

Gu drun Lettner*,
Jean Schmitt

Zusammenfassung

Mit „Stealth-Effekt“ wird ein Tarnmechanismus bezeichnet, der es Bakterien ermöglicht, der Immunabwehr zu entgehen. In der medizinischen Forschung wird dieses Phänomen genutzt, um die Verweildauer im Körper sowie die Präzision beim Ansteuern von Krankheitsherden signifikant zu steigern. Die Hauptanwendungsgebiete liegen in der gezielten Tumorthherapie, aber auch in der Diagnostik von Infektionskrankheiten wie Cholera sowie in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Dieses Dossier gibt einen Überblick über verschiedene natürliche und synthetische Beschichtungsverfahren, die nicht zuletzt auf dem Vorbild von getarnten Nanopartikeln beruhen. Darunter fallen Beschichtungen mit Polymeren zur Erhöhung der Zirkulationszeit ebenso wie der Einsatz von biomimetischen Zellmembranen, die eine exzellente Biokompatibilität gewährleisten.

Neben den Chancen für die personalisierte Medizin werden auch die potenziellen Gefahren beleuchtet. Zu ihnen zählen biologische Risiken durch das inhärente Infektionspotential, unkontrollierte Mutationen und die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen, aber auch das Potenzial für missbräuchliche Verwendung bis hin zu Bioterrorismus. Zur Verdeutlichung und Einordnung dieser anthropogenen Risiken wird das Dual-Use-Dilemma thematisiert und auf dieser Basis die unbedingt erforderliche Etablierung globaler Sicherheitsstandards vor einer klinischen Anwendung von *Coated Stealth Bacteria* dargelegt.

* Korrespondenzautorin

Immungetarnte Bakterien

Potenziale und Risiken von *Coated Stealth Bacteria*

Einleitung

Bakterien werden technisch mittlerweile in den unterschiedlichsten Bereichen eingesetzt – von Zellulose-Gewinnung zur Textilherstellung¹, als Halbleitermaterialien², als umweltfreundliche Kompositmaterialien zur Energieumwandlung³, zur Abwasserbehandlung⁴ bis hin zu selbstheilendem Beton⁵. Gegenwärtig beschäftigen sich diverse EU-Projekte mit Bakterien als Stimulanzien in der Landwirtschaft (AgriGel), für Tumordiagnostik (DroneMTB) oder zur Rückgewinnung von Wertstoffen aus Elektroschrott (MS-GMT). Die medizinische Forschung arbeitet indes intensiv an Einsatzmöglichkeiten künstlich beschichteter Bakterien für therapeutische Zwecke. Dieses sogenannte *Stealth Coating*, auch „Tarnkappen-Effekt“ genannt, wird für Nanopartikel (NP) schon seit Jahrzehnten erforscht: Es verhindert etwa, dass sich körpereigene Proteine an der Oberfläche ablagern und so das Immunsystem alarmieren. Der *Stealth Effect* bezeichnet hierbei das Phänomen, mit dessen Hilfe NP dem Immunsystem vorbeugen bleiben und einer vorzeitigen Beseitigung entgehen, wie „ein getarntes Flugobjekt die Detektion durch einen konventionellen Radar“⁶ vermeidet. Andernfalls können NP eine Immunantwort des Körpers hervorrufen und werden rasch ausgeschieden. Nicht zu vergessen ist außerdem, dass NP selbst häufig potenziell toxisch sind: Sie können etwa oxidativen Stress hervorrufen oder Entzündungen auslösen.⁷

Die Erkenntnisse, Methoden und Verfahren, mit deren Hilfe Nanopartikel für medizinisch-diagnostische und therapeutische Zwecke eingesetzt werden, versucht die Forschung gegenwärtig auf Bakterien anzuwenden.

Anwendungen und Potenziale

Neue Horizonte in der Onkologie

Aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften fällt *Engineered Bacteria* (EB) eine wesentliche Rolle in der Forschung zu und Entwicklung von neuen Tumorthapien zu. Diese umfassen etwa eine Verbesserung der Immunantwort, Optimierung der therapeutischen Wirksamkeit wie auch Entwicklung von personalisierten Krebstherapien.

Mithilfe neuer gentechnischer Verfahren wie CRISPR-Cas, dem Durchschneiden und Verändern von DNA-Strängen, lässt sich die Funktionalität der Bakterien präzise steuern, um Tumorzellen gezielt zu identifizieren und die körpereigene Immunantwort zu verstärken. Ein weiteres Spezifikum von modifizierten Bakterien ist, dass sie therapeutische Wirkstoffe abgeben, während sie den Tumorzellen gleichzeitig Nahrung und Platz streitig machen. Der therapeutische Effekt kann dahingehend eingestellt werden, dass bspw. immunsuppressiven Signalen, die die Tumorzelle aussendet, durch die Produktion bestimmter Botenstoffe (Zytokine) gegengesteuert wird. Ebenso ist es modifizierten Bakterien möglich, generell die Immunantwort gegenüber Tumoren durch die Aktivierung diverser Immunzellen auszulösen und verbessern.⁸

Darüber hinaus wird an mit NP beladenen Bakterien als Plattform für Krebsimpfstoffe geforscht. Durch die Mineralisierung mit Mangandioxid (MnO₂) konnte eine verbesserte Tumorerkennung und abtragung erreicht werden, bei gleichzeitiger Eindämmung des Wiederauftretens von Tumorzellen. Die Injektion von NP-beschichteten Salmonella-Bakterien resultierte in der Anreicherung von Tumorantigenen und in weiterer Folge zur Rückbildung des malignen Gewebes infolge einer angepassten Immunantwort.⁹

Potenzial bei chronischen Entzündungen und Diagnostik

Abseits der Behandlung und Prävention von Tumorerkrankungen wird beschichteten Stealth-Bakterien großes Potenzial in der Diagnose und Behandlung von Darmerkrankungen zugeschrieben. Sie bieten eine Alternative zu herkömmlichen Biomarkern, da sie systemische Defizite konventioneller Methoden – wie ernährungsbedingte Schwankungen oder zeitversetzte Ergebnisse – effektiv überbrücken. Der Einsatz zur Detektion von entzündlichen Darmerkrankungen wie *Morbus Crohn* wird ebenfalls erforscht, allerdings gibt es dazu noch keine klinischen Studien, nicht zuletzt aufgrund fehlender Regularien.

Das Portfolio an Erkrankungen, die mithilfe von EB behandelt werden können, ist breit gefächert, und erstreckt sich von der Diagnose von Cholelithiasis bis zur Diagnose und Therapie von Stoffwechselerkrankungen und vieles mehr. Der Einsatz in der Praxis hat sich allerdings noch nicht etabliert: Im Gegensatz zur rein medikamentösen Verabreichung wurde bislang kein modifiziertes Bakterium für therapeutische oder diagnostische Zwecke offiziell zugelassen.⁹

Tarnkappen für Nanopartikel als Vorbild

In der Medizin werden NP unter anderem als Trägersysteme für die zielgerichtete Wirkstoffabgabe sowie zur Stabilisierung von Wirkstoffen eingesetzt. Die körpereigene Immunabwehr erkennt sie allerdings als Fremdkörper, die ohne entsprechende Tarnung umgehend entfernt würden. Um sicherzustellen, dass die NP ihr Ziel erreichen und dort ihre Aufgabe erfüllen können, werden sie mit an den Einsatzzweck angepassten Beschichtungen versehen.

Bereits 1977 berichtete eine Studie¹⁰ über eine erfolgreiche PEGylierung, die künstliche Beschichtung mittels Polyethylenglykol, und die dadurch reduzierte Immunogenizität (die Eigenschaft, eine Abwehrreaktion auszulösen) sowie verlängerte Zirkulationszeit der betreffenden Teilchen. Maßgeblich für den erfolgreichen Einsatz von Nanopartikeln in der Tumorthherapie ist nämlich der EPR-Effekt (*enhanced permeability and retention*, erhöhte Permeabilität und Retention), bei dem die löchrige Gefäßstruktur die Partikel zwar hinein-, aber kaum mehr hinauslässt. Um diesen Effekt, durch den die Partikel im Tumor gehalten werden, nutzen zu können, müssen die NP über einen längeren Zeitraum im Körper zir-

kulieren. Allerdings werden intravenös verabreichte Partikel innerhalb weniger Minuten durch das körpereigene Filtersystem (das retikuloendotheliale System, RES), in Leber und Milz abgebaut – wenn sie nicht mit einer Schutzschicht versehen sind.¹¹ Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden und werden unterschiedliche Beschichtungsmöglichkeiten für NP entwickelt, um diesen *Stealth-Effect* zu erreichen.

Trotz des sogenannten „PEG-Dilemmas“, dem schwierigen Gleichgewicht zwischen langer Haltbarkeit im Blut und der notwendigen Aufnahme in die Zielzelle, hat sich PEGylierung als Goldstandard erwiesen, und wird klinisch für diagnostische und therapeutische Zwecke eingesetzt. Mit ihrer Hilfe werden Medikamente wasserlöslich gemacht, sie tarnt das Molekül vor dem Immunsystem, unterdrückt dessen Reaktion und schützt die Partikel vor enzymatischem Abbau. Damit erhöht sie die Zirkulationszeit im Blutkreislauf, steigert die Effektivität und Stabilität von Wirkstoffen, und sorgt gleichzeitig für bessere Verträglichkeit und verringerte Toxizität von Wirkstoffen.^{11,12} In der EU bzw. den USA wurden in den letzten Jahren verschiedene PEGylierte Nanopartikel für die Behandlung diverser Krebsarten (Brust, Pankreas), Hepatitis B und C, sowie Multipler Sklerose zugelassen.¹³

In präklinischen Studien werden Zellmembrummantelte NP (*Cell-Membrane-Coated Nanoparticles*, CMCNPs) eingesetzt, um deren vorzeitige Zerstörung durch das Immunsystem zu vermeiden. Gleichzeitig versieht sie dieser Ansatz mit der Fähigkeit, zelluläre Strukturen und Funktionen zu übernehmen. Durch diese biomimetische Funktionalisierung der NP mit gereinigten Zellmembran-Derivaten zeigt sich eine deutlich verbesserte Fähigkeit der Partikel, Organe oder Gewebe direkt zu adressieren (*Targeting*) und die therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen.⁷

Zu dieser Gruppe zählen beispielsweise Beschichtungen auf Basis von Erythrozyten-Membranen (*Red-Cell-Membrane-Coated Nanoparticles*, RCMCNPs). Diese bringen eine Reihe von Vorteilen mit sich. Da sie in hoher Konzentration im Körper vorhanden sind, lassen sie sich einfacher isolieren. Sie verfügen außerdem über die Fähigkeit, NP über die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren, was eine Schlüsseleigenschaft für die Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems ist. Durch diese biomimetische Maskierung wird verhindert, dass RCMCNPs als Fremdkörper erkannt und vorzeitig eliminiert werden. Ein weiteres Beispiel sind Tumorzell-Membranen, die aufgrund ihrer unkomplizierten In-Vitro-Kultivierung eine hohe Verfügbarkeit aufweisen, und schon a priori über Mechanismen zur Immunflucht verfügen.

Für tiefere Einblicke in die Thematik der Nanocarrier und ihre unterschiedlichsten Anwendungsgebiete und -potenziale sei auf das NanoTrust-Dossier Nr. 62¹⁴ zu ebendiesem Thema verwiesen.

Natürliche Strategien: Wie sich Bakterien selbst schützen

Bakterien verfügen von Natur aus über Mechanismen, mithilfe derer sie der körpereigenen Immunabwehr zu entkommen versuchen. Eine Variante ist die Ausbildung eines Biofilms. Dabei hüllen sie sich in eine Schicht aus Mehrfachzuckern (Polysacchariden), die nicht nur ihre Identifikation erschwert, sondern der Immunantwort ebenso widersteht wie dem Angriff durch Antibiotika. Insbesondere die Widerstandsfähigkeit gegenüber Antibiotika, die die Medizin vermehrt vor große Herausforderungen stellt, kann ein Bakterium durch die Ausbildung eines Biofilms um das 10- bis 1.000-fache steigern. Vielversprechende Ergebnisse, um dieses Problem in den Griff zu bekommen, zeigen Studien zum Thema *Engineered Phages* (Viren, die Bakterien angreifen). Diese attackieren gezielt Biofilme von Bakterien und haben das Potential, sie zu zerstören.¹⁵

Indem sie das Bakterium umhüllen, bieten extrazelluläre Polymere Substanzen (EPS), aus denen Biofilme bestehen, eine physische Tarnung. Diese Stoffe bilden eine gelartige 3D-Struktur bestehend aus einer Vielzahl biologischer Moleküle (darunter Polysaccharide, Lipide und extrazelluläre DNA), und spielen eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der mechanischen Integrität des bakteriellen Biofilms. Dadurch schützen sie das Bakterium vor UV-Strahlung ebenso wie vor Phagozyten, spezialisierten Zellen der Immunabwehr.¹⁵

Tabelle 1: Übersicht: Künstliche Beschichtungen biologischen vs. nicht-biologischen Ursprungs

Kategorie	Material	Hauptfunktion/Vorteile
Biologischen Ursprungs	Zellmembranen [Erythrozyten, Krebszellen, Hefe]	Maximale Biokompatibilität, gezieltes Ansteuern von Gewebe, Blut-Hirn-Schranken-Passage
	Proteine und Lipide [Seidenfibroin, Polyaminoaciden]	Erhöhung der Bioverfügbarkeit bei oraler Aufnahme, mechanische Integrität
	Natürliche Polymere [sonst.] [Alginat, Chitosan]	Schutz vor Magensäure, niedrige Toxizität, Antibiotikaresistenz
Nicht-biologischen Ursprungs [synthetisch/mineralisch]	PEG [Polyethylenglykol]	Goldstandard: Wasserlöslichkeit, Schutz vor enzymatischem Abbau, verlängerte Zirkulation
	Synthetische Polymere [PHEA, Polydopamin]	Alternative zu PEG mit geringerem Akkumulationsrisiko, verbesserte Überlebensrate im Darm
	Nanomaterialien [Gold-NP, ICG-geladene NP]	Photothermische Therapie (Abtötung durch Hitze), ferngesteuerte Proteinfreisetzung via NIR-Strahlen
	Minerale/Ionen [Calciumionen, mineralische Schichten]	Ultrasensitiv gegen Sauerstoff, Ethanol und extreme Umgebungsbedingungen

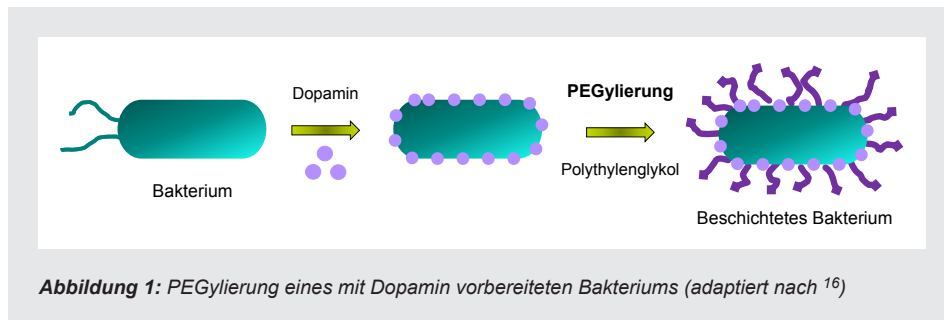


Abbildung 1: PEGylierung eines mit Dopamin vorbereiteten Bakteriums (adaptiert nach ¹⁶)

Künstliche Schutzschichten für die Therapie

Viele Erkenntnisse zur Beschichtung von NP-Therapeutika lassen sich auf die medizinische Anwendung von Bakterien übertragen. In der aktuellen Forschungsliteratur finden sich hier ebenfalls die Entwicklung von PEG-Beschichtungen, aber auch Zellmembranen, Nanomaterialien oder Materialien mineralischen Ursprungs.

PEG-Beschichtung

PEGylierte Bakterien konnten in Tierversuchen erfolgreich zum Aufbau der Mukosabarriere eingesetzt werden, einer Schleimschicht, die beispielsweise die Verdauungsorgane vor dem Eindringen von Mikroorganismen und Toxinen schützt. Ihr Zusammenbruch kann Stoffwechsel-, Autoimmun- sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen auslösen. Oral verabreichte Bakterien konnten dank der PEG-Beschichtung in die Mukosabarriere eindringen, die Barrierefunktion stärken, und dadurch das Fortschreiten chronischer Entzündungen sowie Diabetes eindämmen.¹⁶

Andere Polymere

Unter den natürlichen Polymeren, die sich für die Beschichtung von Bakterien als vielversprechend erwiesen haben, finden sich Polysaccharide, Polyaminosäuren, Proteine und Lipide. Unter den Polysacchariden ist besonders Alginat in den Fokus der Forschung gerückt. Mit Alginat beschichtete Laktobazillen konnten durch ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Magensäure bis in den Dünndarm transportiert werden. Durch die Ausbildung eines biomimetischen Films zeigten sie außerdem Resistenzen gegenüber Antibiotika. Gegenwärtig wird daran gearbeitet, die mit Alginatbeschichtung verknüpften Herausforderungen wie Instabilität oder unkontrollierbares Anschwellen zu meistern.¹⁷ Chitosan, ein weiteres Polysaccharid, verbessert in Kombination mit Polydopamin die Überlebensfähigkeit von EcN (*Escherichia coli* Nissel 1917, ein in der Forschung vielfach verwendeter probiotischer Bakterienstamm) im Verdauungstrakt ebenfalls signifikant, und zeichnet sich darüber hinaus durch niedrige Toxizität, Biokompatibilität und biologische Ab-

baubarkeit aus. Beide Stoffe werden auch unabhängig voneinander als Beschichtung für Bakterien eingesetzt.¹⁸

Unter den Polyaminosäuren zeigt PHEA (Polyhydroxyethyl-L-asparagin) vielversprechende Ergebnisse, da es sich sehr ähnlich zu PEG verhält, allerdings weniger Akkumulationspotential und damit verbundenes Toxizitätsrisiko birgt.¹¹

Lipide und Proteine werden wegen ihrer Biokompatibilität, -abbaubarkeit und geringer Immunantwort als Beschichtungsmaterialien für Bakterien geschätzt.¹⁷

Nanomaterialien

Im Bereich der synthetischen Beschichtungsmaterialien wird u. a. an unterschiedlichen Nanomaterialien geforscht. Indocyaningrün-beladene Nanopartikel (ICG) wurden erfolgreich mit genetisch modifizierten *Salmonella Typhimurium* YB1 verbunden. Nach intravenöser Injektion reichernten sie sich im Tumorgewebe an und führten dank ihrer photothermischen (Umwandlung von Licht in Hitze) Abtötungsfähigkeiten zur vollständigen

Vernichtung eines großen Tumors. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Goldnanopartikeln mit hitzeempfindlichen, programmierbaren Bakterien. Durch die Bestrahlung mit Nahinfrarot-Strahlen (NIR) können die Goldnanopartikel die Bakterien dazu anregen, den Tumor eindämmende Proteine freizusetzen.¹⁷

Chemische und mineralische Schutzhüllen

Neben diesen physikalischen gibt es natürlich auch chemische Beschichtungsmethoden. Letztere umfassen zum Beispiel die Umhüllung mit einer multifunktionalen Nanobeschichtung aus Seidenfaserprotein oder Kalziumionen. Abhängig vom verwendeten Material weisen die so getarnten Bakterien eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Alkohol, Antibiotika oder harschen Umgebungsbedingungen auf. Seidenfibrin als Coatingmaterial versieht die Träger mit einer verbesserten Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen bei oraler Aufnahme. Eine weitere Variante stellt die Mineralisierung dar, eine Methode, bei der die Bakterien mit einer hauchdünnen anorganischen Schicht überzogen werden, was sie ultrasensibel gegen Umwelteinflüsse (Sauerstoff, UV-Strahlung) oder hochkonzentriertem Ethanol werden lässt.

Zellbasierte Materialien

Im Fall von Bakterien führt das Beschichten mit Zellmembranen, die von roten Blutkörperchen entnommen wurden, zu exzellenter Biokompatibilität und spezifischer Zielgenauigkeit. Selbst die Manipulation des Verhaltens der Bakterien ist durch die Umwandlung in CMCB (*Cell Membrane*-

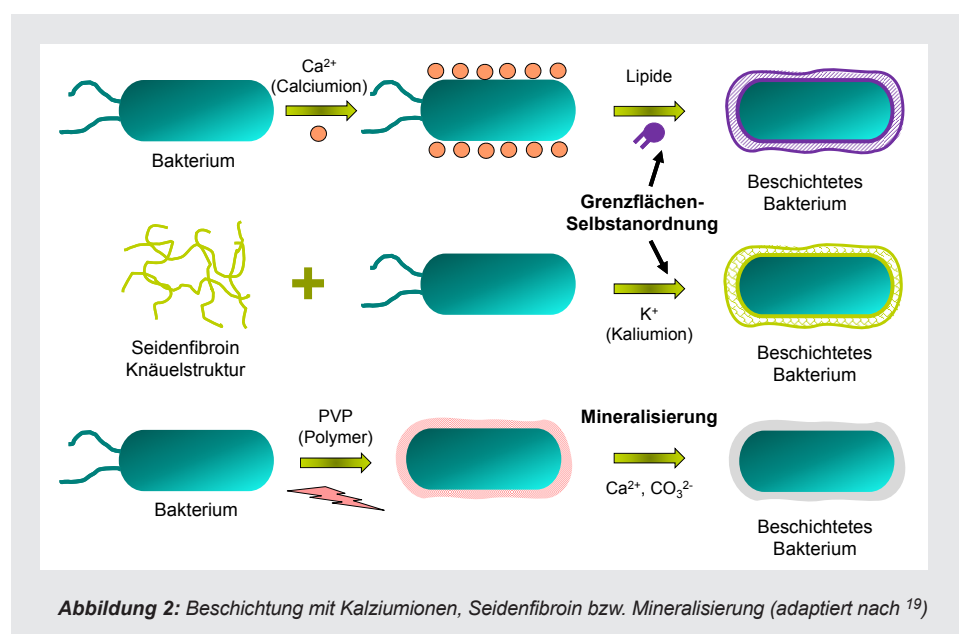


Abbildung 2: Beschichtung mit Kalziumionen, Seidenfibrin bzw. Mineralisierung (adaptiert nach ¹⁹)

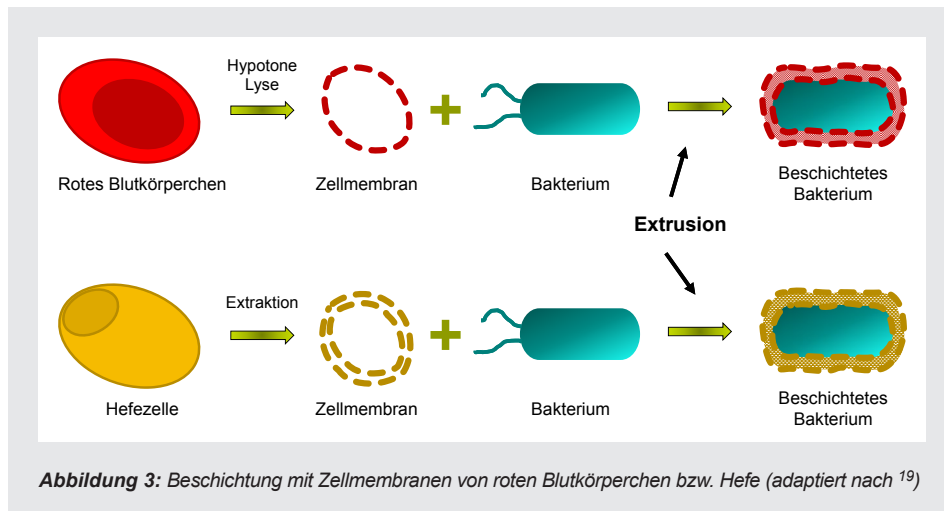


Abbildung 3: Beschichtung mit Zellmembranen von roten Blutkörperchen bzw. Hefe (adaptiert nach ¹⁹)

Coated Bacteria) möglich. Es zeigt sich eine deutliche Verringerung der Immunabwehr und Beseitigung gegenüber dem CMCB, wodurch die Anreicherung in Tumoren begünstigt wird. Durch die Beschichtung mit Hefezellmembranen konnte die Überlebensfähigkeit und Stabilität der Bakterien in Magensäure erhöht werden, was wiederum deren Anreicherung in Lymphknötchen ermöglicht. ¹⁹

Risiken und Verantwortung

Sicherheitsbedenken in Anwendung und Produktion

Hauptbedenken beim Einsatz von modifizierten Bakterien beziehen sich auf deren grundlegendes **Infektionsrisiko** sowie die Fähigkeit, eine **Immunantwort** im Körper auszulösen (Immuno-genität).⁸ Gentechnisch veränderte probiotische Stämme von EcN zeigen in Tierversuchen zwar hohes Potenzial im Einsatz gegen unterschiedliche Erkrankungen, bergen aber das **Risiko der Mutation**. Unerwünschte Veränderungen könnten dabei von negativen (pathogenen) Auswirkungen auf die Patient:innen bis hin zu Umweltkontaminationen reichen. ²⁰

Um eine unkontrollierte Ausbreitung zu verhindern, werden genetische „Sicherheitsschalter“ (*kill switches* oder *suicide switches*) eingebaut, die die sichere Eliminierung des jeweiligen Bakteriums nach erfolgreichem Einsatz gewährleisten sollen. Diese inhärenten **Selbstzerstörungsmechanismen** basieren auf unterschiedlichen Funktionsweisen. Einige beruhen auf Temperaturabhängigkeit²¹, andere, wie die *Passcode* oder *Deadman kill switches*, auf der Unterdrückung bzw. Freisetzung für das Bakterium lebensnotwendiger bzw. -bedrohlicher Stoffe.²² Alle Systeme haben jedoch eine Schwachstelle gemein: Spontane Mutation könnte ihre Sicherheitsanker unbrauchbar machen. Um die Verlässlichkeit die-

ser *suicide switches* zu erhöhen, setzt die Forschung in den letzten Jahren vermehrt auf Methoden, die auf der Genschere CRISPR-Cas basieren.²⁰ Dabei werden die als Therapeutika eingesetzten Bakterien – im konkreten Fall EcN – genetisch so adaptiert, dass sie bei Kontakt mit einem chemischen Induktor den Zelltod auslösen. Eine weitere Variante kombiniert die chemische Komponente mit einer thermischen. Bei Unterschreiten einer festgelegten Temperatur, wie sie etwa beim Ausscheiden aus dem Wirt anzunehmen ist, wird kein Induktor mehr benötigt, um das Bakterium absterben zu lassen. Damit soll die Gefahr der **Umweltkontamination** minimiert werden.

Nicht nur die Kontamination, sondern auch die Veränderung in der Biobeständigkeit (Biopersistenz) durch die Beschichtung eines Bakteriums gilt es in der Risikoabschätzung ebenso zu beachten wie die veränderte Replikationsfähigkeit, und die Ausbildung eventueller ungewollter Anti-

biotikaresistenzen. Insbesondere die Prävention von Resistenzen, die über horizontalen Gentransfer (vgl. Abbildung 4) auf das körpereigene Mikrobiom übergehen könnten, ist ein wichtiges Forschungsfeld. Dieser Prozess ermöglicht es Bakterien, genetische Informationen von anderen Mikroorganismen aufzunehmen und die darin kodierten Eigenschaften, wie eben Resistenzen, in ihr eigenes Erbgut zu integrieren.^{9,23}

Aus Sicht der Produktion ist die **Stabilität der Beschichtung** ein wesentlicher Aspekt der Sicherheitsbetrachtungen. Eine der größten Herausforderungen hinsichtlich Stabilität ergibt sich durch die Proliferation (Vermehrung durch Zellteilung) der Bakterien, die rasch zur Abtragung chemischer Coatings führt.²⁵ Auch die Entwicklung effizienter, stabiler und kostengünstiger Prozesse, um eine **großflächige Produktion** von Impfstoffen zu erreichen, stellt gegenwärtig noch eine veritable Herausforderung dar.⁹

Missbräuchliche Verwendung: das Dual-use-Dilemma

Das Dual-use-Dilemma beschreibt die Gefahr, dass Ergebnisse wohlwollender Forschung in den Natur- und Lebenswissenschaften dafür eingesetzt werden können, Mensch, Tier oder Umwelt Schaden zuzufügen. Sind für den potenziell schädigenden Einsatz keine oder nur minimale Adaptionen notwendig, spricht man von *Dual-use research of concern* (DURC), zu Deutsch: „besorgniserregende sicherheitsrelevante Forschung“.^{26,27}

Der *Code of Conduct for Biosecurity*, formuliert 2007 von der *Königlichen Niederländischen Akademie der Wissenschaft* (KNAW)²⁸, zielt darauf ab, den Missbrauch biologischer Stoffe als bio-

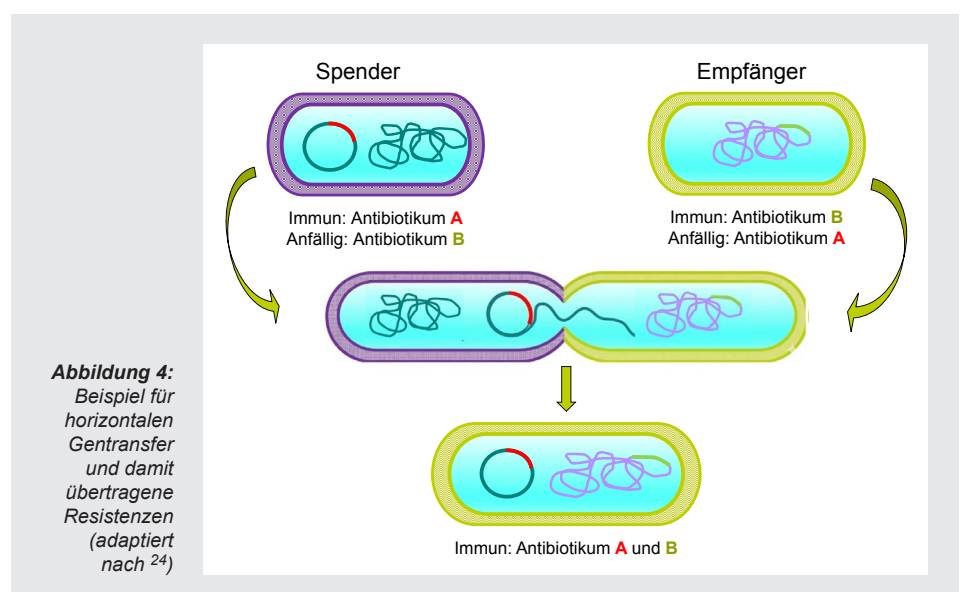


Abbildung 4: Beispiel für horizontalen Gentransfer und damit übertragene Resistenzen (adaptiert nach ²⁴)

chemische Waffen zu verhindern. Behandelt werden darin verschiedene Stufen von Sensibilisierung für Dual-use-Potenziale über interne wie externe Kommunikation und Publikation von Forschungsergebnissen bis hin zu Transport und Versand.

Die Terminologie DURC findet sich beispielsweise in Publikationen der WHO²⁹, und verknüpft Dual-use direkt mit missbräuchlicher Anwendung. Daraus ergeben sich Fragen, die sich objektiv schwer beantworten lassen, wie etwa zum Bewertungsergebnis „besorgniserregend“: Wer entscheidet darüber, wie wird diese Entscheidung getroffen, und wer übernimmt gegebenenfalls die Verantwortung?³⁰ Die EU-Regularien differenzieren Dual-use nach unterschiedlichen Aspekten. Grundsätzlich liegt der Fokus darauf, Förderungen nur für Forschungsarbeiten zu vergeben, die potenzielle militärische Anwendungen explizit ausschließen. Weitere Regularien beschäftigen sich mit der Problematik der missbräuchlichen Verwendung, sowie mit möglichen Exporten von Gütern mit Dual-use-Charakter aus der EU, sowie deren möglicher Anwendung in chemischen, biologischen, radiologischen oder nuklearen (CBRN) Waffen.³¹

Die Synthetische Biologie (SynBio) ist ein aufstrebendes Gebiet und ermöglicht beispielsweise die Herstellung von synthetischen Viren und Bakterien. Dadurch stellt sie allerdings auch eine der größten Unsicherheiten dar: Diese „Demokratisierung“ der Technologie, also die Kombination aus Einfachheit, Zugänglichkeit und Leistbarkeit, bedingt eine erhöhte Gefahr durch Bioterrorismus. Die Herstellung multiresistenter Bakterienstämme wurde bereits erfolgreich durchgeführt. Die Gefahr eines biologischen Angriffs mit letalen multiresistenten Keimen darf ebenso wenig außer Acht gelassen werden wie die mögliche Erhöhung des Gefährdungspotenzials durch die Einbindung von KI (künstlicher Intelligenz) und maschinellem Lernen.^{32,33}

Bioweapons

Durch Additive Fertigung (*Additive Manufacturing*) ist die Herstellung von Gewebe mittels 3D-Druck möglich. So konnten etwa E.coli-Bakterien ebenso „gedruckt“ werden wie onkolytische Viren oder lebensfähige Bakterien in Kleidung. Es ist also leicht vorstellbar, dass in Zukunft maßgeschneiderte, in entsprechende Trägersubstanzen eingebrachte, Mikroben, Viren und Toxine mittels biologischem 3D-Druck produziert werden können. Darüber hinaus erleichtert diese Technik potenziell das kostengünstige Testen bioaktiver Wirkstoffe wie biologischer Waffen (*Bioweapons*) bei gleichzeitig erschwerter Nachweisbarkeit, wenn hochinfektiöse Wirkstoffe in geringer Menge hergestellt wurden.³⁴

Zusätzlich besteht ein reales Gefährdungspotenzial durch das Ausnutzen privater Dienstleister und Produzenten durch kriminelle Kräfte. Bestellsysteme von Unternehmen, die Dienstleistungen und insbesondere Produkte aus dem Bereich SynBio anbieten, müssten streng(er) reguliert werden, um missbräuchliche Verwendung zu unterbinden. In China, wo 2021 ein *Biosecurity Law* als Grundlage u. a. für den sicheren Umgang in der SynBio-Forschung implementiert wurde, erwägt man die Errichtung formeller, öffentlicher Gemeinschaftslabore.³⁵ Akteuren aus der „Do-it-yourself-Biologie“-Szene (Biohackern), denen großes Potenzial in Chinas High-tech-Sektor zugeschrieben wird, soll dort die Möglichkeit eröffnet werden, in einem sicheren und regulierten Umfeld ihren (Amateur-)Forschungen nachzugehen. Derartige öffentliche Forschungseinrichtungen würden nicht nur der Unfallvermeidung dienen, sondern die Hobbyforscher:innen für die Notwendigkeit entsprechender Regularien, die zeitnah an das schnellelebige Feld der SynBio angepasst werden, sensibilisieren. Gerade für die Synthetisierung von Bakterien, Viren und anderen Pathogenen, die zur Herstellung von Biowaffen bzw. von Bioterroristen verwendet werden können, bedarf es neuer Standards.

Anmerkungen und Literaturhinweise

1. C. J. G. Da Silva et al., Bacterial cellulose biotextiles for the future of sustainable fashion: a review, *Environmental Chemistry Letters*, 19, 4, 2967–2980, 2021. doi: [10.1007/s10311-021-01214-x](https://doi.org/10.1007/s10311-021-01214-x).
2. S. R. McCuskey et al., Current Progress of Interfacing Organic Semiconducting Materials with Bacteria, *Chemical Reviews*, 122, 4, 4791–4825, 2022. doi: [10.1021/acs.chemrev.1c00487](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00487).
3. T. J. Zajdel et al., PEDOT:PSS-based Multilayer Bacterial-Composite Films for Bioelectronics, *Scientific Reports*, 8, 1, 2018. doi: [10.1038/s41598-018-33521-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-33521-9).
4. S. Saini et al., Biofilm-mediated wastewater treatment: a comprehensive review, *Materials Advances*, 4, 6, 1415–1443, 2023. doi: [10.1039/d2ma00945e](https://doi.org/10.1039/d2ma00945e).
5. P. Q. Nguyen et al., Engineered Living Materials: Prospects and Challenges for Using Biological Systems to Direct the Assembly of Smart Materials, *Advanced Materials*, 30, 19, 2018. doi: [10.1002/adma.201704847](https://doi.org/10.1002/adma.201704847).
6. D. Fuoco, The stealth effect from a medicinal chemist perspective: definition and updates, *Frontiers in Drug Delivery*, 5, 1564120, 2025. doi: [10.3389/fddev.2025.1564120](https://doi.org/10.3389/fddev.2025.1564120).

Fazit

Die medizinische Forschung zu *Coated Stealth Bacteria* – künstlich beschichteten Bakterien mit der Fähigkeit, sich der Immunantwort des Körpers zu entziehen – kann beachtliche Erfolge vorweisen. Die Vielfalt von Beschichtungsmöglichkeiten erstreckt sich von Polymeren (insb. PEGylierung mittels Polyethylenglykol) über zellbasierte Materialien wie die Hüllen roter Blutkörperchen bis hin zur Verwendung von Goldnanopartikeln. Die Anwendungsgebiete sind nicht weniger mannigfaltig – Stoffwechselerkrankungen werden ebenso ins Visier genommen wie Cholera oder Parodontitis – wobei der Fokus auf Tumordiagnose, -prävention und -bekämpfung liegt. Trotz beachtlicher Laborergebnisse gibt es bislang keine klinischen Studien zu immungetarnten Bakterien. Neben praktischen Hürden³⁶ wie Sterilisierbarkeit, Lagerung oder Stabilität der Beschichtung, liegen die Hauptgründe dafür in Sicherheitsbedenken bei diesen „trojanischen Pferden“ der Medizin: Unerwünschte Mutationen könnten nicht nur gesundheitliche Risiken für die behandelten Patient:innen bedeuten, sondern Antibiotikaresistenzen ebenso auslösen wie Umweltkontaminationen. Eingebaute Selbstzerstörungsmechanismen, deren sicherer und zuverlässiger Einsatz ebenfalls Gegenstand der Forschung ist, sollen diese nicht vorgesehenen Veränderungen unterbinden.

Eine gänzlich andere Gefährdung ergibt sich aus dem grundsätzlichen Dual-use-Potenzial von Synthetischer Biologie: Technologien, die mit den besten Absichten entwickelt werden, können bei missbräuchlicher Anwendung enormen Schaden anrichten. Der Einsatz von beschichteten Stealth-Bakterien als Biowaffe stellt einen solchen Fall dar. Bestehende EU-weite und nationale Regularien versuchen einzelne Anwendungsfelder abzudecken. In Anbetracht des sich rasant wandelnden Forschungsbereichs bedarf es kontinuierlicher regulatorischer Adaptionen unter Einbindung der zahlreichen involvierten Akteure. So vielversprechend die Ergebnisse in den jeweiligen Anwendungsfeldern auch sein mögen: Im Sinne einer Risikoabschätzung ist die Festlegung umfangreicher und im besten Fall globaler Standards vor In-vivo-Anwendungen unabdingbar, um die mit dem Missbrauch der SynBio-Forschung verknüpften Worst-Case-Szenarien, wie sie in cineastischen und literarischen Dystopien thematisiert werden, nicht Realität werden zu lassen.

7. J. Li et al., Cell-Membrane-Coated Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to the Brain for the Treatment of Neurological Diseases, *Pharmaceutics*, 15, 2, 621, 2023. doi: [10.3390/pharmaceutics15020621](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020621).
8. Q. Zhang et al., Prospects of engineered bacteria-assisted CAR T Cell therapy in gastrointestinal cancers, *Oncology Reviews*, 19, 1581856, 2025. doi: [10.3389/or.2025.1581856](https://doi.org/10.3389/or.2025.1581856).
9. K. Jin et al., Engineered Bacteria for Disease Diagnosis and Treatment Using Synthetic Biology, *Microbial Biotechnology*, 18, 1, 2025. doi: [10.1111/1751-7915.70080](https://doi.org/10.1111/1751-7915.70080).
10. A. Abuchowski et al., Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase, *The Journal of Biological Chemistry*, 252, 11, 3582–3586, 1977.
11. Z. Amoozgar and Y. Yeo, Recent advances in stealth coating of nanoparticle drug delivery systems, *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 4, 2, 219–233, 2012. doi: [10.1002/wnan.1157](https://doi.org/10.1002/wnan.1157).
12. P. Milla et al., PEGylation of Proteins and Liposomes: a Powerful and Flexible Strategy to Improve the Drug Delivery, *Current Drug Metabolism*, 13, 1, 105–119, 2012. doi: [10.2174/138920012798356934](https://doi.org/10.2174/138920012798356934).
13. S. Zalba et al., Stealth nanoparticles in oncology: Facing the PEG dilemma, *Journal of Controlled Release*, 351, 22–36, 2022. doi: [10.1016/j.jconrel.2022.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.002).
14. S. Greßler et al., Nanocarrier. Innovative Träger-systeme im Überblick, *NanoTrust-Dossier*, 62, 2024. doi: [10.1553/ita-nt-062](https://doi.org/10.1553/ita-nt-062).
15. F. Eghbalpoor et al., Genetically engineered phages and engineered phage-derived enzymes to destroy biofilms of antibiotics resistance bacteria, *Heliyon*, 10, 15, e35666, 2024. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e35666](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35666).
16. Y. Chen et al., Reinforcement of the intestinal mucosal barrier via mucus-penetrating PEGylated bacteria, *Nature Biomedical Engineering*, 8, 7, 823–841, 2024. doi: [10.1038/s41551-024-01224-4](https://doi.org/10.1038/s41551-024-01224-4).
17. J. Wang et al., Coating bacteria for anti-tumor therapy, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1020020, 2022. doi: [10.3389/fbioe.2022.1020020](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1020020).
18. J. Pan et al., A single-cell nanocoating of probiotics for enhanced amelioration of antibiotic-associated diarrhea, *Nature Communications*, 13, 1, 2022. doi: [10.1038/s41467-022-29672-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29672-z).
19. Z. Cao and J. Liu, Coated Bacteria: Advanced Living Materials for Microbial Therapy, *Accounts of Materials Research*, 5, 7, 872–883, 2024. doi: [10.1021/accountsmr.4c00116](https://doi.org/10.1021/accountsmr.4c00116).
20. A. G. Rottinghaus et al., Genetically stable CRISPR-based kill switches for engineered microbes, *Nature Communications*, 13, 1, 672, 2022. doi: [10.1038/s41467-022-28163-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28163-5).
21. E. Q. Wang, Constructing Temperature-Controlled 'Suicide' Probiotics Using Genetic Engineering for Biosecurity Protection, *BIO Web of Conferences*, 142, 03016, 2024. doi: [10.1051/bioconf/202414203016](https://doi.org/10.1051/bioconf/202414203016).
22. A. Rodrigo-Navarro et al., Engineered living biomaterials, *Nature Reviews Materials*, 6, 12, 1175–1190, 2021. doi: [10.1038/s41578-021-00350-8](https://doi.org/10.1038/s41578-021-00350-8).
23. P. Gulig et al., A Review of Clinical Trials Involving Genetically Modified Bacteria, Bacteriophages and Their Associated Risk Assessments, *Applied Biosafety*, 29, 4, 186–206, 2024. doi: [10.1089/apb.2024.0002](https://doi.org/10.1089/apb.2024.0002).
24. L. Mota-Bravo et al., Detection of Horizontal Gene Transfer Mediated by Natural Conjugative Plasmids in *E. coli*, *JoVE*, 193, e64523, 2023. doi: [10.3791/64523](https://doi.org/10.3791/64523).
25. S. Lin et al., Surface-modified bacteria: synthesis, functionalization and biomedical applications, *Chemical Society Reviews*, 52, 19, 6617–6643, 2023. doi: [10.1039/D3CS00369H](https://doi.org/10.1039/D3CS00369H).
26. Dual-use research | Bureau Biosecurity. bureaubiosecurity.nl/en/dual-use (letzter Zugriff: 10.04.2026).
27. Dual Use: VBIO. vbio.de/verantwortung/dual-use (letzter Zugriff: 10.04.2026).
28. Biosecurity Working Group, *A code of conduct for biosecurity*. Amsterdam: Royal Netherlands Academy of Sciences, 2007.
29. *Global Guidance Framework for the Responsible Use of the Life Sciences: Mitigating Biorisks and Governing Dual-Use Research*, 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2022.
30. C. Aicardi et al., Opinion on 'Responsible Dual Use' Political, Security, Intelligence and Military Research of Concern in Neuroscience and Neurotechnology. Zenodo, Mar. 08, 2021. doi: [10.5281/ZENODO.4588601](https://doi.org/10.5281/ZENODO.4588601).
31. European Commission. Directorate General for Research and Innovation., *Unlocking the potential of dual-use research and innovation*. LU: Publications Office, 2025. doi: [10.2777/5771805](https://doi.org/10.2777/5771805).
32. D. M. Sabra et al., Anthrax revisited: how assessing the unpredictable can improve biosecurity, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 2023. doi: [10.3389/fbioe.2023.1215773](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1215773).
33. Mecklin, John (ed.), 2025 Doomsday Clock Statement, *Bulletin of the Atomic Scientist*, 2026. thebulletin.org/wp-content/uploads/2026/01/2026-Doomsday-Clock-Statement.pdf (letzter Zugriff: 10.04.2026).
34. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Biodefense in the Age of Synthetic Biology*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2018, 24890. doi: [10.17226/24890](https://doi.org/10.17226/24890).
35. Y. Ou and S. Guo, Safety risks and ethical governance of biomedical applications of synthetic biology, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 2023. doi: [10.3389/fbioe.2023.1292029](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1292029).
36. M. S. Khan et al., Applications of Nanomaterial-Microorganism Hybrid Systems in the Treatment of Tumor, *Advanced Therapeutics*, 8, 3, 2400425, 2025. doi: [10.1002/adtp.202400425](https://doi.org/10.1002/adtp.202400425).

IMPRESSUM

Medieninhaber: Österreichische Akademie der Wissenschaften; Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 31/2018); Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien

Herausgeber: Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA); Bäckerstraße 13, A-1010 Wien; www.oew.ac.at/ita

Erscheinungsweise: Die NanoTrust-Dossiers erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung sowie seiner Kooperationspartner:innen im Rahmen des Projekts NanoTrust. Die Berichte werden ausschließlich über das Internetportal „epub.oew“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt: epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/

NanoTrust-Dossier Nr. 070, April 2026:
epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier070.pdf

ISSN: 1998-7293

Dieses Dossier steht unter der Creative Commons (Namensnennung-NichtKommerziell-KeineBearbeitung 2.0 Österreich)
Lizenz: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/at/deed.de