf Bakterien als Wirtszellen spezialisiert hat. Bakteriophagen sind für Menschen harmlos, stellen aber die natürlichen Feinde der Bakterien dar.

Bakteriophagen wurden 1915 vom Engländer Frederick Twort und 1917 vom Kanadier Félix Hubert d'Hérelle unabhängig voneinander erstmals beschrieben. In der Folge fanden und finden sie Eingang in eine Vielzahl von Anwendungen in der Medizin, Biologie, den Agrarwissenschaften und vor allem auch in der Gentechnologie.

### Was sind Bakteriophagen?

- Viren, die nur Bakterien infizieren.
  - Viren, die morphologisch sehr verschieden sind (vgl. Abb. 2).
  - Die am meisten verbreitete Lebensform der Erde.
  - Natürlich optimierte, also äusserst stabile Organismen, die von Natur aus extremen Bedingungen widerstehen können (pH, Temperatur, Salzkonzentration).
- Bakteriophagen bestehen aus einer Proteinhülle, die gelegentlich von einer zusätzlichen Lipidhülle umgeben sein kann, und einer Nukleinsäure. Diese kann aus einzel- oder doppelsträngiger DNA, aber auch aus RNA bestehen. Phagen Genome können, wie z. B. bei filamentösen Phagen, nur einige wenige Gene, bei komplexen Phagen auch mehr als 100 Gene, codieren.



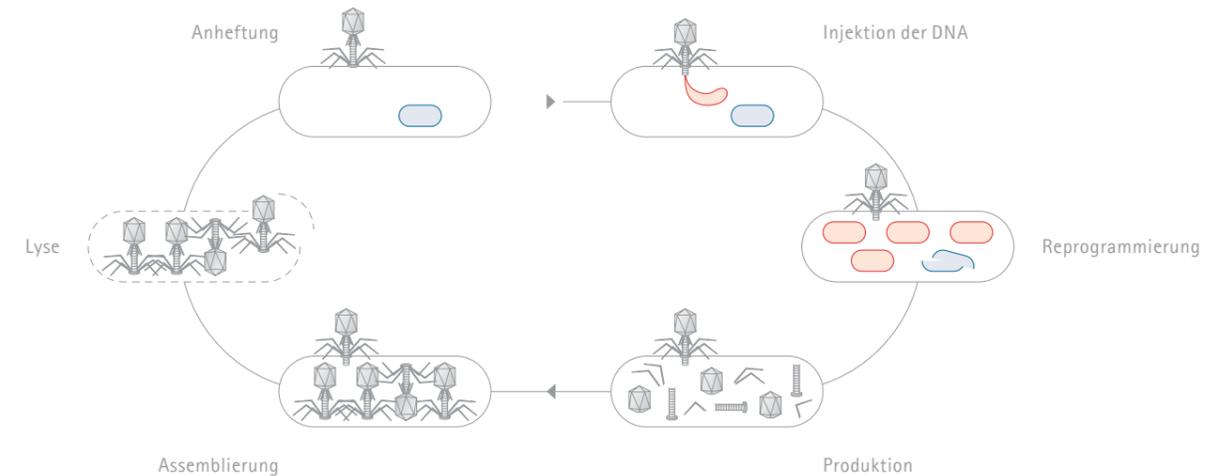
2

Übersicht der verschiedenen Phagenmorphologien:  
Phagen werden taxonomisch nach ihrer Morphologie eingeteilt (1–14).  
Zu mehr als 95 % wurden bislang Phagen der Klassen  
1 Siphoviridae (Phage Lambda), 2 Myoviridae (Phage T4)  
und 3 Podoviridae (Phage P22) beschrieben.

### Wie vermehren sich Bakteriophagen?

Die Reproduktion der Bakteriophagen lässt sich in fünf Abschnitte untergliedern:  
Bakteriophagen erkennen (vgl. Abb. 3) durch Adsorption an spezifische Zellwandrezeptoren ihre «Wirtsbakterien» und heften sich an diese an (1; Anheftung). Dann injizieren sie ihre DNA (2; Injektion der DNA) oder RNA in das Bakterium und programmieren die Bakterienzelle um (3; Reprogrammierung). Das Phagengenom wird transkribiert, die viralen mRNA werden translatiert, die Phagennukleinsäure wird repliziert und neue Phagen-«Bausteine» entstehen.  
Durch diese «unfreundliche Übernahme» zwingen die Bakteriophagen die Bakterien, den eigenen Stoffwechsel umzustellen und sich ausschliesslich auf die Produktion neuer Phagenpartikel zu konzentrieren (4; Produktion). Sind diese neuen Phagen komplett zusammengebaut (5; Assemblierung), so zerstören die Phagen (6; Lyse) die Bakterien, um die neuen Phagenpartikel freizusetzen. Durch diesen Vorgang können die Phagen wieder neue Wirtsbakterien infizieren.

Allerdings verläuft die Vermehrung bei einigen Phagen nicht immer nach dem oben beschriebenen Schema ab.  
Temperente Phagen können sich auch in einem lysogenen Zyklus in das Wirtsgenom integrieren und dort vom Wirt weitervererbt werden, bevor sie unter für den Wirt ungünstigen Lebensbedingungen opportunistisch den lytischen Zyklus einschlagen.



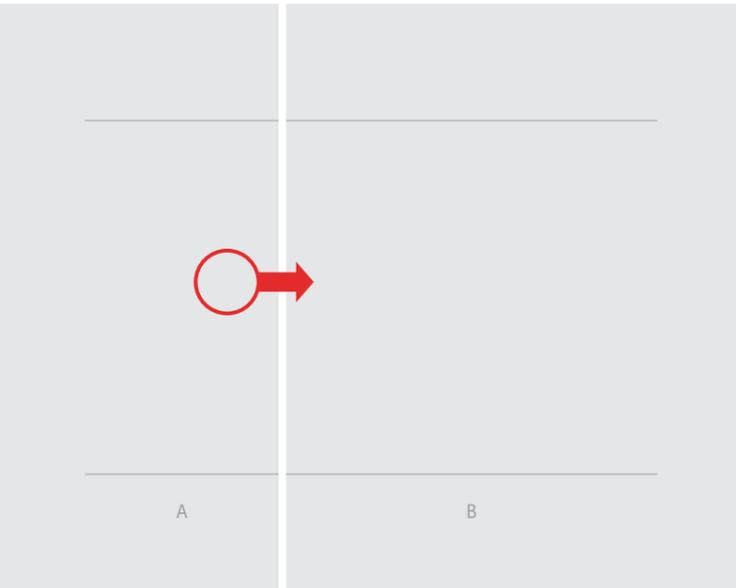
3

Lytischer Vermehrungszyklus von Bakteriophagen.

### Wie erkennen Bakteriophagen ihre Wirtsbakterien?

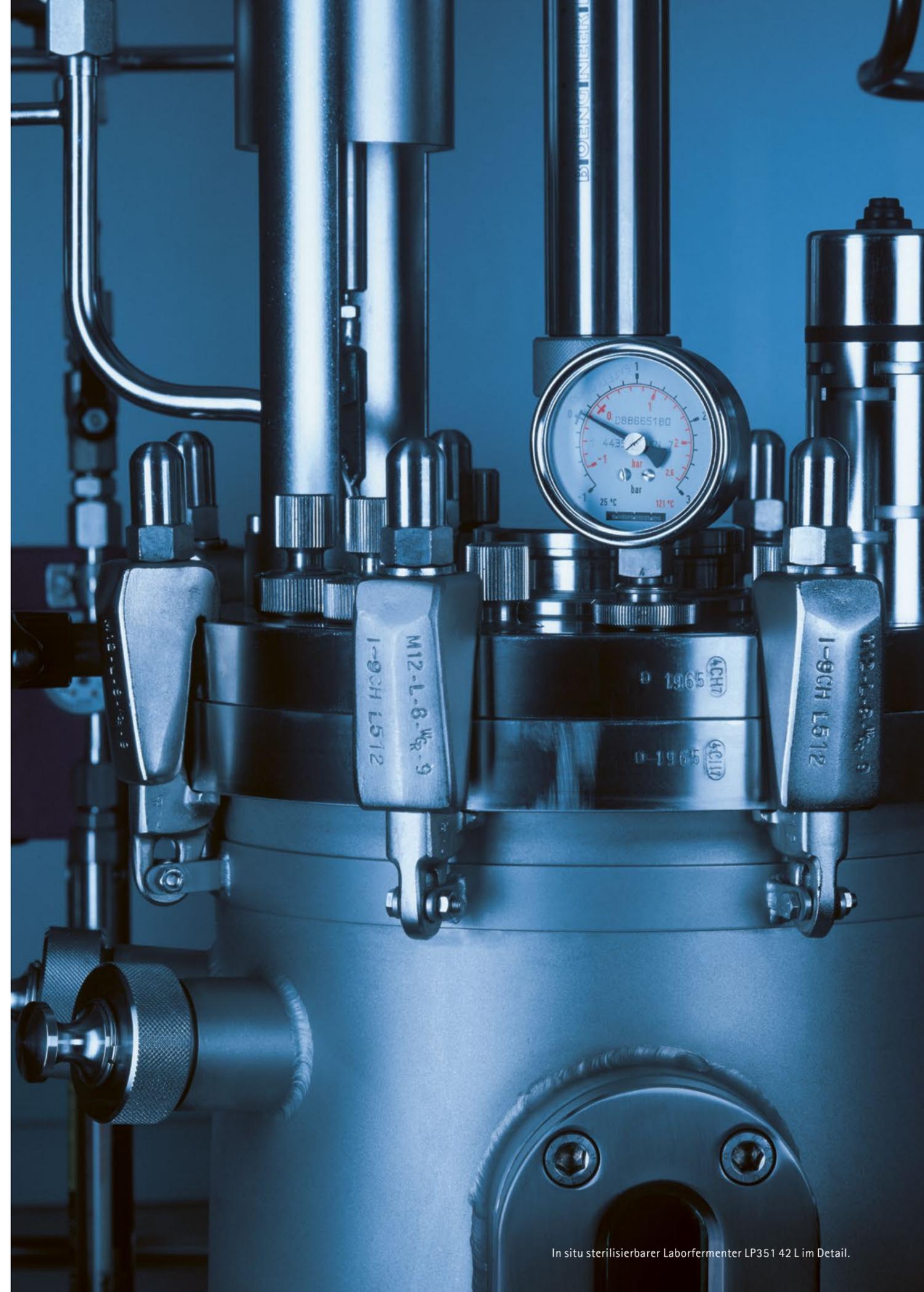
Bakteriophagen besitzen Proteine (Abb. S.16), mit deren Hilfe sie bestimmte Zucker- oder Proteinstrukturen auf der Oberfläche ihrer Wirtsbakterien spezifisch erkennen. Diese Phagenproteine sind sehr stabil gegenüber Detergentien oder anderen chemischen Denaturierungsmitteln. Manche dieser Proteine müssen bei Temperaturen von über 90 °C inkubiert werden, um ihre dreidimensionale Struktur zu zerstören und sie zu denaturieren. Gleichzeitig verfügen diese Proteine über Bindungsaffinitäten, vergleichbar mit guten monoklonalen Antikörpern.  
Diese Eigenschaften erlauben Bakteriophagen unter ungünstigen Bedingungen, z. B. in Kläranlagen, unter hohen Salzkonzentrationen, stark sauren oder alkalischen Bedingungen, zu überdauern und auf die nächste «Infektionsgelegenheit» zu warten, während die Nukleinsäure gut geschützt ist.

Die von Profos AG entwickelte Technologie nutzt diese hochspezifische Interaktion der in der Natur vorkommenden Bakteriophagen mit ihren Wirten, den Bakterien. Profos entwickelt und produziert aus Bakteriophagen-Sequenzen hochspezifische rekombinante Proteine (*Phagen-Liganden*), die Bakterien oder deren Bestandteile erkennen (und damit *Bakterien nachweisen*) und angreifen, beziehungsweise unschädlich machen (*Bakterieneliminierung*).  
Die verwendeten Technologien sind durch eine Vielzahl eigener Patente abgesichert.



A  
Dreidimensionale Struktur des Schwanzfaserproteins des Salmonella Phagen P22 (grün, rot, blau gefärbt die Untereinheiten des trimeren Proteins).

B  
Ausschnitt einer Untereinheit (blau) mit einem gebundenen Kohlenhydratmolekül des bakteriellen Rezeptors (rot).





Von links nach rechts:  
Prozesstank.  
Befüllung des Prozesstanks.  
LP351 42 Liter, Ventilöffnung  
zur Belüftung.

#### Produkte und Kundennutzen

Die unmittelbare Anwendung der Profos-Technologie erstreckt sich auf zwei Kerngebiete: Lebensmittelherstellung und Pharmazeutische Industrie.

##### 1. Schnellverfahren in der Lebensmittelmikrobiologie

Der Nachweis von pathogenen Keimen in Lebensmitteln ist ein wesentliches Problem in der Lebensmittelindustrie. Die zurzeit verwendeten Test-Methoden sind ungenau und zeitintensiv: Bis zum Resultat kann es mehrere Tage dauern. Dies birgt für die Lebensmittelhersteller ein erhebliches Risiko und verursacht hohe Kosten für Zwischenlagerung und eventuelle Rückrufaktionen. Mit Hilfe der Profos-Produkte wird die Nachweiszeit auf weniger als acht Stunden reduziert, das Verfahren zeichnet sich durch eine verbesserte Analysequalität und einfachere Handhabung aus. Die Methode hat bei Anwendern erhebliches Interesse gefunden. Profos AG hat hier mit Biomerieux, dem Weltmarktführer in diesem Segment, ein exklusives Vertriebsabkommen abgeschlossen.

##### 2. Antimikrobielle Proteine

Die Profos-Technologie kann zum selektiven Nachweis und zur spezifischen Eliminierung von human-pathogenen Bakterien (Anthrax-Milzbrand, Clostridium-Wundstarrkrampf, Botulinum-Lebensmittelvergiftung und Staphylococcus-Blutvergiftung) eingesetzt werden. Damit bietet Profos ein Konzept für den Ersatz wirkungslos gewordener Antibiotika; sogar resistente Keime werden ohne Nebenwirkungen bei der therapeutischen Anwendung abgetötet.

##### Endotoxinentfernung

Mit dem bereits seit zwei Jahren erfolgreich in den Markt eingeführten Produkt EndoTrap® zur Entfernung von Endotoxinen (bakteriellen Lipopolysacchariden) hat Profos die Funktionsfähigkeit und technologische Überlegenheit der zugrunde liegenden Phagenproteintechnologie unter Beweis gestellt. Weitere derzeit in der Entwicklung befindliche Produkte werden das Produktportfolio in diesem Bereich ergänzen.



## Visionen

Aufgrund der breiten Anwendungsmöglichkeiten der bislang entwickelten und durch Patente geschützten Technologie stellen sich die Perspektiven von Profos AG ausgezeichnet dar. Neben den kurzfristig geplanten Produkteinführungen laufen weitere aussichtsreiche Entwicklungen für humantherapeutische Anwendungen.

Profos arbeitet bereits heute mit namhaften international tätigen Kooperations- und Vertriebspartnern zusammen und wird diese Zusammenarbeit in den nächsten Jahren weiter intensivieren.

Profos setzt sich zum Ziel, innovative Produkte mit herausragender Qualität zu entwickeln und bereitzustellen, um die Wünsche der Kunden und Kooperationspartner dauerhaft zu erfüllen.

