

PROVIREX GENOME EDITING THERAPIES GMBH

VON DER IDEE ZUR FIRMENGRÜNDUNG – DER LANGE WEG DER PROVIREX

Die Geschichte von PROVIREX begann 2005 in Hamburg am Leibniz-Institut für Virologie (LIV; damals Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie). Seit 2002 leitete Prof. Joachim Hauber dort eine Forschungsabteilung mit dem Ziel, das Humane Immundefizienz Virus (HIV) detailliert zu erforschen und aus diesen Ergebnissen neue Therapieansätze abzuleiten. Die neue Abteilung startete mit einem spektakulären Ergebnis: Das Team fand einen Wirkstoff, der auch multiresistente klinische HIV-Isolate erfolgreich hemmt – zur damaligen Zeit ein sehr dringliches Problem in der antiviralen Therapie. Die Ergebnisse wurden 2005 veröffentlicht (1), gefolgt von einem sehr großen Presse-Echo mit unzähligen Berichten weltweit in Zeitschriften, Radioprogrammen und Fernsehsendungen. Dies machte Prof. Frank Buchholz, damals noch tätig am Max-Planck-Institut in Dresden (MPI-CBG), auf die Abteilung am LIV aufmerksam.

Um den neuen Therapieansatz zur Heilung von HIV zu erklären, muss etwas ausgeholt werden: Das HI-Virus integriert direkt nach der Infektion seinen eigenen genetischen Bauplan fest in das Erbgut der infizierten menschlichen Zelle. Der Virus-Bauplan wird dann wie ein normales Gen behandelt, d.h. die sogenannte provirale DNA wird von zellulären Enzymen abgelesen, virale Proteine werden gebildet und neue Viren entstehen. Bei Zellteilungen wird der Bauplan an die Nachkommenzellen weitergegeben, die Infektion ist also nicht umkehrbar. Prof. Frank Buchholz verfolgte schon früh die Idee, mit Hilfe von seinen konstruierten Designer-Enzymen, die der Familie der Rekombinasen angehören, das integrierte Provirus wieder aus dem Erbgut der infizierten Zellen zu entfernen – ein Vorhaben, dessen Machbarkeit zum damaligen Zeitpunkt im HIV-Forschungsfeld mehrheitlich bezweifelt wurde.

Rekombinasen erkennen natürlicherweise zwei identische DNA-Zielsequenzen in einem bestimmten Abstand im Erbgut, binden daran und entfernen durch deren Rekombination den dazwischenliegenden Abschnitt vollständig und fehlerfrei. Glücklicherweise besitzt HIV zwei identische DNA-Abschnitte an beiden Enden des integrierten Provirus, auf deren Erkennung Prof. Frank Buchholz seine Rekombinasen umprogrammierte und auf diese Weise die Entfernung der HIV-Gene aus dem Erbgut der infizierten Zelle ermöglicht. Im Frühjahr 2005 begann nach einem Treffen von Prof. Frank Buchholz und Prof. Joachim Hauber also eine sehr erfolgreiche Kooperation, die die Rekombinase-Technologie aus Dresden mit dem Hamburger HIV-Know-How verknüpft: die Geburtsstunde der antiviralen Bre1 Rekombinase, die in absehbarer Zeit erstmals in Menschen mit HIV im Rahmen der klinischen First-in-Human Phase Ib/IIa HIVCure Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) getestet wird.

Seit 2005 optimierten Hamburg und Dresden gemeinsam eine Vorläufer-Rekombinase (Tre-Rekombinase), die dann im Rahmen einer wissenschaftlichen Veröffentlichung im international höchst renommierten Wissenschaftsjournal Science publiziert werden konnte (2). In dieser Arbeit wurde erstmals die Infektion mit HIV in menschlichen Zellkulturen wieder rückgängig gemacht, entsprechend groß war auch hier ein weiteres Mal die Resonanz in der weltweiten Medienlandschaft. Durch dieses bahnbrechende Ergebnis wurde früh klar, dass die Technologie dazu geeignet ist, ein Biotech-Unternehmen zu gründen, um eine völlig neuartige Therapie zur Heilung von HIV/AIDS zu entwickeln. Die PROVIREX bewarb sich 2006/2007 erfolgreich bei dem Förderprogramm GO-Bio des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Dieses Förderprogramm ist explizit auf die Gründung von Start-up-Unternehmen ausgerichtet, um Akademikern mit innovativen Technologien den Sprung von der Wissenschaft in die Wirtschaft zu ermöglichen bzw. für vielversprechende akademische Forschungsergebnisse die wirtschaftliche Umsetzung zu erleichtern. Im Zuge dieser GO-Bio-Bewerbung kam es am BMBF zum ersten Kontakt des jetzigen Investors und Mitgesellschafters Dr. Erik Hoppe (Bioventure) und Prof. Joachim Hauber.

Die GO-Bio-Förderung ermöglichte es, erstmals in Deutschland ein humanisiertes Mausmodell zur Untersuchung von Infektionen mit HIV in Hamburg zu etablieren. Die Skepsis an der Funktion der Rekombinase in lebenden Organismen war in der wissenschaftlichen Gemeinde auch nach der Science-Veröffentlichung durchaus noch vorhanden. Die PROVIREX hatte jedoch das Glück, dass das LIV als Institut der Leibniz-Gemeinschaft seinen Schwerpunkt auf anwendungsbezogene Forschung legt und das Team dadurch große Unterstützung für das Projekt erhielt. Ab 2010 war das Mausmodell etabliert und es konnte gezeigt werden, dass die Rekombinase auch im lebenden Organismus sehr erfolgreich HIV-Infektionen wieder revidiert. Die entsprechenden Ergebnisse wurden 2013 im Wissenschaftsjournal PLoS Pathogens veröffentlicht und erzielten mit über 220.000 Artikel-Zugriffen weltweit höchste Aufmerksamkeit (3). Zur gleichen Zeit forderte das BMBF die PROVIREX auf, sich für eine weiterführende zweite Phase des GO-Bio-Programmes zu bewerben. Im Zuge der entsprechenden GO-Bio-Evaluierung lehnten die Gutachter das Vorhaben aber in Berlin 2014 überraschend ab – ein herber Rückschlag für das Projekt. Doch keine Hürde brachte das Team zum Aufgeben, sie waren zu fest vom Rekombinase-Ansatz überzeugt, zumal die bis dahin erzielten Ergebnisse eindeutig und durchweg positiv waren. Also finanzierten sie die nächsten Jahre der Forschung und Entwicklung mit LIV-Hausmitteln und kleineren Förderungen, beispielsweise durch die Wilhelm Sander-Stiftung und die Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Im Jahr 2016 konnten die Ergebnisse der nun final ausgereiften Rekombinase Brecl, welche die große Mehrzahl der klinisch relevanten HIV-Isolate entfernt, im Wissenschaftsmagazin Nature Biotechnology publiziert werden (4). Die Technologie war endlich für die klinische Anwendung an Menschen mit HIV bereit.

So begann eine große Anzahl an Roadshows, um das benötigte Budget einzuwerben, das für eine Firmen-Ausgründung und die Durchführung einer klinischen Phase Ib/IIa Studie mit acht bis zehn Studienteilnehmern benötigt wurde. Es stellte sich allerdings schnell heraus, dass größere Pharmafirmen oder auch Venture Capital Investoren in dieser frühen und risikoreichen Phase nicht genug Interesse zeigten. Zusammen mit Dr. Olaf Degen und Prof. Nicolaus Kröger vom UKE bewarb sich die PROVIREX deshalb 2017 beim BMBF für eine Förderung einer frühen klinischen Prüfung (HIVCure Studie). Der Antrag wurde mit einem Volumen von mehreren Millionen Euro genehmigt. Die externe Herstellung der für die HIVCure Studie benötigten Brecl-Genfähre wurde durch die Hamburger Behörde für Wissenschaft, Forschung, Gleichstellung und Bezirke (BWFGB) nach einem Beschluss der Bürgerschaft finanziert. Mit der Förderung durch Hamburg war der Wunsch nach einer Firmen-Ausgründung verbunden, die bei potenziellem Erfolg der Brecl-Therapie die Freie und Hansestadt Hamburg wirtschaftlich beteiligt. Eine zusätzliche Förderung für notwendige Arbeiten im Rahmen der Studienbeantragung wurde durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung realisiert. Im Jahr 2019 war es dann geschafft: Die klinische Testung der Brecl, die HIVCure Studie, war als akademische Studie vollumfänglich finanziert!

Das Biotech-Unternehmen PROVIREX wurde schließlich im selben Jahr (2019) gegründet. Die HIVCure Studie bereitet die Grundlage für die weiterführende klinische Entwicklung und schließlich für eine breite therapeutische Anwendung der Brecl-Technologie durch die PROVIREX. Gründungsgesellschafter sind mehrheitlich die ehemaligen Mitarbeiter des LIV, Prof. Joachim Hauber, PD Dr. Jan Chemnitz, Dr. Ilona Hauber, Dr. Niklas Beschorner und Dr. Maike Voges, sowie Prof. Frank Buchholz, inzwischen von der TU Dresden. Weitere Gründer sind Oliver Ahnfeld und Dr. Hans Melbinger, langjährige Begleiter des Projektes, die Finanz- und Wirtschaftskompetenz einbringen. Weitere Gesellschafter sind die Ascenion GmbH und die Hamburger Investitions- und Förderbank. Kurz nach der Gründung der PROVIREX kam es zur erneuten Kontaktaufnahme mit Dr. Erik Hoppe, dem Geschäftsführer von Bioventure, die Finanzierungsgesellschaften im biomedizinischen Bereich sehr erfolgreich gründet und managt. Als Ergebnis dieser Begegnung investierte Bioventure im Juli 2022 zusammen mit der Freien und Hansestadt Hamburg in die PROVIREX – ein Investment, das den Geschäftsbetrieb für mehrere Jahre in Hamburg sicherstellt.

Die PROVIREX richtet seit 2022 angemietete Büro- und Laborräume in den Start-up Labs Bahrenfeld am DESY Campus ein. Die Zertifizierung dieser Laborräumlichkeiten und der Aufbau von weiteren größeren Laboren und Reinräumen als Therapie-Hub in der Science City Hamburg Bahrenfeld mithilfe der Investition durch Bioventure und die IFB Innovationsstarter GmbH als Coinvestor wird einerseits die klinische Weiterentwicklung und wirtschaftliche Nutzung der Brecl-Technologie ermöglichen und andererseits die Freie und Hansestadt Hamburg im Bereich zukünftiger personalisierter Medizin europaweit in eine Führungsposition bringen.

Für ein Projekt wie dieses braucht es großes Engagement und ausgeprägte Persistenz sowie den Willen, persönlich Dinge zum Besseren bewegen zu wollen. PROVIREX, die Freie und Hansestadt Hamburg und Bioventure haben ein großes gemeinsames Ziel für den Standort Hamburg und wir freuen uns auf die kommende Zusammenarbeit.

Literatur:

1. Hauber I, Bevec D, Heukeshoven J, Krätzer F, Horn F, Choidas A, Harrer T, Hauber J. Identification of cellular deoxyhypusine synthase as a novel target for antiretroviral therapy. *J Clin Invest*. 2005 Jan;115(1):76-85. doi: 0.1172/JCI21949. PMID: 15630446; PMCID: PMC539192.
2. Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science*. 2007 Jun 29;316(5833):1912-5. doi: 10.1126/science.1141453. PMID: 17600219.
3. Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J, Dubrau D, Chusainow J, Stucka R, Hartjen P, Schambach A, Ziegler P, Hackmann K, Schröck E, Schumacher U, Lindner C, Grundhoff A, Baum C, Manz MG, Buchholz F, Hauber J. Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recombinase in humanized mice. *PLoS Pathog*. 2013;9(9):e1003587. doi: 10.1371/journal.ppat.1003587. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24086129; PMCID: PMC3784474.
4. Karpinski J, Hauber I, Chemnitz J, Schäfer C, Paszkowski-Rogacz M, Chakraborty D, Beschorner N, Hofmann-Sieber H, Lange UC, Grundhoff A, Hackmann K, Schrock E, Abi-Ghanem J, Pisabarro MT, Surendranath V, Schambach A, Lindner C, van Lunzen J, Hauber J, Buchholz F. Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity. *Nat Biotechnol*. 2016 Apr;34(4):401-9. doi: 10.1038/nbt.3467. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26900663.