

BIOPRO Magazin

Biotechnologie und Life Sciences in Baden-Württemberg

Ausgabe 2/2015

Vorher!

Krebsimmuntherapie

Nachher?

Wirtschaft: Biotenside – leistungsstarke Fettlöser aus Bakterien

Im Gespräch: Cellca will nach Übernahme noch schneller wachsen

Wissenschaft: Künstliche Riboproteine – raffinierte Werkzeuge für die RNA-Editierung





BIOPRO in Baden-Württemberg

Im Jahr 2002 gründete die Landesregierung Baden-Württembergs die BIOPRO Baden-Württemberg GmbH mit Sitz in Stuttgart. Die zu 100 Prozent vom Land getragene Gesellschaft unterstützt die Gesundheitsindustrie mit den Branchen Biotechnologie, Medizintechnik und pharmazeutische Industrie sowie den Aufbau einer Bioökonomie in Baden-Württemberg. Wir sind zentraler Ansprechpartner für Unternehmen, Forschungseinrichtungen und Netzwerke. Unser Ziel ist es, mit unserem Fachwissen Baden-Württemberg als herausragenden Standort weiterzuentwickeln und ein optimales Klima für Innovationen zu schaffen. Wir bewirken mit unserer Arbeit aber auch sehr konkret, dass wissenschaftliche Erkenntnisse schneller den Weg in die Wirtschaft finden.

Die BIOPRO informiert die Öffentlichkeit über die Leistungsfähigkeit und den Ideenreichtum von Medizintechnik, Biotechnologie und pharmazeutischer Industrie. Außerdem begleiten wir Gründer auf dem Weg in ihr eigenes Unternehmen.

Gesundheitsindustrie: Baden-Württemberg ist ein starker Standort der Gesundheitsindustrie. Die zahlreichen Unternehmen der Medizintechnik, der pharmazeutischen Industrie und der Biotechnologie bilden einen Kernbereich der baden-württembergischen Wirtschaft. Wir untermauern dies mit Daten und Fakten und tragen dazu bei, es national und international deutlich zu machen.

Bioökonomie: In einer Bioökonomie dienen nachwachsende Rohstoffe als Basis zum Beispiel für Chemikalien, Kunststoffe und Energie. Wichtige Verfahren zur Umsetzung der Biomasse in Zwischenprodukte kommen aus der Biotechnologie/Biologie. Wir sensibilisieren Unternehmen für die wirtschaftlichen Chancen in diesem Bereich und engagieren uns für die Etablierung einer Bioökonomie in Baden-Württemberg.



Liebe Leser,

Mit der Entdeckung, dass Gebärmutterhalskrebs durch humane Papillomviren (HPV) verursacht wird, hat Nobelpreisträger Professor Harald zur Hausen den Grundstein für die Bekämpfung von Krebs durch das eigene Immunsystem gelegt. Die Impfung gegen HPV wird heute durch die ständige Impfkommission für Mädchen zwischen neun und vierzehn empfohlen. Mit dem Verfahren, die körpereigenen Krebszellen für das Immunsystem sichtbar zu machen, schließt man direkt an diesen Therapieansatz an. In unserem aktuellen Schwerpunkt „Krebsimmuntherapie“ erfahren Sie, welche Fortschritte die therapeutische Impfung derzeit macht und wie die Wissenschaftler mit Impfstoffen gegen Hirntumoren und Lymphdrüsenkrebs vorgehen wollen. Unternehmen wie die CureVac GmbH und die Immacics Biotechnologies GmbH aus Tübingen führen aktuell mit ihren Impfstoffen die erforderlichen klinischen Studien durch und werden uns in den nächsten Jahren die ersten therapeutischen Impfstoffe im Kampf gegen Krebs zur Verfügung stellen. Mehr über RNA-Therapeutika und tumorassoziierte Peptide können sie in unserem Schwerpunkt „Krebsimmuntherapie“ nachlesen.

In unserem Interviewbeitrag „Im Gespräch“ spricht Walter Pytlik mit dem Cellca-Geschäftsführer Hugo de Wit über die Übernahme durch Sartorius Stedim Biotech und welche Möglichkeiten sich für das Unternehmen daraus ergeben.

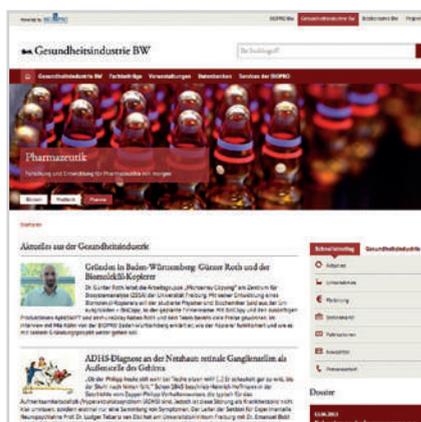
Unter „BIOPRO aktuell“ stellt Dr. Barbara Jonischkeit den neuen Internetauftritt der BIOPRO vor. Mit jeweils eigenständigen Portalen zur Gesundheitsindustrie und Bioökonomie in Baden-Württemberg können Sie sich noch leichter und passgenauer über die Themen informieren. Unter der bekannten Adresse www.bio-pro.de wird nun das Angebot der BIOPRO übersichtlich dargestellt. Übrigens jetzt auch für Ihr Tablet und Ihr Smartphone.

Viel Spaß beim Lesen wünschen

Prof. Dr. Ralf Kindervater

und das Redaktionsteam der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH





▶	Editorial	3
▶	Inhalt	4
▶	Kurz notiert	5
	Kommendes Grippevirus besser voraussagen	
	Mit dem Master Bioprozesstechnik gegen den Fachkräftemangel	
	3D-Bioprinting: Passgenau Gewebe kreieren	
	Forschungsverbund will intelligente Mikroimplantate entwickeln	
▶	Schwerpunkt	6
	Krebsimmuntherapie	11
	Kommentar	
▶	Wirtschaft	12
	Biotenside – leistungsstarke Fettlöser aus Bakterien	14
	Menschenleben retten durch Messung der Atemströme	
▶	Wissenschaft	16
	Wege zu einer naturverträglichen Energiewende	18
	Künstliche Riboproteine – raffinierte Werkzeuge für die RNA-Editierung	
▶	Im Gespräch	20
	Cellca will nach Übernahme noch schneller wachsen	
▶	BIO PRO aktuell	22
	In eigener Sache: Neuer Webauftritt der BIO PRO Baden-Württemberg	
▶	Impressum	23



Kommendes Grippevirus besser voraussagen

Jeweils im Februar gibt die Weltgesundheitsorganisation WHO ihre Empfehlung zur Zusammensetzung der Gripeschutzimpfung für die kommende Wintersaison heraus. Ihre Entscheidung beruht auf Beobachtungen, auf Labortests, aber auch auf Erfahrung und Intuition. Welches Grippevirus sich tatsächlich durchsetzen wird, blieb bisher im Wesentlichen Spekulation. Dr. Richard Neher vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen hat zusammen mit Wissenschaftlern aus Großbritannien und den USA eine Software entwickelt, die versucht, einen Blick in die Zukunft werfen. Anhand der Erbgutinformation ihres Oberflächenrezeptors Hämagglutinin zeichnen die Forscher die Verwandtschaftsbeziehungen verschiedener Grippestämme nach. Unter dem Druck der in der menschlichen Bevölkerung vorhandenen Immunität sind besonders diejenigen Virusvarianten erfolgreich, die durch Veränderung ihrer Oberflächenmoleküle der körperlichen Immunabwehr entweichen. Sie vermehren sich explosionsartig. „Unsere mathematische Methode wertet die Verzweigungsstrukturen des Stammbaums aus, um daraus die biologische Fitness für jeden Verzweigungspunkt abzuschätzen“, erklärt Neher. Die Fitness drückt aus, wie überlebensfähig eine Virusvariante ist und welcher Teil des Baumes sich voraussichtlich stark ausbreiten wird.

Mit dem Master Bioprozesstechnik gegen den Fachkräftemangel

Zum Sommersemester 2015 bot die Hochschule Esslingen zum ersten Mal den berufsbegleitenden Master-Studiengang „Bioprozesstechnik“ an. Dieser soll Bachelor- oder Diplom-Absolventen technischer Studiengänge ansprechen, die seit Abschluss des Erststudiums in der Regel mindestens ein Jahr Berufserfahrung gesammelt haben und sich auf dem Gebiet der Bioprozesstechnik weiterqualifizieren wollen. Der bundesweit einzigartige Masterstudiengang liegt inhaltlich an der

Schnittstelle zwischen Verfahrenstechnik und Biotechnologie. Es ist erklärter Anspruch, die gesamte Prozesskette der Wertstoffherstellung von der gentechnischen Optimierung der Zelle über die Zellkultivierung in Bioreaktoren bis zur Aufarbeitung der biotechnologischen Produkte abzubilden. Die in den Lehrveranstaltungen erworbenen theoretischen Grundlagen werden in Blockpraktika direkt angewendet. Durch das besondere berufsbegleitende Studienkonzept wird zudem ein enger Austausch mit der Praxis in Unternehmen gewährleistet. Das Gesamtpaket aus Fachwissen, Schlüsselqualifikationen, Praxis und der interdisziplinären Erfahrung soll den Absolventen des „Master of Engineering Bioprozesstechnik“ auch dazu dienen, sich für Führungspositionen zu qualifizieren.

3D-Bioprinting: Passgenau Gewebe kreieren

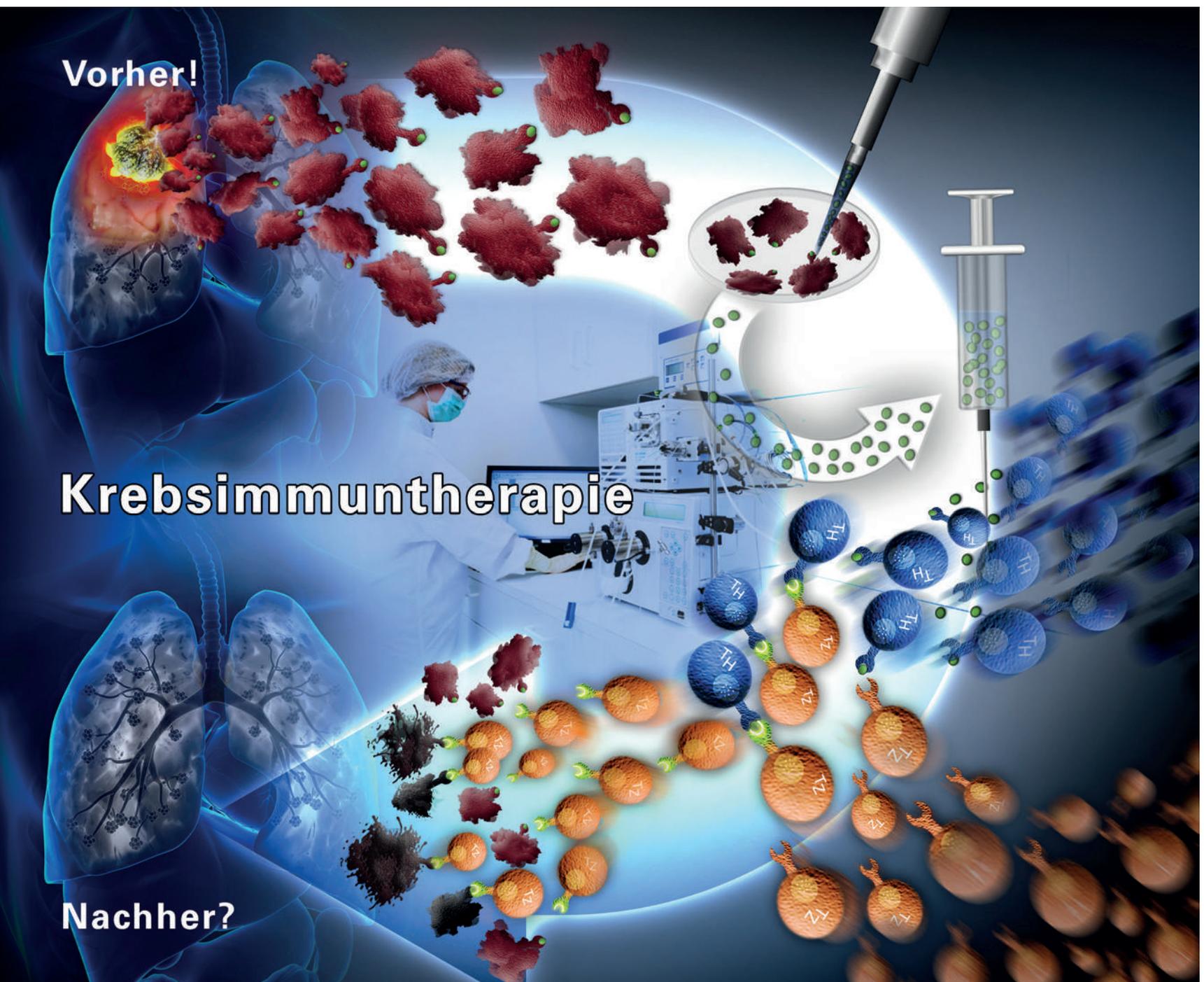
Bisher können 3D-Drucker nur tote Produkte herstellen: Plastikspielzeug, aber auch Knochen- und Zahnersatz gibt es schon aus dem Drucker. Jetzt wollen Freiburger Wissenschaftler lebendes Gewebe drucken, um in der individualisierten Medizin einen entscheidenden Schritt zu gehen. Prof. Dr. Günter Finkenzeller, Sektionsleiter für Forschung und Tissue Engineering an der Uniklinik für Plastische und Handchirurgie in Freiburg, und Dr. Peter Koltay vom Institut für Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg (IMTEK) erhalten für drei Jahre eine DFG-Forschungsförderung. Damit planen sie, funktionsfähiges Knochengewebe mit integrierten Blutgefäßen per Druckverfahren zu erzeugen. Interessant ist das Herstellen lebender Gewebe für die Organersatztherapie und die Pharmaforschung, um Tierversuche einzuschränken. Koltay und Finkenzeller entwickeln nun ein Druckverfahren, das aus Knochenzellen einen funktionsfähigen Knochen herstellt, in den die Blutgefäße schon integriert werden sollen. Mit dem Trick möchten sie den entscheidenden zeitlichen Vorteil erzielen, dass die neuen Blutgefäße sich rasch mit den umliegenden Gefäßen verbinden und die Durchblutung gewährleisten.

Forschungsverbund will intelligente Mikroimplantate entwickeln

Bioelektronische Mikroimplantate rücken immer mehr in den Fokus der Medizin. Die fingernagelgroßen Winzlinge können das Nervensystem lokal elektrisch stimulieren und dadurch zur Behandlung von Schmerzen, Migräne und Depression eingesetzt werden, aber auch bei Diabetes oder Bluthochdruck wirksam sein. Sie stehen jedoch noch ganz am Anfang ihrer Entwicklung. Ein Forschungsverbund aus vier Instituten der Innovationsallianz Baden-Württemberg (innBW) will das jetzt ändern. Das Forschungsprojekt heißt „innBW implant“, ist am 1. Juli gestartet und wird vom Finanz- und Wirtschaftsministerium Baden-Württemberg mit insgesamt 3,65 Millionen Euro gefördert. In Deutschland und Europa ist dies das erste Förderprogramm, das die bioelektronische Medizin mit öffentlichen Mitteln unterstützt. Wirtschaftsminister Dr. Nils Schmid überreichte zum Projektstart persönlich den Förderbescheid und wünschte dem innBW-Forschungsverbund viel Erfolg. Der Verbund besteht aus dem Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut (NMI) in Reutlingen, den Hahn-Schickard-Instituten in Villingen-Schwenningen (HS VS) und in Stuttgart (HS S) sowie dem Institut für Mikroelektronik in Stuttgart (IMS). Die Koordination erfolgt durch das NMI.



Dr. Nils Schmid, Finanz- und Wirtschaftsminister des Landes Baden-Württemberg, bei der Übergabe des Förderbescheids für das Projekt „innBW implant.“ (Foto: NMI)



Krebsimmuntherapie

Nachher?

In der Krebsimmuntherapie wird das eigene Immunsystem eingesetzt, um den Krebs zu bekämpfen. Nachdem die spezifischen Tumorantigene identifiziert wurden, können sie im Labor hergestellt werden. Die durch die therapeutische Impfung in den Körper gelangten Moleküle werden von den T-Helferzellen (T_H) erkannt. Die T_H-Zellen aktivieren mit Hilfe von Peptidhormonen (Interleukine) die zytotoxischen T-Zellen (T_Z), die nun die Tumorzellen gezielt zerstören können. (Konzept der Montage: Kindervater, Pott, Kühn / BIOPRO; grafische Umsetzung: Designwerk Kussmaul; Fotos: CureVac GmbH, Fotolia / decade3d)

Die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems zur Bekämpfung von Krebs ist nicht mehr nur ein vielversprechendes Therapiekonzept, sondern wird bereits in der medizinischen Praxis angewendet. Erste Immuntherapeutika sind zugelassen; viele weitere befinden sich im experimentellen Stadium oder in klinischen Studien. Impfungen zur Vorbeugung gegen bestimmte Krebskrankheiten werden schon in großem Umfang erfolgreich eingesetzt.

Mit der Krebsimmuntherapie verfolgt man das Konzept, die eigentlich für das Abtöten von bakterien- oder virusinfizierten Zellen verantwortlichen T-Lymphozyten (T-Zellen) des Immunsystems auch für die Abwehr von Krebszellen im Körper zu rekrutieren.

Jahrzehntlang hat man diesen bestechenden Therapieansatz erforscht, aber er scheiterte immer wieder daran, dass Tumorzellen über raffinierte Tarn- und Verteidigungsstrategien gegen die T-Lymphozyten verfügen. Diese können beispielsweise durch bestimmte, von den Krebszellen sezernierte Botenstoffe ruhiggestellt oder am Eindringen in das Krebsgewebe gehindert werden.



Regulatorische T-Zellen (T-Suppressorzellen) sorgen für die Selbstkontrolle des Immunsystems, um Autoimmunkrankheiten und Allergien zu vermeiden, unterdrücken dabei aber auch die Krebsabwehr. Tumorzellen tragen auf ihren Oberflächen immun-suppressive Moleküle, die ebenfalls dafür sorgen, dass körpereigene Zellen von den Immunzellen nicht angegriffen werden. Damit T-Zellen den Tumor erkennen und angreifen können, müssen die Tumorzellen Merkmale aufweisen, mit denen sie sich von gesunden Zellen unterscheiden. Spezifische Tumorantigene zu identifizieren, die sich als Zielstrukturen für einen Impfstoff oder andere Immuntherapeutika eignen, ist sehr schwierig, da sich Tumorzellen von Person zu Person – ja, sogar innerhalb desselben Tumors – oft stark unterscheiden.

Vor dem großen Durchbruch der Krebsimmuntherapie

Strategien, um die Schwierigkeiten zu überwinden, wurden Schritt für Schritt entwickelt. Heute steht die Krebsimmuntherapie nach Ansicht vieler Experten vor dem großen Durchbruch. Man hat die T-Zellen genetisch so verändert, dass sie bestimmte Strukturen in den Krebszellen erkennen. Mit Antikörpern, welche die immun-suppressiven Moleküle auf diesen Zellen blockieren, wird eine spezifische Immunantwort gegen den Krebs aktiviert. Die Tarnung der Tumorzellen wird dadurch überwunden, dass man die vom Tumor sezernierten Botenstoffe unterdrückt, sodass der Tumor für das Immunsystem sichtbar wird. Da bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs die Immunantwort meist nicht stark genug ist, versucht man diese zu stärken, indem man die Bildung und Zellteilung der T-Lymphozyten anregt. Durch Kombination der verschiedenen Ansätze erzielt man die beste Wirkung. Bereits zugelassen ist eine Immuntherapie gegen metastasierten schwarzen Hautkrebs (Melanom). Diese beruht auf einem Antikörper gegen ein „Checkpoint“-Protein auf der Oberfläche der zytotoxischen T-Zellen, das die Immunantwort unterdrückt.

Von der prophylaktischen zur therapeutischen Krebsimpfung

Die erste Schutzimpfung gegen Krebs beim Menschen verhindert effektiv eine Erstinfektion mit humanen Papillomviren (HPV) der Typen 16 und 18, von denen Professor Harald zur Hausen, Medizin-Nobelpreisträger von 2008 und ehemaliger Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg, gezeigt hatte, dass sie Gebärmutterhalskrebs hervorrufen. Seit der HPV-Impfstoff 2006 zugelassen worden ist, sind vor allem in Amerika, Europa und Australien viele Millionen Mädchen und junge Frauen damit geimpft worden. Die Häufigkeit des Gebärmutterhalskrebses ist in diesen Ländern inzwischen deutlich gesunken. Gegen eine bereits erfolgte Infektion mit HPV oder einen sich bereits entwickelnden Krebs schützt der Impfstoff nicht; er ist also rein prophylaktisch.

Professor zur Hausen hatte bereits damals das nächste Forschungsziel vorgegeben: therapeutische Impfstoffe zu entwickeln, die gleichzeitig der Prävention und der Therapie von Vorstufen (sogenannten Präkanzerosen) oder Frühstadien von Krebskrankheiten dienen. Mit Unterstützung durch die Manfred Lautenschläger-Stiftung wurde daraufhin am DKFZ eine „Nachwuchsgruppe Immuntherapie und -prävention“ eingerichtet. Sie wird seit 2010 von PD Dr. Dr. Angelika Riemer geleitet, die zuvor am Cancer Vaccine Center der Harvard Medical School in Boston geforscht hatte.

Auf dem Weg zu einer therapeutischen HPV-Vakzine

Während bei der prophylaktischen HPV-Impfung das körpereigene Immunsystem zur Produktion von Antikörpern gegen die Viren angeregt wird, muss bei der therapeutischen Krebsimpfung die zelluläre Abwehr des Körpers in der Weise aktiviert werden, dass die zytotoxischen T-Zellen (T_Z) des Immunsystems die Krebszellen erkennen und abtöten, ohne die normalen Körperzellen anzugreifen. Wie Riemer beschreibt, töten die zytotoxischen T-Zellen die von krebsauslösenden Papillomviren infizierten Zellen, nachdem sie eine kleine Region auf der Oberfläche eines Antigen-Fragments, ein sogenanntes virales Epitop, erkannt haben. Epitope oder antigene Determinaten sind Peptidstrukturen des viralen Antigens, die auf der Oberfläche der Krebszellen von sogenannten MHC-Molekülen (Major Histocompatibility Complex) präsentiert werden. Die T_Z -Zellen treten dabei in Wechselwirkung mit dem Epitop und zerstören die durch das Virus infizierte Tumorzelle.

Nun gibt es viele Tausende solcher HLA-Moleküle (Human Leukocyte Antigen, dem MHC-Äquivalent im Menschen), die jeweils verschiedene Epitope präsentieren; sie sind zudem von Mensch zu Mensch verschieden. Mittels hochsensitiver Massenspektrometrie identifizierte Riemers Arbeitsgruppe HPV-Epitope, die auf virustransformierten Tumorzellen präsentiert wurden. Als Kandidaten für die Entwicklung eines Impfstoffs wurden Epitope ausgewählt, die man in reproduzierbarer Weise auf unterschiedlichen Tumorproben wiederfand.

Dieser Ansatz führte zunächst nicht zum erhofften klinischen Erfolg. Riemer und ihre Mitarbeiter erweiterten die Suche nach geeigneten Epitopen auf T-Helferzellen (T_H), die bei der Aktivierung der T_Z -Zellen eine wichtige Rolle spielen. Die Wissenschaftler suchten nach Epitopen, die von T_H -Zellen erkannt werden, von HPV-Proteinen abstammten sowie in einem großen Teil der Population nachgewiesen werden konnten, und wurden fündig. Sie konnten zeigen, dass ein von mehreren HPV16-Proteinen abgeleitetes Gemisch von Epitopen, die durch T_H -Zellen erkannt werden, im Blut HPV16-positiver Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs eine

spezifische Immunreaktion auslöste. Die jetzt in der Fachzeitschrift „International Journal of Cancer“ publizierten Befunde könnten der Durchbruch zu der von Harald zur Hausen geforderten Entwicklung eines umfassenden therapeutischen Impfstoffs gegen krebserregende humane Papillomviren sein.

Bekämpfung von Lymphdrüsenkrebs mit Krebsvirus-Proteinen

Das erste Humanvirus, das man als einen direkten krebserregenden Faktor identifiziert hatte, war das zur Gruppe der Herpesviren gehörende Epstein-Barr-Virus (EBV). Wie man heute weiß, sind über 90 Prozent aller Menschen mit EBV infiziert, und nur in seltenen Fällen erkrankt man daran: In Zentralafrika ist es Ursache des Burkitt-Lymphoms, in Ostasien des Nasopharynx-Karzinoms, und in Westeuropa und Nordamerika des Pfeifferschen Drüsenfiebers (dieses ist kein Krebs). Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse und seine Mitarbeiter am DKFZ konnten zeigen, dass genetische Unterschiede in den Virusstämmen dafür verantwortlich sind, dass das EBV in den verschiedenen menschlichen Populationen ganz unterschiedliche Krankheitsbilder auslöst. Jetzt benutzen die Wissenschaftler Oberflächenproteine dieser Viren zur Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen B-Zell-Lymphome – das sind Krebserkrankungen, bei denen die antikörperproduzierenden B-Lymphozyten entartet sind.

Gentechnologisch erzeugten Delecluse und sein Team Antikörper, die an spezifische Oberflächenrezeptoren der Lymphomzellen binden und außerdem an ihrem Schwanzende Bruchstücke von

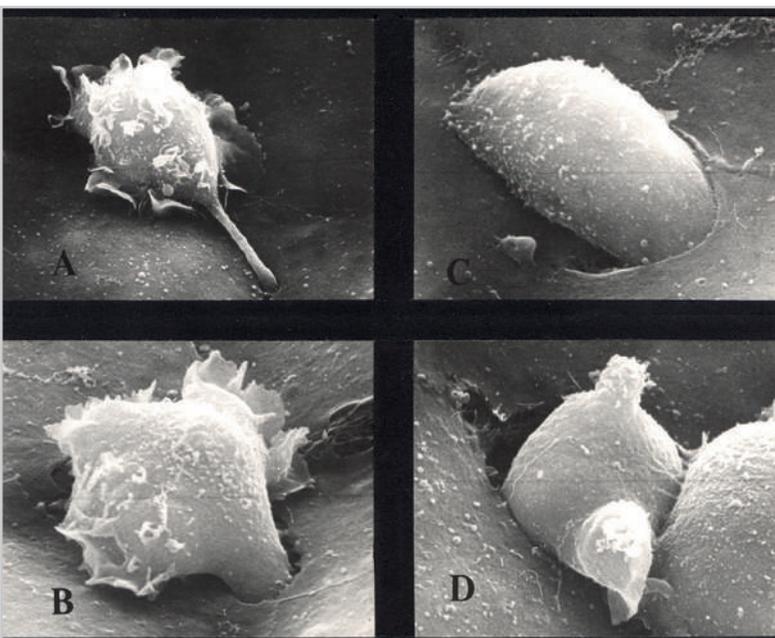
EBV-Proteinen tragen. Diese antigenbeladenen Antikörper werden von der Zelloberfläche ins Zellinnere zurückgezogen und in Peptide zerlegt, die von MHCII-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Darunter sind auch Peptide, die von den Virusproteinen abstammen und dem Immunsystem eine EBV-Infektion vortäuschen.

Eine Virusinfektion ist ein so starkes Signal, dass es von den für die Aktivierung von B-Lymphozyten verantwortlichen T_H-Zellen in den Lymphdrüsen nicht ignoriert werden kann. Die Forscher konnten zeigen, dass in Kulturschalen die vermeintlich infizierten Lymphomzellen von den T-Zellen abgetötet werden. Aber auch im Blut von Personen, die bereits eine EBV-Infektion hinter sich hatten, ließen sich mit den antigenbeladenen Antikörpern erfolgreich Gedächtnis-T-Zellen aktivieren. „Das ist ein sicheres Anzeichen dafür, dass auch im lebenden Organismus eine Immunabwehr gegen die Lymphomzellen ausgelöst wird“, erläutert Delecluse. Wie er betont, wurde damit zum ersten Mal gezeigt, dass antigenbeladene Antikörper ein geeignetes Werkzeug für die Therapie von Krebs sein können – vermutlich nicht nur gegen B-Zell-Lymphome, sondern auch gegen andere Krebsarten. Zuvor waren solche gentechnologisch hergestellten Antigen-Antikörper-Komplexe nur als Impfstoffe entwickelt worden, um Menschen gegen infektiöse Erreger zu immunisieren.

Eine tumorspezifische Mutation

Eine weitere Erkenntnis gewannen Forscher des DKFZ zu niedriggradigen Gliomen. Die langsam wachsenden und schwer therapierbaren Hirntumoren können sich zu den extrem aggressiven Glioblastomen weiterentwickeln. Gliome entstehen aus den Stützzellen des zentralen Nervensystems und sind die häufigsten Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Da sie sich diffus im Gehirn ausbreiten, sind sie chirurgisch meist nicht vollständig zu entfernen und kehren daher häufig wieder. Auch Chemotherapie oder Strahlenbehandlung haben oft nur begrenzte Wirkung. Von einem Impfstoff, der verhindern könnte, dass der Tumor erneut auftritt, würden die Patienten sehr profitieren.

Die Entdeckung, dass die niedriggradigen Gliome in über 70 Prozent der Fälle ein und dieselbe Mutation in einem Protein aufweisen, „ließ uns Immunologen sofort aufhorchen“, sagt Prof. Dr. Michael Platten vom DKFZ sowie Universitätsklinikum Heidelberg. Es handelt sich um eine Punktmutation im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH 1), die zu einem Austausch der an der Position 132 eigentlich vorgesehenen Aminosäure Arginin durch Histidin führt. Bei keiner anderen Tumorart tritt mit einer solchen Häufigkeit dieselbe Mutation auf. Sie verleiht dem Protein in den Krebszellen neuartige immunologische Eigenschaften, die von den körpereigenen Abwehrzellen erkannt werden können, wie Platten erläutert.



Eine Krebszelle dringt durch eine Öffnung der Blutgefäßwand. Wenn sie nicht von der körpereigenen Immunabwehr erkannt und abgetötet wird, kann sie sich in einem Organ festsetzen und eine Metastase bilden. (Foto: DKFZ)



Der Heidelberger Neuropathologe Prof. Dr. Andreas von Deimling und seine Mitarbeiter haben einen Antikörper entwickelt, mit dem das veränderte Enzym IDH1(R132H+) zuverlässig nachgewiesen werden kann. Wie die Forscher zeigen konnten, waren von der Mutation alle identifizierbaren Tumorzellen im Gehirn – und ausschließlich diese – betroffen, nicht aber gesunde Zellen.

„Das bedeutet, dass wir mit einer Impfung, die das Immunsystem gegen das veränderte IDH1 scharfmacht, den Tumor bekämpfen könnten, ohne gesunden Zellen zu schaden“, erklärt Platten.

Ein Impfstoff gegen langsam wachsende, bösartige Hirntumoren

Für die Entwicklung eines für IDH1(R132H+) spezifischen Impfstoffes, an der auch Teams der Universitäten Mainz, Tübingen und Hamburg beteiligt waren, synthetisierten die Forscher ein aus 15 Aminosäuren bestehendes Peptid, das die charakteristische Mutation enthielt. Das Peptid passte genau in die Peptid-Bindungstasche eines MHC-Klasse-II-Moleküls auf den antigenpräsentierenden Zellen, also hier den dendritischen Zellen. Dieser aufwendige Syntheseschritt ist notwendig, denn das Tumorantigen kann eine Immunantwort nur induzieren, wenn es den Immunzellen auf MHC-II-Molekülen präsentiert wird. Dass der die Mutation enthaltende Bereich des IDH1-Proteins tatsächlich immunogen ist (das heißt, die Bildung spezifischer Antikörper auslösen kann), war den Forschern bekannt. Denn man hatte bei einigen Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen spontane Antikörper-Reaktionen gegen das mutierte IDH1 gefunden.

Für den Nachweis, dass eine IDH1(R132H+)-Peptidvakzinierung tatsächlich in den Gliomen effektiv ist, benutzten die Forscher transgene Mäuse. Diese waren – anstatt mit ihren eigenen mausspezifischen MHC-Molekülen – mit MHC-Molekülen des Menschen ausgestattet. Das Ergebnis beschrieb Dr. Theresa Schumacher, die Erstautorin der in der Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlichten Studie: „Nach der Impfung der Tiere mit dem Peptid konnten wir Immunzellen und Antikörper nachweisen, die das veränderte IDH1 der Tumorzellen, nicht aber das normale Enzym der gesunden Körperzellen spezifisch erkannten.“

Durch Immunhistochemie wurde auch gezeigt, dass T-Zellen nach der Impfung in die Tumoren eingedrungen waren. Die Vakzinierung erzeugte in den Versuchstieren eine Immunreaktion, durch die das Wachstum von Krebszellen mit der IDH1(R132H+)-Mutation gestoppt wurde. Nicht beeinträchtigt wurde dagegen die Funktion des normalen IDH1-Enzyms, das in gesunden Körperzellen am zentralen Energiestoffwechsel beteiligt ist.



Dieser Teil der GMP-Anlage (Good Manufacturing Practice) von CureVac ist die Abfüllanlage mit der höchsten Reinraumklasse A. (Foto: CureVac GmbH)

Die Tierversuche haben den Nachweis für das Wirkprinzip einer therapeutischen Impfung gegen IDH1-mutierte Gliome glänzend bestätigt und den Weg für eine klinische Phase-I-Studie am Menschen frei gemacht, in der nun die Sicherheit des Impfstoffs überprüft wird.

Zwei starke Partner im Kampf gegen Krebs

Weitere klinische Studien im Bereich der Immuntherapie werden zur Zeit durch die CureVac GmbH aus Tübingen durchgeführt. Denn im September 2014 verkündeten CureVac und der Unternehmensverbund Boehringer Ingelheim ihre Kooperation im Kampf gegen das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. „Boehringer Ingelheim ist eines der Top-20-Pharmaunternehmen weltweit und damit ein attraktiver Partner. Zudem ist das Unternehmen offen für neue Technologien, und die therapeutischen CureVac-Vakzine passen gut zu deren Portfolio. Die Kooperation bedeutet für uns auch eine Validierung unseres Ansatzes und der gesamten RActive®-Plattform, was uns besonders freut“, sagt Dr. Florian von der Mülbe, Mitgründer von und Chief Operating Officer bei CureVac.

Finanziell ist die Kooperation in jedem Fall ein Schwergewicht in der Branche und hat entsprechend für Aufsehen gesorgt. Mit der Vertragsunterzeichnung erhielt CureVac 35 Millionen

Euro und kann im weiteren Verlauf der Kooperation mit dem Erreichen bestimmter Meilensteine bis zu 430 Millionen Euro zusätzlich erhalten. Hinzu kommen noch Lizenzgebühren im Fall der Markteinführung.

Die Produktion des therapeutischen Impfstoffes verbleibt bei CureVac, wie von der Mülbe erklärt: „Wir kooperieren zwar auf allen Ebenen, um das Produkt in die Klinik zu bringen, die Substanz selbst wird jedoch nicht verändert. Wir haben weiterhin die Verantwortung für die Produktion und geben sie als ‚Ready-to-use-Substanz‘ an Boehringer Ingelheim. In deren Händen liegen die Studien, der gesamte regulatorische Bereich rund um die Zulassung und die Vermarktung. Wir unterstützen unseren Partner dabei und bringen unsere eigene Kompetenz mit ein.“ Boehringer Ingelheim wird zunächst drei klinische Studien zur Immuntherapie mit dem Impfstoff CV9202 starten. Das Besondere daran: Es handelt sich um Kombinationstherapien. Damit wird der Tumor von mehreren Seiten in die Zange genommen, um die Behandlungschancen zu erhöhen.

Kombinierbarkeit ist eine große Stärke des CureVac-Ansatzes

In einer der kommenden Studien werden Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sowohl mit CV9202 als auch mit Afatinib behandelt, einem von Boehringer Ingelheim selbst entwickelten Wirkstoff. Afatinib blockiert auf der Oberfläche von Tumorzellen bestimmte Rezeptoren, die für das Zellwachstum wichtig sind. An der Studie nehmen Patienten teil, deren Tumorzellen aufgrund einer Mutation besonders viele dieser Rezeptoren aufweisen. Dadurch stellen diese Zellen ein besonders attraktives Angriffsziel für Afatinib dar.

Der Wirkstoff besteht aus einem mRNA-Cocktail. Die mRNA liefert neben der Bauanleitung von Antigenen, die der Körper dann selbst produziert, auch ein aktivierendes Alarmsignal. Diese Kombination ist essenziell für ein wirksames Vakzin. Das Immunsystem erkennt die Antigene und reagiert darauf, indem es spezifische B- und T-Zellen produziert, die wiederum die Tumorzellen anhand der Tumormarker erkennen und bekämpfen können.

In ersten klinischen Studien zeigte CureVac bereits eine gerichtete Immunantwort und auch ein gutes Sicherheitsprofil der Substanz. „In den klinischen Phase-I- und -IIa-Studien sehen wir keine gravierenden Nebenwirkungen. An den Injektionsstellen traten höchstens leichte vorübergehende Rötungen auf, und es kam zum Teil zu grippeähnlichen Symptomen – beides Dinge, die im Sinne der ‚Risk-Benefit-Betrachtung‘ für

Krebspatienten vertretbar und im Rahmen des Wirkprinzips der Reaktionen des Immunsystems sind. Damit unterscheiden sich die Nebenwirkungen sehr positiv von denen anderer Krebsmedikationen“, so von der Mülbe.

Lang unterschätzte mRNA-Therapeutika

Es wird zwar noch mehrere Jahre dauern, bis die mRNA-basierte Therapie gegen Lungenkrebs standardmäßig zur Anwendung kommen kann. Die heutigen Erkenntnisse sind jedoch bereits ein großer Schritt zu einer neuen Art der Krebsbekämpfung. CureVac hat mRNA als Arzneimittel nutzbar gemacht, ohne dass es sich um ein klassisches Arzneimittel handelt, denn mit der mRNA wird „nur“ Information übergeben. Im Fall der therapeutischen Impfstoffe besteht die Information darin, dass die mRNA die Bauanleitung für Proteine erhält, die als Antigene wirken und somit eine Abwehrreaktion des Immunsystems auslösen.

Inzwischen hat CureVac eine ganze Reihe von RNA-Impfstoffen in Arbeit, die außer bei Krebs zukünftig noch bei vielen anderen Erkrankungen eingesetzt werden könnten. Die Bill & Melinda Gates Foundation investiert 46 Millionen Euro in das Unternehmen und finanziert zusätzlich die Entwicklung von CureVac-Impfstoffen gegen eine Reihe von viralen, bakteriellen und parasitären Infektionskrankheiten. Das dritte gemeinsame Programm wurde im August 2015 gestartet. Dies – und auch die Aufstockung des CureVac-Kapitals um 21 Millionen Euro durch CureVacs langjährigen Investor dievini Hopp BioTech holding – zeigt, wie viel Potenzial noch in der Technologie und dem Unternehmen steckt.

Impfstoff gegen Nierenkrebs

Ein weiterer Pionier in der Krebsimmuntherapie ist die Immatics Biotechnologies GmbH. Das Unternehmen beschäftigt derzeit 80 Mitarbeiter in Tübingen und in der Niederlassung in München. Immatics hat im Oktober 2013 eine vierte Finanzierungsrunde in Höhe von 34 Millionen Euro abgeschlossen. Die Finanzierungsrunde ermöglichten die bestehenden Investoren, darunter dievini Hopp BioTech holding GmbH & Co. KG, Wellington Partners, MIG Verwaltungs AG und AT Impf GmbH. „Das neue Kapital stellt den Abschluss der Phase-III-Studie von Immatics‘ führendem Impfstoff IMA901 gegen Nierenkrebs sicher und deckt darüber hinaus die Vorbereitungen für eine mögliche Zulassung in den USA und Europa ab“, bestätigt Dr. Harpreet Singh, Geschäftsführer der Immatics Biotechnologies GmbH. IMA901 besteht aus zehn tumorassoziierten Peptiden (TUMAPs), die bei einer Mehrzahl von Patienten mit Nierenkrebs nachgewiesen wurden.

Neben IMA901 umfasst die Pipeline von Immatics den Impfstoff IMA910 gegen Darmkrebs (Phase-I/II-Studie abgeschlossen)



BIOPRO-Kommentar zum Thema: Krebsimmuntherapie

Die Krebsimmuntherapie ist eine innovative und auch sehr gezielte Therapieform zur Bekämpfung von Krebs. Sie soll es dem eigenem Immunsystem ermöglichen, spezifisch gegen die Krebszellen vorzugehen. Einige der hier vorgestellten Projekte sind noch in den verschiedenen Phasen der klinischen Studien, werden jedoch hoffentlich bald den Patienten zur Verfügung stehen. Damit werden sie jedoch zu den Arzneimitteln gehören, die nach Aussage von Prof. Dr. Karl Lauterbach, stellvertretender Fraktionsvorsitzender der SPD, bald das deutsche Gesundheitssystem sprengen werden. Die aus seiner Sicht zu hohen Preise für Krebsmedikamente, die nichts mit dem tatsächlichen Nutzen zu tun hätten, könnten in Zukunft nicht mehr durch unser Gesundheitssystem gedeckt werden. Doch was darf ein Medikament kosten, das das Leben eines Menschen um 6 Wochen, 6 Monate oder 6 Jahre verlängert, jedoch die Krankheit nicht nachhaltig besiegt? Studien zeigen, dass immer mehr Menschen, die an Krebs leiden, auch geheilt werden können. Dieser Erfolg bei der Bekämpfung von Krebs ist zum einen auf die kostenintensive Forschung der Industrie, aber auch auf die kontinuierlich durchgeführte Grundlagenforschung der öffentlichen Hand zurückzuführen. Von dieser profitieren

sowohl die Patienten als auch die Pharmaindustrie, da Letztere ihre Produkte häufig auf den Forschungsergebnissen von Universitäten und Start-ups aufbaut. Doch spiegelt der Preis, der für ein Medikament verlangt wird, tatsächlich die Forschungskosten wider, oder greifen die Pharmaunternehmen hier einfach zu tief in die Taschen der Patienten und der sozialen Gesundheitssysteme?

Die Medizin ist bei der Bekämpfung von Krebs noch lange nicht am Ziel. Innovationen aus Unternehmen und Forschungsinstituten sind die Basis, um den Krebs schlussendlich zu besiegen. Den Eindruck zu erwecken, Innovationen würden unserem Gesundheitssystem generell schaden, ist daher mehr als kontraproduktiv. Die Arzneimittel aus der Krebsimmuntherapie könnten eine Revolution im Kampf gegen Krebs bedeuten, und sie dürfen daher auf keinen Fall an den Hürden unseres Gesundheitssystems scheitern. Hier ist ein besserer Dialog zwischen Politik, Gesellschaft und Pharmaindustrie gefragt. Denn es gibt in diesem Sektor nicht nur eine Innovation, über die es zu entscheiden gilt. Krankheiten zu heilen, ist ein „Systemgeschäft“. Diagnostische Werkzeuge, zelluläre Testsysteme und moderne Wirkstoffentwicklung arbeiten schon heute Hand in Hand. Wer hier Innovationen pauschal abwürgt, verhindert Zukunft. Vielleicht auch seine eigene.

Herzlichst
Ihr Prof. Dr. Ralf Kindervater

sowie den Impfstoff IMA950 gegen Hirntumoren (derzeit in Phase-I-Studien). Weiterhin erforscht Immatics mithilfe seiner einzigartigen Technologieplattform XPRESIDENT® neuartige und relevante Krebsantigene, die als sogenannte tumorassoziierte Peptide (TUMAPs) auf Tumorzellen natürlich präsentiert sind. Eine kürzlich geschlossene Partnerschaft mit der MorphoSys AG aus Martinsried erweitert die Möglichkeiten von Immatics noch einmal. Die Kooperation dient der Entwicklung neuartiger, antikörperbasierter Therapien gegen die von intrazellulären Proteinen abgeleiteten TUMAPs. „Diese tumorassoziierten Peptide bilden die Basis für die Entwicklung therapeutischer Krebsimpfstoffe und anderer Immuntherapien, unter anderem Antikörper und lösliche T-Zell-Rezeptoren, die spezifisch solche Peptide erkennen können“, bestätigt Singh. Die in den Impfstoffen von Immatics enthaltenen multiplen TUMAPs maximieren die Möglichkeit eines klinischen Erfolgs, da sie zu einem Angriff der T-Zellen auf mehrere Ziele auf den Krebszellen gleichzeitig führen können. Dementsprechend zeigen auch die Phase-II-Studienergebnisse von IMA901 und IMA910 ein besseres Überleben von Patienten, die auf mindestens zwei TUMAPs des jeweiligen Impfstoffs ansprechen.

Aktive Immuntherapie gegen Tumorendothelzellen

Gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs werden zur Zeit von der VAXIMM GmbH aus Mannheim Impfstoffe erprobt, welche die vom Krebs induzierte Blutgefäßbildung verhindern, sodass der Tumor verhungert. Die Initiative zur Gründung von VAXIMM basiert auf Arbeiten von PD Dr. Andreas Niethammer, der als Postdoc am Scripps Research Institute in La Jolla (San Diego, Kalifornien) im Mausmodell gezeigt hat, dass durch eine Impfung gegen VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) die Größe und Metastasenbildung bei verschiedenen Tumoren stark reduziert und die Überlebenszeit der Tiere drastisch erhöht werden konnte. Nebenwirkungen durch die Vakzinierung wurden kaum beobachtet, und der Impfschutz hielt lange vor.

Leider helfen die bisher entwickelten Immuntherapien nicht allen Patienten gleichermaßen, und oft weiß man nicht recht, warum das so ist. Manche Krebsarten sind bislang resistent gegen alle Ansätze, ihnen mit Immuntherapien beizukommen. Dennoch wurde mit der Immuntherapie ein neues Kapitel aufgeschlagen, wie es endet, ist jedoch noch offen.

Dr. Ernst-Dieter Jarasch (BioRN), Dr. Heike Lehmann
und Heike Laue (BioRegio STERN)



Der nicht-pathogene Pseudomonas-Stamm wird für die Produktion in Rundkolben kultiviert und bei ausreichender Bakteriendichte in den Fermenter überführt. Nach etwa 72 Stunden kann das bräunlich gefärbte Medium gewonnen werden, das die Rhamnolipide enthält. (Foto: SF/BIOPRO)

Biotenside – leistungsstarke Fettlöser aus Bakterien

Anfang 2015 gründete die Karlsruher Firma Biotensidon GmbH ein Tochterunternehmen im Bereich der weißen Biotechnologie. In einem Fermenter-Prototypen werden dort Rhamnolipide, besonders oberflächenaktive Biotenside, produziert. Durch diese Entwicklung, die in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern des „Science & Technology Center in Ukraine“ durchgeführt wird, können nun herkömmliche erdölbasierte Tenside durch Biotenside ersetzt werden. Diese sind nicht nur besonders vielseitig, sondern auch vollkommen biologisch abbaubar.

Nach Schätzungen werden jährlich weltweit mindestens 18 Millionen Tonnen Tenside produziert. Ob als Emulgator in der Gesichtscrème oder als Fettlöser im Geschirrspülmittel – Tenside begegnen uns überall. Diese Eigenschaften beruhen auf dem amphiphilen Aufbau der Tensidmoleküle. Dank ihres hydrophilen (wasserliebenden) Kopfes und eines hydrophoben (wasserabstoßenden) Schwanzes wirken sie wie ein Verbindungsglied zwischen verschiedenen Flüssigkeiten. Als oberflächenaktive Moleküle setzen sie auch die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten herab. Daher zerläuft ein Wassertropfen nach Tensidzugabe und behält nicht seine nahezu kugelige Form.

Die meisten herkömmlichen Tenside basieren auf Erdöl und sind oftmals umweltbelastend. Sie erfüllen zwar den gesetzlich geforderten Primärabbaugrad – aber dieser bezieht sich lediglich auf den Verlust der Grenzflächenaktivität. Ein vollständiger biologischer Abbau wird bei diesen Tensiden oft



nicht erreicht. Daher wird bereits ein Viertel der oberflächenaktiven Substanzen aus nachwachsenden Rohstoffen wie Palm- oder Kokosöl chemisch hergestellt – sie gelten als vollständig biologisch abbaubar. „Aber auch Mikroorganismen können Tenside produzieren, die biologisch abbaubar sind – sogenannte Biotenside“, weiß Rolf Hartmann, Vertriebsleiter der Biotensidon GmbH – eines Unternehmens, das sich in den letzten dreieinhalb Jahren auf biologische Reinigungsmittel spezialisiert hat.

Produktion war wirtschaftlich bislang kaum darstellbar

Biotenside sind eine Gruppe oberflächenaktiver Moleküle, die unter anderem von Bakterien oder Pilzen produziert werden. Bakterien zum Beispiel geben diese in ihre Umgebung ab. Die Tensidmoleküle können hier zum Beispiel in ihrer natürlichen Funktion die Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilms herabsetzen und erleichtern so das Schwärmen der Bakterien. Neben ihrem breiten Wirkungsspektrum sind die meisten Biotenside kaum toxisch und besitzen eine antimikrobielle Wirkung gegen bestimmte Bakteriengruppen. Das qualifiziert sie zum Beispiel als Zusatz bei Kosmetika, Hautseifen oder auch für pharmazeutische Produkte. Außerdem sind sie biologisch abbaubar, wodurch sie in nahezu allen Bereichen eingesetzt werden können.

Ein Beispiel für ein mikrobielles Biotensid sind Rhamnolipide (RL). Diese gehören zu den Glycolipiden, da sie mindestens ein Zuckermolekül (hier Rhamnose) besitzen. Es sind circa 60 verschiedene Rhamnolipid-Typen bekannt. Die vier häufigsten Vertreter, RL1 bis RL4, werden von dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* als Mix produziert und in das Medium abgegeben. Obwohl Rhamnolipide exzellente Tensideigenschaften aufweisen, werden sie bisher kaum industriell produziert, da herkömmliche Verfahren sehr kostenintensiv sind. Eine der höchsten Rhamnolipid-Konzentrationen (112 g/l) wurde 1997 mit einem Stamm des Bakteriums *P. aeruginosa* realisiert. Dieser produktionsstarke Stamm ist aber ein Humanpathogen der Risikogruppe 2 – eine wirtschaftliche Herausforderung an den Produktionsprozess und die Produktionsstätte. Daher sind die Produktionskosten für Biotenside in der Regel auch etwa 40-mal höher als die synthetischer Tenside.

Aus diesem Grund sucht man weltweit nach einem nicht-pathogenen Produktionsstamm. Aber die bisher erreichten Rhamnolipid-Konzentrationen alternativer Stämme waren um den Faktor 50 bis 400 geringer. Schließlich wurde man doch fündig. Die Firma Biotensidon ist heute im Besitz eines konkurrenzfähigen, nicht-pathogenen Wildtyps von *Pseudomonas aeruginosa*. „Dieser Pseudomonaden-Stamm ist nachweislich nicht pathogen, und unter regulären Laborstandards kann

mit ihm gearbeitet werden. Auch unter dem Aspekt der Verbraucherakzeptanz war das eine wichtige Voraussetzung“, erläutert Dr. Alexandr Shulga, wissenschaftlicher Projektleiter der Biotensidon. „Dieser spezielle Stamm produziert ein Rhamnolipid-Gemisch der Di-Rhamnolipide RL3 und RL4. Diese Rhamnolipide sind aufgrund ihrer Eigenschaften ideal, um bisher eingesetzte Tenside zu ersetzen und so ein Produkt maßgeblich aufzuwerten.“

Eine Herausforderung in der weißen Biotechnologie

„Als Produktionsstandort konnten wir glücklicherweise optimale Räumlichkeiten in Bruchsal finden“, so Hartmann. Das nötige wissenschaftliche Know-how für den Aufbau einer wirtschaftlich darstellbaren Rhamnolipid-Produktion fand man in einem ukrainischen Forscherteam des „Science & Technology Center in Ukraine“ (STCU) in Kiew. Daher wurde eine Kooperation mit dem STCU ausgehandelt. So konnte kurz darauf das mittlerweile 7-köpfige Spezialistenteam um Shulga seine Arbeit aufnehmen.

„Wir konnten die im Labormaßstab schon funktionierende Rhamnolipid-Produktion in einen 100-Liter-Fermenter übertragen“, erzählt Jörg Joegel, Technischer Leiter des Projektes. „Die eigentliche Herausforderung aus technischer Sicht war eine vermehrte Schaumbildung während der Produktion im Fermenter, was die Rhamnolipid-Produktion erheblich störte.“ Zusammen entwickelte man die Lösung: Ein neuartiger Innenausbau des Fermenters sorgt für minimales Schaumvorkommen. „So konnten wir auch auf den Einsatz chemischer Anti-Schaummittel verzichten“, erklärt Joegel. Nach diesem Erfolg konnten nun Shulga und sein Team die nötigen Prozessparameter sowie die Nährmedium-Zusammensetzung für eine Überproduktion optimieren.

Und das Feintuning zahlte sich schon nach wenigen Wochen aus. „Heute produzieren wir Rhamnolipide in einer Konzentration von 15 g/l im zellfreien Überstand“, so Joegel. Eine erfolgreiche Produktion scheint nun realistisch, aber jedes neue Produkt ist mit einem wirtschaftlichen Risiko behaftet. Daher wurde die Produktion in einer separaten Tochtergesellschaft der Biotensidon erst einmal ausgegründet. „Da unsere Produktion jetzt läuft, können wir zusammen mit neuen Investoren das Vorhaben vorantreiben. Geplant ist die Installation mehrerer 250-Liter-Fermenter in den nächsten Monaten, um eine laufende Produktion sicherzustellen. Unser Trumpf: Die Biotensidon kann als etablierte Vertriebsgesellschaft für biologische Reinigungsmittel auf ein weltweites Vertriebsnetz zurückgreifen. Um die ersten Anfragen bedienen zu können, wird in Kürze ein Sprühtrockner zur Herstellung von reinem Rhamnolipid-Pulver angeschafft“, so Hartmann.

Sanja Fessl / BIOPRO



Der rescue-iFil leitet den Ersthelfer bei der Herzdruckmassage an.
 (Foto: Karl Kufner GmbH & Co. KG)

Menschenleben retten durch Messung der Atemströme

Durch Erste-Hilfe-Maßnahmen können bei Unfällen viele Menschen gerettet werden. Dabei werden die ersten Rettungsversuche in den meisten Fällen durch Laien durchgeführt. Damit diese in der schwierigen Situation sicherer handeln können, hat die Karl Kufner GmbH und Co. KG aus Albstadt in Kooperation mit dem Institut für Mikro- und Informationstechnik (HSG-IMIT) aus Villingen-Schwenningen einen Atemstromsensor für einen Erste-Hilfe-Assistenten entwickelt.

Rund 500.000 Menschen in Europa erleiden jedes Jahr einen plötzlichen Herztod. Laut dem Europäischen Rat für Wiederbelebung (ERC) könnte ein Großteil von ihnen durch verbesserte Erste-Hilfe-Maßnahmen gerettet werden. In einem Notfall müssen Patienten schnell mit Sauerstoff versorgt werden, um die lebenswichtigen Organe vor bleibenden Schäden zu bewahren. „Leider schrecken Laien aus Angst vor Fehlern aber oft vor einer Wiederbelebung zurück. Sie wissen häufig nicht genau, was zu tun ist, und erhalten in der brenzligen Situation auch keine Rückmeldung darüber, ob sie richtig handeln“, schildert Rolf Bronner, Leiter Medizintechnik bei Kufner, die Situation.

Der Behandlungserfolg nach einem Herzstillstand hängt jedoch maßgeblich von der Qualität der Erstversorgung in den ersten Minuten nach dem Vorfall ab. Deshalb hat der Filterspezialist Kufner das Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung (HSG-IMIT) mit der Realisierung eines Erste-Hilfe-Assistenten beauftragt, der es auch ungeschulten Benutzern ermöglichen soll, schnell und mit den richtigen Mitteln einzuschreiten, wenn Hilfe gebraucht wird. „Der rescue-iFil ist einfach zu bedienen und kann auch ohne Stromversorgung überall eingesetzt werden“, beschreibt Bronner das Gerät.

Mehr Sicherheit durch Anleitung des Ersthelfers

Das Herzstück des Apparats ist ein Atemstromsensor, der über einen Strömungstubus das Volumen der passiven Atemströmung, welches durch die Herzdruckmassage erzeugt wird, sowie die Strömungsgeschwindigkeit misst, speichert und auswertet. Dabei wird sowohl die Atmung des Verunglückten als auch die Beatmung durch den Ersthelfer kontrolliert, was es erlaubt, die Wiederbelebung so effektiv wie möglich durchzuführen und die Herzdruckmassage durch visuelle und akustische Zeichen anzuleiten. Die Messung der Strömungsgeschwindigkeit, des Atemwegsdrucks sowie der Temperatur der Atemluft des Verunglückten spielen dabei eine entscheidende Rolle. Der rescue-iFil ermittelt aus diesen Parametern die Atemkurve und leitet daraus ab, ob die Atemwege des Patienten blockiert sind oder nicht, und mit welcher Intensität die Herzdruckmassage durchgeführt werden muss.

Diese erstmals eingesetzte patientennahe Überwachung der Atemströme mittels direkt am Patientenmund platzierter Sensoren stellt aufgrund der hohen Atemluftfeuchtigkeit und der damit verbundenen Flüssigkeitskondensation eine Herausforderung für Ingenieure und Mikrosystemtechniker dar. „Da die Atemluft wärmer und feuchter ist als die Umgebung, bilden sich Wassertröpfchen, die bei herkömmlichen Sensoren



die Messung behindern“, erläutert Dr. Sophie Billat, Leiterin der Forschungsgruppe Thermische Sensoren des HSG-IMIT. Gelöst wurde diese Aufgabe durch ein im Hauptstrom freistehendes thermisches Sensorsystem, das auch in Gegenwart von Betauung oder bei Abscheidung von Wassertröpfchen auf dem Sensor ein genaues Massestromsignal liefert.

Dieses mikroelektromechanische System (MEMS) enthält neben der thermischen Sensormembran zur Strömungsmessung eine weitere Membran, die zur dynamischen Temperaturmessung des Atemgases und zur Detektion von Feuchtigkeit verwendet werden kann. „Über zusätzliche Kondensatheizer kann der Sensor dann erwärmt werden, um Tropfen kurzfristig zu verdampfen oder den gesamten Sensor über den Taupunkt zu temperieren“, erklärt Billat weiter.



Der Atemstromsensor des rescue-iFil ermöglicht erstmalig eine patientennahe Messung der Atmung. (Foto: Karl Kufner GmbH & Co. KG)

Innovative Lösung für eine hygienische Anwendung

Wichtig für die Messung ist darüber hinaus, dass der mechanische Schutz des Sensors gewährleistet wird und den medizinischen Hygieneanforderungen entspricht. Aus diesem Grund wurde der rescue-iFil als System aus zwei Bestandteilen realisiert: einem preiswerten Tubus als Einwegkomponente, der nach jedem Gebrauch gewechselt werden kann, und einer wiederverwendbaren messtechnischen Systemkomponente. „Der rescue-iFil besteht also aus zwei Teilen: dem Tubus, der als Einmalartikel in das Gerät eingesetzt wird, und der Elektronikeinheit, die wiederverwendbar ist“, erklärt Bronner.

Vorteile für Patienten, Ersthelfer und Ärzte

Mit dem rescue-iFil ist erstmals ein patientennah einsetzbarer Atemstromsensor zur synchronen Messung von Strömung, Temperatur und Druck entwickelt worden, der neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet und die Erste Hilfe deutlich verbessern kann. Dadurch gelingt es, das Notfallmanagement am Unfallort effizienter zu gestalten, denn durch die genaue Anleitung während der Herzdruckmassage kann dem Patienten in den entscheidenden ersten Minuten nach einem Unfall besser geholfen werden. „Durch den Einsatz des rescue-iFil können sich die Überlebenschancen des Verunfallten wesentlich erhöhen“, erläutert Bronner.

Ersthelfern wird mit dem Gerät ein einfaches Feedback-System während der Reanimation an die Hand gegeben, und die Qualität der Erste-Hilfe-Maßnahmen wird gesteigert. Zusätzlich hilft der Erste-Hilfe-Assistent auch den Notärzten. Wenn diese am Unfallort eintreffen, können sie anhand des Messgeräts genau feststellen, in welchem Zustand sich der Patient befindet, die Historie der Reanimation nachvollziehen und so die richtigen nächsten Schritte für einen sicheren Transport ins nächste Krankenhaus einleiten. Das Gerät soll voraussichtlich 2016 auf den Markt kommen. Ein Prototyp ist bereits im Einsatz.

Eva Botzenhart-Eggstein / BioLAGO



INFO

Weitere Informationen:

Rolf Bronner (Leiter Medizintechnik)

Karl Kufner GmbH & Co. KG

E-Mail: rolf.bronner@kuefner.com

Tel.: +49 7432 951 192

Fax: +49 7432 951 115



Die nachhaltige Holznutzung in Deutschland könnte bereits nahezu ausgeschöpft sein. (Foto: Rainer Luick)

Wege zu einer naturverträglichen Energiewende

Für eine zukünftige Bioökonomie ist die nachhaltige und naturverträgliche Bereitstellung von genügend Rohstoffen unerlässliche Voraussetzung. Prof. Dr. Rainer Luick, der an der Universität Freiburg und der University of Michigan Biologie studiert hat und lange Jahre Leiter des Instituts für Landschaftsökologie und Naturschutz in Singen war, ist seit 2000 an der Hochschule für Forstwirtschaft Rottenburg (HFR) tätig. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit einer Reihe von Forschungsarbeiten auf dem Weg zu einer naturverträglichen Energiewende.

Eine mögliche Biomasse-Art im waldreichen Deutschland könnte Holz sein. Aber gibt es denn überhaupt genügend Holz in Deutschland für eine zukünftig weiter zunehmende stoffliche und energetische Nutzung? „Da haben sich in den letzten zehn Jahren tatsächlich die Einschätzungen massiv geändert. Vor zehn Jahren war die offizielle Meinung noch, wir haben unendliche Ressourcen im Wald. Wobei es regionale Unterschiede gibt, und dies auch in Bezug auf die Besitzverhältnisse“, so die Einschätzung von Luick. Vor diesem Hintergrund beginnt in seiner Forschungsgruppe an der HFR aktuell ein vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft gefördertes Forschungsprojekt, das sich mit den Aspekten der Energieholznutzung im Kleinprivatwald befasst.

„In diesem Segment gibt es sowohl extensiv genutzte wie übernutzte, als auch schon seit langer Zeit gar nicht genutzte Waldparzellen.“ Luicks Team versucht nun besser zu erfassen, ob tatsächlich bereits



die gesamten Ressourcen an Waldholz genutzt werden, die aus Biodiversitätsgesichtspunkten möglich sind. So zeigen die Ergebnisse der vor Kurzem vorgelegten Bundeswaldinventur, dass in der Bilanz im Grunde schon fast alle verfügbaren Ressourcen in unseren Wäldern genutzt werden. Der errechneten theoretischen jährlichen Nutzungsmenge von 75,7 Millionen Vorratsfestmetern (Vfm) stehen tatsächlich genutzte 76 Millionen Vfm im Durchschnitt zwischen den Jahren 2002 und 2012 gegenüber.

Potenzial von Landschaftspflegematerial

In einem weiteren Projekt widmet sich Luick der Fragestellung, wie groß der Beitrag von Landschaftspflegematerial als erneuerbare Energiequelle tatsächlich sein kann. „In allen Energieszenarien, wie auch in der aktuellen EEG-Novelle, wird davon ausgegangen, dass wir noch erhebliche Potenziale an Biomassereststoffen haben, die wir bislang noch nicht ausschöpfen. Einen erheblichen Anteil an diesen Reststoffen hat das sogenannte Landschaftspflegematerial, das zum Beispiel bei der Pflege von Bäumen und Gebüsch entlang von Straßen, Fließgewässern oder auch aus Hecken in der freien Landschaft stammt. Man kann zum Beispiel über spezielle Luftbildauswertungen Standorte und auch Mengen bilanzieren. Aber das sind nur theoretische Potenziale. Wir wollen nun untersuchen, wie die tatsächlichen Aufkommenswege sind und was hiervon tatsächlich schon genutzt wird.“

Luick geht davon aus, dass bereits sehr viel mehr genutzt wird als gedacht. Und vor allem muss seiner Meinung nach bedacht werden, dass man auch dem Naturschutz Rechnung tragen muss. Gerade Hecken haben hier eine hohe Bedeutung und gehen als wichtige Landschaftselemente immer stärker verloren. Denn im Grunde gibt es nicht zu viele, sondern im Allgemeinen viel zu wenige Landschaftselemente in unseren vielfach schon übernutzten Agrarlandschaften. So verlangen andere Strategien auf Landesebene sogar verstärkte Initiativen für mehr Biotopvernetzung; auf EU-Ebene ist dies unter dem Begriff „Green-Infrastructure“ ein wichtiges Thema. „Der entscheidende Punkt bei all diesen Betrachtungen wird meines Erachtens der wirtschaftliche Aspekt sein. Vermutlich ist es viel zu teuer, die vergleichsweise geringen Mengen mit einer geringen Energiedichte aus der Landschaftspflege zu bündeln, zu transportieren, vorzuhalten oder zu häckseln. In der Regel funktioniert dies nur, wenn die Kosten hierfür, zum Beispiel über Programme wie aus der baden-württembergischen Landschaftspflegerichtlinie, schon abgedeckt sind.“

Naturverträgliche Energiewende gelingt nur ohne zu starke Biomasseorientierung

Kann die Energiewende komplett naturverträglich gelingen? „Ich sehe das eher kritisch“, so Luick. „Am gesamten deutschen

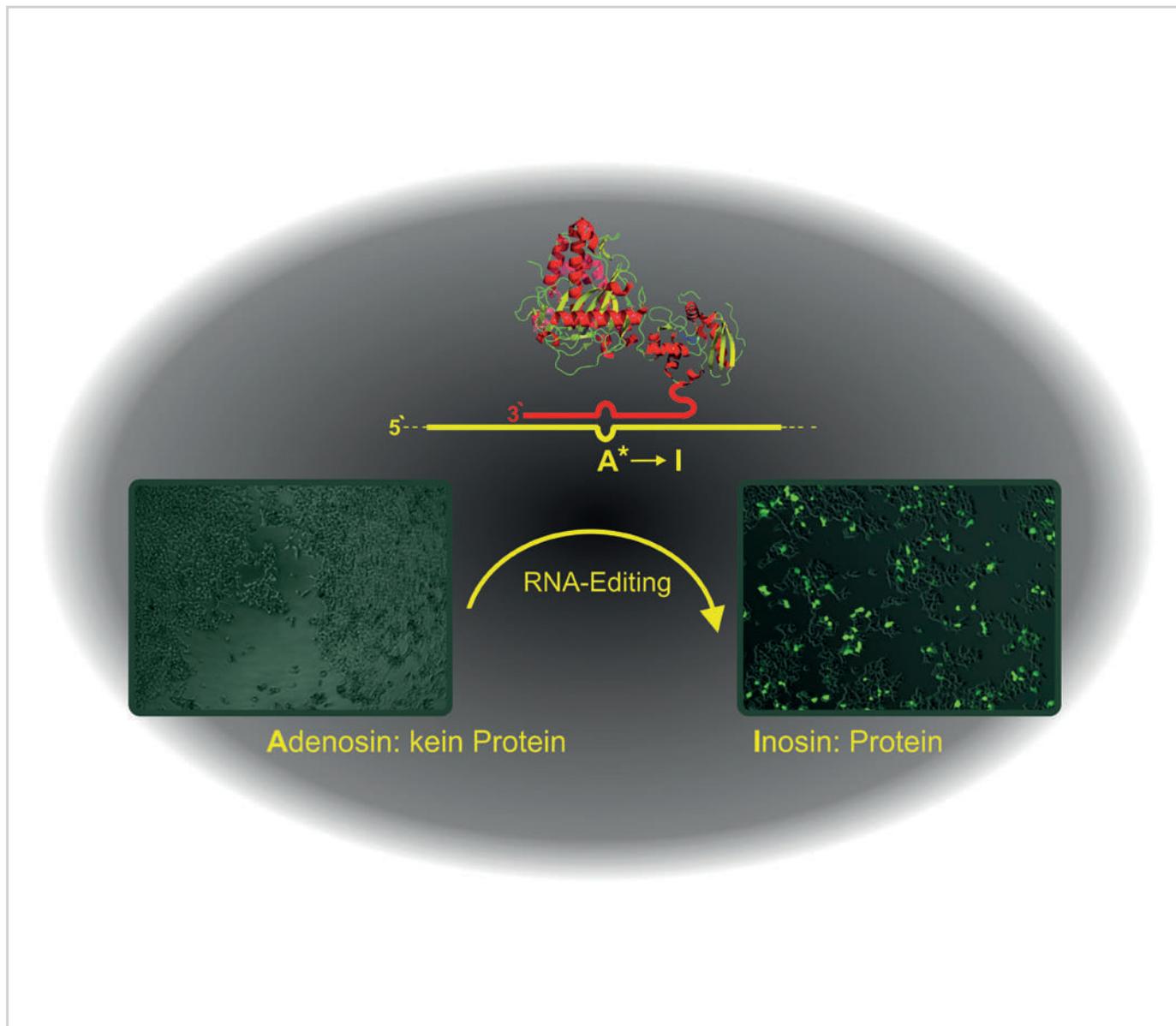
Energieverbrauch haben die Erneuerbaren derzeit einen Anteil von circa 13 Prozent. Dies ist zwar ein enormer Anstieg seit 1999, als die Energiewende bei ungefähr 2 Prozent gestartet ist. Aber es liegt immer noch ein weiter Weg vor uns, bis wir einmal sagen können, die Hälfte ist geschafft. Und die Energiewende wird bislang nicht von den wirklich innovativen Technologien getragen, sondern die 13 Prozent basieren wiederum zu rund 70 Prozent auf Biomasse. Das ist vor allem Holz, und zu einem kleineren Anteil noch die Anbaubiomasse, die in Biogasanlagen verwertet wird. Gerade letzteres Konzept war anfangs ja nicht aus dem Wunsch nach einer Energiewende entstanden, sondern war ein Hilfsprogramm für die Landwirtschaft. Als die Preise schlecht waren, hat man die Landwirte motiviert, nachwachsende Rohstoffe anzubauen.“

Der Konsum darf nicht ausgeblendet werden

Für Luick hat dies auch viel mit falschen politischen Weichenstellungen zu tun, indem etwa die tatsächlich energetisch effizienten Technologien verteufelt wurden. Richtig findet Luick daher, dass mit der jüngsten Novelle des EEG die Förderung agrarischer Biomassenutzung deutlich zurückgefahren wurde. Auch auf EU-Ebene wurde kürzlich umgesteuert, weil man erkannt hat, dass die aus Biomasse gewonnenen Treibstoffe teilweise verheerende ökologische Auswirkungen haben. „Also, richtig ist für mich durchaus ein weiterer Ausbau von Wind und von Photovoltaik und auch von thermischen Anlagen zur Warmwasserproduktion, wie dies zum Beispiel sehr erfolgreich in Dänemark erfolgt. Dieses Handlungsfeld hat Deutschland im Grunde bislang vollkommen verschlafen, es galt technologisch wohl als zu simpel.“ Ein entscheidendes Problem, das sowohl in der Energiewende- als auch in der Bioökonomie-Debatte vollkommen ausgeblendet werde, sei die Frage des Konsums. „Bisher herrscht in der Bevölkerung ja noch der Eindruck vor, dass der bisherige Energiekonsum eins zu eins durch die Erneuerbaren ersetzt werden kann, denn es ist Tatsache, dass wir bislang im Grunde noch keine signifikante Energieeinsparung erleben und beim Strom der Verbrauch sogar zunimmt“, so Luick.

„Grundsätzlich muss diskutiert werden – und es braucht dafür einen breiten gesellschaftlichen Konsens –, dass sich auch eine natur- und landschaftsverträgliche Energiewende in der Landschaft widerspiegeln wird. Ziel muss aber sein, negative Auswirkungen der erneuerbaren Energien auf Natur und Landschaft so gering wie möglich zu halten. Dies wird nur gelingen, wenn mit der Energiewende auch eine deutliche Reduktion des Energieverbrauchs durch deutliche Steigerungen der technischen Effizienz und, noch wichtiger, durch massive Energieeinsparungen parallel geht“, so das Fazit von Luick.

Dr. Ursula Göttert / BIOPRO



Die Editierung von Adenosin zu Inosin erlaubt die Reparatur von Genen auf dem RNA-Level. Gezeigt ist die Reparatur und damit die Bildung eines fluoreszenten Reportergens in menschlichen Zellen. Das Enzym, das diese Umsetzung katalysiert, wird dazu mithilfe einer kurzen RNA (rot) an die mRNA (gelb) des Reportergens adressiert. (Foto: Stafforst)

Künstliche Riboproteine – raffinierte Werkzeuge für die RNA-Editierung

Mit Proteinen verbundene Ribonukleinsäuren eröffnen biochemische Möglichkeiten, die den einzelnen Partnern nicht offenstehen. Die Natur hat bereits eindrucksvolle Beispiele entwickelt, wie Riboproteine das zelluläre Geschehen steuern können. Das hat den Wunsch nach maßgeschneiderten, künstlich hergestellten Riboproteinen befeuert. Dr. Thorsten Stafforst erforscht, wie sich in der lebenden Zelle künstliche Riboproteine erzeugen und nutzen lassen.

Dr. Thorsten Stafforst ist von Haus aus Chemiker. Damit hat er einen besonderen Blick auf die Welt der lebenswichtigen Moleküle in unseren Zellen. Er forscht am IFIB, dem Interfakultären Institut für Biochemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, an Riboproteinen. Stafforst will herausfinden, wie sich in der lebenden Zelle künstliche Riboproteine herstellen lassen – und zwar solche, mit denen einzel- oder doppelsträngige Nukleinsäuren, also RNA und DNA, modifiziert werden können.

Zur Herstellung von Riboproteinen synthetisiert er kurze Stücke einzelsträngiger RNA und verbindet sie über eine kovalente Bindung mit dem Enzym, das die gewünschte Modifikation vornehmen kann. Das Besondere daran: Kovalente Bindungen bilden stabile chemische Verbindungen. Diese Art der Verbindung zwischen RNA-Strang und Protein ist für Biologen, gelinde gesagt, eine unkonventionelle Idee. „Kovalente Konjugate gibt



es in dieser Form in der Natur nicht. Als Chemiker hat mich ihre Herstellung jedoch gereizt, zumal es das besonders Faszinierende an Riboproteinen ist, dass ihr RNA-Anteil eine gezielte Adressierung erlaubt“, sagt Stafforst.

Mit Guide-RNA zum Zielort

Riboproteine, deren natürliche Aufgabe die Veränderung von RNA oder DNA ist, haben einen RNA-Anteil, der für die Erkennung einer bestimmten Basenabfolge der Nukleinsäure zuständig ist. Dieser RNA-Anteil wird „Guide-RNA“ genannt, weil er das Riboprotein an die richtige Stelle auf der DNA oder RNA leitet. Hier tritt dann der Proteinanteil mit seiner enzymatischen Aktivität in Aktion und hängt zum Beispiel Methylgruppen an bestimmte RNA-Bausteine an (Methyltransferasen) oder zerschneidet Nukleinsäuren (Nuklease). RNA-dirigierte DNA-Nukleasen schlagen als neues elegantes Werkzeug der Molekularbiologie derzeit hohe Wellen. Sie erlauben es zum Beispiel, zielgenaue Veränderungen im Genom vorzunehmen oder bestimmte Proteine innerhalb der Zelle an einen neuen Zielort umzuleiten, zum Beispiel vom Cytosol in den Zellkern oder in das Mitochondrium. „Dank der Genom- und Transkriptom-Datenbanken kann man heute eine Neuadressierung rational planen“, sagt Stafforst.

Auf RNA-Ebene sind solche Umleitungen noch nicht so populär, und das will Stafforst ändern. „RNA-Modifikationen sind ein ganz heißes Thema, und wir wollen mit Editierungen, die den Sinn eines Codons erst in der Translation verändern, eine spezielle Art der Modifikation ermöglichen“, erklärt Stafforst. Konkret geht es ihm um die „A-zu-I-RNA-Editierung“: Mithilfe von ADAR-Enzymen (adenoine deaminase acting on RNA) wird ein Aminrest vom RNA-Baustein Adenosin abgespalten. „Damit wird Adenosin zu Inosin, und dieses wird biochemisch als Guanosin gelesen. Das heißt, man kann mit diesem Mechanismus formal eine Punktmutation einführen. Wenn wir beliebige mRNAs ansteuern könnten, um hochspezifisch eine Base der RNA zu verändern, könnten wir in der Zelle Punktmutationen ein- und auch ausschalten, ohne irreversibel das Genom zu verändern“, so Stafforst.

Da mRNAs die direkte Bauanleitung für Proteine darstellen, ließen sich mit solch einem Werkzeug Proteine kurzzeitig verändern: Zum Beispiel könnten diese für therapeutische oder auch diagnostische Zwecke verändert, größer oder kleiner gemacht oder von einem Zellkompartiment zum anderen umdirigiert werden. Für die Grundlagenforschung wäre die RNA-Editierung zudem ein extrem hilfreiches Experimentierwerkzeug.

Allerdings hatte die Sache einen Haken, wie Stafforst erklärt: „Es gibt in der menschlichen Zelle drei Deaminasen, die für

etwa 25.000 Editierungen im menschlichen Transkriptom verantwortlich sind. Sie sind keine guide-RNA-abhängigen Enzyme, sondern erkennen ihre doppelsträngigen RNA-Substrate über N-terminale Proteindomänen. Die Deaminasen binden praktisch an alle RNAs, die länger als 30 Basenpaare sind. Der Mechanismus ist also extrem unspezifisch.“

Forschungsziel: RNA-Editierung in der lebenden Zelle

Und genau hier setzt das Projekt „RNArepair“ an, das durch einen Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) gefördert wird. Durch den Grant wird Stafforsts Forschung in den nächsten fünf Jahren mit 1,8 Millionen Euro unterstützt. Mithilfe der künstlichen Riboproteine soll der Mechanismus hochspezifisch werden und in der lebenden Zelle funktionieren. Stafforst greift dafür tief in die biochemische Trickkiste: In vitro hat er es bereits geschafft, die Deaminasen von ihren unspezifischen Substratbindestellen zu befreien und diese durch Fusionsdomänen zu ersetzen. Diese verknüpfen das Enzym kovalent mit maßgeschneiderten Guide-RNAs. Die Guide-RNA lenkt das Enzym an die gewünschte Stelle auf einzelsträngiger RNA. Hier bildet sie mit einem entsprechenden Gegenstück eine doppelsträngige RNA und damit das Substrat für die Deaminase. Das Enzym kann also in Aktion treten und ganz gezielt die gewünschte Punktmutation setzen.

Erste Anwendungen im tierischen Organismus zeigen bereits: Die Sache funktioniert. Stafforst kooperiert mit dem Tübinger Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, und die Forscher haben mittels RNA-Editierung Würmer zum Leuchten gebracht. „Durch den Einbau zusätzlicher photosensitiver Moleküle konnten wir den Prozess so steuern, dass die Riboproteine nur bei Einwirkung von Licht einer bestimmten Wellenlänge mit der Ziel-RNA assemblieren“, sagt Stafforst. Er könnte sich vorstellen, dass sich auf diesem Weg bestimmte Entwicklungsstadien im wahrsten Sinne des Wortes beleuchten lassen, oder auch nur bestimmte Bereiche des Organismus.

Stafforst konnte im Labor bereits zeigen, dass sein Verfahren auch in Krebszellen funktioniert. Eines seiner nächsten Ziele ist es nun, die RNA-Editierung in Nervenzellen zu zeigen. Dafür kooperiert er mit dem Tübinger Hertie-Institut für klinische Hirnforschung. „Wir könnten mit der RNA-Editierung zum Beispiel Gene adressieren, die im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen stehen, und eventuell eine Alternative zur Gentherapie entwickeln – das wäre sowohl im Hinblick auf Sicherheitsaspekte als auch auf ethische Belange interessant“, sagt Stafforst zu möglichen Anwendungen speziell im Neuro-Bereich.

Dr. Heike Lehmann (BioRegio STERN)



Cellca-Geschäftsführer Hugo de Wit. (Foto: Cellca GmbH)

Cellca will nach Übernahme noch schneller wachsen

Der Pharma- und Biotech-Zulieferer Sartorius Stedim Biotech hat zum 1. Juli 2015 die 2005 gegründete Cellca GmbH aus Laupheim übernommen. Walter Pytlik sprach mit Cellca-Geschäftsführer Hugo de Wit, der seit 2010 erst zusammen mit Dr. Aziz Cayli die Cellca führte und sie ab 2012 als alleiniger Geschäftsführer leitete, über die Hintergründe und Folgen des Eigentümerwechsels.

Was bewegt einen internationalen Konzern wie Sartorius dazu, ein kleines Unternehmen wie Cellca mit 30 Mitarbeitern zu übernehmen?

Er sucht etwas, was sein Portfolio selbst nicht bietet und was es ergänzt, und er sucht etwas, was Dynamik und Zukunft hat. Für Sartorius ist es interessant, sein Angebot im Sinne der Kunden noch attraktiver zu gestalten, weiter in Richtung eines

Lösungsanbieters zu gehen. Cellca hält die IP (intellectual property) an vollständig chemisch identifizierten Zellkulturmedien und verfügt über eine sehr gut nutzbare Industrial Protein Production Platform. Da gibt es interessante Schnittmengen zu Sartorius.

Blicken Sie für uns kurz in die Unternehmensgeschichte. Wie wurde Cellca, was es heute ist?

Die ersten fünf Jahre betrieb Cellca Forschung und Entwicklung für eine Technologieplattform. Von 2010 bis 2012 trieben wir die Produktentwicklung voran. Die Elemente der Technologie wurden so zusammengebaut, dass sie als Produkte an Kunden verkauft werden konnten. Drei Produkte bieten wir an. Erstens: Wir entwickeln Zelllinie(n) für den Kunden vor Ort in Laupheim (Fee for Service). Zweitens lizenzieren wir unsere Technologieplattform aus, und drittens bieten wir Zellkulturmedien an. Seit 2012 sind wir damit auf dem Markt und wachsen seither exponentiell.

Hat Cellca mit der Übernahme durch Sartorius sein Ziel erreicht?

Ja und Nein. 2005 startete das Unternehmen mit Aziz Cayli, dem Inkubator Rentschler Biotechnologie, dem Chancenkapitalfonds der Kreissparkasse Biberach und der KfW. All die Partner gaben dem Unternehmen Platz und Zeit zur Entwicklung. Der Hauptfokus des Unternehmens lag zunächst nicht auf Kunden, sondern auf Technologieentwicklung. Seit 2012 aber sehen wir einen zunehmend internationalen Kundenstamm wachsen. Wir selbst sind auch gewachsen und haben inzwischen mehr als 30 Mitarbeiter. Damit wächst gleichzeitig das Bedürfnis nach weiterer finanzieller Expansion, nach weiterer Internationalisierung. Die Firma Rentschler ist 2014 als strategischer Partner ausgestiegen. Den Ausstieg können beide Seiten als Erfolg bezeichnen. Wir arbeiten weiterhin zusammen, aber seitdem hat der strategische Partner gefehlt. Die Firma Cellca ist ein Technologieunternehmen, und Technologie hat eine relativ kurze Halbwertszeit. Das heißt, man muss relativ schnell sein.

Nein sage ich deshalb, weil wir nur eine Phase der Entwicklung abgeschlossen haben. Aber auf der anderen Seite sind wir noch lange nicht am Ziel, weil wir noch weiter wachsen, eigenständig die Technologie ausbauen und noch mehr Kunden akquirieren wollen. Wir hoffen, dass es mit dieser Akquise durch Sartorius Beschleunigungseffekte gibt.

Wer hat die Übernahme betrieben?

Es lag im gegenseitigen Interesse. Wir suchten einen neuen starken, strategischen Partner, andererseits unterstützten uns die Finanzpartner treu und gut seit zehn Jahren. Da ist alles



zusammengekommen. Für die Kreissparkasse Biberach war es interessant, weil wir eine gewisse Größe erreicht haben. Für Sartorius war es interessant, weil sie damit Zugang zu einem jungen, innovativen Unternehmen mit interessanten Produkten gewinnt, mit teilweise spannenden Überschneidungen zum eigenen Portfolio. Und für Cellca ist der Einstieg von Sartorius interessant, weil der Konzern auch mit seiner Marktpräsenz und seinem Branding das Geschäft ankurbeln helfen kann. Das wird Cellca eine Art Sicherheitsstempel verleihen, der wichtig ist für den weiteren Geschäftsgang.

Hätte Cellca ihren Weg nicht allein weitergehen können? Gab es andere Optionen?

Das Schöne an unserer Situation war, dass wir nicht unter Zwang handelten. Von Anfang an war die Rede davon, die Cellca GmbH möglichst eigenständig weiter bestehen zu lassen.

Was ändert sich durch die Übernahme? Bleibt Cellca in Laupheim?

Eigentlich ändert sich nichts. Team, Geschäftsführung und der Ort bleiben gleich. Sartorius war von vorneherein am Team interessiert. Ob wir in fünf Jahren immer noch am Rentschler-Campus sitzen, ist eine andere Frage. Wir werden hier in der Region bleiben. Wir haben eine sehr gute Kooperation mit der Hochschule Biberach. Wir haben hier ein gutes Umfeld, es gibt keinen Grund, von hier wegzugehen. Auch für Sartorius ist der hiesige Standort mit Teva, Boehringer und Rentschler interessant. An der Firmenarchitektur wird sich nach Stand der Dinge nichts ändern. Das war mir persönlich wichtig. Ich wollte nicht fünf-einhalb Jahre Arbeit und Entwicklung in einem Umzugskarton verschwinden sehen. Deswegen war Sartorius auch in dieser Hinsicht ein interessanter Partner, weil wir dadurch eine Chance haben, unter die Fittiche einer strategischen und gut agierenden Mutter zu schlüpfen und weiter hochzuwachsen.

Aziz Cayli schwebte bei Unternehmensgründung die perfekte „Upstream-Technologie“-Plattform vor. Ist das Ziel erreicht?

Ja. Das beweisen unsere internationalen Kunden aus Kalifornien, Japan oder Australien. Sie kommen zu uns, um sich Zelllinien bauen zu lassen. Das tun Kunden aus Biotech und Pharma, weil unsere Plattform sehr gut ist.

Was bedeutet die Übernahme für ihre Kundschaft?

Hier ändert sich im positiven Sinne etwas. Durch die Sartorius-Übernahme erhalten die Kunden die Möglichkeit, auch andere Services von Sartorius mitzunutzen. Durch die Übernahme der schottischen Firma BioOutsource, die sehr stark in der

Proteinanalytik ist, besteht nicht nur die Möglichkeit, die Zelllinien zu entwickeln, sondern über die Unternehmensmutter auch die Proteinanalytik anzubieten. Für die Kunden ist das interessant. Ebenso interessant ist, dass die Zellmedien im Konzern produziert werden können, wo auch die Zelllinie hergestellt wird, sodass alles aus einer Hand angeboten werden kann. Das vereinfacht viele Wege sowie die Kommunikation und beschleunigt zum Teil die Abläufe.

Also Full Service von der DNA-Sequenz bis zum Upscale?

Ja. Aber immer nur auf die Entwicklung bezogen. Denn Sartorius will keine CMO werden, also kein Auftragshersteller. Deswegen ändert sich für Kunden und Partner eigentlich nichts. Man kann hier immer noch gute Zelllinien einkaufen, gute Proteintechnologie, erhält jetzt noch Zugang zu Analytik. Das Angebot wird breiter. Und klar ist auch: mit der neuen ‚Mutter‘ wird es neue Finanzmittel, Anlagen und Investitionen geben.

Mit der Übernahme verbindet der neue Eigner sicherlich konkrete Erwartungen. Was können Sie heute schon darüber mitteilen?

Es soll so weitergehen. Wir sollen unsere Dynamik behalten, weiter wachsen, weiter Kunden akquirieren und zügig die Zusammenarbeit mit ergänzenden Bereichen von Sartorius, wie Proteinanalytik und Medienproduktion, suchen. Das sind die ersten Vorgaben. Ganz konkret: Sartorius hat sich bis 2020 das Ziel gesetzt, den Umsatz von heute zu verdoppeln. Von uns wird erwartet, dass wir dazu unseren Beitrag leisten.

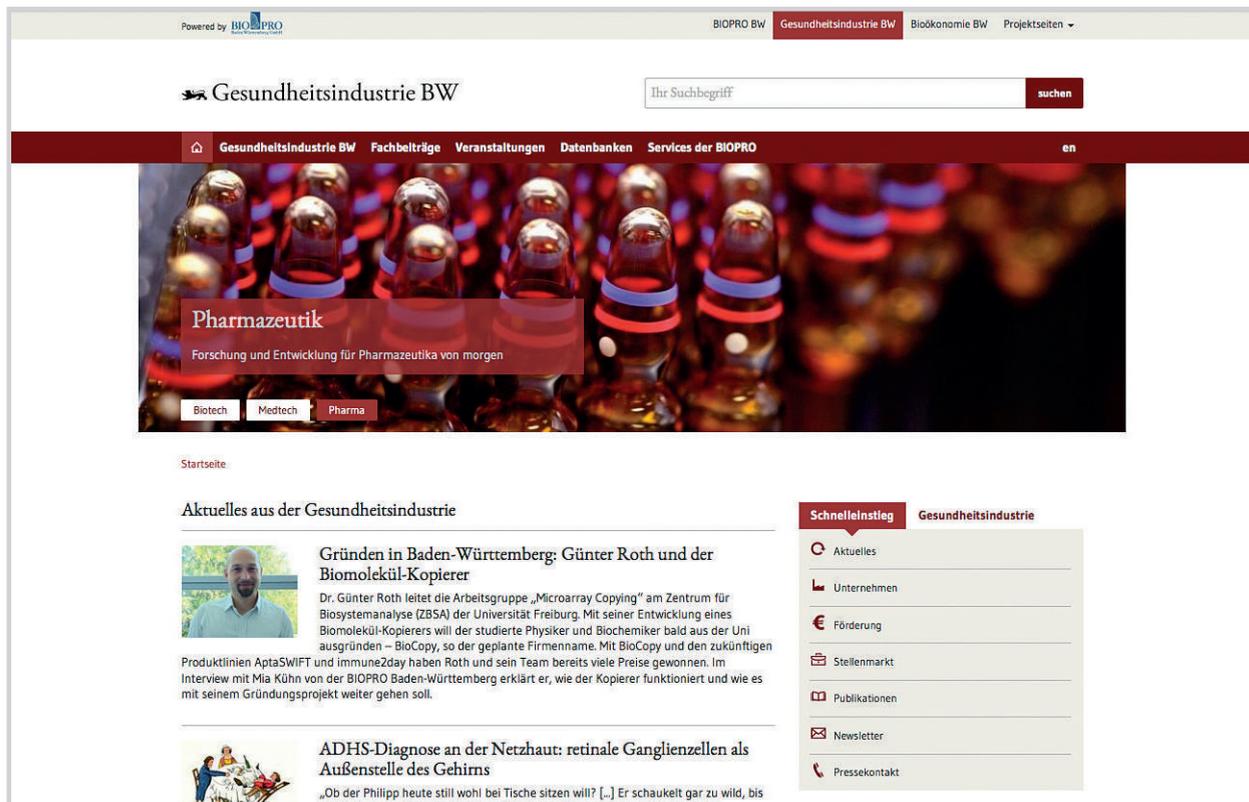
Wie wird sich Cellca aufstellen, wie wird es im Konzern eingebunden?

Administrative Funktionen werden gebündelt, zum Beispiel werden die Finanzen, IT- oder HR-Prozesse in den Konzern eingebunden. Des Weiteren werden wir die weltweiten Sartorius-Standorte nutzen, um zügig international zu expandieren. Wichtig ist aber auch, dass wir nicht in irgendeine Abteilung eingeklemmt werden, sondern relativ eigenständig die nächsten Entwicklungsschritte gehen können. Ich berichte direkt an den Vorstand.

Welche Meilensteine will Cellca in nächster Zukunft erreichen?

Wir wollen die Kapazität verdoppeln, sofern es der Markt hergibt. Das heißt nicht, dass wir unsere Belegschaft verdoppeln, aber 40, 50 Mitarbeiter peilen wir schon an. Das primäre Ziel ist es, Cellca als einen der führenden Anbieter für pharmazeutische Proteintechnologie zu etablieren. Wir wollen Technologie anbieten, auch Randfelder wie die Analytik, vielleicht später auch die Aufarbeitung. Wohlgemerkt, nicht als Produzent, sondern als Technologieanbieter.

Walter Pytlik / BioRegionUlm



Das neue Gesundheitsindustrie-Portal der BIOPRO:
www.gesundheitsindustrie-bw.de

In eigener Sache: Neuer Webauftritt der BIOPRO Baden-Württemberg

Als zentraler Ansprechpartner und Landesgesellschaft für Bioökonomie und Biotechnologie, Pharmazeutische Industrie und Medizintechnik (Gesundheitsindustrie) vertreten wir diese Themen in der Öffentlichkeit, stellen Innovationen vor und zeigen deren Nutzen auf. Am 1. August 2015 haben wir unseren neuen Webauftritt online gestellt, um Sie noch besser und zielgenauer informieren zu können. Dort werden spannende Geschichten und Nachrichten über Forschungen und Entwicklungen aus Unternehmen und Hochschulen erzählt.

Wir haben

- unsere Themen Gesundheitsindustrie und Bioökonomie mit jeweils einem eigenen Portal ausgestattet, sodass Sie sich noch leichter und passgenauer über die Themen informieren können
- einen eigenen Internetauftritt für die BIOPRO eingerichtet, auf der Sie unser umfassendes Angebot übersichtlich dargestellt finden
- die Seiten für das Lesen auf mobilen Anwendungen optimiert
- unser Layout modernisiert.

Das Portal „Gesundheitsindustrie BW“

Die Gesundheitsindustrie ist für Baden-Württemberg als krisensicherer und standorttreuer Arbeitgeber von großer Bedeutung. Sie umfasst die Branchen Biotechnologie, Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie. Zusammen erwirtschafteten diese im Jahr 2011 mit 85.000 Beschäftigten einen Umsatz von etwas über 26 Milliarden Euro.

Baden-Württemberg ist im Vergleich der Bundesländer der größte Pharma- und Medizintechnikstandort und der zweitgrößte Biotechnologiestandort. Vor allem kleine und mittelständische Unternehmen prägen den Gesundheitsindustriestandort Baden-Württemberg. Gleichzeitig ist Baden-Württemberg Standort von Weltkonzernen, wie beispielsweise Roche Deutschland Holding GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Aesculap AG. Die Unternehmen decken in ihrer Vielfalt die gesamte Wertschöpfungskette von Forschung und Entwicklung über die Produktion bis hin zum Vertrieb ab. Sie sind zudem in ein dichtes Netzwerk von (Universitäts-)Kliniken und Forschungseinrichtungen eingebettet.

Allen drei betrachteten Branchen gemein sind die überdurchschnittlich hohen Ausgaben für Forschung und Entwicklung (Pharmazeutische Industrie und Medizintechnikunternehmen je 9 Prozent des Umsatzes, Biotechnologieunternehmen 32 Prozent des Umsatzes), welche die hohe Innovationskraft widerspiegeln.



Daher gibt es viele spannenden Geschichten zu erzählen, die wir Ihnen hier im BIOPRO-Magazin auszugsweise und online in ihrer ganzen Vielfalt anbieten. Das reicht von Interviews mit Gründern über Unternehmensporträts bis hin zu Meilensteinen der Forschung an den Hochschulen.

Das Portal „Bioökonomie BW“

„Die Bioökonomie ist die wissensbasierte Erzeugung und Nutzung biologischer Ressourcen, um Produkte, Verfahren und Dienstleistungen in allen wirtschaftlichen Sektoren im Rahmen eines zukunftsfähigen Wirtschaftssystems bereitzustellen.“ So die Definition des Bioökonomierats.

Die großen Impulse zur Bioökonomie kommen aus der internationalen und der nationalen Ebene. Die Wertschöpfung in der Bioökonomie findet aber in besonderem Maße anhand von regionalen Merkmalen statt. Daher sind Bioökonomiestrategien von Ländern und Regionen unabdingbar. Regionale Bioökonomiestrategien helfen, die Stärken einer Region zur Geltung zu

bringen. Sie machen vorhandene Biomasspotenziale sichtbar und favorisieren deren Nutzung, anstatt auf Import zu setzen. Sie binden regionale Forschungs- und Entwicklungskapazitäten ein, analysieren Kreisläufe und bauen Schnittstellen zu internen und externen Partnern auf.

Die Themen der Bioökonomie sind vielfältig. Sie reichen von der Rückgewinnung von lebenswichtigem Phosphor aus Klärschlamm über die Entwicklung von biobasierten Tensiden für Reinigungszwecke bis hin zu einem Beitrag über Cyanobakterien, die aus Sonnenlicht und Kohlendioxid Biokraftstoffe herstellen sollen. Allen Projekten gemeinsam ist das Ziel, einen Rohstoffwandel von fossilen hin zu nachwachsenden Rohstoffen einzuleiten. Und wir wollen Sie über die vielfältigen Entwicklungen und Anknüpfungspunkte auf dem Laufenden halten.

Schauen Sie doch mal online vorbei, wir freuen uns über Ihr Feedback.

Dr. Barbara Jonischkeit / BIOPRO

Impressum

Herausgeber:

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH
Breitscheidstraße 10
70174 Stuttgart
Phone + 49 (0) 711 - 21 81 85 00
Fax + 49 (0) 711 - 21 81 85 02
E-Mail: redaktion@bio-pro.de

Internet: www.bio-pro.de

Vertretungsberechtigter Geschäftsführer:

Prof. Dr. Ralf Kindervater

Registergericht: Amtsgericht Stuttgart

Registernummer: HRB 23470

Umsatzsteuer-Identifikationsnummer

gemäß § 27a Umsatzsteuergesetz:

DE 227283342

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Ralf Kindervater

Chefredaktion:

Dr. Barbara Jonischkeit

Redaktion:

Dr. Ariane Pott

Mia Kühn

Lektorat:

Textstudio Eva Wagner, Dorfen

Autoren dieser Ausgabe:

Eva Botzenhart-Eggstein

Helmine Braitmaier

Sanja Fessl

Dr. Ursula Göttert

Stephanie Heyl

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

Dr. Barbara Jonischkeit

Dr. Ralf Kindervater

Mia Kühn

Heike Laue

Dr. Heike Lehmann

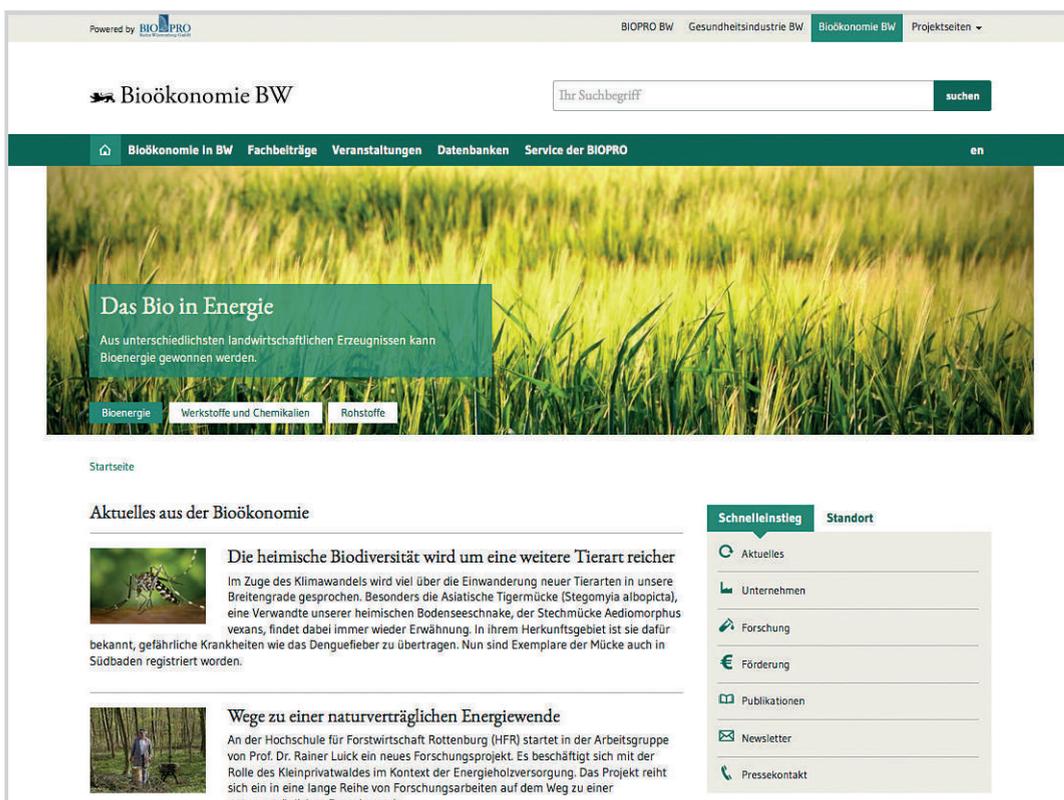
Walter Pytlik

Gestaltung:

Designwerk Kussmaul, Weilheim

Namentlich gekennzeichnete Artikel müssen nicht die Meinung des Herausgebers widerspiegeln. Alle Produkte und Dienstleistungen sind Marken der jeweiligen Unternehmen. Die in diesem Magazin veröffentlichten Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers ist der Nachdruck verboten.

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,
September 2015



Das neue Bioökonomie-Portal der BIOPRO: www.biooekonomie-bw.de

www.bio-pro.de

