

5

10

15

Verfahren zur Reduktion der Population mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart umfassend Bakteriophagen, sowie Bakteriophagen und deren Verwendung

20

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reduktion der Population mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart, sowie Bakteriophagen und deren Verwendung nach dem Oberbegriff der unabhängigen Ansprüche.

Es ist weitreichend bekannt, dass das Mikrobiom, das heißt die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die den Magen- und Darmtrakt besiedeln, neben der Verdauung und der Ausbildung des Immunsystems auch an zahlreichen weiteren Stoffwechselvorgängen beteiligt ist. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass rund ein Drittel aller Stoffwechselprodukte im menschlichen und/oder tierischen Blut von den Mikroben im Körper stammen. Es ist somit nicht verwunderlich, dass immer mehr Studien belegen, dass das Mikrobiom einen Einfluss auf verschiedene Erkrankungen nehmen kann, welche fern von intestinalen und/oder gastrointestinalen Beschwerden sind. So konnte in Studien gezeigt werden, dass die Darmflora Einfluss auf das Denken, das Fühlen, die Stimmung und/oder die Psyche eines Organismus nehmen kann, wobei

die genauen Zusammenhänge dieser sogenannten „Darm-Hirn-Achse“ noch nicht bekannt sind. Die aktuelle Forschung lässt daher vermuten, dass die Kommunikation über die „Darm-Hirn-Achse“ sogar in beide Richtungen abläuft, so dass die seelische Verfassung eines Organismus unter anderem dessen Darmtätigkeit beeinflusst, wohingegen umgekehrt auch der Zustand der Darmschleimhaut oder die Zusammensetzung der Darmflora das seelische Befinden beeinflussen können.

Um nun die Darmflora und dabei insbesondere die intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterien des Mikrobioms zu beeinflussen, sind aus dem aktuellen Stand der Technik verschiedene Möglichkeiten bekannt. So ist es bekannt, eine Probiotikatherapie durchzuführen, um die Art und/oder Zusammensetzung der Bakterien in einem Organismus zu verändern und/oder zu beeinflussen. Weiterhin ist es bekannt, zur Bekämpfung und/oder Veränderung der bakteriellen Besiedelung Antibiotika als chemische Substanzen zu verwenden, welche derzeit als konventionelle Therapie für Mensch und Tier gelten. Derartige Substanzen sind durch ein breites Wirkungsspektrum gekennzeichnet, da sie auf molekulare Strukturen bzw. Moleküle der Bakterien abzielen, welche in einer Vielzahl von Bakterienarten vorkommen. Dadurch wird mittels des Einsatzes von Antibiotika verständlicherweise eine große Bandbreite von Bakterien reduziert und/oder ausgeschaltet. Nachteilig hierbei ist es, dass dabei auch die Bakterien betroffen sind, welche für Menschen oder Tiere einen positiven Nutzen haben bzw. mit ihnen symbiotisch zusammenleben, was zu Folgeschäden für Mensch, Tier und/oder Umwelt führen kann. Dabei ist es denkbar, dass dies zu einer Verschiebung des Gleichgewichts des Mikrobioms zugunsten pathogener Mikroorganismen (z.B. Bakterien und/oder Pilze) erfolgen kann, was weiterführend zu einem mehrere Monate oder Jahre anhaltenden Zustand mit nicht selten schwerwiegenden Folgen führen kann. So ist es beispielsweise bekannt, dass chemische Substanzen, die als Antibiotika eingesetzt werden, Wechselwirkungen mit physiologischen Stoffwechselprozessen haben können, sowie unter anderem die Ausbildung von Allergien gegen die

chemische Substanz sowie die Folgen einer daraus resultierenden allergischen Reaktion bis hin zu allergischen Schocksyndrom und/oder der Entstehung von diversen Unverträglichkeiten haben können. Zudem ist im Falle des Versagens der Antibiotikatherapie eine wiederholte Therapie mit demselben medikamentösen Wirkstoff nicht möglich, so dass die Therapie in der Regel auf eine andere Antibiotikawirkstoffgruppe umgestellt wird, welche ein noch breiteres Wirkspektrum hat und somit zu einer noch erheblicheren Gleichgewichtsstörung des Mikrobioms inklusive der Entstehung von multiresistenten Bakterien führen kann. Es ist daher zu empfehlen, eine gewisse Wartezeit zwischen Antibiotikatherapien einzuhalten. Weiterhin ist es bekannt, eine Stuhltransplantation durchzuführen und auf diese Weise den Bakterienmix im Stuhl eines gesunden Menschen oder Tiers auf einen weiteren Organismus zu übertragen. Für einen Großteil der behandelten Organismen bringt die Stuhltransplantation eine tatsächliche Besserung der Beschwerden mit sich und eignet sich zudem für die Behandlung gefährlicher, multiresistenter Erreger, bei welchen eine Antibiotikatherapie meistens versagt.

Nachteilig bei den zuvor genannten Therapiemöglichkeiten ist es jedoch, dass diese entweder erhebliche Nachteile mit sich bringen oder lediglich zu einer Verbesserung der Situation führen, welche in der Regel nicht langfristig anhält. Zudem ist es mittels den aus dem Stand der Technik bekannten Therapien nicht möglich, gezielt eine oder mehrere Bakterienarten zu adressieren.

Es besteht daher ein großer und stetig wachsender Bedarf daran, eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart auf einfache, wirksame, verträgliche, gesundheitlich unbedenkliche, nebenwirkungsarme, kostengünstige, gezielte und spezifische Art und Weise zu adressieren, zu bekämpfen, zu reduzieren und/oder teilweise oder vollständig zu eliminieren. Dabei ist es gleichzeitig notwendig, einen langfristigen Therapieerfolg zu erreichen. Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, Bakteriophagen sowie ein Verfahren zur Reduktion der Popula-

tion mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart bereitzustellen, um die oben genannten Nachteile des Stands der Technik zu vermeiden und welche durch eine hohe Wirksamkeit, Spezifität, Verträglichkeit und/oder Zuverlässigkeit, sowie einfache, fehlerarme, zeit- und kosteneffiziente Anwendung gekennzeichnet ist.

Diese Aufgabe wird auf überraschend einfache, aber wirkungsvolle Weise durch ein Verfahren sowie Bakteriophagen nach der Lehre der unabhängigen Ansprüche gelöst.

Erfindungsgemäß ist ein Verfahren zur Reduktion der Population mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart vorgeschlagen, welches folgende Schritte umfasst:

- a) Bereitstellen einer biologischen Probe, welche Bakterien mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart umfasst, wobei die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart direkt oder indirekt eine psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eines Wirtsorganismus beeinflusst; und
- b) Bereitstellen von Bakteriophagen mindestens einer Bakteriophagenart, welche spezifisch für die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart sind und welche mindestens eine funktionell mit einem Promoter und/oder einem regulatorischen Element verknüpfte Nukleinsäure umfassen, wobei die Nukleinsäure ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend:
 - i. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Nukleinsäure-Molekül codiert; und
 - ii. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Nukleinsäure-Molekül codiert, dass mindestens 50% identisch zu den Nukleinsäure-Molekül ist, das von den Nukleinsäure-Sequenzen aus i) codiert wird; und
 - iii. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Polypeptid codiert; und

- iv. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Polypeptid codiert, dass mindestens 50% identisch zu einem Polypeptid ist, das von den Nukleinsäure-Sequenzen aus iii) codiert wird; und
- 5 v. eine Nukleinsäure-Sequenz für ein Fragment einer Nukleinsäure aus i), ii), iii) oder iv), wobei das Fragment ein Nukleinsäure-Molekül oder ein Polypeptid codiert; und
- c) In-Kontakt-bringen und Inkubieren der biologischen Probe mit
10 den Bakteriophagen, wobei das Inkubieren bis zum Erreichen einer Reduktion der Population der intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart um mindestens 70% erfolgt.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf dem Grundgedanken, dass es mittels des Einsatzes von für die mindestens eine intestinale und/oder
15 gastrointestinale Bakterienart spezifischen Bakteriophagen möglich ist, die Population dieser mindestens einen intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart zuverlässig, schnell, einfach, spezifisch und dauerhaft zu reduzieren. Dabei hat es sich herausgestellt, dass aufgrund der gleichzeitigen Wirtsabhängigkeit vorteilhafterweise andere Organismen,
20 wie Pilzen, Bakterien, Viren oder dergleichen, und/oder Zellen mehrzelliger Gewebe und/oder Organismen unbeeinträchtigt bleiben, so dass keine Schädigung, Beeinträchtigung und/oder Störung dieser eintritt. Aufgrund der Wirtsabhängigkeit der Bakteriophagen kann das erfindungsgemäße Verfahren zu jeder Zeit wiederholt werden, ohne dass es
25 zur Entstehung etwaiger Resistenzen kommt. Wie einem Fachmann bekannt ist liegt die gleichzeitige Wirtsabhängigkeit vor, wenn es bei einem Nichtvorliegen der jeweiligen intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart innerhalb der biologischen Probe zu keiner Reduktion einer anderen Bakterienart innerhalb der biologischen Probe kommt,
30 für welche die Bakteriophage nicht spezifisch ist. Dies gilt auch für Organe und/oder Gewebe des Wirtsorganismus, d.h. des menschlichen und/oder tierischen Organismus.

Im Rahmen der Erfindung ist es dabei erkannt worden, dass es zur Reduktion der Population mindestens einer Bakterienart ausreichend ist, eine biologische Probe, welche Bakterien mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart umfasst, bereitzustellen und
5 diese mit den verabreichten Bakteriophagen mindestens einer Bakteriophagenart, welche spezifisch für die mindestens eine intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart sind, zu inkubieren.

Der Begriff „Population“ ist dabei einem Fachmann bekannt und betrifft im Allgemeinen die Gesamtheit aller Individuen derselben Art, die in
10 einem bestimmten Areal bzw. in einem bestimmten Bereich der Umwelt vorkommen. Im Rahmen der Erfindung betrifft die Population dabei die Gesamtheit der Bakterien mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart. Die Begriffe „Bakterium“ und „Bakterien“ sind einem Fachmann als austauschbare Synonyme verständlich und betreffen
15 die Vertreter einer oder mehrerer Bakterienarten.

Der Begriff „intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart“ ist einem Fachmann bekannt und betrifft mindestens eine Art von Bakterien, bevorzugt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr Bakterienarten, welche innerhalb des Gastrointestinaltraktes des menschlichen und/oder tierischen Organismus vorkommen kann
20 und/oder angesiedelt ist, wie zum Beispiel im Magen und/oder im Darm. Die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart beeinflusst dabei, aufgrund ihrer Lebensweise, beispielsweise durch ihren molekularen Stoffwechsel und/oder ihre Interaktion mit anderen Bakterienarten,
25 Pilzen und/oder Zellen, derart direkt oder indirekt den Wirtsorganismus, so dass eine psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung initiiert, begünstigt, manifestiert und/oder gesteigert ist. Einem Fachmann ist eine direkte oder indirekte Beeinflussung des Wirtsorganismus bekannt. So können sie den Wirtsorganismus
30 beispielsweise direkt beeinflussen, indem sie Gewebe des Wirtsorganismus zerstören oder mindestens einen Botenstoff aussenden. Weiterhin

- können sie den Wirtsorganismus beispielsweise indirekt beeinflussen, indem sie den Stoffwechsel, andere Mikroorganismen oder andere Prozesse des Wirtsorganismus beeinflussen und/oder indem sie die Zusammensetzung der Darmflora verändern. Weiterhin ist dem Fachmann verständlich, dass die entsprechende Bakterienart in diesem Zusammenhang zwar selbst keine direkte Wirkung im Organismus hervorrufen muss, dass diese jedoch dem Wachstum, der Lebensweise und/oder dem Überleben einer entgegengesetzt wirkenden Bakterienart entgegenstehen kann und somit indirekt eine Wirkung auf den Wirtsorganismus hat.
- Die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart ist nicht abschließend ausgewählt aus: *Acinetobacter*, *Actinobacterium*, *Actinomyces*, *Actinomycineae*, *Alistipes*, *Acidaminococcaceae*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bacteroidetes*, *Bartonella*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Bulleidia*, *Citrobacter*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Christensenellaceae*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Corynebacteria*, *Coriobacterium*, *Deltaproteobacteria*, *Desulfovibrio*, *Dialister*, *Ehrlichia*, *Enterobacter*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Erysipelotrichia*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Firmicutes*, *Flavonifractor*, *Francisella*, *Fusobacterium*, *Helicobacter*, *Hemophilus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Lachnospiraceae*, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*, *Methanobrevibacter*, *Moraxella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Noecardia*, *Oribacterium*, *Oscillobacter*, *Oscillospira*, *Paeruginosa*, *Paraprevotella*, *Phascolarctobacterium*, *Porphyromonadaceae*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Proteus*, *Proteobacterium*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Rikenellaceae*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Spirillum*, *Spirochetes*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, *Streptomyces*, *Streptococcus*, *Succinivibrio*, *Sutterellaceae*, *Thermoanaerobacteria*, *Treponema*, *Veillonella*, *Vibrio* und/oder *Yersinia*.
- Weiterhin ist die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart nicht abschließend ausgewählt aus: *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus cereus*,

Bacillus anthracis, *Bacillus subtilis*, *Bacteroides faecichinchillae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteriodes vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*,
5 *Bifidobacterium longum*, *Blautia hydrogenotrophica*, *Blautia wexlerae*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter rodentium*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Clostridium bolteae*, *Clostridium botulinum*,
10 *Clostridium difficile*, *Clostridium leptum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium septicum*, *Clostridium tetani*, *Coprococcus catus*, *Corynebacteria diphtheriae*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Desulfovibrio fairfieldensis*, *Desulfovibrio piger*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (z.B. EHEC, EIEC, ETEC), *Eubacterium ventriosum*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Firmicutes phyla*, *Flavonifractor plautii*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Hemophilus influenzae*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Hemophilus aegyptus*,
15 *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Legionella pneumophila*, *Leptospirex hemoragia*, *Leptospira icterohemorrhagiae*,
20 *Listeria monocytogenes*, *Methanobrevibacter smithii*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium johnei*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pasteurella multocida*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas syringae*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*,

Rickettsia akari, Ruminococcus bromii, Ruminococcus obeum, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella schottmulleri, Salmonella hirshfieldii, Shigella dysenteriae, Spirillum minus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Stenotrophomonas maltophilia, Streptobacillus moniliformis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mutans, Streptococcus oralis, Streptococcus parasanguis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus coelicolor, Streptococcus agalactiae, Streptococcus bovis, Streptococcus thermophilus, Treponema pallidum, Treponema pertainue, Treponema
5 *carateum, Vibrio cholera, Vibrio parahaemolyticus, Yersenia pestis*
10 *und/oder Yersinia enterocolitica.*

Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es dabei notwendig, eine biologische Probe umfassend Bakterien mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart bereitzustellen. Der
15 Begriff „biologische Probe“ betrifft dabei ein Material eines menschlichen und/oder tierischen Organismus und/oder ein Material, welches mit einem menschlichen und/oder tierischen Organismus zumindest kurzzeitig in Kontakt gekommen ist. Dabei ist es als Wesentlich erkannt worden, dass die biologische Probe Bakterien mindestens einer intestinalen
20 und/oder gastrointestinalen Bakterienart umfasst, bevorzugt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr Bakterienarten. Derartige Proben sind einem Fachmann bekannt, wie beispielsweise zell- und kernhaltige (DNA- und/oder RNA-enthaltene) Proben aus, unter anderem, Speichel, Urin, Blut, Stuhl, Schweiß, zelluläres Gewebe,
25 Organpunktion, Organen, Teilen von Organen, ganze Organismen (auch abgestorben), Bodenproben, Gewässerproben oder ähnliche Proben.

Im nächsten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es dabei notwendig, Bakteriophagen mindestens einer Bakteriophagenart, die für die mindestens eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart
30 spezifisch sind, bereitzustellen. Der Begriff „Bakteriophagen“ oder „Bakteriophagenart“ ist einem Fachmann verständlich und betrifft

infektiöse organische Strukturen, die sich außerhalb von Zellen verbreiten und innerhalb einer Zelle vermehren können. Die Zellen dienen dabei als Wirt und sind im Falle von Bakteriophagen im Wesentlichen Bakterien, wobei Bakteriophagen eine ausgeprägte Wirtsspezifität aufweisen, d.h. mit anderen Worten spezifisch für die mindestens eine Bakterienart sind und damit lediglich diese Bakterien, für welche sie spezifisch sind, für die Verbreitung und Vermehrung nutzen.

Wesentlich ist, dass die Bakteriophagen, welche für das erfindungsgemäße Verfahren verwendet werden, mindestens eine funktionell mit einem Promoter und/oder einem regulatorischen Element verknüpfte Nukleinsäure umfassen bzw. einen Promoter und/oder ein regulatorisches Element in Kombination mit einer Nukleinsäure aufweisen, wobei die Nukleinsäure entweder für ein antibakterielles Nukleinsäure-Molekül, ein bakterielles Polypeptid und/oder ein Fragment davon codiert. Bevorzugt umfassen die Bakteriophagen eine Nukleinsäure mit mindestens 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr Promotoren und/oder regulatorischen Elementen. Die Nukleinsäure-Sequenzen, welche für Promotoren oder regulatorische Sequenzen codieren, sind dem Fachmann hinreichend bekannt.

Es ist einem Fachmann verständlich, dass die Begriffe „Nukleinsäuren“, „Gene“, „DNA“, „RNA“, „mRNA“, „cRNA“, „miRNA“ sowie die Zusammensetzungen „Nukleinsäure-Sequenz“ und „Nukleinsäure-Molekül“ als austauschbare Synonyme füreinander verwendet werden, um Desoxyribonukleotide oder Ribonukleotide und Polymere davon, entweder einzel- oder doppelsträngig, zu bezeichnen.

Die Begriffe „Promoter“ und „regulatorische Sequenz“ bzw. „regulatorisches Element“ sind dem Fachmann ebenfalls verständlich und betreffen Nukleinsäure-Sequenzen der DNA, welche die Expression, d.h. die Umschreibung eines Gens in mRNA, ermöglichen und/oder steigern. Regulatorische Elemente können in diesem Fall beispielsweise *Enhancer*

cer-Elemente, d.h. Bindungsstellen für Wachstumsfaktoren, Hormone, Onkogene und/oder dergleichen, sein.

Einem Fachmann ist weiterhin verständlich, dass die Begriffe „Polypeptid“, „Peptid“, „Aminosäuren“ und „Protein“ als austauschbare Synonyme füreinander verwendet werden, um ein Polymer von Aminosäureresten zu bezeichnen. Natürlich vorkommende Aminosäuren sind jene, die durch den genetischen Code codiert werden sowie jene Aminosäuren, die später modifiziert werden können. Polypeptide können dabei als Reservestoffe, als Transport- und/oder Signalmolekül, als Strukturmolekül, als Schutz- und/oder Verteidigungsmolekül und/oder als metabolisch aktives Molekül vorliegen und verschiedene Funktionen innerhalb und/oder außerhalb einer Zelle bzw. im Organismus ausüben. Beispielsweise können Polypeptide eine antibakterielle Wirkung besitzen und somit aufgrund ihrer Eigenschaften oder Funktionen der Lebensweise der Bakterien entgegenwirken.

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist zumindest ein antibakterielles Nukleinsäure-Molekül, ein antibakterielles Polypeptid und/oder ein Fragment davon vorgesehen, bevorzugt können die Bakteriophagen auch 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr antibakterielle Nukleinsäure-Moleküle, antibakterielle Polypeptide und/oder Fragmente davon codieren. Antibakterielle Nukleinsäure-Moleküle können dabei aus den Bereich der RNAs-Spezies stammen und beispielsweise funktionelle mRNA oder miRNA sein. Polypeptide können als einfache lineare Polypeptide vorliegen oder aber auch als gefaltete Strukturproteine. Als Proteine kommen dabei Moleküle, welche als Toxine, wachstumshemmende Stoffe, sowie Enzyme oder Moleküle zur Hemmung der Zellteilung wirken, infrage. Als Nukleinsäure-Moleküle, beispielsweise RNA-Moleküle, kommen diejenigen infrage, welche beispielsweise Stoffwechselprozesse hemmen, die Zellteilung behindern oder Fehlfunktionen der biologischen Prozesse innerhalb der Bakterien fördern.

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist eine Nukleinsäure-Sequenz denkbar, welche ein Nukleinsäure-Molekül, ein Polypeptid und/oder ein Fragment davon codiert, welches mindestens 50% identisch mit der zuvor genannten antibakteriellen Nukleinsäure-Sequenz oder dem
5 antibakteriellen Polypeptid ist. Bevorzugt ist auch eine Nukleinsäure-Sequenz denkbar, welche mindestens 55%, mindestens 60%, mindestens 65%, mindestens 70%, mindestens 75%, mindestens 80%, mindestens 85%, mindestens 90%, mindestens 95%, mindestens 96%, mindestens 97%, mindestens 98%, mindestens 99% oder 100% identisch zu der zuvor
10 genannten antibakteriellen Nukleinsäure-Sequenz oder dem antibakteriellen Polypeptid ist. Die Nukleinsäure-Sequenz ist dabei eine natürlich vorkommende Nukleinsäure-Sequenz oder eine nicht natürlich vorkommende Nukleinsäure-Sequenz, welche bereits in Bakteriophagen vorkommt oder welche beispielsweise durch molekularbiologische Verfahren in die jeweiligen Bakteriophagen eingebracht wurde. Beispielsweise
15 können diese molekularbiologischen Verfahren *in vivo* und/oder *in vitro* Rekombination, Gentransfer, CRISPR/Cas, Talen oder dergleichen betreffen.

Die Bakteriophagen können der Ordnung *Caudovirales*, *Ligamenvirales*
20 oder dergleichen angehören. Bevorzugt gehört der Bakteriophage der Familie *Ackermanviridae*, *Ampullaviridae*, *Bicaudaviridae*, *Clavaviridae*, *Corticoviridae*, *Fuselloviridae*, *Globuloviridae*, *Guttaviridae*, *Lipothrixviridae*, *Myoviridae*, *Plasmaviridae*, *Podoviridae*, *Portogloboviridae*, *Rudiviridae*, *Salterprovirus*, *Sphaerolipoviridae*, *Siphoviridae*, *Tectiviridae*,
25 *Tristomaviridae*, *Turriviridae*, *Inoviridae*, *Microviridae*, *Spiraviridae*, *Pleolipoviridae*, *Cystoviridae* oder *Leviviridae* an. Im Rahmen der Erfindung ist es dabei denkbar, dass Bakteriophagen mindestens einer Bakteriophagenart bereitgestellt werden, bevorzugt von 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr Bakteriophagen-
30 arten. Weiterhin ist es denkbar, dass die Bakteriophagen einer Bakteriophagenart spezifisch für mindestens eine, sowie bevorzugt 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr intestinale

und/oder gastrointestinale Bakterienarten sind. Eine gezielte Auswahl eines geeigneten Bakteriophagen für die entsprechende Bakterienart ist dem Fachmann dabei bekannt und beispielsweise aus Datenbanken einfach auswählbar.

- 5 Im nächsten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es dabei notwendig, die biologische Probe mit den Bakteriophagen in Kontakt zu bringen und zu inkubieren. Das „In-Kontakt-bringen“ kann beispielsweise durch Aufträufeln, Injizieren, Auflegen und/oder ein anderes dem Fachmann bekanntes Verfahren zum In-Kontakt-bringen von Bakteriophage mit der biologischen Probe erfolgen.

- Der Begriff „Inkubieren“ im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren betrifft einen Verfahrensschritt, bei dem die biologische Probe zusammen mit den Bakteriophagen über einen gewissen Zeitraum hinweg bebrütet wird, wobei es, bevorzugt unter den entsprechenden, einem
- 15 Fachmann bekannten Bedingungen, zu einem Vermehrungszyklus der Bakteriophagen innerhalb der biologischen Probe umfassend die für die Bakteriophagen spezifischen Bakterien der mindestens einen Bakterienart kommt. Dieser Verfahrensschritt umfasst neben dem Inkubieren von einer biologischen Probe mit Bakteriophagen auch die Überwachung
- 20 dieser, bis eine Reduktion der Population der mindestens einen Bakterienart um mindestens 70% erfolgt ist. Die Durchführung des Überwachens ist dem Fachmann dabei hinreichend bekannt und kann beispielsweise aufgrund einer festgelegten Zeitspanne erfolgen oder auch auf der Erfahrung des Fachmanns, beispielsweise durch Beobachtung der Probe,
- 25 beruhen. Alternativ kann eine farbige oder anderweitig optisch sichtbare Indikation vorgesehen sein, welche das Erreichen einer Reduktion der Population der Bakterienart um mindestens 70% anzeigt. Dies kann beispielsweise durch Erreichen der gewünschten Bakteriendichte oder mittels eines chemischen und/oder biochemischen Indikators, z.B.
- 30 mittels einer Färbung, eines Farbumschlags der Färbung oder Färbungsverlustes, erfolgen. Die Schritte des Inkubieren und Überwachens können

dabei wechselseitig erfolgen, bis eine Reduktion der Bakterienart um mindestens 70% erfolgt ist.

Im Rahmen der Erfindung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn die Reduktion der Population der Bakterienart mindestens 70% beträgt.

- 5 Bevorzugt kann die Reduktion der Population auch mehr als 70% sein, beispielsweise mindestens 75%, mindestens 80%, mindestens 85%, mindestens 90%, mindestens 95%, mindestens 95,5%, mindestens 96%, mindestens 96,5%, mindestens 97%, mindestens 97,5%, mindestens 98%, mindestens 98,5%, mindestens 99%, mindestens 99,1%, mindestens
10 99,2%, mindestens 99,3%, mindestens 99,4%, mindestens 99,5%, mindestens 99,6%, mindestens 99,7%, mindestens 99,8%, mindestens 99,9%, mindestens 99,95%, mindestens 99,99% oder 100%, wobei eine Reduktion um mindestens 70% der Population der Bakterienart als deutlich und eine Reduktion um mindestens 95% der Population der Bakterienart als
15 signifikant angesehen wird. Dem Fachmann ist dabei bekannt, dass eine Reduktion in den seltensten Fällen 100% beträgt, jedoch kann dies durchaus bei der Verwendung von geeigneten Bakteriophagen in einer geeigneten biologischen Probe erreicht werden.

- Durch eine Reduktion der Population der Bakterienart von 70% bis 100%
20 erkennt der Fachmann darüber hinaus den Erfolg des Verfahrens, welcher eine hinreichende antibakterielle Wirkung und damit eine hinreichende Reduktion der intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart innerhalb der biologischen Probe begründet. Die Reduktion der Population der Bakterienart kann dann als ein Maß für die Wirksamkeit bzw. den
25 Erfolg einer auf dem Einsatz des entsprechenden Bakteriophagen beruhenden Therapie verwendet werden. Alternativ kann auf eine Reduktion einer Bakterienart abgezielt werden, welche einem Leben oder einer Lebensweise einer gewünschten, einer Therapie förderlichen Bakterienart entgegensteht. Damit kann ein Bestehen bzw. ein Wachstum dieser
30 Bakterienart durch Reduktion der ihr entgegenwirkenden, jedoch für die Bakteriophagen spezifischen Bakterienart erreicht werden. Es wird

hierbei davon ausgegangen, dass ein Wachstum einer Population einer gewünschten, einer Therapie förderlichen Bakterienart im Ergebnis die gleiche Wirkung auf einen Organismus haben kann, wie die Reduktion einer Population einer für die Bakteriophagen spezifischen Bakterienart.

- 5 Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es somit möglich, die Population mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart spezifisch, wirksam, nebenwirkungsarm, verträglich, gesundheitlich unbedenklich, dauerhaft und langanhaltend innerhalb einer biologischen Probe zu reduzieren, ohne dabei Bakterien oder andere
- 10 Zellen, Gewebe und/oder Organismen innerhalb derselben biologischen Probe zu schädigen und/oder zu beeinflussen, für welche die Bakteriophagen keine Spezifität aufweisen. Auf diese Weise wird, im Gegensatz zum Einsatz aus dem Stand der Technik bekannter Maßnahmen, eine Schädigung anderer Bakterienarten, sowie von Pilzen, Geweben und/oder
- 15 Organen im menschlichen und/oder tierischen Organismus vollständig vermieden. Das erfindungsgemäße Verfahren kann somit nicht nur zuverlässig und kosteneffizient durchgeführt werden, sondern auch schnell und einfach, zumal die wenigen Verfahrensschritte in standardisierter Weise ausführbar sind und eine hohe Erfolgsrate durch eine
- 20 deutliche (mehr als 70% Reduktion) oder signifikante (mehr als 95% Reduktion) Reduktion der Bakterienart erzielt wird. Das Verfahren ist zudem mit einfachen Mitteln ausführbar und es bedarf lediglich dem Fachmann bekannte Geräte zum Bereitstellen der biologischen Probe und der Bakteriophage, zum In-Kontakt-bringen und zum Inkubieren derselben sowie zum Evaluieren der Reduktion der entsprechenden Bakterienart innerhalb der Population.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, welche einzeln oder in Kombination realisierbar sind, sind in den Unteransprüchen dargestellt.

- In einer Weiterbildung der Erfindung ist denkbar, dass im Anschluss an
- 30 Schritt c) ein Evaluieren der Reduktion der Population der intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart erfolgt. Der Begriff „Evaluie-

ren“ ist dem Fachmann verständlich und betrifft die Analyse, Aus- und/oder Bewertung des Schrittes c). Da zuvor bereits eine Reduktion der Population der Bakterienart um mindestens 70% überwacht wurde, dient dieser Verfahrensschritt insbesondere dem Überprüfen der erreichten Reduktion, sowie optional dem Protokollieren des Ergebnisses durch Anfertigen von schriftlichen Aufzeichnungen, Fotografien und Filmaufzeichnungen, dem Erheben und Dokumentieren von Daten über Auszählungen, Dichtemessungen, Wachstumsbestimmungen oder ähnlichen Verfahren und kann zu Statistiken hinsichtlich der wiederholten Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens herangezogen werden. Auch kann in diesem Schritt eine Bestimmung der Vitalität bzw. Lebensfähigkeit der in der biologischen Probe verbleibenden Bakterien festgestellt werden, welche nicht oder nicht ausreichend durch die Bakteriophagen abgetötet wurden. Dabei ist auch eine Bewertung der Vitalität der Bakterien möglich, für welche die entsprechenden Bakteriophagen keine Spezifität besitzt. Dafür gängige Verfahren sind dem Fachmann ebenfalls bekannt.

Weiterhin ist es denkbar, dass im Schritt b) die Nukleinsäure zwei oder mehr Promotoren und/oder regulatorische Elemente aufweist und/oder dass die Nukleinsäure Nukleinsäure-Sequenzen für zwei oder mehr Nukleinsäure-Moleküle, Polypeptide und/oder Fragmente derselben codiert. Bevorzugt weist die Nukleinsäure 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 oder mehr Promotoren und/oder regulatorische Elemente auf. Weiter bevorzugt codiert die Nukleinsäure für 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 Nukleinsäure-Moleküle, Polypeptide und/oder Fragmente derselben. Diese Nukleinsäure-Moleküle, Polypeptide und/oder Fragmente davon können eine antibakterielle Wirkung für eine oder mehr Bakterienarten besitzen, bevorzugt ist hierbei, dass Bakteriophagen mit einer derartigen Nukleinsäure mehrere Bakterienarten infizieren können. Darüber hinaus kann vorgesehen sein, dass die Nukleinsäure-Sequenzen spezifisch für die Abtötung einer Bakterienart sind. Wesentlich ist dabei, dass eine beson-

- ders starke Aktivierung der Expressionen der Nukleinsäure und damit eine besonders erhöhte und effiziente Produktion der antibakteriellen Nukleinsäure, des antibakteriellen Nukleinsäure-Moleküls, des antibakteriellen Polypeptids und/oder des Fragmentes davon erzielt werden kann.
- 5 Ein Bakteriophage mit einer derartigen Nukleinsäure kann dabei besonders effizient zur Reduktion der Population der Bakterienart beitragen und beispielsweise den Schritt c) des erfindungsgemäßen Verfahrens (das Inkubieren) deutlich beschleunigen bzw. deutlich verkürzen. Dies führt zu einer Steigerung der Effizienz des Verfahrens, sowie zu einer Reduktion der Dauer und/oder von Kosten bei der Durchführung des Verfahrens.
- 10

- In einer Weiterbildung des Verfahrens ist denkbar, dass die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart anaerob und/oder aerob ist und wobei die Bakterienart der *Acidaminococcaceae*, *Actinobacteria*, *Actinomycineae*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Coriobacterium*, *Desulfovibrio*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Erysipelotrichia*, *Firmicutes*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiracea*, *Paraprevotella*, *Porphyromonadaceae*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Proteobacteria*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Thermoanaerobacteria* oder *Veillonella* zuordenbar ist.
- 15
- 20

- Die Begriffe „aerob“ und „anaerob“ sind dem Fachmann dabei hinlänglich bekannt und beschreiben eine bevorzugte Lebensweise des betreffenden Organismus. Dabei ist unter einer „aeroben“ Lebensweise zu verstehen, dass der Organismus zum Überleben Luftsauerstoff benötigt bzw. auf Sauerstoff aus der Luft angewiesen ist. Dagegen bezeichnet „anaerob“ eine Lebensweise, die ohne Sauerstoff auskommt, das heißt, dass der betreffende Organismus seinen molekularen Stoffwechsel ohne Sauerstoff aufrechterhalten kann. Dabei wird zwischen „obligaten“, „toleranten“ und „fakultativen“ aeroben bzw. anaeroben Organismen unterschieden, wobei dem Fachmann verständlich ist, dass „obligat“ hier
- 25
- 30

eine ausschließliche aerobe bzw. anaerobe Lebensweise unter Ausschluss der jeweils anderen Sauerstofflage meint. „Tolerant“ bedeutet dagegen, dass die Organismen zwar aerob bzw. anaerob leben, aber die jeweils entgegen gesetzten Sauerstoffbedingungen tolerieren, zumindest für
5 einen gewissen Zeitraum. Schließlich meint der Begriff „fakultativ“, dass beispielsweise anaerobe Organismen zwar grundsätzlich einen entsprechenden Stoffwechsel betreiben, jedoch in Gegenwart von Sauerstoff auf einen aeroben Stoffwechsel umstellen können, und umgekehrt. Somit können Bakterienarten eine ausschließlich aerobe bzw. anaerobe
10 Lebensweise besitzen oder eine Kombination daraus.

In einer Weiterbildung des Verfahrens ist es denkbar, dass die psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eine affektive Störung, wie beispielsweise eine Manie, Hypomanie, Depression, wie beispielsweise Erschöpfungssyndrom, chronisches
15 Erschöpfungssyndrom, vermindertes Selbstwertgefühl und/oder eine als geringer empfundene Anerkennung durch die Umwelt, eine depressive Störung, wie beispielsweise eine rezidivierende depressive Störung, eine bipolare Störung und/oder eine anhaltende affektive Störung, wie beispielsweise Zykllothymia und/oder Dysthymie, eine Persönlichkeitsstö-
20 rung, wie beispielsweise eine multiple, paranoide, schizoide, dissoziale, emotional instabile, histrionische, anankastische (zwanghafte), ängstliche (vermeidende), abhängige (asthenische) und/oder sonstige Persönlichkeitsstörung, wie exzentrisch, haltlos, narzisstisch, passiv-aggressiv, psychoneurotisch und/oder unreif, eine Halluzination, eine Amnesie,
25 eine Verhaltensstörung, ein Medikamenten- und/oder Arzneimittelmisbrauch, wie beispielsweise Abusus, Sucht, Abhängigkeit, Entzugssyndrom und/oder Absetzungserscheinung, Urtikaria, eine Entwicklungsstörung, wie beispielsweise eine Dyslalie, Sprachstörung (expressiv und/oder rezeptiv), Legasthenie, isolierte Rechtschreibstörung, Dyskalkulie, Dyspraxie und/oder eine kombinierte Störungen schulischer Fertigkeiten, eine soziale Störung, wie beispielsweise Trennungsangst, soziale
30 Phobie, Geschwisterrivalität, Bindungsstörung, Mutismus (elektiver,

selektiver, totaler und/oder akinetischer), nicht organische Enuresis, nicht organische Enkopresis, Fütterstörung, Pica-Syndrom, stereotype Bewegungsstörung, Stottern, Poltern und/oder sonstige Verhaltens- und/oder emotionale Störungen mit beginnender Kindheit und Jugend,

5 wie Nasenbohren, Onychophagie und/oder Daumenlutschen, eine emotionale Störung, eine Belastungsstörung, wie beispielsweise eine posttraumatische Belastungsstörung, eine dissoziative Störung, wie beispielsweise Fugue, Poromanie, Dromomanie, Konversationshysterie, Ganser-Syndrom, Pseudodebilität, Besessenheit und/oder Konversion, eine somato-

10 forme Störung, wie beispielsweise eine somatoforme Schmerzstörung, Briquet-Syndrom und/oder Psychogene, wie Dysphagie, Juckreiz, Bruxismus und/oder Hyperventilation, eine neurotische Störung, wie beispielsweise Neurasthenie, Depersonalisation, Derealisation, Schreibkampf, Dhat-Syndrom, Psychastenie und/oder psychogene Synkope, eine körper-

15 dismorphe Störung, eine Phobie, wie beispielsweise eine soziale Phobie, eine phobische Störung, eine Angststörung, wie beispielsweise eine generalisierte Angststörung, Agoraphobie, soziale Phobie, Akrophobie und/oder eine spezifische weitere Phobie, eine Panikstörung, eine Zwangsstörung, wie beispielsweise eine Zwangshandlung und/oder

20 Zwangsgedanke, Schizophrenie, eine schizotype Störung, eine schizoaffective Störung, eine wahnhaftige Störung, eine Psychose, eine psychotische Störung, wie eine vorübergehende oder nicht organische psychotische Störung, eine Essstörung, wie *Anorexia nervosa*, Bulimie, Binge-Eating und/oder Pica-Syndrom, eine Schlafstörung, wie beispielsweise

25 Parasomnie, primäre Insomnie, Somnambulismus und/oder *Pavor nocturnus*, eine sexuelle Funktionsstörung, wie beispielsweise sexuelle Appetenzstörung, Hypersexualität, Nymphomanie, Satyriasis und/oder Psychogene, wie Vaginismus, Anorgasmie, Hyporgasmie, Impotenz und/oder Dyspareunie, eine Störung der Geschlechtsidentität, wie beispielsweise

30 Transsexualismus und/oder Transvestitismus unter Beibehaltung beider Geschlechtsrollen, eine Störung der Sexualpräferenz, wie beispielsweise Fetischismus, fetischistischer Transvestitismus, Exhibitionismus, Voyeu-

rismus, Pädophilie, Sadomasochismus, multiple Störungen der Sexualpräferenz und/oder sonstige Störungen der Sexualpräferenz, wie beispielsweise Frotteurismus und/oder Nekrophilie, eine postpartale Stimmungskrise, eine Tic-Störung, Asperger-Syndrom, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Alkoholsucht, Autismus, wie
5 beispielsweise frühkindlicher oder Atypischer Autismus, Parkinson, Alzheimer, Demenz, eine Motoneuronerkrankung, wie beispielsweise amyotrophe Lateralsklerose, primäre Lateralsklerose, spastische Paraplegie, progressive Muskelatrophie, spinale Muskelatrophie, progressive
10 Bulbärparalyse und/oder Pseudobulbärparalyse, eine (neuro)degenerative Kleinhirnerkrankung, wie beispielsweise hereditäre Ataxie, Epilepsie, Multiple Sklerose, Reizdarm-Syndrom, örtlich begrenzte oder im ganzen Körper auftretende Schmerzen, wie beispielsweise Kopf- und/oder Gliederschmerzen und/oder Migräne, eine Nervenverletzung, ein Tumor,
15 örtlich begrenzt, gestreut oder im ganzen Körper, bevorzugt im Gehirn, Rückenmark und/oder den peripheren Nerven auftretend, eine Gefäßerkrankung, wie beispielsweise chemischer Hirninfarkt, Hirnblutung, Herzinfarkt, Bluthochdruck, Durchblutungsstörung, wie beispielsweise *Morbus Raynaud* und/oder eine funktionelle örtlich begrenzte Gefäßstörung,
20 eine entzündliche organische Gefäßerkrankung, wie beispielsweise *Endangiitis obliterans* und/oder *Periarteriitis nodosa*, und/oder eine degenerative Gefäßerkrankung, wie beispielsweise arteriosklerotische Durchblutungsstörung, Aneurysma, Thrombose, Embolie und/oder Phlebitis, Schlaganfall und/oder eine Mischung daraus ist. Es ist einem
25 Fachmann bekannt, dass die genannte psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung für sich allein auftreten kann oder im direkten oder indirekten Zusammenhang mit einer bereits bekannten oder noch nicht bekannten, oben genannten psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder
30 Störung steht.

Es wird davon ausgegangen, dass die Definition und/oder die Ausführungen der oben genannten Begriffe für alle in dieser Beschreibung im

Folgenden beschriebenen Aspekte gelten, sofern nichts anderes angegeben ist.

Erfindungsgemäß ist weiterhin ein Kit zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgeschlagen, umfassend

- 5 a) einen Behälter umfassend Bakteriophagen mindestens einer Bakteriophagenart, welche spezifisch für mindestens eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart sind, wobei die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart direkt oder indirekt eine psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung
10 und/oder Störung eines Wirtsorganismus beeinflusst, und welche mindestens eine funktionell mit einem Promoter und/oder einem regulatorischen Element verknüpfte Nukleinsäure umfassen; und
b) Instruktionen zur Durchführung des Verfahrens.

- Der Begriff „Kit“ wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf eine
- 15 Sammlung der vorstehend erwähnten Komponenten (*Kit-of-Parts*), die vorzugsweise getrennt oder innerhalb eines einzelnen Behälters bereitgestellt werden.

- Der Begriff „Instruktion zur Durchführung des Verfahrens“ betrifft eine
- 20 numerische, schriftliche und/oder grafische Darstellung der Beschreibung, mittels der eine Vereinfachung der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrensziels erreicht wird. Diese können bevorzugt in Form eines Handbuchs vorliegen oder können durch ein Computerprogramm, wie beispielsweise eine Applikation, bereitgestellt werden. Weiterhin ist es denkbar, dass das Computerprogramm einen implementierten Algo-
25 rithmus aufweist, der in der Lage ist, die Ermittlung, den Vergleich und/oder das Ergebnis dieser durchzuführen, auf die in den Verfahren der vorliegenden Erfindung Bezug genommen wird. Das Computerprogramm kann auf einem Datenspeichermedium oder Gerät wie einem optischen Speichermedium (z. B. Compact Disc) oder direkt auf einen
30 Computer oder einer Datenverarbeitungsvorrichtung bereitgestellt

- werden. Darüber können die Instruktionen vorzugsweise Standards für Verwendungsmengen umfassen, wie sie einem Fachmann bekannt sind. Zudem umfassen die Instruktionen Voraussetzungen für die Lagerung und Entsorgung des Behälters sowie der biologischen Probe. Außerdem
- 5 können die Instruktion zur Durchführung des Verfahrens Tabellen, Register, Datenbanken oder Auszüge aus denselben über dem Fachmann bekannte Bakterienarten sowie Bakteriophagenarten enthalten, wobei bezüglich der Bakteriophagenarten auch Angaben über deren Spezifität und/oder Effizienz angeführt sein können.
- 10 Erfindungsgemäß ist weiterhin eine Bakteriophage vorgeschlagen, welche mindestens eine funktionell mit einem Promoter und/oder mit einem regulatorischen Element verknüpfte Nukleinsäure umfassen, wobei die Bakteriophage für die mindestens eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart spezifisch ist, wobei die intestinale und/oder
- 15 gastrointestinale Bakterienart direkt oder indirekt eine psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eines Wirtsorganismus beeinflusst und wobei die Nukleinsäure ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend:
- 20 a) ein Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Nukleinsäure-Molekül codiert; und
 - b) eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Nukleinsäure-Molekül codiert, dass mindestens 50% identisch zu den Nukleinsäure-Molekül ist, dass von den Nukleinsäure-Sequenzen aus a) codiert wird; und
 - 25 c) eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Polypeptid codiert; und
 - d) eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Polypeptid codiert, dass mindestens 50% identisch zu einem Polypeptid ist, dass von den Nukleinsäure-Sequenzen aus c) codiert wird; und
 - 30 e) eine Nukleinsäure-Sequenz für ein Fragment einer Nukleinsäure

aus a), b), c) oder d) über das Fragment ein Nukleinsäure-Molekül oder ein Polypeptid codiert.

Der erfindungsgemäße Bakteriophage ist dabei ausführlich an anderer Stelle beschrieben, wobei die Nukleinsäure-Sequenz eine natürlich
5 vorkommende Nukleinsäure-Sequenz oder eine nicht natürlich vorkommende Nukleinsäure-Sequenz ist, welche bereits in dem Bakteriophagen vorkommt oder welche beispielsweise durch molekularbiologische Verfahren in den Bakteriophagen eingebracht wurde. Beispielsweise können diese molekularbiologischen Verfahren *in vivo* und/oder *in vitro*
10 Rekombination, Gentransfer, CRISPR/Cas, Talen oder dergleichen betreffen, wie einem Fachmann bekannt ist.

In einer Weiterbildung ist denkbar, dass die Nukleinsäure zwei oder mehr Promotoren und/oder regulatorische Elemente aufweist und/oder dass die Nukleinsäure Nukleinsäure-Sequenzen für zwei oder mehr
15 Nukleinsäure-Moleküle, Polypeptide und/oder Fragmente derselben codiert. Wesentlich ist dabei, dass eine besonders starke Aktivierung der Expressionen der Nukleinsäure und damit eine besonders erhöhte und effiziente Produktion der antibakteriellen Nukleinsäure, des antibakteriellen Nukleinsäure-Moleküls, des antibakteriellen Polypeptids und/oder
20 des Fragments davon erzielt werden. Der Bakteriophage mit einer derartigen Nukleinsäure kann dabei besonders effizient zur Reduktion der Population der intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart beitragen bzw. zur Reduktion einer Bakterienart betragen, die der Lebensweise dieser Bakterienart entgegensteht. Weiterhin ist es denkbar,
25 dass der Bakteriophage mit einer derartigen Nukleinsäure mehrere Bakterienarten infizieren kann.

In noch einer Weiterbildung ist es denkbar, dass die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart anaerob und/oder aerob ist. Die Zuordnung der Bakterienart ist dabei ausführlich an anderer Stelle beschrieben.

Die erfindungsgemäße psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung ist ausführlich an anderer Stelle beschrieben.

Erfindungsgemäß sind weiterhin Bakteriophagen und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Bakteriophagen und mindestens einen weiteren Bestandteil als Arzneimittel zur Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora, als Arzneimittel zur Verhinderung der Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung und/oder als Arzneimittel bei der Behandlung der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung, einer bakteriellen Infektion, einer metabolischen Erkrankung, des metabolischen Syndroms und/oder von Krebs vorgeschlagen.

Der hier verwendete Begriff „pharmazeutische Zusammensetzung“ bezieht sich auf eine Mischung von Bakteriophagen, die an anderer Stelle ausführlich definiert sind, und mindestens einem weiteren Bestandteil. Vorzugsweise können solche weiteren Bestandteile Stabilisierungsmittel, Netzmittel, pharmazeutische Träger, pharmazeutisch akzeptable Träger, Verdünnungsmittel, pharmazeutisch akzeptable Verdünnungsmittel, zusätzliche pharmazeutische Wirkstoffe, Trennmittel und ähnliches sein. Bevorzugte Verdünnungsmittel umfassen Wasser, Alkohole, physiologische Salzlösungen, Puffer, wie phosphatgepufferte Salzlösungen, Sirup, Öl, Wasser, Emulsionen, verschiedene Arten von Netzmitteln und ähnliches. Der Träger muss in dem Sinne akzeptabel sein, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung verträglich ist und dass er für den Wirtsorganismus nicht schädlich ist. Der verwendete pharmazeutische Träger kann einen Feststoff, ein Gel oder eine Flüssigkeit enthalten. Beispiele für feste Träger sind Laktose, Terra Alba, Saccharose, Talkum, Gelatine, Agar, Pektin, Akazie, Magnesiumstearat, Stearinsäure und ähnliche. In ähnlicher Weise kann der Träger oder das Verdünnungsmittel ein in der Technik wohlbekanntes

Zeitverzögerungsmaterial enthalten, wie Glycerinmonostearat oder Glycerindistearat allein oder mit einem Wachs. Diese geeigneten Träger umfassen die oben genannten und andere in der Fachwelt bekannte Träger, wie Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, Europäisches Arzneibuch, Homöopathisches Arzneibuch der USA oder HAB. Das pharmazeutisch akzeptable Verdünnungsmittel wird so gewählt, dass die biologische Aktivität der Kombination nicht beeinträchtigt wird. Beispiele für solche Verdünnungsmittel sind destilliertes Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösungen, Dextroselösung und Hank'sche Lösung. Darüber hinaus kann die pharmazeutische Zusammensetzung auch andere Träger, Hilfsstoffe oder nicht-toxische, nicht-therapeutische, nicht-immunogene Stabilisatoren und ähnliches enthalten.

Die Bakteriophagen und/oder die pharmazeutische Zusammensetzung sind für die entsprechende Verwendung anzupassen. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass die Bakteriophagen und/oder die pharmazeutische Zusammensetzung je nach gewünschter Art der Verabreichung für eine systemische oder topische Anwendung formuliert werden. Vorzugsweise sind die Bakteriophagen und/oder die pharmazeutische Zusammensetzung für eine systemische oder lokale Anwendung zu formulieren. Vorzugsweise ist eine orale Anwendung, beispielsweise in Form von Tabletten, Lösungen und/oder Trinkampullen, oder eine topische Anwendung in Gelform oder eine Anwendung durch Injektion, beispielsweise als aktiver oder passiver Impfstoff, vorgesehen. Je nach Art und Wirkungsweise können die Bakteriophagen und/oder die pharmazeutische Zusammensetzung jedoch auch auf anderen Wegen verabreicht werden, einschließlich der dermalen, intramuskulären, subkutanen, oralen, rektalen, retrograden und/oder intravenösen Verabreichung. Die genaue, individuell empfohlene Dosierung kann im Prinzip von weiteren Parametern abhängen, die dem Fachmann gut bekannt sind. Zum Beispiel können Kinder eine andere Dosierung erhalten als Erwachsene. Ob die

Dosierung angepasst werden muss, kann der Fachmann ohne weiteres mit Hilfe verschiedener bekannter Berechnungswerkzeuge ermitteln.

Der Begriff „Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora“ beschreibt dabei einen für einen Fachmann verständlichen Prozess, bei dem
5 zumindest eine Population einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart, die ein Bestandteil der Darmflora des Wirtsorganismus ist, direkt oder indirekt mit den dem Fachmann bekannten Verfahren und wie an anderer Stelle ausführlich beschrieben vermehrt, reduziert, eliminiert, gehemmt und/oder anderweitig beeinträchtigt wird. Dies kann für sich
10 allein betrachtet durch eine Bestimmung der jeweiligen Bakterienzahl messbar oder relativ zu anderen Bakterienarten innerhalb der Darmflora bestimmbar sein. Geeignete Verfahren sind dafür dem Fachmann bekannt.

Der Begriff „Verhinderung der Entwicklung der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung“ ist
15 einem Fachmann ebenfalls verständlich und betrifft die teilweise, vollständige, kurzzeitige, dauerhafte und/oder langanhaltende Vermeidung des Ausbruchs der Erkrankung und/oder Störung und/oder deren Vorbeugung/Prophylaxe. Dabei ist es bevorzugt denkbar, dass dies durch die
20 Reduktion mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart erreicht wird.

Der Begriff „Verlangsamung des Fortschreitens der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung“ ist einem Fachmann ebenfalls verständlich und betrifft die teilweise,
25 vollständige, kurzzeitige, dauerhafte und/oder langanhaltende Beibehaltung des erreichten Zustands, sowie eine Verbesserung der mit der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung einhergehenden Symptome. Dabei ist es bevorzugt denkbar, dass dies durch die Reduktion mindestens einer intestinalen
30 und/oder gastrointestinalen Bakterienart erreicht wird.

Die Verwendung der Bakteriophagen und/oder der pharmazeutischen Zusammensetzung als Arzneimittel kann dabei bei der Behandlung der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung, von Erkrankungen in den medizinischen Bereichen

5 Onkologie, Immunologie, Infektologie, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Oto-Rhino-Laryngologie, Ophthalmologie, Neurologie, Gynäkologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Psychiatrie, Psychosomatik, Orthopädie, Pädiatrie, Chirurgie, Urologie und/oder dergleichen erfolgen. Mögliche Diagnosen, die eine Verwendung des Bakteriophagen und/oder der

10 pharmazeutischen Zusammensetzung indizieren können sind, neben der genannten psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung sind, unter anderem, das Metabolische Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Gallenblasenerkrankungen, chronische Erkrankungen des Verdauungstraktes, chronische Darmentzündungen, erhöhte Cholesterinwerte, Übersäuerung des Magens, Bluthoch-

15 druck, Fettstoffwechselstörungen, Atembeschwerden, Schlafapnoe, koronare Herzkrankheiten, Arthrose, Gicht, Krebserkrankungen, wie beispielsweise Gebärmutter-, Brust-, Gebärmutterhals-, Pankreas-, Leber-, Magen-, Lymphdrüsen-, Haut-, Blut-, Darm-, Prostata- und/oder Gallenblasenkrebs, Sexualhormonstörungen, verringerte Libido, Schmerzen, gesteigerte Thrombose- und Emboliegefahr und/oder gesteigertes Risiko bei Operationen und Narkosen sein. Bevorzugt wird jeweils darauf

20 abgezielt, mindestens eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart zu reduzieren und somit die Zusammensetzung der Darmflora zu verändern, sowie die Entwicklung und/oder das Fortschreiten der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung als Haupt- oder Nebenerfolg zu verhindern und/oder zu verlangsamen, um damit eine gute, bevorzugt verbesserte, Prognose für die

25 Behandlung der jeweiligen Erkrankung und/oder jeweiligen Leidens bis hin zur Heilung derselben zu erhalten. Eine Verwendung der Bakteriophagen und/oder der pharmazeutischen Zusammensetzung ist dabei

30 unabhängig von der tatsächlichen Erkrankung denkbar. Ein Erfolg wird

dabei allein schon in der Reduktion mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart und/oder der Verhinderung der Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens der der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder
5 Störung gesehen.

Der Begriff „Behandlung“ bezieht sich auf jede Verbesserung des menschlichen und/oder tierischen Organismus, die im Vergleich zu einem unbehandelten menschlichen und/oder tierischen Organismus auftritt, wobei diese Verbesserung bevorzugt auf der Reduktion mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart, der
10 Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora und/oder der Verhinderung der Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung des menschlichen und/oder tierischen Organismus
15 beruht. Es ist auch denkbar, dass eine Heilung desselben möglich ist. Es wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung möglicherweise nicht bei allen der zu behandelnden menschlichen und/oder tierischen Organismen erfolgreich ist. Der Begriff setzt jedoch voraus, dass die Behandlung für einen statistisch signifikanten Teil der Probanden erfolgreich ist (z.B.
20 eine Kohorte in einer Kohortenstudie). Ob ein Teil statistisch signifikant ist, kann der Fachmann ohne weiteres mit Hilfe verschiedener bekannter statistischer Auswertungsinstrumente, z.B. Bestimmung von Konfidenzintervallen, p-Wert-Bestimmung, Student's t-Test, Mann-Whitney-Test usw., feststellen. Bevorzugte Konfidenzintervalle sind mindestens 90%,
25 mindestens 95%, mindestens 97%, mindestens 98% oder mindestens 99%. Die p-Werte sind vorzugsweise 0,05, 0,01, 0,005 oder 0,0001.

Der Begriff „Arzneimittel“ bezieht sich auf Bakteriophagen und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung in einer therapeutisch wirksamen Dosis, wie an anderer Stelle ausführlich erwähnt. Vorzugsweise
30 weist die pharmazeutische Zusammensetzung Bakteriophagen, mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und/oder ein Verdün-

nungsmittel auf. Das Arzneimittel kann für verschiedene Verabreichungswege formuliert werden, die an anderer Stelle ausführlich beschrieben sind. Eine therapeutisch wirksame Dosis bezieht sich auf die Mengen, die zur Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora, zur
5 Reduktion mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart, zur Verhinderung der Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens und/oder bei der Behandlung der an anderer Stelle genannten Erkrankungen notwendig ist. Die therapeutische Wirksamkeit und Toxizität kann dabei durch pharmazeutische Standardverfahren
10 in Zellkulturen oder Versuchstieren bestimmt werden, z.B. ED50 (die Dosis, die bei 50% therapeutisch wirksam ist) und LD50 (die Dosis, die bei 50% tödlich wirkt). Das Dosisverhältnis zwischen therapeutischen und toxischen Wirkungen ist der therapeutische Index, der als Verhältnis LD50/ED50 ausgedrückt werden kann. Das Dosierungsschema wird durch
15 den behandelnden Arzt und andere klinische Faktoren bestimmt. Wie in der Medizin bekannt ist, hängt die entsprechende Dosierung von vielen, einem Fachmann bekannten Faktoren ab, einschließlich der Größe, der Körperoberfläche, des Alters, der zu verabreichenden Substanz, des Geschlechts, der Zeit und des Verabreichungswegs, des allgemeinen
20 Gesundheitszustands und anderer gleichzeitig verabreichter Medikamente. Der Fortschritt kann durch eine periodische Beurteilung überwacht werden.

Ferner sind erfindungsgemäß Bakteriophagen und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Bakteriophagen und mindestens einen
25 weiteren Bestandteil zur Verwendung bei der Behandlung von einer Stoffwechselerkrankung, einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, einer bakteriellen Infektion, einer metabolischen Erkrankung, des metabolischen Syndroms und/oder von Krebs vorgeschlagen.

Erfindungsgemäß sind weiterhin Bakteriophagen und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Bakteriophagen und mindestens
30 einen weiteren Bestandteil zur Verwendung in einem therapeutischen

Verfahren oder in einem nicht-therapeutischen Verfahren zur Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora, in einem therapeutischen Verfahren oder in einem nicht-therapeutischen Verfahren zur Verhinderung der Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung und/oder in einem therapeutischen Verfahren oder in einem nicht-therapeutischen Verfahren für die Behandlung von einer Stoffwechselerkrankung, einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, einer bakteriellen Infektion, einer metabolischen Erkrankung, des metabolischen Syndroms und/oder von Krebs vorgeschlagen.

Die psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung ist ausführlich an anderer Stelle beschrieben. In einer Weiterbildung der Erfindung ist es denkbar, dass die bakterielle Infektion eine bakteriellen Infektion der Atemwege, der Zähne, des Mundes, des Kiefers, des Auges, des Bewegungsapparates, des Blutes, des Gastrointestinaltrakts, bevorzugt eine bakterielle Infektion des Dickdarms, des Dünndarms, des Zwölffingerdarms, des Magens, der Leber, der Gallenblase und/oder des Pankreas, der Haut, des Herz-Kreislaufsystems, des Hormonhaushaltes, des Geistes, des Immunsystems, des Nervensystems, des Stoffwechsels, von Wunden und/oder des Urogenitaltraktes ist.

Der Begriff „Gastrointestinaltrakt“ ist einem Fachmann verständlich und betrifft die Organe des menschlichen und/oder tierischen Organismus, welche der Aufnahme, der Zerkleinerung, dem Transport und/oder der Verarbeitung von Nährstoffen dienen, mit dem Ziel, die Nährstoffe für den menschlichen und/oder tierischen Organismus verwertbar zu machen, wobei der Darm, insbesondere durch die Darmflora, wesentlich zur Regulation dieser beiträgt.

Die hier beschriebenen Merkmale können jeweils für sich allein oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein. Die Erfindung ist nicht auf die Ausführungsbeispiele beschränkt.

10

15

Patentansprüche

1. Verfahren zur Reduktion der Population mindestens einer intestinalen
und/oder gastrointestinalen Bakterienart, welches die folgenden
20 Schritte umfasst:
 - a) Bereitstellen einer biologischen Probe, welche Bakterien
mindestens einer intestinalen und/oder gastrointestinalen
Bakterienart umfasst, wobei die intestinale und/oder gastro-
intestinale Bakterienart direkt oder indirekt eine psychische,
25 neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung
und/oder Störung eines Wirtsorganismus beeinflusst; und
 - b) Bereitstellen von Bakteriophagen mindestens einer Bakterio-
phagenart, welche spezifisch für die intestinale und/oder ga-
strointestinale Bakterienart sind und welche mindestens eine
30 funktionell mit einem Promotor und/oder einem regulatori-
schen Element verknüpfte Nukleinsäure umfassen, wobei die
Nukleinsäure ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend:
 - i. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens
ein antibakterielles Nukleinsäure-Molekül codiert;
35 und

- 5 ii. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Nukleinsäure-Molekül codiert, das mindestens 50% identisch zu dem Nukleinsäure-Molekül ist, das von den Nukleinsäure-Sequenzen aus i) codiert wird; und
- iii. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Polypeptid codiert; und
- 10 iv. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Polypeptid codiert, das mindestens 50% identisch zu einem Polypeptid ist, das von den Nukleinsäure-Sequenzen aus iii) codiert wird; und
- v. eine Nukleinsäure-Sequenz für ein Fragment einer Nukleinsäure aus i), ii), iii) oder iv), wobei das Fragment ein Nukleinsäure-Molekül oder ein Polypeptid codiert; und
- 15 c) In-Kontakt-bringen und Inkubieren der biologischen Probe mit den Bakteriophagen, wobei das Inkubieren bis zum Erreichen einer Reduktion der Population der intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart um mindestens 70% erfolgt.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei im Anschluss an Schritt c) ein Evaluieren der Reduktion der Population der intestinalen und/oder gastrointestinalen Bakterienart erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Nukleinsäure zwei oder mehr Promotoren und/oder regulatorische Elemente aufweist
- 25 und/oder wobei die Nukleinsäure Nukleinsäure-Sequenzen für zwei oder mehr Nukleinsäure-Moleküle, Polypeptide und/oder Fragmente derselben codiert.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart anaerob und/oder aerob ist

und wobei die Bakterienart der *Acidaminococcaceae*, *Actinobacteria*, *Actinomycineae*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Coriobacterium*, *Desulfovibrio*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Erysipelotrichia*, *Firmicutes*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae*, *Paraprevotella*, *Porphyromonadaceae*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Proteobacteria*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Thermoanaerobacteria* oder *Veillonella* zuordenbar ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eine affektive Störung, eine Persönlichkeitsstörung, eine Halluzination, eine Amnesie, eine Verhaltensstörung, ein Medikamenten- und/oder Arzneimittelmisbrauch, Urtikaria, eine Entwicklungsstörung, eine soziale Störung, eine emotionale Störung, eine Belastungsstörung, eine dissoziative Störung, eine somatoforme Störung, eine neurotische Störung, eine körperdysmorphe Störung, eine Phobie, eine phobische Störung, eine Angststörung, eine Panikstörung, eine Zwangsstörung, Schizophrenie, eine schizotype Störung, eine schizoaffektive Störung, eine wahnhafte Störung, eine Psychose, eine psychotische Störung, eine Essstörung, eine Schlafstörung, eine sexuelle Funktionsstörung, eine Störungen der Geschlechtsidentität, eine Störungen der Sexualpräferenz, eine postpartale Stimmungskrise, eine Tic-Störung, Asperger-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Alkoholsucht, Autismus, Parkinson, Alzheimer, Demenz, eine Motoneuronenerkrankung, eine degenerativen Kleinhirnerkrankungen, Epilepsie, multiple Sklerose, Reizdarm-Syndrom, Schmerzen, eine Nervenverletzung, ein Tumor, eine Gefäßerkrankung, Schlaganfall und/oder eine Mischung daraus ist.

6. Kit zur Durchführung des Verfahrens gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche umfassend:

- 5 a) einen Behälter umfassend Bakteriophagen mindestens einer Bakteriophagenart, welche spezifisch für mindestens eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart sind, wobei die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart direkt oder indirekt eine psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eines Wirtsorganismus beeinflusst, und welche mindestens eine funktionell mit einem Promotor und/oder einem regulatorischen Element verknüpfte Nukleinsäure umfassen; und
- 10 b) Instruktionen zur Durchführung des Verfahrens.
7. Bakteriophage umfassend mindestens eine funktionell mit einem Promotor und/oder einem regulatorischen Element verknüpfte Nukleinsäure, wobei die Bakteriophage spezifisch für mindestens eine intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart ist, wobei die intestinale und/oder gastrointestinale Bakterienart direkt oder indirekt eine psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eines Wirtsorganismus beeinflusst, und wobei die Nukleinsäure ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend:
- 15 a. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Nukleinsäure-Molekül codiert; und
- 20 b. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Nukleinsäure-Molekül codiert, das mindestens 50% identisch zu dem Nukleinsäure-Molekül ist, das von den Nukleinsäure-Sequenzen aus a) codiert wird; und
- 25 c. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche für mindestens ein antibakterielles Polypeptid codiert; und
- d. eine Nukleinsäure-Sequenz, welche ein Polypeptid codiert, das mindestens 50% identisch zu einem Polypeptid ist, das von den Nukleinsäure-Sequenzen aus c) codiert wird; und

- e. eine Nukleinsäure-Sequenz für ein Fragment einer Nukleinsäure aus a), b), c) oder d), wobei das Fragment ein Nukleinsäure-Molekül oder ein Polypeptid codiert.
8. Bakteriophage nach Anspruch 7, wobei die Nukleinsäure zwei oder
5 mehr Promotoren und/oder regulatorische Elemente aufweist und/oder wobei die Nukleinsäure Nukleinsäure-Sequenzen für zwei oder mehr Nukleinsäure-Moleküle, Polypeptide und/oder Fragmente derselben codiert.
9. Bakteriophage nach Anspruch 7 oder 8, wobei die intestinale
10 und/oder gastrointestinale Bakterienart anaerob und/oder aerob ist und wobei die Bakterienart der *Acidaminococcaceae*, *Actinobacteria*, *Actinomycineae*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Coriobacterium*, *Desulfovibrio*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Erysipelotrichia*, *Firmicutes*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae*, *Paraprevotella*,
15 *Porphyromonadaceae*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Proteobacteria*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Thermoanaerobacteria* oder *Veillonella* zuordenbar ist.
10. Bakteriophage nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei die psychi-
20 sche, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eine affektive Störung, eine Persönlichkeitsstörung, eine Halluzination, eine Amnesie, eine Verhaltensstörung, ein Medikamenten- und/oder Arzneimittelmisbrauch, Urtikaria, eine Entwicklungsstörung, eine soziale Störung, eine emotionale Störung, eine
25 Belastungsstörung, eine dissoziative Störung, eine somatoforme Störung, eine neurotische Störung, eine körperdysmorphe Störung, eine Phobie, eine phobische Störung, eine Angststörung, eine Panikstörung, eine Zwangsstörung, Schizophrenie, eine schizotype Störung, eine schizoaffective Störung, eine wahnhafte Störung, eine Psychose,

eine psychotische Störung, eine Essstörung, eine Schlafstörung, eine sexuelle Funktionsstörung, eine Störungen der Geschlechtsidentität, eine Störungen der Sexualpräferenz, eine postpartale Stimmungskrise, eine Tic-Störung, Asperger-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Alkoholsucht, Autismus, Parkinson, Alzheimer, Demenz, eine Motoneuronerkrankung, eine degenerativen Kleinhirnerkrankungen, Epilepsie, multiple Sklerose, Reizdarm-Syndrom, Schmerzen, eine Nervenverletzung, ein Tumor, eine Gefäßerkrankung, Schlaganfall und/oder eine Mischung daraus ist.

10 11. Bakteriophagen nach einem der Ansprüche 7 bis 10 und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Bakteriophagen nach einem der Ansprüche 7 bis 10 und mindestens einen weiteren Bestandteil zur Verwendung als Arzneimittel zur Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora, als Arzneimittel zur Verhinderung der
15 Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung und/oder als Arzneimittel bei der Behandlung der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung, einer bakteriellen Infektion, einer metabolischen Erkrankung, des metabolischen Syndroms und/oder von Krebs.
20

12. Bakteriophagen nach einem der Ansprüche 7 bis 10 und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Bakteriophagen nach einem der Ansprüche 7 bis 10 und mindestens einen weiteren Bestandteil zur Verwendung bei der Behandlung der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung, einer bakteriellen Infektion, einer metabolischen Erkrankung, des metabolischen Syndroms und/oder von Krebs.
25

13. Bakteriophagen nach einem der Ansprüche 7 bis 10 und/oder eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Bakteriophagen nach

5 einem der Ansprüche 7 bis 10 und mindestens einen weiteren Bestandteil zur Verwendung in einem therapeutischen Verfahren oder in einem nicht-therapeutischen Verfahren zur Veränderung der Zusammensetzung der Darmflora, in einem therapeutischen Verfahren oder
10 in einem nicht-therapeutischen Verfahren zur Verhinderung der Entwicklung und/oder Verlangsamung des Fortschreitens der psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung und/oder in einem therapeutischen Verfahren oder in einem nicht-therapeutischen Verfahren für die Behandlung der
15 psychischen, neurodegenerativen und/oder neurologischen Erkrankung und/oder Störung, einer bakteriellen Infektion, einer metabolischen Erkrankung, des metabolischen Syndroms und/oder von Krebs.

14. Bakteriophagen und/oder pharmazeutische Zusammensetzung nach
15 einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei die die psychische, neurodegenerative und/oder neurologische Erkrankung und/oder Störung eine affektive Störung, eine Persönlichkeitsstörung, eine Halluzination, eine Amnesie, eine Verhaltensstörung, ein Medikamenten- und/oder Arzneimittelmisbrauch, Urtikaria, eine Entwicklungsstörung, eine soziale Störung, eine emotionale Störung, eine Belastungsstörung,
20 eine dissoziative Störung, eine somatoforme Störung, eine neurotische Störung, eine körperdysmorphe Störung, eine Phobie, eine phobische Störung, eine Angststörung, eine Panikstörung, eine Zwangsstörung, Schizophrenie, eine schizotype Störung, eine schizoaffective Störung, eine wahnhafte Störung, eine Psychose, eine psychotische
25 Störung, eine Essstörung, eine Schlafstörung, eine sexuelle Funktionsstörung, eine Störungen der Geschlechtsidentität, eine Störungen der Sexualpräferenz, eine postpartale Stimmungskrise, eine Tic-Störung, Asperger-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Alkoholsucht, Autismus, Parkinson, Alzheimer, Demenz, eine
30 Motoneuronerkrankung, eine degenerativen Kleinhirnerkrankungen, Epilepsie, multiple Sklerose, Reizdarm-Syndrom, Schmerzen,

eine Nervenverletzung, ein Tumor, eine Gefäßerkrankung, Schlaganfall und/oder eine Mischung daraus ist.

15. Bakteriophagen und/oder pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei die bakterielle Infektion eine
5 bakteriellen Infektion der Atemwege, der Zähne, des Mundes, des Kiefers, des Auges, des Bewegungsapparates, des Blutes, des Gastrointestinaltrakts, der Haut, des Herz-Kreislaufsystems, des Hormonhaushaltes, des Geistes, des Immunsystems, des Nervensystems, des Stoffwechsels, von Wunden und/oder des Urogenitaltraktes ist.