

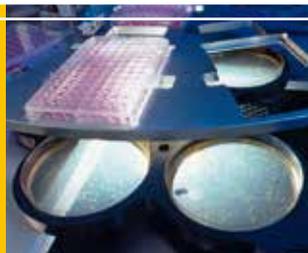
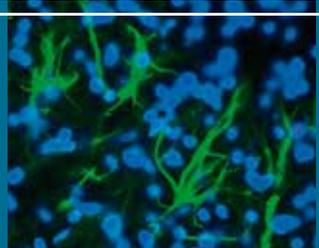


Fraunhofer

LIFE SCIENCES

FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES

DIE GESCHÄFTSFELDER



Impressum

Herausgeber: Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Medical Park Hannover

PHARIS-Haus

Feodor-Lynen-Str. 31

30625 Hannover

Telefon +49 511 5466-440

www.lifesciences.fraunhofer.de

Redaktion:

Dr. Claus-Dieter Kroggel

Beratung:

AW-BIOTECH-MARKETING

Dr. Andrea Wetzel

Bildquellen: Fraunhofer CBP, Fraunhofer EMB, Fraunhofer IBMT,

Fraunhofer IGB, Fraunhofer IME, Fraunhofer ITEM,

Fraunhofer IVV, Fraunhofer IZI, Fotolia (Martina Berg),

gaiac, Dirk Mahler/Fraunhofer, MEV, Panthermedia (Jens R.),

Ansgar Pudenz/Fraunhofer

*Alle Rechte vorbehalten. Vervielfältigung, auch in Auszügen,
nur mit Genehmigung des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences.*

Stand: April 2016

INHALT

Vorwort 4

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences 6

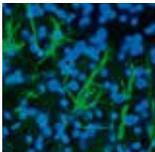


Auftragsforschung für die Pharma-, Biotech- und Medizintechnikindustrie

Medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik:

Herausforderung innovative Diagnostik und Personalisierte Therapie

Geschäftsfeld 1 – Zusammenfassung 8



Auftragsforschung für die Pharma- und Biotechindustrie

Regenerative Medizin:

Herausforderung qualifiziertes Biobanking und kontrollierte Selbstheilung

Geschäftsfeld 2 – Zusammenfassung 18



Auftragsforschung für die Lebensmittel- und Futtermittelindustrie

Gesunde Lebensmittel:

Herausforderung hohe Verbraucherakzeptanz und Krankheitsprävention

Geschäftsfeld 3 – Zusammenfassung 26



Auftragsforschung für die chemische Industrie

Das neue Potenzial für die Biotechnologie:

Herausforderung Lernen von der Natur für die industrielle Nutzung

Geschäftsfeld 4 – Zusammenfassung 36



Auftragsforschung für die chemische und Pflanzenschutzmittelindustrie

Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln:

Herausforderung Umwelt- und Verbraucherschutz

Geschäftsfeld 5 – Zusammenfassung 44

Ansprechpartner und Adressen 52

VORWORT

Life Sciences für individuelle und globale Lösungen

Naturwissenschaftlich-technische Fortschritte und Änderungen im soziokulturellen Gefüge sind eng miteinander verbunden. Häufig sind neue Lebensformen durch neue Entwicklungen überhaupt erst möglich, wie es in vielen Gebieten der Medizin abzulesen ist. Umgekehrt entsteht durch geänderte Strukturen – heute zum Beispiel die Altersstruktur – Anreiz für neue Produkte, die entwickelt und marktgerecht gestaltet werden müssen. Dies gilt in besonderem Maße für den Bereich der Life Sciences, der Name »Lebenswissenschaften« ist hier Programm.

Zunehmender Wohlstand in den Industrieländern ermöglicht breiten Schichten eine individualisierte Lebensweise, die sich bis dahin nur wenige leisten konnten. »Selbst bestimmt und selbst verantwortet« lautet die Devise des neuen Lebensstils. Diese Einstellung führte zu einer gesteigerten Aufmerksamkeit für die eigene Gesundheit, ihre Erhaltung und optimale Wiederherstellung. Die Voraussetzungen dafür werden in den Instituten des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences erforscht und entwickelt. Schon der Prävention von Krankheiten kommt dabei ein hoher Stellenwert zu. Diese beginnt bei der Forschung zur gesunden Ernährung, die gezielt je nach den individuellen Lebensumständen ergänzt werden kann. Für eine immer früher einsetzende Diagnostik entwickelt der Verbund ausgefeilte hochspezifische Instrumente, Chips oder auch bildgebende Instrumente. In Einzelfällen ist es bereits möglich Krankheiten noch vor ihrer klinischen Manifestation zu erkennen. Ein Höchstmaß an individuellem Zuschnitt bieten die personalisierte und die regenerative Medizin mit den Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Forschung und Entwicklung zu diesen Produkten und zu den Biopharmaceuticals wird bei mehreren Instituten des Verbunds intensiv betrieben, so dass den Kunden

des Verbunds im Rahmen der Auftragsforschung ein gebündeltes Know-how zur Verfügung steht.

Auch in globaler Hinsicht kommt den Life Sciences ein besonderer Stellenwert zu. Nicht zuletzt von den Fortschritten der Life Sciences wird es abhängen, ob in den Entwicklungsländern bessere Lebensbedingungen entstehen, so dass die Menschen wieder Zukunftschancen in ihren Heimatländern für sich sehen. Wenn wir es schaffen, für die wachsende Erdbevölkerung Nahrungsmittel, Rohstoffe und Energie – und zwar in diesem Trias – ausreichend zur Verfügung stellen, wird ein Zündstoff für globale soziale Konflikte entschärft. Am Beispiel des nachwachsenden Rohstoffes Lignin wird die Strategie des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences deutlich. Lignin, ein Bestandteil des Holzes, ist weltweit in Fülle vorhanden. In chemischer Hinsicht ist es ein sehr vielversprechender Naturstoff und könnte durchaus als Ausgangsmaterial für chemische Synthesewege eine Alternative zum Erdöl bieten. Da es zudem für die Ernährung nicht geeignet ist, steht seine Nutzung nicht in Konkurrenz zur Nahrungsmittelerzeugung. Forschung und Entwicklung zu dieser Idee, die Umsetzung in industrielle Größenordnungen, wird einer der Schwerpunkte am neu eingerichteten Fraunhofer-Zentrum für Chemisch-Biotechnologische Prozesse (CBP) in Leuna sein.

Der Zugang zu sauberem Trinkwasser ist nicht nur in Entwicklungsländern problematisch. Auch in einigen Industrieländern herrscht Wasserknappheit – das Wasser- und Abwassermanagement ist noch nicht überall zufriedenstellend gelöst. Hier kann der Verbund kreative, nach den Verhältnissen optimierte Lösungen anbieten.



Ein erklärtes Ziel der Fraunhofer-Gesellschaft ist es, grundlegende Erkenntnisse in Produkte und Technologien zum Nutzen der Allgemeinheit umzusetzen. Für die Akzeptanz der Produkte spielt letztendlich der Preis eine entscheidende Rolle, dies gilt auch für Life-Science-Produkte, wie zum Beispiel die ATMPs. Der Weg zu bezahlbaren Produkten führt auch hier über möglichst weitgehend automatisierte Herstellungsprozesse. Beim Tissue Engineering hat der Verbund bereits hervorragende Fortschritte erzielt. Der Schritt zur Automatisierung stellt gerade in den Life Sciences eine besondere Herausforderung dar; denn auch biologisches, veränderliches Material unterliegt der Qualitätssicherung nach Good-Practice-Standards. In dieser Herausforderung zeigt sich beispielhaft die besondere Stärke des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences: Hier treffen Spezialisten für die gesamte »GXP-Linie« (Good Laboratory, Manufacturing, Clinical Practice) aufeinander und bringen die unterschiedlichen erforderlichen Fachkompetenzen ein. Für die Herstellung der oben genannten ATMPs und der Biopharmaceuticals hält der Verbund schon Anlagen bereit. In interner Kooperation kann damit in nur einer Organisation die gesamte Prozessentwicklung von der Zellfindung über die Aufreinigung bis zu den präklinischen und zum Teil Phase-I-Studien ablaufen.

Die besondere Struktur der Fraunhofer-Gesellschaft mit 66 selbstständigen Instituten und Einrichtungen ermöglicht Spezialisierung und daraus resultierende Spitzenleistungen in jedem einzelnen Institut. Darüber hinaus führt ein Netzwerk von Allianzen und Verbänden wie dem Fraunhofer-Verbund Life Sciences zu einem konstruktiven interdisziplinären Austausch, der durch enge Kooperationen mit Universitäten und Hochschulen ergänzt wird. Vor dem Hintergrund dieses ge-

bündelten Know-hows entwickelt der Verbund für seine Kunden aus Großindustrie, KMUs und Akademia maßgeschneiderte Lösungen und Dienstleistungen. Darüber hinaus bringt er sein Potenzial in Kooperationen mit anderen Forschungseinrichtungen ein und leistet Forschung und Entwicklung für staatliche Stellen.

Präventive und regenerative Ansätze, individuelle und allgemeine Erwägungen, alle Aspekte sammeln sich in dem Motto »Forschung für die Gesundheit und Umwelt des Menschen«, unter dem der Verbund seine Forschungsleistungen anbietet.

Rainer Fischer
Vorsitzender des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences
Institutsleiter des Fraunhofer IME

DER FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES

Das umfassende und individuell abgestimmte Leistungsangebot des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences zur Anwendung neuer Technologien ist nur mit einer thematisch, methodisch und apparativ breit aufgestellten Organisation möglich. Unter dem Motto »Forschung für die Gesundheit und die Umwelt des Menschen« bietet der Fraunhofer-Verbund Life Sciences den Kunden ein gebündeltes Know-how an.

Sechs leistungsstarke Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung mit verschiedensten Schwerpunkten in den Life Sciences bringen ihre Kompetenzen in diesen Verbund ein: die Fraunhofer-Institute für Biomedizinische Technik IBMT, Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, Molekularbiologie und Angewandte Ökologie IME, Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Verfahrenstechnik und Verpackung IVV, Zelltherapie und Immunologie IZI sowie die Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB. Damit wird Know-how aus Biologie, Chemie, Biochemie, Biotechnologie, Medizin, Pharmakologie, Ökologie und Ernährungswissenschaft in diesem Verbund gebündelt und potenziert. Mit der Aufnahme der Fraunhofer EMB in den Verbund Life Sciences im August 2012 kam als weiterer Fokus die Marine Biotechnologie hinzu. In all diesen Fraunhofer-Instituten arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fachübergreifend zusammen, sodass auch speziell adaptiertes Fachwissen aus der IT, den Ingenieurwissenschaften und zu den rechtlichen Bestimmungen zur Verfügung steht. Forschung und Implementierung beim Kunden gehen damit Hand in Hand.

Die Fraunhofer-Gesellschaft steht für eine zuverlässige Partnerschaft in der angewandten Forschung. Als größte Forschungseinrichtung dieser Art in Europa entwickelt sie marktorientierte Lösungen nach konkreten Zielvorgaben ihrer Kunden. Als solide Basis dient eigene Vorlauftforschung, an den Grundlagen orientiert und oft in enger Kooperation mit Universitäten und Hochschulen.

Eine unserer wichtigsten Erfahrungen: Von der ersten Idee bis zur perfekten Lösung führt jedes Mal ein spannender Weg – wir gehen ihn gerne mit Ihnen.



Forschung für die Gesundheit und die Umwelt des Menschen

Sechs Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung stellen die Lebenswissenschaften in den Fokus ihrer Forschung. Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences bündeln sie ihre Kompetenzen in Biologie, Biomedizin, Pharmakologie, Toxikologie und Lebensmitteltechnologie. Mit rund 1700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern stellt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences einen wichtigen FuE-Partner für die Pharma- und Biotechnologiebranche ebenso wie für die Chemieindustrie und Medizintechnikunternehmen dar.

Die Fraunhofer-Institute für Biomedizinische Technik IBMT, Grenzflächen und Bioverfahrenstechnik IGB, Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Zelltherapie und Immunologie IZI, Verfahrenstechnik und Verpackung IVV sowie die Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB führen ihr konzentriertes Know-how zusammen, um für ihre Kunden auch übergreifende Projekte erfolgreich durchführen zu können. Die Forschung und Entwicklung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences umfasst sowohl die präventiven Bereiche Umweltschutz und Verbraucherschutz als auch die regenerativen Bereiche medizinische Therapie und Umweltsanierung. Die Bandbreite an Methoden und Ausstattung, die der Fraunhofer-Verbund Life Sciences vereint, sucht in dieser Konzentration ihresgleichen.

Die Forschung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist durch ihre Anwendungsnahe zur Industrie gekennzeichnet, um bedarfsorientierte Lösungen für seine Kunden zu entwickeln. Zudem forschen die Institute auch an den Grundlagen, um so die Basis für zukünftige Anwendungen in der Industrie zu schaffen. Die Geschäftsfelder des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences umfassen die medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik, die regenerative Medizin, gesunde Lebensmittel, Biotechnologie für die industrielle Nutzung sowie die Forschung für Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln.

Es werden Wege aufgezeigt, Gesundheit und Umwelt in einer industrialisierten Welt zu erhalten und Möglichkeiten entwickelt, Krankheiten im Rahmen einer stärker personalisierten Medizin zu diagnostizieren und zu therapieren sowie die Umwelt zu sanieren.

ANSPRECHPARTNER

Fraunhofer-Verbund Life Sciences
Prof. Dr. Rainer Fischer
(Vorsitzender)

Geschäftsstelle Fraunhofer-Verbund Life Sciences
Dr. Claus-Dieter Kroggel
(Leiter der Geschäftsstelle)
Telefon +49 511 5466-440
Fax +49 511 5466-445
claus.kroggel@vls.fraunhofer.de

MEDIZINISCHE TRANSLATIONSFORSCHUNG UND BIOMEDIZINTECHNIK: HERAUSFORDERUNG INNOVATIVE DIAGNOSTIK UND PERSONALISIERTE THERAPIE



ZUSAMMENFASSUNG

Die therapeutischen Ansätze des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences für Pharmaentwicklung und Molekulargenetik berücksichtigen die individuelle genotypische Ausstattung. Für die schnelle Interaktion zwischen Grundlagenforschung und Klinik entstehen optimale Voraussetzungen einer modernen Translationsmedizin und personalisierten Therapie. Frühe klinische Studien (»First in Man« und »Proof of Concept in Man«) werden in eigenen nach GCP-Standards zertifizierten Einrichtungen durchgeführt. Die nach GLP-Grundsätzen arbeitende präklinische Forschung des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences trägt mit ihren innovativen Forschungsansätzen dazu bei, dass Kosten und Zeit für die Entwicklung von neuen Diagnostika und Medikamenten deutlich reduziert werden können. Der Weg vom Molekül bis zum Patienten kann für einige Indikationsgebiete vom Verbund sowohl hinsichtlich Forschungs- als auch Zulassungskompetenz angeboten werden. Faszinierende Lösungen für das erforderliche hochspezialisierte Equipment stehen beim Fraunhofer-Verbund Life Sciences bereit: Chips, zum Beispiel zur Diagnose, zur Erfassung und zum Vergleich von Genexpressionsprofilen, entstehen beim Verbund auf vollständig ausgestatteten Microarray-Facilities. Der nONCO-Chip, der im Rahmen der Forschung zu nicht kodierenden RNAs (ncRNA) entwickelt wurde, schließt mehrere tumorrelevante Signalwege mit ein und eignet sich für die Untersuchung einer breiten Palette unterschiedlicher Tumorerkrankungen.

Erfahrungen mit biohybriden Testsystemen, mit spezifischen Sensoren für optische und akustische Bildgebungssysteme, mit Drug-Delivery-Systemen auf Nanopartikelbasis bis hin zur Entwicklung von Prototypen für Verneblersysteme sind für Kunden abrufbar. Nach »Good-Manufacturing-Practice« stellt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences klinische Prüfmuster – Tissue-Engineering-Produkte, Biologicals und Zelltherapeutika – her. Auch für die Prüfung von Arzneimitteln (präklinisch und klinisch) ist der Verbund ausgestattet. Ganze klinische Studien der Phasen I und II, mit dem Schwerpunkt auf Erkrankungen der Atemwege, gehören zum Angebotsspektrum.

Viele Medikamente und deren Metabolite werden selbst in modernen Kläranlagen nur unzureichend abgebaut. Um Störungen in den nachfolgenden Ökosystemen zu vermeiden, bietet der Verbund bedarfsgerechte Leistungen an: Nachweismethoden, Bioakkumulationsstudien sowie Modelle zur Expositionsbewertung. Speziell zur Entfernung von Pharmaka aus Abwasser von Krankenhäusern entwickelte der Verbund ein Eliminationsverfahren mittels nanostrukturierter Kunststoffe. Besonders effektiv und zukunftsweisend ist das ökologisch verträgliche Produktdesign. Eine Beratung durch den Verbund in einem frühen Entwicklungsstadium kann den Auftraggebern erhebliche Kosten sparen und lässt Umweltprobleme gar nicht erst entstehen.



AUF HÖCHSTEM NIVEAU: DIAGNOSTIK FÜR DIE INDIVIDUALISIERTE THERAPIE

Pharmakogenomik und Pharmakogenetik

Mit Hilfe Chip-basierter Technologien ist es möglich, genomweite Genexpressionsprofile zu erfassen. Anhand der so validierten Funktion der Gene und ihrer Genprodukte lassen sich Aussagen über molekulare Veränderungen in den untersuchten Organen, Geweben oder Zellen ableiten. Dafür stehen vollständig ausgestattete Microarray Facilities für die Eigenentwicklung von Biochips zur Verfügung.

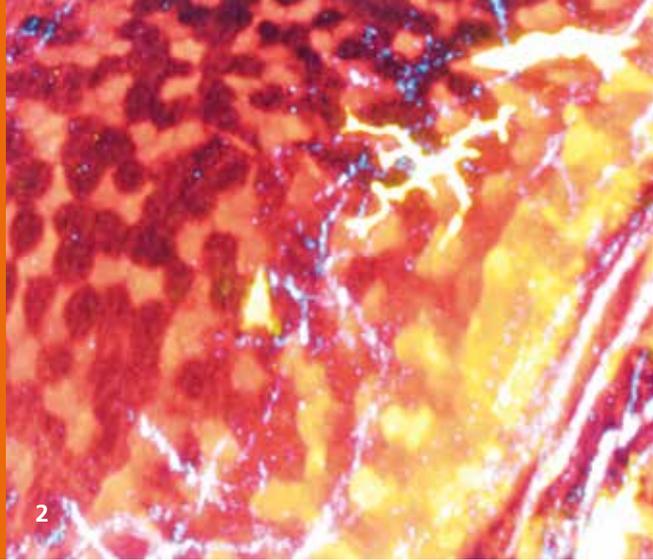
Anhand von vergleichenden Genexpressionsprofilen entwickelt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences Biomarker, mit denen die Pathogenese, der Interventionserfolg sowie unerwünschte Wirkungen frühzeitig beurteilt werden können. So lässt sich bereits in einem frühen Stadium der Medikamentenentwicklung entscheiden, ob die Forschung fortgesetzt werden soll. Die Effizienz klinischer Zulassungsstudien lässt sich durch sorgfältige, gezielte Stratifizierung, wie sie der Verbund anbietet, erheblich steigern: aufgrund individueller genetischer Ausgangslagen kann ein Medikament unerwünschte Wirkungen in unterschiedlicher Ausprägung hervorrufen. Durch gezielte Screening-Maßnahmen werden Studienteilnehmer ausgeschlossen, bei denen derartige Nebenwirkungen zu erwarten sind. Sowohl die Zahl der klinischen Studien als auch die Anzahl der Studienteilnehmer wird damit gesenkt.

Treten bei nicht stratifizierten klinischen Studien in einzelnen Fällen gravierende Nebenwirkungen auf, können die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences anhand von eingelagertem Probenmaterial auch im Nachhinein genomische Analysen erstellen. Mit umfangreichen Gen- und Proteinanalysen entschlüsseln sie die Mecha-

nismen der Nebenwirkungen. Die aus diesen Analysen gewonnenen Erkenntnisse sind Basis für eine zunehmend stärker individualisierte Therapie.

Jüngste Studien zeigten, dass in Säugetierzellen die Transkriptome – das heißt die Gesamtheit an RNA-Transkripten in Zellen eines bestimmten Typs oder Zustands – sehr komplex sind. Vor allem überraschte das Ergebnis, dass mindestens 90 Prozent des menschlichen Genoms in RNA transkribiert werden. Der Großteil dieser RNAs trägt keine Signale für die Übersetzung in Proteine und wird daher als nicht-kodierende RNA (ncRNA) bezeichnet. Diese ncRNA stellt eine zentrale Ebene der zellbiologischen Steuerung in komplexen Organismen dar. Dadurch bildet sie den Zustand einer Zelle oder eines Gewebes sehr präzise ab. ncRNAs spielen insbesondere in regulatorischen Prozessen wie Zellzykluskontrolle, Zelldifferenzierung und Zelltod eine bedeutende Rolle. Es ist daher wenig überraschend, dass bereits eine beachtliche Anzahl verschiedener krankheits- und insbesondere tumorassoziierter ncRNAs identifiziert werden konnte. Neben ihrer Rolle bei Krebserkrankungen scheinen ncRNAs Vorgänge im Zusammenhang mit Zellalterung und Immortalisierung zu beeinflussen.

Die ncRNAs wie auch die RNAs und die transkribierten Proteine stellen wichtige Gruppen potenzieller diagnostischer Marker dar, die auch die Identifikation von Krankheitssubtypen erlauben und damit wichtige Hinweise für eine personalisierte Therapie geben können. Darüber hinaus kommen diese Moleküle auch als mögliche Drug Targets infrage. Vom Fraunhofer-Verbund Life Sciences werden entsprechende Untersuchungen vorgenommen. Hierbei werden biomedizinische und bioinformatische Methoden eingesetzt. Ziel ist die Etablierung



innovativer Plattformstrategien zur Entwicklung von therapeutischen Targets und Biomarkern sowie deren Umsetzung in klinische Anwendungen.

In-vitro-Diagnostiksysteme

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt im Kundenauftrag sowohl vollständige *In-Vitro*-Diagnostik (IVD)-Systeme als auch spezifische Assayaufbauten für Teilschritte der Pharmazeutischen Entwicklung mit Biochips. Dafür steht eine eigene Scannerplattform zur Verfügung. Für die spezifizierte Anwendung werden eine bedienerfreundliche Auswertesoftware erstellt und Schnittstellen zur Bioinformatik integriert.

Chipsysteme, die beim Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt werden, sind zum Beispiel

- **nONCOchip:** Der nONCOchip ist ein maßgeschneidertes Mikroarray zum Screening von ncRNA-Mustern. Für die Suche nach neuen Biomarkern in der Tumorbiochemie wurde der nONCO-Chip mit 243.000 Sonden ausgestattet. 60.000 hiervon sind neu identifizierte Transkripte von ncRNAs, die in transkriptomweiten Studien zur ncRNA-Expression in verschiedensten onkologischen Systemen als relevant identifiziert wurden. Weitere kundenspezifische Entwicklungen, etwa für entzündliche Erkrankungen, sind möglich.
- **Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Chips:** Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences verfügt über eine Pilotanlage für die Herstellung von DNA-Chips niedriger bis mittlerer Dichte für kleine und mittlere Serien von bis zu 10.000 Arrays pro Tag. Die Arrays können auch im Mikrotiterplatten (MTP)-Format oder direkt in MTPs abgelegt werden.
- **Protein-Chips:** Die Fraunhofer-Spezialisten entwickeln Protein-Chips und liefern sowohl den Content auf Antikörperbasis als auch bioaktive Oberflächen. Es werden Nano- und Mikrochips mit verschiedenen Methoden hergestellt, zum Beispiel werden Oberflächen mit Nanopartikeln belegt. Über chemische Verfahren und nanobiotechnologische

Prozesse passen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler diese Chips an spezifische Protein- und Peptidsysteme an.

- **Zell-Chips:** Die beim Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelten Methoden erlauben beispielsweise das berührunglose und parallele Manipulieren suspendierter Zellen, die gleichzeitig mittels Bildanalyse charakterisiert werden können.
- **»Lab-on-a-chip«:** Für die biochemische und molekularbiologische Analytik wurden mikrofluidische Teilsysteme für diagnostische Biochips entwickelt. Beispiele sind ein integrierter Multiparameter-Biosensorchip auf Siliziumbasis und ein Hormon-Microarraychip zur Diagnostik aus Vollblut.
- **Automatisierte In-vitro-Zellkulturtechniken:** Die im Rahmen des integrierten Projekts CellPROM der Europäischen Union erarbeiteten Technologien zum automatisierten *In-vitro*-Handling von Einzelzellen unter physiologischen Bedingungen stellen eine Technologieplattform zur Verfügung, auf deren Basis Zellkulturautomatisierung für adhärenz Zellen anwenderspezifisch und flexibel implementiert werden kann.
- **Automatisierte bildbasierte Cytometrie:** Im Rahmen dieses Projektes wird vor allem Software entwickelt, mit der Bildserien von Zellen, die über lange Zeiträume (Tage bis Wochen) mikroskopisch beobachtet werden, automatisch ausgemessen werden können. Diese Technik erlaubt es, nicht-invasiv und label-frei komplexe Zell-Szenarien, wie zum Beispiel Migration, Zellzyklus-Zeiten oder Zelldifferenzierung in der Zellkultur zu verfolgen und in Echtzeit zu quantifizieren. Es ist besonders der quantitative Aspekt, aufgrund dessen diese Technik die bisherige Zellkultur revolutionieren könnte. Die herkömmliche Zellkultur ist ein kompliziertes Handwerk, das viel Spezialwissen und Erfahrung benötigt und dessen Parameter in der Regel weich sind, d.h. nur qualitativ und häufig nicht als Zahl ausdrückbar. Dies wird sich durch die bildbasierte Cytometrie in naher Zukunft ändern; die Kunst der Zellkultur wird zur



1

standardisierbaren Wissenschaft. So kann es bald möglich sein, viele Standard-Assays der Zellbiologie mit bisher unerreichter statistischer Genauigkeit und vollautomatisch durchzuführen. Dazu gehören Wundheilungs-Assays, Gefäßbildungs-Assays, Apoptose-Assays und Assays zur zellbasierten Substanz-Testung. So kann der Einfluss von Substanzen auf die Migrationsgeschwindigkeit, Teilungsrate, Wachstumsrate, Zellmorphologie etc. schnell, zuverlässig und vor allem quantitativ erfasst werden.

Biohybride Systeme

Biohybride Systeme kombinieren mikrotechnische Bauelemente mit biologischen Systemen so, dass diese als neuartige bioanalytische oder physiologische Sensoren eingesetzt werden können.

Kennzeichnend für biohybride Systeme ist die Miniaturisierung von technischen Funktionseinheiten mit integrierten biologischen Komponenten. Biohybride Funktionseinheiten sind wesentliche Bausteine für neue Konzepte in der Automatisierung von Analyse- und Diagnoseverfahren.

Biohybride Systeme werden zunehmend vor allem in der Medizin und biomedizinischen Forschung eingesetzt: Einerseits zur Gewinnung analytischer Daten in der medizinischen Diagnostik, andererseits als Komponenten von Testsystemen zum Screening von Medikamentenkandidaten und zur Evaluierung von Therapievarianten. Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences arbeitet ein interdisziplinäres Team aus Molekular- und Zellbiologen, Pharmazeuten, Biophysikern und Ingenieuren als Forschungs- und Entwicklungspartner an dieser Schnittstelle von Biotechnologie, Mikrosystem- und Sensortechnik. Sie bearbeiten Fragestellungen in der Entwicklung zell- und gewebebasierter Biosensorik, Wirkstoff-Freisetzungssystemen, Implantaten, Transplantaten sowie Gentherapien. Schwerpunkte sind hierbei die medizinischen Teilgebiete Kardiologie/

Angiologie, Neurologie, Onkologie und Osteologie. Entwicklungsbeispiele sind *In-vitro*-Testplattformen für die Herz-Kreislaufforschung und Neurotoxikologie, die die jeweils relevanten Zellmodelle vereinen sowie Systeme für die zerstörungsfreie Charakterisierung von therapeutisch relevantem Zellmaterial.

***In-vivo*-Diagnostik mit bildgebenden Verfahren**

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt spezifische Kontrastmittel für die molekulare Bildgebung (»molecular imaging«). Krankheitsspezifische Antikörper werden dabei an Nanopartikel gebunden. Mit Hilfe optischer Verfahren können vor allem onkologische Indikationen früher und gezielter diagnostiziert werden. Außerdem konstruiert der Verbund spezifische Spulen für die Magnetresonanztomographie, insbesondere für Mikro-Imaging bis zu einer Auflösung von 6 μm . Zusätzlich setzt er Ultraschallsensoren als nicht-invasive Sensoren *in vivo* ein und entwickelt darauf aufbauend akustische Bildsysteme.

Nicht-invasive Diagnostik

Die Analyse der ausgeatmeten Luft liefert bei Atemwegserkrankungen wichtige Hinweise auf Art und Umfang der Erkrankung, zum Beispiel können damit Entzündungsmediatoren detektiert und deren Regulation bestimmt werden. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences bietet diese Analysen als Dienstleistung an; dafür stehen Messverfahren für gasförmige Mediatoren (zum Beispiel Stickstoffmonoxid) und auch für nicht-volatile Substanzen im Atemkondensat zur Verfügung.

1 Analyse der Ausatemluft
als nicht-invasive Diagnostik-
methode

2 Biomedizinische Screening-
Plattform



FORSCHUNG FÜR DIE FRÜHEN PHASEN DER MEDIKAMENTENENTWICKLUNG

Target-Identifizierung

Die Kombination von Antikörpertechnologien mit 2-D-Gelelektrophorese und Massenspektrometrie wird beim Fraunhofer-Verbund Life Sciences genutzt, um neue Biomarker von Tumorerkrankungen zu erfassen und zu identifizieren. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erstellen DNA-Sequenzanalysen und vergleichen Genexpressionsprofile von gesundem und erkranktem Gewebe. So identifizieren sie krankheitsassoziierte Kandidatengene und deren tumorspezifischen Proteine.

Unter dem Metabolom versteht man die Gesamtheit der Stoffwechselprodukte eines Organismus zu einem definierten Zeitpunkt. Daraus ist eine klare Aussage über den physiologischen Zustand in Abhängigkeit von unterschiedlichen Einflussgrößen ableitbar. Der umfassenden Analyse des Metaboloms – der Metabolomik – kommt deshalb große Bedeutung bei Diagnose, Prognostizierung und Klassifizierung von Erkrankungen zu; auch der Einfluss einer pharmakologischen Intervention kann festgestellt werden.

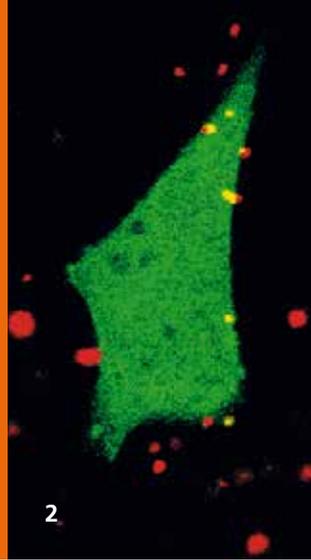
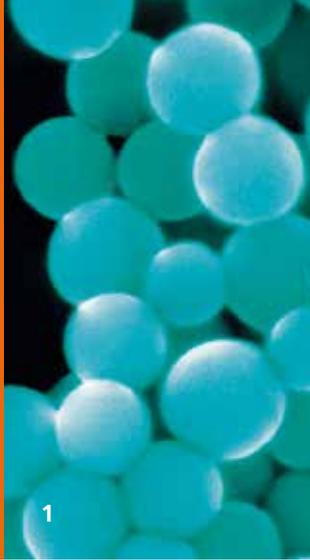
Für das Auffinden neuer Zielstrukturen für Diagnostik und Therapie, also der Target-Findung, und für die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte stehen im Fraunhofer-Verbund Life Sciences neben molekularbiologischen Methoden aus den Bereichen Genomik und Proteomik auch moderne Methoden der Metabolomik zur Verfügung. Ziel ist die Bereitstellung und Weiterentwicklung modernster analytischer Methoden.

Neue Wirkstoffe (Biopharmazeutika)

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences erforscht und validiert antikörperbasierte Wirkstoffe für onkologische Indikationen, Allergien, Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen sowie Infektionen (*Candida albicans*). Dabei werden rekombinante Technologien eingesetzt, um insbesondere Antikörper-, Enzym- und Zytokininfusionen zu erarbeiten. Zur präklinischen Evaluierung dieser neuen Wirkstoffkandidaten kann der Verbund auf alle relevanten *In-vitro*-Methoden, organoide 3-D-Testsysteme sowie eine Reihe verschiedener Tiermodelle zurückgreifen.

Viel versprechende Ansätze zur Entwicklung neuer Medikamente gibt es auch im Bereich der pharmazeutischen Entomologie; im Fokus steht die Entwicklung neuer Antibiotika, die auch gegen Erreger wirken, die gegen die bisher gebräuchlichen Antibiotika resistent sind. In den Larven der Großen Wachsmotte wurde ein neues Eiweiß entdeckt, das den Stoffwechsel von Bakterien stört. Das Protein hemmt Metalloproteasen von krankheitserregenden Bakterien der Gattungen *Clostridium*, *Pseudomonas* und *Vibrio*. Struktur und Funktion dieses Proteins waren bisher unbekannt und bieten ein viel versprechendes Potenzial für die Entwicklung neuer Antibiotika.

Auch nach Wirkstoffen für die Onkologie wird in der pharmazeutischen Entomologie geforscht; das Insektenreich ist hier eine viel versprechende Ressource zur Entdeckung neuer Leitstrukturen. Nicht nur die Insekten selbst, auch die mit ihnen assoziierten Mikroorganismen stellen eine wertvolle Ressource für neuartige Substanzen dar und sind Teil der Forschung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences.



1 *Biologisch abbaubare Nanopartikel als Drug-Delivery-Systeme*

2 *Funktionalisierte Nanopartikel (rot) docken an Zielzelle (grün) an*

3, 4 *Herstellung von Prüfmustern nach GMP in modernen Reinräumen*

Rationales Proteindesign

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences verfügt über die komplette Infrastruktur zur Strukturanalyse und zur Synthese von Proteinen. Diese umfasst neben der Kristallzucht auch die Diffraktionsanalyse bis hin zur Computerhardware für die Strukturanalyse. Für die Protein-Wirkstoffsuche gewinnen *In-silico*-Screening-Verfahren an Attraktivität. Dazu werden Strukturdaten in Kombination mit Mikrokalorimetrie-Ergebnissen für das rationale Proteindesign genutzt.

Nano-/Mikropartikel-basierte Drug-Delivery-Systeme

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind Nanopartikel-/Nanobead- und Mikropartikelsysteme sowie deren Biofunktionalisierung. Die Partikel bestehen aus organischen Polymeren, Sol-Gel-erzeugten Hybridmaterialien oder anorganischen Materialien. Mit Hilfe von molekularem Prägen, chemischer Oberflächenfunktionalisierung oder Immobilisierung von Biomolekülen modifizieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Oberflächen der Nanopartikelsysteme biomimetisch. Außerdem entwickeln sie bioabbaubare Langzeitdepots.

3-D-Testsysteme

Dreidimensionale organoide Testsysteme weisen organspezifische Funktionen auf und eignen sich damit hervorragend zur zell- und molekularbiologischen Analyse von pharmazeutischen, kosmetischen oder chemischen Substanzen. Diese aus menschlichen Orgazellen hergestellten, nach DIN ISO 10993-5 zertifizierten Systeme können Tierversuche ersetzen. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt solche Testsysteme weiter und etabliert zum Beispiel vaskularisierte organoide Strukturen, die sowohl über ein funktionierendes Kapillarsystem als auch über eine zuführende Arterie und eine ableitende Vene verfügen. So lassen sich nicht nur definierte

Gewebe- und Organstrukturen nachbilden; es ist zudem erstmals möglich, auch humane vaskularisierte Tumore *ex vivo* zu kultivieren und über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen zu therapieren. Die Therapieeffekte können dabei makroskopisch, histologisch und molekular auf zellulärer Ebene dargestellt werden. Die Ergebnisse lassen sich sowohl nach Zeitverlauf als auch auf den individuellen Patienten bezogen auswerten.

Präklinische Testmodelle

Ein hoher Prozentsatz an Medikamentenkandidaten scheitert sogar noch in der klinischen Phase I oder IIa aufgrund unzureichender Kinetik, mangelnder Wirkung oder unerwarteter Nebenwirkungen. Modelle, die bereits in der präklinischen Forschung und Entwicklung zuverlässige Aussagen darüber zulassen, sind dringend erforderlich. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt präklinische Versuchsansätze mit humanen Zellen, Geweben und Stammzellen und verfolgt dabei systembiologische Ansätze.

Aerosoltechnologie für die inhalative Applikation

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt Verneblersysteme für flüssige und feste Arzneistoffe und stellt Prototypen her. Gute Erfahrungen liegen auch für besonders anspruchsvolle Stoffe vor, wie Proteine, Peptide und DNA/RNA-Vektoren, die gegenüber mechanischen Kräften empfindlich sind und bei der Aerosolisierung ihre Konformation leicht ändern. Zudem können Verneblersysteme mittels Sprayvisualisierung durch Particle-Image-Velocimetry (PIV)-Technik oder mit Hilfe von Partikelgrößenverteilungsanalysen charakterisiert werden.



DER WEG IN DIE KLINIK: KLINISCHE PRÜFMUSTER UND ZULASSUNGSSTUDIEN

Biopharmazeutische Wirkstoffe für präklinische und klinische Studien

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt Herstellungsverfahren für biopharmazeutische Wirkstoffkandidaten und stellt Pilotchargen nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die frühen Phasen der klinischen Prüfung her. Verwendet werden in der Regel heterologe Expressionssysteme auf Basis von Mikroorganismen (*E. coli*), Pflanzen und Säugerzellen (CHO). So können Antikörper, Wachstumsfaktoren, Liganden und Nucleinsäuren als Ausgangsmaterial für klinische Prüfmuster bereitgestellt werden. Aber auch Spezialitäten wie Bakteriophagen, Viren und Virus-Like-Particles können für klinische Prüfungen im Gramm-Maßstab hergestellt werden.

Der immer wichtiger werdenden Klasse der Antikörper- und Nucleinsäurewirkstoffe trägt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences durch Grundlagenarbeiten zur Entwicklung von Plattformtechnologien Rechnung. Diese bestehen aus robusten und standardisierten Produktionszelllinien, Kultivierungsverfahren und Wirkstoffaufreinigungsstrategien. Ziel ist es durch Plattformtechnologien in der Prüfmusterherstellung und konsequente Nutzung des innerhalb des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences gegebenen Synergiepotenzials den Zeitbedarf von der Idee bis hin zur klinischen Prüfung signifikant zu verkürzen.

Zur Herstellung von Wirkstoffen für die präklinische und klinische Forschung stehen Multi-Purpose-GMP-Anlagen mit Bioreaktoren zur Zellkultivierung sowie entsprechende Prozesschromatographie- und Filtrationsanlagen zur Verfügung. Die

Anlagen entsprechen den Vorgaben der europäischen Arzneimittelbehörde EMA ebenso wie der amerikanischen Food and Drug Administration FDA. Weiterhin ist auch eine GMP-Reinraumanlage zur aseptischen Abfüllung von klinischen Prüfmustern in Betrieb.

Präklinische Studien

Für Arzneimittelprüfungen sind Tierversuche in vielen Bereichen weiterhin verpflichtend. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences bietet Untersuchungen und Toxizitätsstudien unter GLP-Bedingungen an Nagern und Nichtnagern an, zum Beispiel für die Toxiko- und Pharmakokinetik. Mit diesen Untersuchungen sind subchronische und chronische toxische Effekte zu erkennen, außerdem lassen sich kanzerogene, teratogene und mutagene Effekte identifizieren. Verschiedene Modelle stehen zur Untersuchung von Erkrankungen der Atemwege wie Allergien, Entzündungen, Infektionen, Asthma und »Chronic Obstructive Pulmonary Disease« (COPD) zur Verfügung.

Als Ersatz für Tierversuche kommen *In-vitro*-Methoden zum Einsatz, wann immer es möglich ist. Von besonderer Bedeutung sind hier Arbeiten mit primären humanen Zellen wie auch mit ganzen Gewebestücken bei der Precision-Cut-Slice-Technik.

1 Fachkundige Betreuung
von Teilnehmern an klinischen
Studien



Phase-0-Studien

Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences können inhouse sowohl präklinische als auch klinische Studien für Atemwegserkrankungen durchgeführt werden. Aufbau und Einführung einer Phase 0 der klinischen Prüfung sind wichtige Ziele des Verbunds. Dabei wird der Medikamentenkandidat zu einem frühen Zeitpunkt in einer sehr geringen Menge am Menschen eingesetzt. Die Dosierung, die einem Hundertstel der pharmakologisch wirksamen Dosis entspricht, erfordert entsprechend empfindliche Analysemethoden: High Performance Liquid Chromatography kombiniert mit Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS). Hierdurch findet eine nahtlose Anbindung der Präklinik an die klinischen Studien statt.

Klinische Studien Atemwege

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences erstellt klinische Studien der Phasen I und II für Arzneimittelzulassungen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Erkrankungen der Atemwege für die Indikationen Asthma, COPD und allergische Rhinitis. Mit den Expositionsräumen für luftgetragene Allergene (Gräserpollen, Hausstaub) kann auf die Durchführung von Feldstudien verzichtet werden. Besondere Expertise der klinischen Forschung besteht bei segmentalen Allergenprovokationen und segmentaler Medikamentenapplikation mittels Bronchoskop und Gewinnung von Lungenlavage sowie Biopsien für verschiedenste Endpunkte inklusive Gen- und Proteinexpressionen. Die Studien werden unter GCP-Bedingungen durchgeführt.

Translationsforschung

Trotz enormer Investitionen in Forschung und Entwicklung seitens der Pharmaindustrie geht die Schere zwischen dem Aufwand und der Zahl der Zulassungen innovativer Arzneimittel immer weiter auseinander. 90 Prozent aller Wirkstoffkandidaten scheitern aufgrund mangelnder Wirksamkeit und/oder Sicherheit nach den ersten Untersuchungen am Menschen. Hierbei zeigt sich, dass ein Hauptproblem die zu geringe Übertragbarkeit präklinischer Studien auf die klinische Situation ist. Die Sicherstellung einer besseren »Übersetzbarkeit« früher Entwicklungsdaten in späte klinische Daten und damit eine verlässlichere Vorhersagbarkeit sind Ziele der Translationsforschung. In enger Zusammenarbeit zwischen Forschungsinstitutionen und Klinik werden gemeinsam neue Methoden entwickelt, die Ergebnisse der Grundlagenforschung unmittelbar in die Anwendung für Prävention, Diagnostik und Therapie von Krankheiten umsetzen. Umge-

kehrt können auch Patientenbeobachtungen schnell an die Grundlagenforschung kommuniziert werden.

Im Rahmen eines methodisch-systematischen Translationsprozesses gilt es, Methoden und Verfahren zu entwickeln, die eine hohe prädiktive Zuverlässigkeit besitzen und somit geeignet sind, den kritischen Übergang zwischen der Präklinik und der Klinik zu meistern. Dazu gehören die Etablierung neuer validierter Biomarker genauso wie klinische Studien Phase 0 mit Mikrodosierungen des Wirkstoffkandidaten oder Hochdurchsatzverfahren der modernen Molekularbiologie zur Einbindung des Vergleichs von Patienten mit gesunden Probanden.

ANSPRECHPARTNER:

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich
Geschäftsführender Institutsleiter
sekretariat@item.fraunhofer.de
Telefon +49 511 5350-0



PHARMAKO-ÖKOLOGIE – RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN FÜR DIE UMWELT

Pharmazeutisch wirksame Substanzen gelangen auf verschiedene Weise in die Umwelt. Hauptursache ist aber der Mensch, der Medikamente nach der Einnahme ausscheidet oder nicht verbrauchte Reste in die Kanalisation entsorgt. Vielfach sind Pharmazeutika fettlöslich (lipophil) und können sich so in der Umwelt anreichern (Bioakkumulation). Ihre Stabilität ist zwar für die Therapie erwünscht, hat aber zur Folge, dass sie auch langfristig in der Umwelt verbleiben, vor allem, wenn sie sich an Sedimenten ablagern. Problematisch sind insbesondere Substanzgemische, die beim Menschen erwünschte, in der Umwelt jedoch unerwünschte spezifische Wirkungen hervorrufen können, auch wenn sie in niedrigen Konzentrationen über einen langen Zeitraum hinweg auftreten.

Bewertung möglicher Umweltrisiken von Arzneimitteln

Viele Untersuchungen haben Arzneistoffe in Gewässern und Sedimenten nachgewiesen. Für die Zulassung neuer Arzneimittel werden deshalb immer mehr Prüfungen zum Umwelverhalten verlangt. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences hat langjährige Erfahrung in der Umweltchemie und Ökotoxikologie und führt solche Prüfungen im Kundenauftrag durch. Bei der Risikobewertung von Arzneimitteln und von Arzneimittelrückständen im Hinblick auf die Verbraucher und auch auf die Umwelt verfolgt der Verbund eine integrative Strategie: Sie umfasst empfindliche Nachweismethoden, ökotoxikologische Tests und Bioakkumulationsstudien, Modelle zur Expositionsbewertung sowie biotechnologische und verfahrenstechnische Eliminationsverfahren.

Ökologisch verträgliches Produktdesign

Die Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler sind in ökotoxikologischen und toxikologischen Gremien aktiv und damit in die Entwicklung der Grundlagen für behördliche Ent-

scheidungsvorlagen und zukünftige Anforderungsprofile von Arzneimitteln eingebunden. Für die Pharmaindustrie erstellt der Verbund Studien und Modelle zum ökologisch verträglichen Produktdesign. Gutachten zu einem frühen Zeitpunkt in der Medikamentenentwicklung ermöglichen es den Unternehmen, unnötige Entwicklungskosten zu sparen.

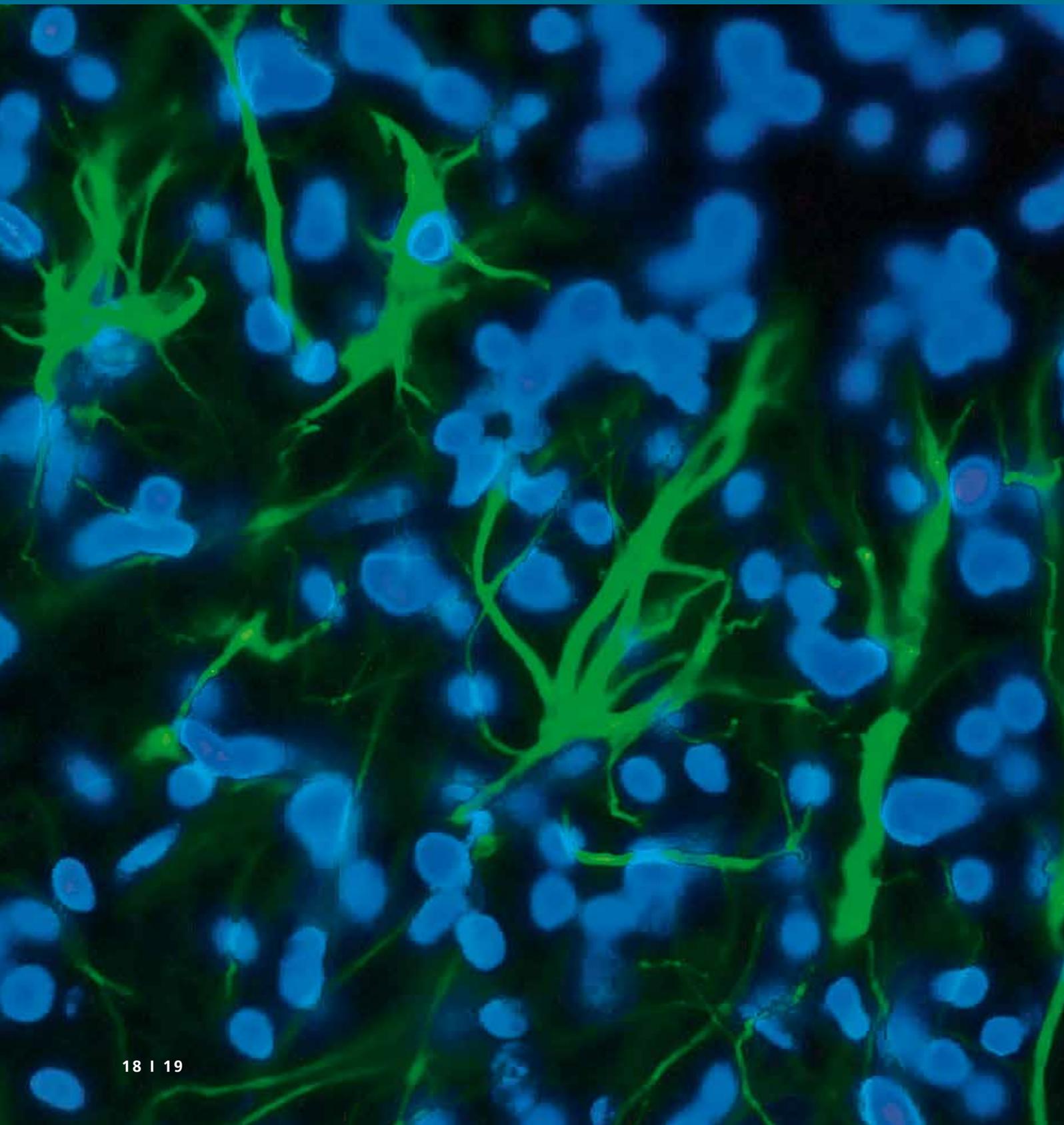
Spezifische Entfernung von Pharmaka aus dem Wasserkreislauf

Da bestehende Verfahren zum Abbau oder zur Entfernung von Pharmaka aus Abwasser, wie Ozonolyse oder Adsorption an Aktivkohle, teuer sind oder toxische Abbauprodukte entstehen können, wird ein völlig neuer Ansatz verfolgt: Die Schadstoffe werden spezifisch mit Adsorbentien aus nanostrukturierten Kunststoffen entfernt. Bereits während ihrer Herstellung werden die Kunststoffkügelchen mit einer biofunktionalen Oberfläche ausgestattet – ein Vorgang, den man »molekulares Prägen« nennt. Hierbei werden selektive molekulare Erkennungsstellen in den Polymeren (NanoMIPs) erzeugt, die dauerhaft erhalten bleiben.

Im Modell ist es gelungen, in einem Gramm der NanoMIPs bis zu 500 Mikrogramm Pentoxifyllin, das zu den verbreiteten Spurenschadstoffen gehört, selektiv zu binden. Pentoxifyllin ist in der höchsten Wassergefährdungsklasse eingestuft – also »stark wassergefährdend«. Die spezifischen Adsorbentienkügelchen können auch in eine Membran eingebunden oder mit einem magnetisierbaren Kern ausgestattet werden. So können Adsorbentienpartikel – und mit ihnen die gebundenen Pharmaka – mit einem Magnetabscheider entfernt werden.

Besonders in Betrieben mit hohem Aufkommen von Spurenschadstoffen – wie in Krankenhäusern – kann so der Schadstoffeintrag in den Wasserkreislauf minimiert oder sogar verhindert werden.

REGENERATIVE MEDIZIN: HERAUSFORDERUNG QUALIFIZIERTES BIOBANKING UND KONTROLLIERTE SELBSTTHEILUNG



ZUSAMMENFASSUNG

Alle Stadien der Gewebekonstruktion sind für die Selbstheilungskräfte des Organismus von eigener Bedeutung. Den Forschern des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences ist es gelungen, alle diese Stadien, von der Stammzelle und deren Differenzierung zum Zellverbund, zum Gewebe bis hin zum Implantat, durch gezielte Anregung und Kontrolle zu beeinflussen. Auf jeder Stufe dieser Abfolge kann der Verbund auf Ergebnisse aus Forschung und Entwicklung zu neuen therapeutischen Ansätzen, auf eigene Techniken und spezielles Know-how zugreifen. Besonders gute Erfolge wurden mit adulten, aus Drüsengewebe gewonnenen Stammzellen erzielt. Gezielt differenziert sind sie derzeit in einem Herzinfarkt- und einem Hautersatzmodell im Test. Komplexe zelltherapeutische Konzepte haben sich zum Beispiel bei der Steuerung immunologischer Vorgänge oder zur Behandlung von Gewebeschäden nach Schlaganfällen bewährt.

Biologische Gewebe, besonders Knorpel und Haut, können zur Unterstützung des Heilungsprozesses oder als Ersatz bei großen Gewebeverlusten beim Fraunhofer-Verbund Life Sciences mit allen entsprechenden arzneimittelrechtlichen Kompetenzen in eigenen GMP-Laboren gezüchtet werden. Bisher erfolgte dies überwiegend manuell, doch die Entwicklung neuer vollautomatisierter Anlagen für das Tissue-Engineering ist weit fortgeschritten.

Biomarker spielen in den Life Sciences eine Schlüsselrolle. Ihre Identifizierung und Validierung gelingt durch den Vergleich möglichst großer Probenzahlen und Fallkohorten. Ein Prototyp für vernetztes Biobanking ist die Biodatenbank CRIP (Central Research Infrastructure for molecular Pathology). Hier werden Daten gespeichert, die in standardisierten Verfahren für Probenahme und Asservierung gewonnen wurden. Reale Proben werden in EUROCRYO, der europäischen Forschungsdatenbank bei der Fraunhofer-Gesellschaft, für spätere Verwendungszwecke eingelagert und erhalten. Damit steht eine in System und Inhalt weltweit einzigartige Probenbank zur Verfügung.



DIE ZELLE IST DIE BASIS

Heilungs- und Reparaturvorgänge, die im menschlichen Organismus kontinuierlich ablaufen, sind die Vorbilder für die regenerative Medizin. Diese körpereigenen Heilungs- und Abwehrmechanismen sind individuell unterschiedlich ausgeprägt. Sind bei einzelnen Läsionen die Grenzen der körpereigenen Möglichkeiten erreicht, können weitere Heilungsvorgänge mit den Mitteln der regenerativen Medizin stimuliert oder imitiert werden. So werden biologische Ersatzzellen beziehungsweise -gewebe eingesetzt und körpereigene Reparaturprozesse stimuliert, um Gewebe- und Organfunktionen wiederherzustellen.

Zu den Kernkompetenzen des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences gehört der Umgang mit Stammzellen, insbesondere mit adulten Stammzellen. Die umfassende Erfahrung des Verbunds mit diesen Systemen bildet die Grundlage für die Entwicklung neuer Handhabungssysteme und Geräte für den Transfer, die Differenzierung und Dedifferenzierung sowie für das Klonen von Einzelzellen.

Qualifiziertes Biobanking

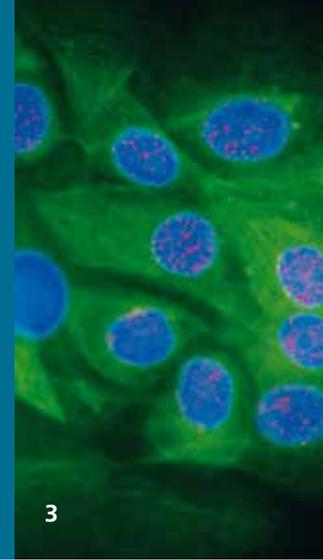
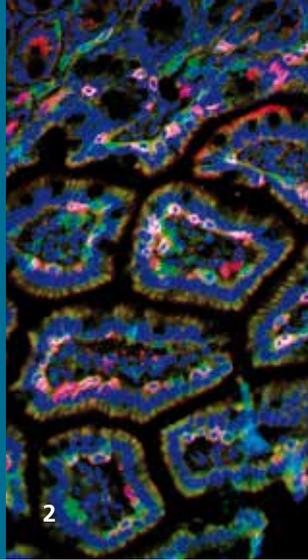
Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences verfügt über eine weltweit einmalige Kompetenz in der Technik und den Verfahren zur Kryokonservierung von Zellen und kleinen Gewebesegumenten. Die Zellen können so ohne Qualitätseinbußen gelagert und anschließend für Forschungszwecke, biotechnologische Anwendungen oder zur Therapie eingesetzt werden. In der europäischen Forschungskryobank der Fraunhofer-Gesellschaft, EUROCRYO, werden wertvolle und einzigartige Zellsammlungen (Lebendproben) den Erfordernissen der modernen Biotechnologie entsprechend angelegt. Selbst nach Jahrzehnten ist damit eine retrospektive Untersuchung der jeweiligen Proben noch aussagekräftig. Kernelemente des Konzepts sind

die Miniaturisierung und eine hochparallele Probenablage. Die hierfür entwickelte mikrosystembasierte Kryotechnologie erlaubt mit Hilfe neuartiger Lagersubstrate die Anzahl der möglichen Kryoproben im ersten Miniaturisierungsschritt um den Faktor 100 zu erhöhen. Um Verwechslungen auszuschließen, wird zusammen mit den Proben eine elektronische Speichereinheit abgelegt, die bis zu 1 GB aufnehmen und auch bei Temperaturen von -180 °C gelesen und beschrieben werden kann. Hohe Vitalitätsraten zeichnen die entwickelten Verfahren aus, sie eignen sich daher ganz besonders für die Stammzellforschung und -konservierung. Vor dem Hintergrund dieser Erfahrung bietet der Fraunhofer-Verbund Life Sciences die Planung, Baubegleitung und den Bau von Kryobanken und Kryospezialgeräten für die Medizin, Biologie und Pharmaforschung bis zur industriellen Skalierung an.

CRYO-BREHM

Die Lebenswissenschaften sind ins Zentrum einer zunehmend ökologiebewussten Gesellschaft gerückt. Zu ihren Aufgaben zählt deswegen nicht mehr nur die Erforschung der Lebensphänomene, sondern auch deren systematische Dokumentation und Bewahrung. Dieser Forderung entspricht die Einrichtung der Deutschen Zellbank für Wildtiere »Alfred Brehm« (CRYO-BREHM). Hier wird die weltweit einzigartige Idee umgesetzt, eine Sammlung lebender Zellkulturen von Zoo- und Wildtieren anzulegen. In Zusammenarbeit mit Zoos werden Zellen seltener oder vom Aussterben bedrohter Arten isoliert und bei tiefen Temperaturen eingelagert. Dabei kommt modernste Fraunhofer-Technologie zum Einsatz. Von der Isolation der Zellen bis zur Ablage in zukunftsweisenden, datenbankgestützten Cryoarchiven wurde jedes Detail den Anforderungen an eine langlebige, erweiterbare Zellbank angepasst. So steht den Forschern weltweit eine Quelle lebender Zellen von so

- 2 *Detektion intraepithelialer Lymphozyten des Darms*
- 3 *Keratinozyten*



unterschiedlichen Arten wie Giraffe, Pinguin und sogar verschiedenen Fischen zur Verfügung. Als generationsübergreifendes Projekt soll sie stetig weiter wachsen und an kommende Generationen weitergereicht werden.

Neue Strategien zur gezielten Differenzierung von Stammzellen

Aktuelle Erkenntnisse der Stammzellforschung belegen, dass eine sehr effiziente Methode, Stammzellen in einen bestimmten Zelltyp differenzieren zu lassen, die Kokultur der Stammzellen mit anderen Zellen oder Gewebebiopsien darstellt. Dabei stützt man sich auf die Vermutung, dass wichtige externe Signale, die die Identität einer Zelle steuern, lokal vom Zielgewebe ausgehen; dass also beispielsweise eine adulte Stammzelle, die ins geschädigte Herz einwandert, vom Herzgewebe selbst die entscheidenden Signale erhält, in eine Herzzelle zu differenzieren.

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences kann in diesem Forschungsfeld auf die Ergebnisse mehrjähriger Erfahrung in der Stammzellforschung zurückgreifen. Glanduläre Stammzellen werden – je nach Zell- und Gewebetyp – in direktem oder indirektem Kontakt mit Gewebebiopsien kokultiviert. Bei direkter Kokultur werden Gewebebiopsien zu adhären wachsenden Zellen in die Kultivierungsgefäße hinzugegeben. Für eine indirekte Kokultur werden Gewebebiopsien und Stammzellen in separate Kokulturgefäße platziert, um eine räumliche Trennung zu ermöglichen. Diese erlaubt zwar den Austausch von Botenstoffen und Signalen, verhindert aber gleichzeitig den Übergang von Zellen aus der Biopsie zu den Stammzellen. Die Methode konnte bisher erfolgreich zur induzierten Anreicherung von Nervenzellen über Hirnbiopsien wie auch von Herzmuskelzellen durch Herzbiopsien angewandt werden. Die ersten Ergebnisse dieser Untersuchungen finden bereits Anwendung in der Entwicklung von Strategien für die Herzgeweberegeneration. Dazu werden Stammzellen auf bioabbaubaren

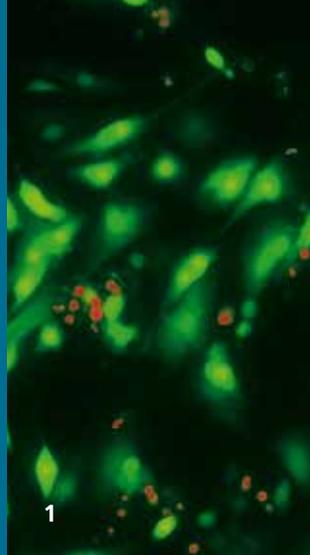
Netzen gezüchtet und in Kardiomyozyten-ähnliche Zellen differenziert. Diese Netze werden derzeit in einem Herzinfarktmodell getestet.

Reprogrammierung von Zellen

Nicht nur Stammzellen, sondern alle therapeutisch relevanten Zellpopulationen im Allgemeinen, bergen die Hoffnung, Krankheiten erfolgreich zu behandeln, die bisher als unheilbar galten. Das trifft insbesondere für Krankheiten zu, die mit einem Verlust an Zellen und damit an Funktionalität verbunden sind. Allerdings gehen die Möglichkeiten des therapeutischen Einsatzes weit über den eigentlichen Zellersatz hinaus. Auch bei der Verhinderung oder Abmilderung degenerativer Prozesse konnte ein Nutzen nachgewiesen werden.

Eine wesentliche Herausforderung hierbei ist für die Biomedizin, adulte Stammzellen in ausreichender Qualität und Quantität für therapeutische Zwecke zu gewinnen. Von den Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftlern wurde ein Verfahren entwickelt, um patientenspezifische, individualisierte Stammzelllinien aus somatischen Zellen nicht-viral und nicht genetisch modifiziert zu erzeugen (induzierte pluripotente Stammzellen – iPS). Diese iPS-Zellen zeigen die typischen Charakteristika wie embryonale Stammzellen, ohne dabei ethische Kontroversen zu berühren.

Im Fokus der Forschungsarbeiten steht insbesondere die Herstellung von iPS ohne den Einsatz von Viren. Verschiedene Arten der Reprogrammierung, unter anderem mit eigens entwickelten Medienkompositionen, können untersucht werden, zum Beispiel Fusion, Kerntransfer und Stammzellextrakte.



Immun- und Zelldiagnostik

Zur Darstellung von Zellen und Zellfunktionen im Gewebe und für die Prognose der therapeutischen Ansprechbarkeit bietet der Fraunhofer-Verbund Life Sciences verschiedene Analyse- und Diagnosemethoden an: bildgebende Zelldiagnostik und Verlaufskontrolle, Zellfunktionsanalytik, innovative Gewebetypisierungen sowie Pharmakogenomik von Entzündungen. Anhand der vom Verbund entwickelten Zellen und Gewebekulturen können die Wissenschaftler die Funktionalität von diagnostischen und therapeutischen Konzepten praxisnah an komplexen Systemen untersuchen.

Immunmodulation und Zelltherapie

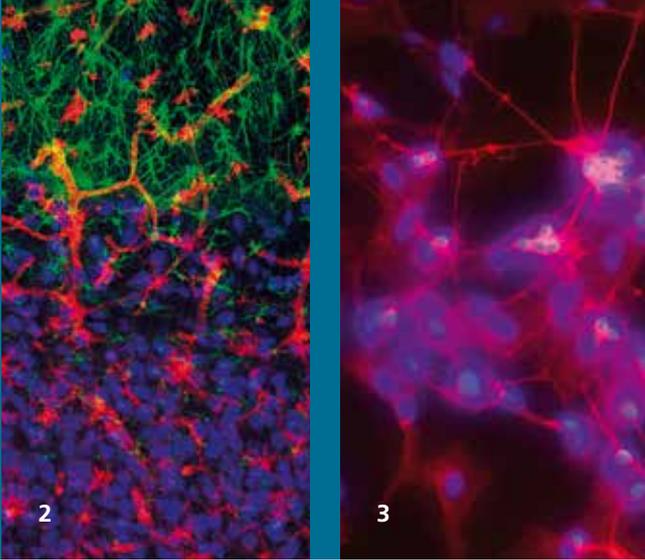
Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwerfen Strategien für die immunologische Toleranzinduktion, das Toleranzmonitoring und die Steuerung von Funktionen des Immunsystems. Damit gelingt das immunologische Management von Gewebeabstoßungsreaktionen. Mit Hilfe von Zellisolierung und -aufbereitung, Zellapherese und Zellvermehrung *in vitro* entwickelt der Verbund Therapiekonzepte weiter. Die Wissenschaftler setzen dabei Zellsuspensionen, vornehmlich mit Vorläufer- (Progenitor-) und Stammzellen, ein. Einen Schwerpunkt bilden dabei neue zelltherapeutische Ansätze für die Behandlung von Gewebeschäden durch Schlaganfälle. Mit der Möglichkeit der Tieftemperaturkonservierung und einer standardisierten und patentierten Isolationsmethode kann der Fraunhofer-Verbund Life Sciences auf eine Reihe weltweit nur hier verfügbarer Stammzellkulturen zugreifen. Es handelt sich hierbei um Kulturen aus verschiedenen Geweben unterschiedlichster Tiere bis hin zu humanen Stammzellkulturen mit ausgezeichneten Vermehrungsraten, guten Differenzierungsmöglichkeiten und Langzeitkultivierbarkeit.

Herstellung von Zelltherapeutika

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln für neuartige Therapien erfordert hochwertige klinische Prüfpräparate, die nach GMP-Richtlinien hergestellt werden müssen. Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences stehen neben Reinraumanlagen zur Produktion von Biopharmazeutika auch Reinraumanlagen zur Verfügung, die speziell für die Herstellung von Zell- und Gewebepräparaten konzipiert wurden und die nach neuesten technischen und regulatorischen Standards ausgerüstet sind. Eine Besonderheit ist hierbei die Unterteilung der Anlagen in separat zu begehende Reinraumsuiten; so kann das individuelle Zellprodukt jedes einzelnen Kunden kontinuierlich zur Verfügung gestellt werden. Gleichbleibend hohe Qualität wird durch ein exzellent ausgerüstetes Qualitätslabor, hochqualifiziertes Personal und ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem sichergestellt.

Die Behandlung onkologischer Erkrankungen mit Zelltherapeutika ist eine der aktuellsten Behandlungsstrategien, die derzeit weltweit in klinischen Studien geprüft wird. Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences besteht die Möglichkeit sowohl zytokininduzierte Killerzellen als auch dendritische Zellen patientenspezifisch herzustellen und zu optimieren. Sämtliche Arbeiten von der Prozessentwicklung bis zur Erlangung der Herstellerlaubnis erfolgen alle aus einer Hand.

In der fortgeschrittenen praktischen Umsetzung befindet sich der Aufbau eines GMP-konformen Herstellungsprozesses für eine autologe Zelltherapie des ischämischen Schlaganfalls.



1, 2, 3 Schlaganfallforschung

Risikoanalyse regenerativer Strategien

Im Rahmen der Entwicklung neuer regenerativer Strategien ist es notwendig, eine möglichst umfassende Biokompatibilitätsprüfung der Produkte in murinen und humanen Systemen vorzunehmen. Dieses sichert eine zügige Entwicklung der Produkte hin zu präklinischen oder klinischen Anwendungen. Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences werden mit Hilfe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Analysen Risikoprofile von Produkten erstellt. Diese berücksichtigen zum Beispiel die immunologische Verträglichkeit, zytotoxische, proliferative und stimulierende Effekte auf Primär-, Stamm- oder Tumorzellen sowie thrombogene, hämolytische oder genotoxische Aktivität. Für komplementierende Experimente *in vivo* werden verschiedenste, spezialisierte Mausmodelle genutzt.

Darüber hinaus steht ein kompetenter Partner mit einem akkreditierten diagnostischen Labor bei der Umsetzung von klinischen Studien zur Verfügung.

Biodatenbank CRIP – »Central Research Infrastructure for molecular Pathology«

»Biobanken« sind Sammlungen biologischer Materialien und zugehöriger Daten.

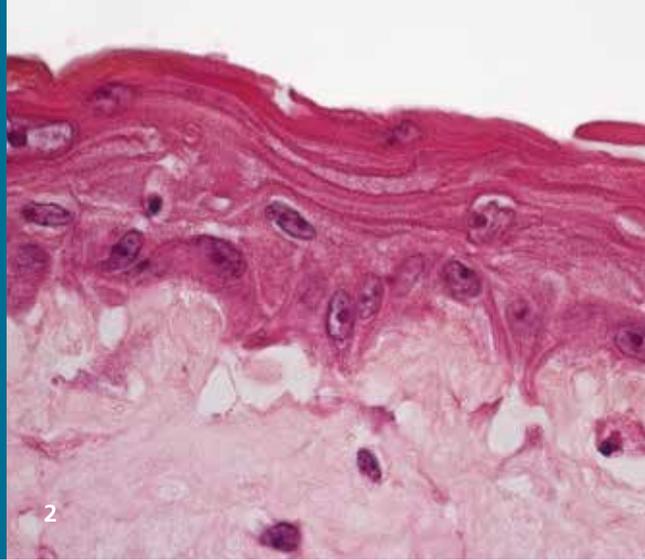
Eine Biobank- und Institutionen-übergreifende Infrastruktur – auch als »Biodatenbank« oder »meta-Biobank« bezeichnet – wird in der biomedizinischen Forschung und Entwicklung zunehmend für Aufgaben wie zum Beispiel die Identifizierung und Validierung von Biomarkern benötigt. Mit der »Central Research Infrastructure for molecular Pathology« CRIP wird innerhalb des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences seit 2007 eine solche Biodatenbank betrieben und als Prototyp auch für andere Forschungsfragestellungen weiterentwickelt. Die

Rechte der Partner-Biobanken einer Biodatenbank an ihren jeweiligen Daten und Proben bleiben ebenso gewahrt wie die Persönlichkeitsrechte der Probenspender und die Datenschutzgesetze. Zur Erforschung multifaktorieller Erkrankungen und individualisierter Therapien werden immer größere Probenzahlen und Fallkohorten benötigt, die in einzelnen Kliniken gar nicht oder nur über einen sehr langen Zeitraum gesammelt werden könnten. Daher müssen insbesondere medizinische Biobanken zusätzlich über Biodatenbanken untereinander vernetzt werden. Voraussetzung dafür sind unter anderem standardisierte Verfahren für Probenahme und -asservierung sowie ein Datenverbund, der den einschlägigen ethischen und rechtlichen Standards genügt.

Humane Gewebeproben sind von besonderer Bedeutung für die Forschung, denn an ihnen lassen sich sowohl lokal eingrenzbar Erkrankungen (wie zum Beispiel Krebs oder Entzündungen) als auch die organspezifische Ausprägung systemischer Erkrankungen untersuchen. Im Gegensatz zu anderen Körpersubstanzen wie Blut oder Serum sind Gewebeproben nicht reproduzierbar. Daher muss die Zusammenführung von Gewebebanken in Biodatenbanken – zum Beispiel mit der »Central Research Infrastructure for molecular Pathology« (CRIP) – einen Engpass für die Forschung überwinden.



1



2

- 1 *Dreidimensionale Hauttestsysteme*
- 2 *Gewebeschnitt Hautäquivalent*

TISSUE ENGINEERING

Unter Tissue Engineering versteht man die Nachzüchtung von natürlichen Geweben aus primären Zellen unter Laborbedingungen. Mit diesem Gewebe können Heilungsprozesse unterstützt, kann funktionsuntauglich gewordenes Gewebe regeneriert sowie zerstörtes Gewebe, beispielsweise bei Verbrennungen der Haut, ersetzt werden. Der Weg zu einem anwendungsreifen Tissue-Engineering-Produkt gliedert sich in zwei Hauptabschnitte. Im ersten erfolgt die Etablierung und Verifizierung eines Verfahrens, das zum gewünschten Produkt führt; der zweite Abschnitt umfasst die Anpassung dieses Verfahrens an die arzneimittelrechtlichen Vorgaben. Hierzu gehört ein hoher Grad an Formalisierung und autorisierter Dokumentation. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences bietet als kompetenter Forschungspartner für Medizin und Medizintechnik die verfahrenstechnische Entwicklung von Tissue-Engineering-Produkten einschließlich geeigneter Trägerstrukturen an; GMP-Labore zur Herstellung autologer Transplantate stehen ebenfalls zur Verfügung.

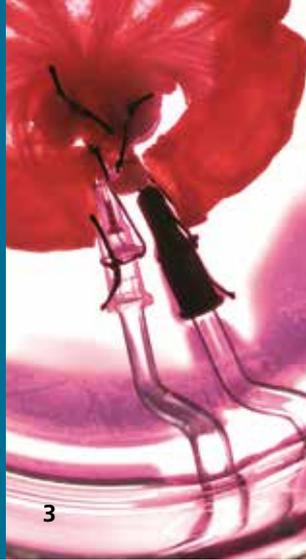
Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von dreidimensionalen Testsystemen mit organspezifischen Eigenschaften; diese eignen sich für die *In-vitro*-Substanztestung in Medizintechnik, Kosmetik, Pharma- und Chemieindustrie.

Produktionstechnik für das Tissue Engineering

Tissue Engineering steht bereits seit einigen Jahren im Fokus der Forschung, in vielen biotechnologischen Labors werden Gewebe wie Knorpel oder Haut gezüchtet. Bisher ist aber die Züchtung von Transplantaten beispielsweise Hauttransplantaten teuer, da die meisten Schritte des Verfahrens manuell durchgeführt werden. Die kostengünstige und vor allem schnelle Bereitstellung von Gewebestrukturen ist nach wie vor eine der größten Herausforderungen des Tissue Engineerings. Nur durch eine vollständige Überarbeitung von Produktionstechnologie, Prozessen und Methoden in einer interdisziplinären Zusammenarbeit von Forschern der Lebens- und Ingenieurwissenschaften ist das enorme Potenzial des Tissue Engineerings in einem integrierten Ansatz zu erschließen.

Dieser Herausforderung haben sich die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences gestellt: zusammen mit ihren Kolleginnen und Kollegen aus den Fraunhofer-Instituten für Produktions- und Automatisierungstechnologie arbeiten sie an der vollautomatisierten Herstellung von Geweben. Der maschinelle Ablauf ist in einzelne Module unterteilt, so dass die Anforderungen zur Herstellung unterschiedlicher Gewebe erfüllt werden können. Bis die fertige Maschine für das »Tissue Engineering on Demand« auf den Markt kommt, ist noch weitere Entwicklungsarbeit zu leisten. Klar ist aber heute schon, dass dadurch der Medizin eine Reihe neuer Möglichkeiten eröffnet wird.

Darüber hinaus ist das automatisierte Tissue Engineering auch für Chemie-, Kosmetik-, Pharma- und Medizintechnikunternehmen interessant, die die Verträglichkeit ihrer Produkte testen müssen.



Neue Stammzellquellen für das Tissue Engineering

Die Behandlung akuter und chronischer Hautwunden ist lange eine Domäne der sekundären Versorgung durch aufwändige plastisch-rekonstruktive Eingriffe gewesen. Jährlich bedürfen Tausende von Brandverletzten sowie Hunderttausende von Patienten mit chronischen Wunden unterschiedlicher Genese eines Wundverschlusses um Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, Infektionen, Stoffwechsellentgleisungen, Immunsuppression, Schmerzen und Amputationen zu verhindern. Die Entwicklung und der Einsatz von artifiziellen Hautersatzmatrices, die die wesentlichen Eigenschaften menschlicher Haut erreichen, ermöglichen einen sofortigen Wundverschluss und unterstützen die Regeneration.

Biologische Hautersatzmatrices sind dreidimensionale Systeme, beispielsweise aus Collagenfasern und Elastin, welche einen sofortigen Wundverschluss ermöglichen und als Fasergerüst für die permanente Regeneration funktionaler autologer Dermis dienen. Eine weitere Optimierung künstlicher Hautersatzverfahren könnte durch die Kombination mit Stammzellen erreicht werden, die in Hautstrukturen differenzieren oder durch Abgabe von Wachstumsfaktoren die Regeneration beschleunigen und/oder verbessern. Ein Fokus des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences im Bereich der Zelldifferenzierung ist die Charakterisierung und Nutzbarmachung von adulten Stammzellen aus exokrinen Drüsengewebe. Multipotente Stammzellpopulationen mit ähnlichen Eigenschaften lassen sich aus Pankreasgewebe, Speicheldrüse und aus Schweißdrüsen der Haut isolieren. Vor allem die aus Achselbiopsien leicht isolierbaren Stammzellen der Schweißdrüse verfügen über gute Wachstums- und Differenzierungseigenschaften. Hier konnte bereits gezeigt werden, dass mit humanen Stammzellen besiedelte Hautersatzmatrix im Mausmodell für eine beschleunigte Wundheilung und eine bessere Vaskularisierung von Vollhautdefekten sorgt.

Biomaterialien eröffnen neue Möglichkeiten

Für den Erfolg des Tissue Engineering spielt die Wechselwirkung zwischen Material und dem jeweiligen biologischen System eine herausragende Rolle. Durch Kombination materialwissenschaftlicher Kompetenzen und zellbiologischer Erfahrungen werden bioaktive, biokompatible oder bioinerte Materialien für den Einsatz in Medizin und Medizintechnik entwickelt – ein Beispiel für die Möglichkeiten fachübergreifender Kooperation innerhalb des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences. So werden zum Beispiel Implantatmaterialien mit Hilfe der Plasmatechnik so präpariert, dass Proteine nicht unspezifisch adsorbieren; andererseits sorgt eine Beschichtung mit Wachstumsfaktoren dafür, dass Säugerzellen besser anwachsen. Die Biokompatibilität der Oberflächen ist auch bei künstlichen extrazellulären Trägerstrukturen von enormer Bedeutung. Nur durch gute Biokompatibilität ist die Funktionsfähigkeit der angrenzenden biologischen Systeme gewährleistet.

GESUNDE LEBENSMITTEL: HERAUSFORDERUNG HOHE VERBRAUCHERAKZEPTANZ UND KRANKHEITSPRÄVENTION



ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedenste Einflüsse bei Transport, Verarbeitung und Verpackung können die Sicherheit oder Qualität unserer Lebensmittel beeinträchtigen. Für alle Stationen des Produktlebens – angefangen bei Untersuchungen an Futtermitteln, Einzelkomponenten und komplexen Stoffgemischen bis hin zum Nachweis der Funktionalität für Health Claims – sind die Spezialisten des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences kompetente Ansprechpartner.

Das wichtigste Verkaufsargument für Nahrungsmittel, der Geschmack, ist gleichzeitig eine äußerst empfindliche Produkteigenschaft. Bei der analytischen Erfassung durch den Verbund kommt neben der analytischen Untersuchung im Sensoriklabor der Beurteilung durch ein gründlich geschultes Sensorikpanel besondere Bedeutung zu. So kann der Verbund die Bildung von Fehlparamen aus Vorläufersubstanzen, die Abhängigkeit von Produktions- und Prozessparametern ermitteln und gezielt beeinflussen; zu diesen Lösungen gehört das neue Hochfrequenzfeld-Verfahren für die Pasteurisierung und Sterilisierung ebenso wie die gezielte Verpackungsgestaltung im eigenen Kompetenz- und Entwicklungszentrum für »Aktive und Intelligente Verpackungen«.

Über Lebensmittel mit physiologischem Zusatznutzen (Functional Food) können die Verbraucher individuelle Schwerpunkte setzen, zum Beispiel zur Prävention von Übergewicht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt die Verfahren dafür und passt die Rezepturen an. Bioaktive Zusätze für das steigende Gesundheitsbewusstsein der Verbraucher bringen ganz neue Herausforderungen mit sich. Der ganzheitliche Ansatz des Verbunds wird am Beispiel der Omega-3-Fettsäuren deutlich: Dramatisch sinkende marine Fischbestände, Fragen der Produktsicherheit und des Geschmacks waren Anlass, alternative Rohstoffquellen für die wegen ihres hohen Gehalts an Omega-3-Fettsäuren beliebten Fischölkapseln zu untersuchen. Ein viel versprechendes Ergebnis ist die Eicosapentaensäure (EPA), ebenfalls eine Omega-3-Fettsäure. Auch eine effiziente Herstellungsmethode aus der marinen Mikroalge *Phaeodactylum tricomutum* liegt bereits vor, und die Photobioreaktoren des Verbunds erfüllen alle Kriterien für eine industrielle EPA-Herstellung. Der Wirksamkeitsnachweis für Health Claims kann schließlich beim Verbund über validierte *In-vitro*-Tests zur schnellen Funktionalitätsprüfung an Zell- und Gewebekulturen sowie über den standardisierten CaCo-2-Test für Resorptionsuntersuchungen erbracht werden. Sogar ein vaskularisiertes dreidimensionales Darm-Testsystem steht für Absorptions-, Toxizitäts- und Metabolismusstudien bereit.



1, 2 Kompetenzen für unterschiedlichste Lebensmittel

LEBENSMITTELSICHERHEIT IN ALLEN ABSCHNITTEN DES PRODUKTLEBENS

Verbraucher in Europa können heute auf die ganze Fülle des weltweiten Nahrungsmittelangebots zugreifen. Unsere vielfältige, komplexe Ernährungsweise ist aber auch anfällig für unerwünschte Beeinträchtigungen. Lebensmittelsicherheit bei hoher Qualität wird von den Verbrauchern als selbstverständlich vorausgesetzt – für alle Stufen in der Lebensmittelproduktionskette muss die Sicherheit gewährleistet sein. Dies betrifft die Produktion der Inhaltsstoffe in Anbau und Zucht ebenso wie die Herstellung und das keimarme beziehungsweise aseptische Abfüllen des Lebensmittels bis hin zu der optimalen Verpackung. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences bietet Lösungen für alle Stadien des Produktlebens im Lebensmittelbereich.

Die Industrie sieht sich heute drei wesentlichen Herausforderungen gegenüber, um die Sicherheit von Lebensmitteln zu gewährleisten. Neben Mikroorganismen sind es vor allem chemische Kontaminanten und Allergene, die als sicherheitsrelevant diskutiert werden. Um diese Risiken zu vermeiden, bietet der Fraunhofer-Verbund Life Sciences die gezielte Optimierung von Prozessen an, ebenso die Entwicklung und Durchführung der notwendigen analytischen Kontrollmethoden in allen genannten Stufen der Lebensmittelherstellung.

Inhaltsstoffe

Die Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts, die Bio- und Gentechnologie, werden auch in der Lebens- und Futtermittelindustrie zunehmend eingesetzt. Anwender dieser Technologien können bei einer Beratung durch den Fraunhofer-Verbund Life Sciences davon ausgehen, dass die aktuellsten Ergebnisse intensiver Forschung und Entwicklung auf diesen Gebieten

einfließen. Neuartige Zusatzstoffe verändern die Zusammensetzung unserer Lebens- und Futtermittel. Die Fraunhofer-Spezialisten sind vorbereitet, die dazu erforderlichen Untersuchungen an einzelnen Lebens- und Futtermittelkomponenten und auch an komplexen Stoffmustern durchzuführen.

Einige Substanzen, die *in situ*, während des Herstellungsprozesses entstehen, können die Qualität des Produktes beeinträchtigen. Diese können mittels Ultrapurenanalytik auch in komplexen Lebensmittelmatrices bestimmt werden. Damit schaffen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Grundlage, die Prozesse so zu optimieren, dass diese Kontaminanten gar nicht oder in nur in geringerem Umfang entstehen.

Neben technologischem Know-how verfügen die Fraunhofer-Institute über langjährige Erfahrung in der Abschätzung möglicher Gesundheitsrisiken. Risikobewertung und hochsensitive Analytik ergänzen einander, um dem Verbraucher sichere Lebensmittel mit hohem Genusswert anzubieten.

Molekular- und zellbiologische Screening-Methoden

Ergänzend zu den klassischen chemischen Analysen und toxiologischen Untersuchungen entwickelt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences Screening- und Schnelltests, die auf molekularbiologischen Verfahren basieren. Sie werden individuell für Problemstellungen der Industrie oder Lebensmittelüberwachung – wie mikrobiologische Kontaminationen oder das Auftreten von Allergenen – entwickelt und können somit kundenspezifisch eingesetzt werden. Mittels PCR und Chip-basierten Verfahren im Hochdurchsatz können ganze Chargen schnell und



preiswert überprüft werden. Auch wirkungsbasierte Zellassays werden in Zukunft hier eine wichtige Rolle spielen.

Nicht nur Vorkehrungen gegen unerwünschte Kontaminanten während des Herstellungsprozesses sind in der modernen Lebensmittelindustrie von entscheidender Bedeutung. Auch die Gewährleistung der Sortenreinheit der verwendeten Rohstoffe ist von großem Interesse. Zunehmend werden Schnelltests für eine erste Analyse der verwendeten Ausgangsstoffe von den verarbeitenden Industrien gewünscht. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences arbeitet daher intensiv an der Entwicklung entsprechender Testsysteme zur kostengünstigen und schnellen Erfassung der Sortenreinheit von Rohstoffen auf Basis eines »Lab-on-a-chip«-Systems.

Mikrobiologische Sicherheit

Nur Lebensmittel mit einer ausreichenden Stabilität können abgepackt in hoher Qualität über einen längeren Zeitraum vorgehalten werden, ohne die Verbrauchersicherheit zu gefährden. Dies wird erreicht, indem neben der Behandlung des eigentlichen Produkts auch die Verpackung einem Entkeimungsprozess unterzogen wird. Im Sterilbereich werden dafür derzeit überwiegend noch nasschemische Prozesse eingesetzt. Die Validierung der Leistungsfähigkeit dieser Entkeimungsprozesse im Industrieinsatz ist einer der Schwerpunkte der Institute des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences. Als zukünftige Alternative zu den nasschemischen Verfahren wird intensiv an der Entwicklung des Einsatzes von Gasplasma gearbeitet. Entkeimung und Sterilisation können so bald nichtthermisch und vor allem rückstandsfrei erfolgen.

Sehr beliebt sind derzeit Convenience-Produkte, zum Beispiel »Double-Fresh-Meals«, bei denen komplette Menüs aus unterschiedlichen frischen Zutaten gemeinsam verpackt sind. Auch für diese hochsensitiven Convenience-Produkte fanden die Wissenschaftler eine spezielle Lösung: antimikrobiell aktive

Stoffe, direkt in die Verpackung integriert, erhalten den hohen Qualitätsstatus der abgepackten Zutaten.

Im Trend liegen auch Produkte, die in ihrem natürlichen Gehalt möglichst wenig verändert sind. Beiden Verbrauchervünschen können die Lebensmittelproduzenten nur über eine besonders schonende Haltbarmachung nachkommen – eine neue Herausforderung. Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler haben zur schonenden Haltbarmachung ein neuartiges Hochfrequenz-Erhitzungsverfahren entwickelt.

Wechselwirkungen mit der Verpackung

Verpackungsmaterialien und Bedarfsgegenstände, die in direkten Kontakt mit Lebensmitteln kommen, müssen auf ihre Eignung überprüft und bewertet werden. Hierfür entwickelt der Verbund die entsprechende physikalisch-chemische Analytik – insbesondere die Spuren- und Ultraspurenanalytik sowie Permeationsanalytik. Er verfügt über langjährige Erfahrungen im Bereich Wechselwirkungen zwischen Verpackung und Füllgut, vor allem hinsichtlich der Migration von Additiven aus Polymer oder Papier in das Lebensmittel. Entsprechende Migrationsprüfungen und -modellierungen zählen ebenso zu den Leistungen wie das Aufklären von Fehlparfums oder Aromaverlust durch die Verpackung. Aktuell und neu beschäftigt sich der Fraunhofer-Verbund Life Sciences mit der Abschätzung der Exposition des Verbrauchers durch migrierende Stoffe.

Die wichtigsten Prüfverfahren sind nach DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert. Seine Erfahrung und Kompetenz gibt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences über die Mitarbeit in allen wichtigen europäischen und nationalen Gremien zur Normung und Bewertung von Lebensmittelkontaktmaterialien weiter.



1, 2 Verbraucher-
schutz als ein zentraler
Aspekt der Forschung

EINKLANG VON QUALITÄT UND GENUSS

Die heutigen kontinuierlichen Pasteurisierungs- oder Sterilisierungsverfahren verlaufen über langsame Temperaturengleichvorgänge und lange Behandlungszeiten. Diese starke thermische Beanspruchung führt oft zu einem beträchtlichen Verlust an Geschmack und wichtigen Nährstoffen, auch Farbe und Textur verändern sich häufig. Werden temperaturempfindliche Lebensmittel jedoch schnell und gleichmäßig erwärmt, können erhebliche Qualitätsverbesserungen erzielt werden. Für flüssige und pastöse Lebensmittel ist dem Verbund bereits die Entwicklung eines geeigneten Verfahrens gelungen: Mittels elektrischer Hochfrequenzfelder können diese Lebensmittel jetzt sehr schnell und schonend erwärmt werden.

Food Design für optimale Lebensmitteltextur

Die Textur eines Lebensmittels trägt wesentlich zum Genussempfinden des Verbrauchers bei. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei Proteine und Ballaststoffe. Die Suche nach geeigneten Rohstoffen und die gezielte Veränderung der daraus gewonnenen pflanzlichen Proteine und Ballaststoffe stehen im Fokus der Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler. Verschiedene Verfahren können zur Modifizierung eingesetzt werden: thermische, physikalische oder enzymatische. Produkte wie zum Beispiel Back- und Teigwaren oder homogenisierte Produkte wie Mayonnaisen, Drinks und Aufstriche, Eiscreme und Wurstwaren weisen jeweils eine eigene Textur auf. Mit den Methoden des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences können Ingredients für verschiedenste Produktformen maßgeschneidert werden.

Aroma

Das spezifische Aroma eines Lebensmittels entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren. Viele Aktivitäten in Forschung und Entwicklung in diesem Bereich

zielen daher darauf ab, ein besseres Verständnis der Prozess-Struktur-Eigenschaftsbeziehungen zu erlangen. So ist zum Beispiel der Zusammenhang zwischen Aroma und Textur ebenso wenig geklärt wie der Einfluss von Verarbeitungs- und Hygienisierungsverfahren auf den Erhalt der Aromastoffe. Neue Inhaltsstoffe, die spezielle technologische oder gesundheitliche Eigenschaften haben, können sich auch auf die Geschmacksnote des Lebensmittels auswirken. Hier prüfen die Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler, inwieweit störende Flavour-Eigenschaften durch neue Zusatzstoffe verursacht werden, und entwickeln Strategien, diese zu vermeiden.

Besonders auf dem Gebiet der Sensorik können die Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler auf langjährige Erfahrung zurückgreifen. Bestens geschulte Sensorikpanel und ein Sensoriklabor stehen zur Verfügung. Physiologische Untersuchungen und *In-vivo*-Monitoring ergänzen das chemisch-analytische Instrumentarium zur Aromacharakterisierung. In dieser Kombination ist eine Bewertung des sensorischen Beitrages spezifischer Inhaltsstoffe unter Berücksichtigung der Komplexität von Lebensmittelmatrices möglich.

Nicht nur die Charakterisierung vorhandener Aromen ist ein Schwerpunkt in FuE dieses Bereichs, auch die Bildung von Aromen aus den jeweiligen Vorläufersubstanzen wird untersucht und deren Abhängigkeit von Produktions- und Prozessparametern erfasst. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse entwickelt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences für seine Partner Konzepte zur Optimierung erwünschter Aromaeindrücke sowie zur Vermeidung der Entstehung von Fehlgerüchen.

Seine Expertise umfasst dabei nicht nur originäre Aromen der Lebensmittel, sondern auch die Möglichkeiten, diese durch gezielte Verpackungsgestaltung optimal zu erhalten.



EIN TRIO – VERPACKUNG, HALTBARKEIT UND QUALITÄT

Für alle an der Lebensmittelherstellung Beteiligten ist es wichtig, ein hohes Niveau der Lebensmittelqualität zu gewährleisten. Dies betrifft Produzenten und Abfüller von Lebensmitteln ebenso wie Hersteller von Verpackungen. Leistungen zur Beurteilung des Qualitätsstatus von Lebensmitteln und zur Aufklärung der Ursache für lagerungsbedingte Qualitätseinbußen gehören zu den Kernkompetenzen. Hier werden problem-spezifische Analysemethoden entwickelt, um Qualitätsparameter und die Kinetik von Qualitätsveränderungen im Lebensmittel zu bestimmen.

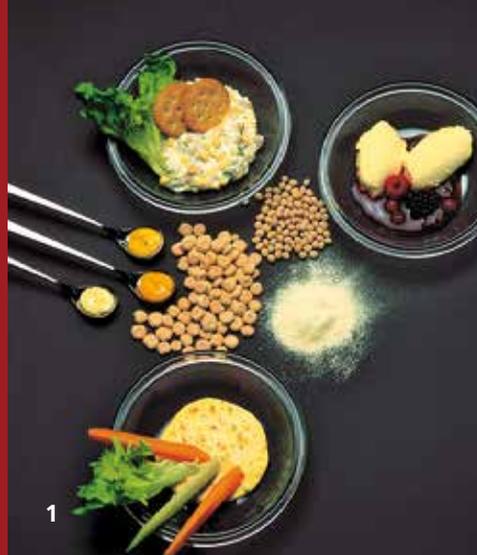
Dies wird in besonderer Weise ergänzt durch ein eigenes Kompetenz- und Entwicklungszentrum »Aktive und Intelligente Verpackungen«. Hier wird die Effektivität von aktiven und intelligenten Verpackungen getestet, zum Beispiel hinsichtlich ihrer Wirksamkeit für einen besseren Qualitätserhalt oder ihrer Funktionstauglichkeit, den Zustand des verpackten Lebensmittels oder der Packung selbst während Transport und Lagerung zu überwachen und anzuzeigen.

Intelligente Verpackungslösungen

Polymerfolien mit aktiven Funktionen wie Sauerstoffbindung oder Abgabe antimikrobieller Stoffe, auch gekoppelt mit Indikatorfunktionen bilden derzeit einen wichtigen Schwerpunkt bei den Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten. Sauerstoffindikatoren zum Beispiel können Leckagen in Schutzgasverpackungen anzeigen, sie leisten aber auch als »Tamper-proof-Element« einen Beitrag zur Manipulationssicherheit bei Lebensmitteln.

Die Anforderungen an die Barriereigenschaften des Packstoffs wie Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit sind unterschiedlich je nach Füllgut. Werden zum Beispiel Fertiggerichte in Kunststoffverpackungen (mit EVOH-Barrierschicht) sterilisiert, so wird die Sauerstoffbarriere des Kunststoffmaterials durch diesen Prozessschritt geschwächt, der sogenannte Retortschock tritt ein. In den Kunststoff eingearbeitete Sauerstoffabsorber können die Auswirkungen der durch Sterilisation herabgesetzten Barrierefunktion der Verpackung minimieren. Selbstverständlich kommen bei der Entwicklung antimikrobiell aktiver Kunststoff-Verpackungsmaterialien nur lebensmittelrechtlich zugelassene Konservierungsstoffe zum Einsatz. Ziel dieser Entwicklung ist es, Konservierungsstoffe nicht in das Lebensmittel einzubringen, sondern den Schutz dahin zu verlagern, wo er erforderlich ist: an die Oberfläche der Lebensmittel. Auf herkömmliche Verpackungsfolien wird eine aktive Schicht aufgebracht, aus der sehr geringe Mengen antimikrobiell aktiver Substanzen zur Oberfläche des Lebensmittels diffundieren und dort ihre Aktivität entfalten. Bereits sehr geringe Mengen antimikrobiell aktiver Substanz können das Wachstum der Mikroflora an der Lebensmitteloberfläche unterdrücken und so ein wirkungsvoller Bestandteil der Hygienekette sein.

1 Individuelle Rezeptur für optimierten Nährwert und stabile Textur



LEBENSMITTEL MIT ZUSATZNUTZEN FÜR DIE GESUNDHEIT

Führende Lebensmittelhersteller sagen für Lebensmittel mit ernährungsphysiologischem Zusatznutzen eine steigende Nachfrage voraus. Die Entwicklung derartiger Lebensmittel wird für die Branche ein wichtiges zukunftsrelevantes Forschungsgebiet. Hohe Priorität haben hier die Prävention von Übergewicht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen; der Stärkung des Immunsystems und der allgemeinen Fitness kommen ebenfalls hohe Relevanz zu. Schon heute achten die Verbraucher mehr denn je auf Nahrungsbestandteile, die eine gesunde Ernährung unterstützen. Gesunde Lebensmittel sind keine Medizin – so erwartet der Verbraucher zusätzlich zu dem versprochenen Beitrag zur gesunden Ernährung einen ansprechenden Geschmack.

Lebensmittel mit optimiertem Nährwert

Viele unserer Lebensmittel weisen eine sehr hohe Kaloriedichte auf. Reduziert man einfach den Zucker- und/oder Fettgehalt, geht dies in der Regel mit einer Abnahme des Genussempfindens einher. Sowohl die Textur als auch die Aromawahrnehmung verändern sich entscheidend. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt optimierte Rezepturen mit verringertem Zucker- und Fettgehalt, indem geeignete Austauschstoffe verwendet werden. Verschiedene, möglichst natürliche Zutaten, wie beispielsweise Fettsäureaustauschstoffe auf Basis pflanzlicher Proteine, führen geschickt kombiniert zu einem geringeren Kaloriengehalt, ohne den Genusswert und die gute Bekömmlichkeit zu schmälern.

Trotz der Überernährung in großen Teilen der Bevölkerung spielen bei bestimmten Bevölkerungsgruppen auch Ernährungsdefizite eine Rolle. So nehmen ältere Menschen oft zu wenig Protein zu sich, auch der Mangel an Ballaststoffen ist weit verbreitet. Mit Nährstoffen angereicherte Produkte eignen sich gut, um solche Defizite auszugleichen. Zwar kann eine Anreicherung mit diesen Inhaltsstoffen die Textur von Lebensmitteln verändern, dies wird aber bei der Produktentwicklung entsprechend berücksichtigt.

Rezepturen, die pflanzliche anstelle tierischer Inhaltsstoffe enthalten, werden von den Verbrauchern ebenfalls zunehmend gewünscht. Auch dieser Austausch erfordert individuelle Rezepturanpassungen, die von den Fraunhofer-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftlern geleistet werden können. Proteinkonzentrate und -isolate, die dafür beispielsweise eingesetzt werden, können auch im Pilotmaßstab in standardisierter Qualität hergestellt werden.

Bioaktive Lebensmittelinhaltsstoffe und Functional Food

Die Verbraucher entscheiden sich bewusst und im Vertrauen auf die deklarierte Wirkung für Lebensmittel mit bioaktiven Zusätzen. Zum Schutz der Verbraucher werden Health Claims nur mit dem Nachweis der Wirksamkeit vergeben. Dieser Nachweis stellt eine neue wissenschaftliche Herausforderung für die Fraunhofer-Forscherinnen und -Forscher dar. Völlig neue Methoden und Testverfahren müssen entwickelt werden, um bereits im Vorfeld der heute gängigen klinischen Tests erste Wirksamkeitsnachweise zu erhalten.



Die Forschung zu bioaktiven Inhaltsstoffen beginnt mit dem Aufspüren und Identifizieren neuartiger Inhaltsstoffe pflanzlichen und auch marinen Ursprungs. Besonders Meeresfisch gilt als gesundes Nahrungsmittel aufgrund seiner hohen Mengen an essentiellen Aminosäuren und Omega-3-Fettsäuren. Die empfohlene Tagesdosis an Omega-3-Fettsäuren liegt derzeit bei ungefähr 500 mg. Für Patienten, deren Triglyzerid-Spiegel erhöht ist, werden sogar drei bis vier Gramm Omega-3-Fettsäuren pro Tag empfohlen. Diese Mengen sind dem Körper nur schwer durch den regelmäßigen Verzehr von Fisch zuzuführen, zur Ergänzung werden daher entsprechende Kapseln angeboten. Die darin enthaltenen Omega-3-Fettsäuren werden bisher aus Fischöl isoliert, einem Nebenprodukt der Fischmehlherstellung. Fischmehl und Fischöl werden jedoch ebenfalls für die Herstellung von Fischfutter für Aquakulturen benötigt. Da die Aquakultur eines der am stärksten wachsenden Segmente im Bereich der Agrarindustrie darstellt, wird in Zukunft der Preis für Fischmehl und Fischöl vermutlich stark steigen und die Nachfrage nach diesen Produkten die ohnehin bereits stark gefährdeten Fischbestände weiter bedrohen. Auch die Qualitätssicherheit ist bei Fischöl ein wichtiges Thema. Lipophile Umweltgifte reichern sich in Fischen mit hohem Fettanteil besonders stark an und müssen bei der Isolierung der Omega-3-Fettsäuren aufwändig entfernt werden, um Reinheit und Sicherheitsstandards zu gewährleisten. Für viele Menschen ist auch der starke Eigengeruch von Fischölkapseln ein Argument gegen die Einnahme solcher Nahrungsergänzungsmittel.

Hier setzt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences in seiner Forschung an und beschäftigt sich mit der Entwicklung von Alternativen zur kontrollierten Herstellung und Gewinnung von qualitativ hochwertigen und geruchsarmen Nahrungsergänzungsmitteln.

Zur Gewinnung von Eicosapentaensäure (EPA), die ebenfalls zur Klasse der Omega-3-Fettsäuren gehört, wurde eine effiziente Herstellungsmethode aus Algen entwickelt. Die marine Mikroalge *Phaeodactylum tricomutum* bildet den Ausgangspunkt. Sie wird in speziell entwickelten Photobioreaktoren kultiviert, die durch gezielte Strömungsführung eine optimale Lichtversorgung aller Algenzellen sicherstellen. Weiterhin wurden alle relevanten Betriebsparameter wie beispielsweise die Medienbestandteile optimiert, um alle Kriterien für eine industrielle EPA-Herstellung zu erfüllen. Damit wird ein schnelles Wachstum, hoher EPA-Gehalt und eine Produktion nur mit Sonnenlicht als Energie- und Kohlendioxid als Kohlenstoffquelle erreicht. Ebenso wurde bei den Reaktoren auf niedrige Produktionskosten Wert gelegt.

Aus pflanzlichen Rohstoffen werden zum Beispiel auch Proteine und Ballaststoffe mit cholesterinsenkender Wirkung gewonnen. Die Formulierung von Lebensmittelrezepturen, Lebensmittelherstellung und -lagerung sind weitere wichtige Forschungsthemen, damit die Einflüsse dieser Prozesse auf die Bioaktivität erfasst und die Abläufe optimiert werden können. Das physikalische und chemische Verhalten der neuen Inhaltsstoffe sowie Wechselwirkungen mit der Lebensmittelmatrix werden untersucht, um die gewünschte ernährungsphysiologische Wirkung auf verschiedenste Lebensmittel übertragen zu können.



1

Nachweis der Funktionalität *in vitro* und *in vivo*

Validierte *In-vitro*-Tests können schnell und preisgünstig Ergebnisse in der Funktionalitätsprüfung liefern. Die Entwicklung von *In-vitro*-Tests mit Zell- und Gewebekulturen, um die physiologischen Wirkungen von neuartigen Lebensmittelinhaltsstoffen zu charakterisieren, wird in den Instituten des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences intensiv betrieben.

Für Resorptionsuntersuchungen steht der standardisierte CaCo-2-Test zur Verfügung. Für Absorptions-, Toxizitäts- und Metabolismusstudien wurde ein vaskularisiertes dreidimensionales Darm-Testsystem entwickelt. Das Modell basiert auf einer Matrix mit einem Blutgefäßäquivalent (BioVaSc – Biological Vascularized Scaffold). Auf dieser Matrix werden Darmepithelzellen und Endothelzellen physiologisch – unter ähnlichen Bedingungen wie im menschlichen Darm – kultiviert. Per Computer können verschiedene Parameter dieses Versorgungskreislaufs wie Fließgeschwindigkeit, Durchflussmenge, Druck und Puls gesteuert und moduliert werden. Das 3-D-Darm-Testsystem ermöglicht Untersuchungen zur Resorption, Toxizität und Bioverfügbarkeit oral applizierter Stoffe.

Der Einfluss von Verarbeitungsschritten und Lagerungsbedingungen auf die Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit der aktiven Komponente kann über diese *In-vitro*-Systeme ebenfalls bestimmt werden. So gelangt man in kurzer Zeit bereits zu ersten Aussagen, ob voraussichtlich bestimmte Health Claims in Anspruch genommen werden können. Die Anzahl zeit- und personalaufwändiger Interventionsstudien wird dadurch reduziert; aber auch diese *In-vivo*-Tests können inhouse oder in enger Kooperation mit externen Kliniken vom Fraunhofer-Verbund Life Sciences durchgeführt werden.

Der Verbund arbeitet eng mit den zuständigen Behörden und Fachgremien zusammen. Auch international pflegen die Wissenschaftler einen engen Erfahrungsaustausch, zum Beispiel mit den japanischen Behörden, die bereits 1991 gesetzliche Richtlinien für die Zulassung von Functional Food erlassen haben.

Gesunder Genuss

Functional Food soll nicht nur gesund sein, sondern auch gut schmecken. Elementar für den Erfolg eines Produkts am Markt ist neben der nachgewiesenen gesundheitlichen Wirkung auch dessen Genusswert und Qualität.

Aroma, Geschmack und Geruch, sowie Textur und Mundgefühl sind Forschungsschwerpunkte, die vom Fraunhofer-Verbund Life Sciences auch speziell bei der Entwicklung von Functional Food berücksichtigt werden.



1 Trockenfrüchte hergestellt durch ein Vakuumexpansionsverfahren

2 Aquakultur-Kreislaufsystem Alge, Muschel und Steinbutt

NACHHALTIGE TECHNOLOGIEN ZUR ERNÄHRUNGSSICHERUNG

Technologieentwicklungen für die Aquakultur

Vor dem Hintergrund einer steigenden Nachfrage nach Fisch als Nahrungsmittel sind auch hier Strategien zu einer wirtschaftlichen und ökologischen Sicherstellung des Bedarfs essentiell. Die Weltmeere sind schon seit gut 20 Jahren bis an die Ressourcengrenzen befischt und liefern daher keine ausreichende Menge an Speisefisch mehr. Auf Grund dieser Umstände entwickelte sich die kommerzielle Fischproduktion, die sogenannte Aquakultur, rapide. Mittlerweile wird knapp die Hälfte der weltweit verfügbaren Speisefische in Aquakulturbetrieben produziert. Entwicklungsziel der Fraunhofer-Gesellschaft ist eine

landbasierte marine multitrophische Aquakultur, in denen Tiere aus verschiedenen trophischen Ebenen (Fische, Muscheln, Algen) in einem gemeinsamen System gehalten werden. Dazu werden Kreislaufsysteme aufgebaut, in denen die Interaktion der verschiedenen Organismen sowie der Nährstoffstrom analysiert werden. Die multitrophische Aquakultur bietet den Vorteil, dass Nährstoffe, die durch die Fütterung der Fische und deren Ausscheidungen in das System gelangen, durch die Organismen anderer trophischer Ebenen genutzt werden können. Dadurch ergibt sich eine verbesserte Wasserqualität des Gesamtsystems und es werden zusätzliche Produkte generiert. Hierdurch entsteht ein ökologischer und ökonomischer Mehrwert.

Sicherheit und hohe Qualität der Lebensmittel stehen immer stärker im Fokus des Verbrauchers und stellen für Unternehmen der Lebensmittelbranche eine wichtige Frage im Wettbewerb dar. Das »Food Chain Management« betrachtet die Kette der Lebensmittelherstellung als ganzheitlichen Prozess und bietet damit einen optimalen Ansatz zur Sicherstellung der Lebensmittelqualität und deren Rückverfolgbarkeit. Es berücksichtigt alle Stationen eines Lebensmittels, von der Produktion, über Verarbeitung und Handel bis hin zum Verbraucher.

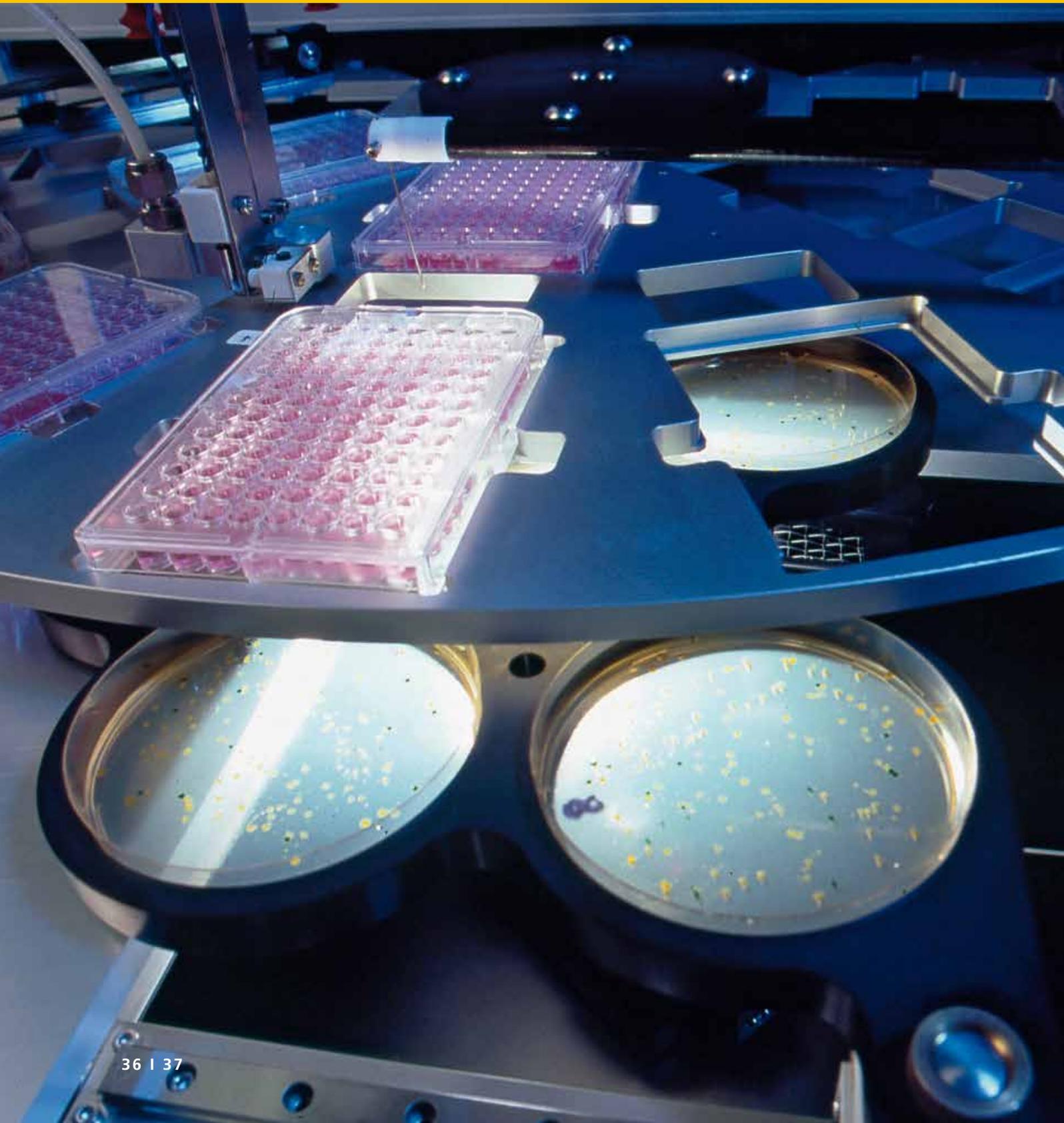
»Food Chain Management« ist auch der programmatische Name einer Fraunhofer-Allianz. Insgesamt zehn Fraunhofer-Institute aus verschiedenen Fraunhofer-Verbänden arbeiten hier zusammen, um in gemeinsamer Projektarbeit neueste wissenschaftliche Erkenntnisse in Produkte und Lösungen für diese Aufgaben umzusetzen.

Ein neuer Ansatz des »Food Chain Managements« integriert auch die Disziplinen Mikroelektronik und Logistik. Diese enge Verknüpfung lässt neue Kompetenzen und Forschungsansätze auf technologischer und auch auf Anwender-orientierter Basis entstehen.

Mit diesem Hintergrund ist die Fraunhofer-Allianz »Food Chain Management« bestens qualifiziert für Beratung und Dienstleistung in FuE für Partner aus Großindustrie und KMU sowie für institutionelle Fördermittelgeber auf nationaler, europäischer und globaler Ebene.

Weitere Informationen unter:
www.fcm.fraunhofer.de

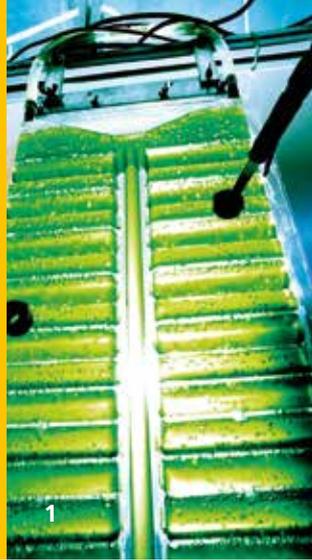
**DAS NEUE POTENZIAL FÜR DIE
BIOTECHNOLOGIE:
HERAUSFORDERUNG LERNEN VON DER
NATUR FÜR DIE INDUSTRIELLE NUTZUNG**



ZUSAMMENFASSUNG

Immer mehr pflanzliche Rohstoffe werden als Ausgangsmaterialien für hochwertige Produkte interessant. Für die Veredlung dieser sehr unterschiedlichen Rohprodukte sind ganz neue Synthesehierarchien erforderlich. Nach dem Vorbild der Natur, wo komplexe Reaktionen einstufig unter milden Bedingungen enzymatisch erfolgen, entwickelt der Fraunhofer-Verbund Life Sciences die neuen Verfahren der Biotechnologie in Übereinstimmung mit den Leitlinien »Sustainable Development« und »Responsible Care«. Der Verbund schafft die Voraussetzungen dafür, dass die erforderliche Biomasse nicht nur in Menge und Qualität zuverlässig zur Verfügung steht, sondern auch möglichst weit an die Erfordernisse der biotechnologischen Produktionsverfahren angepasst ist. Ein Ziel der Fraunhofer-Spezialisten ist, Verfahrensschritte in das pflanzliche Produktionssystem zu verlagern. Dies würde zur Konkurrenzfähigkeit der Endprodukte beitragen. Auch die blaue Biotechnologie hat ihren festen Platz im Leistungsspektrum des Verbunds. Marine Mikroorganismen – Algen, Bakterien und Zooplankton – sind durchaus für die Massenproduktion neuer Stoffe von Interesse. Enzymkatalysierte Reaktionen statt klassischer Synthesewege können Produktions- und Entsorgungskosten oft deutlich senken. Das Potenzial des Verbunds zur Optimierung vorhandener und zur gezielten Suche nach neuen Enzymen umfasst Methoden wie Genomics, Metagenomics und Proteomics. Enzyme werden durch molekulare Evolution und kombinatorische Bibliotheken für den industriellen Einsatz optimiert.

Besonders vorteilhaft kann dieses Know-how für die Forschung auf dem neuen Feld der gelben, der Insektenbiotechnologie eingesetzt werden. Hier geben neue Enzyme und antibiotisch wirksame Substanzen in bisher nicht gekannter Zahl und Vielfalt Anlass zu intensiver Forschungstätigkeit. Ganz im Sinne der Nachhaltigkeit bietet der Fraunhofer-Verbund Life Sciences die Suche nach neuen Nutzungen für Rest- und Abfallstoffe aus der Lebensmittelindustrie, Land- und Forstwirtschaft an, zusammen mit der entsprechenden Prozessentwicklung bis hin zum Pilotmaßstab. Den Schritt vom Labor in die industrielle Produktion wird in naher Zukunft das Fraunhofer-Zentrum für Chemisch-Biotechnologische Prozesse, Leuna, begleiten. Das Konzept der Bioraffinerie ist äußerst flexibel angelegt, sodass je nach Bedarf verschiedenste Rohstoffe als Ausgangsmaterial für Chemieprodukte eingesetzt und getestet werden können.



- 1 Airlift-Photobioreaktor
- 2 Mikroalge: *Haematococcus pluvialis*

NACHWACHSENDE ROHSTOFFE UND WERTVOLLE RESTSTOFFE

Steigende Rohölpreise und Krisen in den Förderländern haben Abhängigkeiten und die Begrenztheit unserer Ressourcen ins Bewusstsein gerufen. Die darauf folgende Suche nach neuen Ausgangsstoffen für die Industrie hat zu überraschenden Ergebnissen geführt und eindrucksvoll gezeigt, dass die Vielfalt der Natur bei weitem noch nicht ausgeschöpft ist. Darüber hinaus gewinnt die nachhaltige Gestaltung von industriellen Prozessen in Chemie-, Pharmazie- und Lebensmittelindustrie zunehmend an Bedeutung vor dem Hintergrund der immer strengeren Regularien und des weltweiten Strebens nach einer nachhaltigen Entwicklung.

Biomasse stellt für die Erzeugung chemischer und pharmazeutischer Produkte die einzige Alternative zu fossilen Rohstoffen dar. Pflanzen repräsentieren dabei in ihrer Diversität ein sehr breites Rohstoffpotenzial. Über die Photosynthese entsteht ein riesiges, bisher unvollständig genutztes Spektrum unterschiedlichster chemischer Verbindungen. Von besonderem Interesse ist die Verwendung dieser nachwachsenden Rohstoffe als chemische Zwischenprodukte für Polymere und Spezialchemikalien. Eine der Herausforderungen für die Zukunft besteht darin, die industrielle Nutzung der pflanzlichen Rohstoffe auszubauen, unter gleichzeitiger Sicherung der Nahrungs- und Futtermittelproduktion und dem Schutz von Naturräumen.

Für die Verbesserung und verstärkte industrielle Nutzung biobasierter Rohstoffe und biotechnologischer Verfahren sind daher neue Ansätze in Forschung, Entwicklung und Produktion erforderlich: Ansätze, die sich an den Leitbildern »Sustainable Development« und »Responsible Care« orientieren.

Der Produktstammbaum ist beim Einsatz nachwachsender Rohstoffe verzweigter als in der mineralölbasierten Linie. So können von der Natur erbrachte Syntheseleistungen genutzt werden, indem einzelne Fraktionen nachwachsender Rohstoffe isoliert und gegebenenfalls modifiziert werden. Ein anderer Weg führt über enzymatischen Bioabbau zu Plattformchemikalien – Ausgangsprodukte für biotechnologische oder chemische Synthesen.

Beiden Wegen zur Erschließung neuer Rohstoffquellen gehen die Forscher des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences intensiv nach.

Weißer und grüner Biotechnologie gehen Hand in Hand

Der Gehalt an wertgebenden Inhaltsstoffen in der Pflanze für den Einsatz in der industriellen Biotechnologie ist sowohl von der Pflanzenart als auch von der züchterischen Bearbeitung abhängig.

Grundlagen für eine zielgerichtete Verbesserung der Pflanzeigenschaften sind die systematische Analyse der pflanzlichen Stoffwechselwege sowie umfangreiche Kenntnisse zu den natürlichen pflanzlichen Inhaltsstoffen und ihren Eigenschaften. Dies wurde durch technologische Fortschritte in der funktionalen Genomik, Proteomik und Metabolomik ermöglicht. Die Effizienz biotechnologischer Produktionsverfahren in der Industrie kann erhöht werden, wenn die Pflanzen, die das Ausgangsmaterial liefern, auf den Produktionsprozess maßgeschneidert werden. Der Abgleich der Eigenschaften mit den technologischen und wirtschaftlich interessanten Anforder-



3 Pilotanlage mit 180-Liter-Photobioreaktoren zur Algenanzucht

rungen macht eine spezifische und breitere Nutzung biogener Rohstoffe für die industrielle Biotechnologie möglich. Die Verlagerung von Verfahrensschritten in das pflanzliche Produktionssystem ist eine weitere Option. Beide Ansätze bearbeitet der Fraunhofer-Verbund Life Sciences.

Blaue und weiße Biotechnologie wirken zusammen

Die industrielle Produktion neuer Inhaltsstoffe aus marinen Organismen wird in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Marine Organismen werden nicht nur zur Identifizierung dieser neuen Inhaltsstoffe herangezogen, sondern ebenfalls für die Massenproduktion eingesetzt werden. Interessant sind hier vor allem marine Mikroorganismen wie einzellige Algen oder Bakterien aber auch Zooplankton oder aus marinen Organismen isolierte Zellen in Zellkultur. Sowohl die entsprechenden Organismen können vom Fraunhofer-Verbund Life Sciences unterhalten als auch speziell hierfür angepasste Reaktoren entwickelt und angeboten werden.

Wertvolle Reststoffe nutzbringend eingesetzt

Neben der gezielten Suche nach alternativen Rohstoffpflanzen gilt das Interesse der Forscher im Fraunhofer-Verbund Life Sciences den pflanzlichen Rückständen aus Lebensmittelindustrie, Forst- und Landwirtschaft. Diese enthalten häufig noch Wertstoffe wie Proteine, Fasern, Öl oder sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die in weiteren Anwendungen genutzt werden können. Fachgerecht und werterhaltend müssen sie für eine Nutzung in technischen Anwendungen zunächst isoliert werden. Der Verbund verfügt über umfassende Erfahrung bei der Fraktionierung von verschiedenen pflanzlichen Rohstoffen und pflanzlichen Rückständen der Lebensmittelindustrie. Die Entwicklung von Fraktionierungsverfahren im Labormaßstab und auch das Scale-Up in den Pilotmaßstab gehören zum Leistungsspektrum des Verbunds.

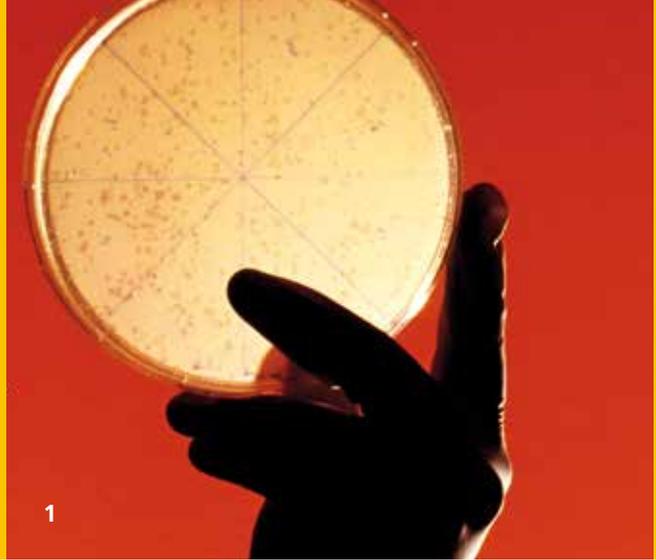
Häufig trägt eine Modifikation der Proteine und anderer pflanzlicher Rohstoffe vor der technischen oder energetischen Nutzung dazu bei, die gewünschten physikalisch-chemischen Eigenschaften zu erzielen. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt innovative Prozesse zur chemischen und vor allem biotechnologischen Modifikation von pflanzlichen Wertstofffraktionen, um die Substitution mineralölbasierter Produkte bei hoher Qualität und niedrigen Kosten zu gewährleisten.

Auf nachhaltigen Wegen zu Produkten mit vielfältigem Nutzen

Mikroalgen fixieren wie die höheren Pflanzen über die Photosynthese atmosphärisches Kohlendioxid und produzieren eine Vielzahl wertvoller chemischer Verbindungen wie Farbstoffe, ungesättigte Fettsäuren oder pharmazeutisch wirksame Substanzen. Dabei wachsen sie schneller und mit höherer Produktivität als die Pflanzen an Land. Sie sind somit eine interessante, alternative Rohstoffquelle für die industrielle, weiße Biotechnologie.

Native und modifizierte biogene Rohstoffe werden schon heute in den verschiedensten Bereichen eingesetzt: Die Anwendungskonzepte erstrecken sich von der energetischen Nutzung als fester oder flüssiger Brennstoff bis hin zur industriellen Verwendung als Schmierstoff, Klebstoff oder Coatingmaterial. Aufgrund langjähriger Erfahrung und umfangreichem Know-how ist der Fraunhofer-Verbund Life Sciences ein kompetenter und attraktiver Partner für die Entwicklung, Charakterisierung und industrielle Implementierung dieser innovativen Produkte.

1 *Enzyscreening: Kultivierung der DNA von Bodenmikroorganismen in Laborstämmen*



ERWEITERTE ROHSTOFFBASIS FÜR BIOTECHNOLOGISCHE PROZESSE

Hauptaufgaben auf biotechnologischem Gebiet sind die Bereitstellung preiswerter Substrate und die Entwicklung neuer oder verbesserter Enzyme. Hinzu kommen die Entwicklung neuer und die Optimierung bestehender biotechnologischer Prozesse, die Kopplung mit chemischen Prozessen mit dem Ziel der Prozessintegration sowie die Generierung neuer und die Optimierung bestehender Aufarbeitsverfahren.

Biotechnologische Prozesse nutzen als Kohlenstoffquelle Zucker, die entweder direkt aus Pflanzen gewonnen oder über die Hydrolyse von Polysacchariden aus stärkehaltigen Pflanzen erzeugt werden. Vor dem Hintergrund der weltweiten Diskussion über die Konkurrenz bei der Nutzung zucker- und stärkehaltiger Pflanzen auch in industriellen Bereichen gewinnt die Bereitstellung alternativer Fermentationsrohstoffe aus Lignocellulose immer größere Bedeutung. Die Institute des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences untersuchen und entwickeln neue Enzyme und Verfahren zum Substrataufschluss auf der Basis von Lignocellulose.

Neue Biokatalysatoren

Bei der Herstellung chemischer und pharmazeutischer Produkte durch biotechnologische Verfahren kommt den Mikroorganismen oder deren Enzymen hohe Bedeutung zu. Neue Anwendungen, zum Beispiel die Gewinnung oder Modifizierung von Spezialchemikalien, erfordern neue oder verbesserte Enzyme. Enzyme als Biokatalysatoren zeichnen sich vor allem aus durch die hohe Spezifität für ihre Substrate und die stereoselektive Reaktion. Dies macht sie attraktiv für technisch-industrielle Lösungen wie die Synthese enantiomerenreiner Produkte oder Zwischenstufen. Mit dem Einsatz von Enzymen lassen sich Produktions- und Entsorgungskosten oft deutlich senken. Darüber hinaus eröffnet dieser Verfahrensweg ganz neue Marktchancen, denn vielfach machen Enzyme die Herstellung bestimmter Produkte erst möglich.

Bei der Suche nach Mikroorganismen beziehungsweise deren Enzymen spielen konventionelle Methoden eine Rolle, aber auch innovative Methoden wie das komplette Screening der Gene oder Proteine, das man als Genomics, Metagenomics und Proteomics bezeichnet.

- 2 Pickingroboter
- 3 Verfahrensentwicklung zur Nutzung lignocellulosehaltiger Roh- und Reststoffe



Um effiziente und kostengünstige Prozesse zu entwickeln, konzentriert sich die Fraunhofer-Forschung auf

die Identifizierung und Charakterisierung neuer oder verbesserter industrieller Enzyme, vor allem durch Etablierung von Anzuchtverfahren bisher nicht kultivierbarer Mikroorganismen,

die Optimierung industriell nutzbarer Enzyme durch molekulare Evolution und kombinatorische Bibliotheken,

die Entwicklung von Prozessen zur Herstellung rekombinanter technischer Enzyme und deren Reinigung,

die Immobilisierung von Enzymen und die Kopplung von Bio- und Chemokatalyse.

Experten schätzen, dass der Anteil der nicht-kultivierbaren Mikroorganismen rund 99 Prozent der gesamten Population ausmacht. Um diese vielversprechende genetische Ressource nutzen zu können, wurden von den Fraunhofer-Forschern in Zusammenarbeit mit Industriepartnern metagenomische Genbibliotheken aus Umweltproben angelegt. Dafür wird die mikrobielle DNA direkt aus der Umweltprobe isoliert und in einen kultivierbaren Wirtstamm eingebracht.

Die Metagenomik als weitere Stufe der Genomforschung an Prokaryoten erschließt die ganze Komplexität der genetischen Informationen von Mikrobengemeinschaften systematisch. Die Genbanken können mit Hochdurchsatz-Assays auf gewünschte Enzymaktivitäten gescreent werden. Auf diesem Weg konnte bereits eine Vielzahl neuer Enzyme identifiziert werden, die noch nicht in bekannten Datenbanken vertreten waren und damit uneingeschränkt nutzbar sind.

Weiterhin werden Genominformationen aus Sequenzierungsprojekten im Fraunhofer-Verbund Life Sciences systematisch genutzt, um neue Enzyme für technische Anwendungen zu isolieren.

Enzymvielfalt der gelben Biotechnologie

Die Insektenbiotechnologie oder gelbe Biotechnologie stellt ein zukunftssträchtiges Forschungsfeld für den Fraunhofer-Verbund Life Sciences dar. Insekten sind die Organismen mit der größten Biodiversität. Vier bis sechs Millionen Insektenarten stehen hier zur Verfügung gegenüber nur etwa 250.000 Pflanzenarten. Der Erfolg der Insekten in der Evolution beruht einerseits auf einer Vielfalt antibiotischer Substanzen, mit denen sie sich erfolgreich vor Infektionen schützen können, andererseits aber auch auf einer Vielfalt von Enzymen, die ihnen dabei helfen, fast alle organischen Materialien als Nahrungsquelle zu erschließen. Diese Diversität an Molekülen, die in Insekten vorkommen, zu erforschen und gezielt für die rote, grüne und weiße Biotechnologie zu nutzen, ist eine Herausforderung für die Forschung.

Die enorme Enzymvielfalt, die es Insekten erlaubt, nahezu alle organischen Materialien als Nahrungsquelle zu nutzen, stellt eine weitere sehr interessante Ressource für die weiße Biotechnologie dar. Diese kann dabei helfen, aufgrund neuartiger Eigenschaften neue oder erweiterte Anwendungsbereiche zu erschließen, Synthesewege ökonomischer zu gestalten und bisher nicht oder nur unzulänglich genutzte Reststoffe für die stoffliche oder energetische Nutzung zu erschließen.

1 Kompositmembran mit geprägten Nanopartikeln für selektive Trennprozesse

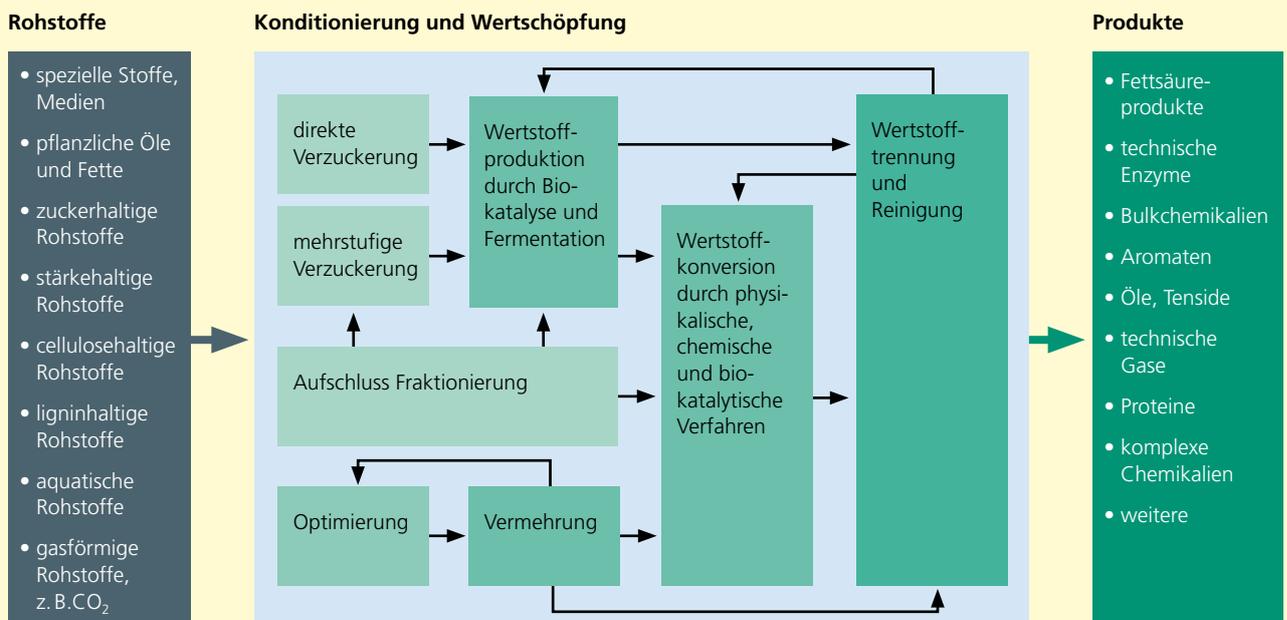


Prozessentwicklung für Fermentation und Downstream Processing

Hohe Anforderungen an die Produktqualität und eine Renaissance der industriellen Bedeutung von Naturstoffen erfordern neue und effiziente Produktions- und Aufarbeitungsverfahren. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist hier ein attraktiver Partner durch sein Know-how in der Entwicklung von Verfahren zur Biokatalyse, Fermentation und zum Downstream Processing sowie dem Upscaling bis zum Pilotmaßstab. Lösungen für eine optimierte Fermentation und für die Isolierung,

Trennung und Aufreinigung von biotechnisch hergestellten Produkten mit mechanischen und thermischen Trennverfahren werden hier erarbeitet. Insbesondere kommen Membranen beziehungsweise Membranverfahren zur Anwendung, da diese Verfahren spezifisch entsprechend den jeweiligen chemischen und physikalischen Eigenschaften des Produkts wie Größe, Ladung etc. eingesetzt werden können. Als Beispiele seien Membranfiltration, Elektrodialyse und Kombinationen von Membran- mit herkömmlichen Trennverfahren oder trennstarken chromatographischen Verfahren genannt.

Schema 1: Nachwachsende Rohstoffe für chemische Produkte



Quelle: Fraunhofer IGB



2

2 *Das neu eröffnete
Fraunhofer-Zentrum für
Chemisch-Biotechnologische
Prozesse CBP in Leuna*

FRAUNHOFER-ZENTRUM FÜR CHEMISCH-BIOTECHNOLOGISCHE PROZESSE, LEUNA

Mineralöl ist ein begehrter Ausgangsstoff für viele Produkte wie Kunststoffe, Lacke, Waschmittel, Klebstoffe oder Kosmetika. Doch seine Verfügbarkeit ist begrenzt. Nachwachsende Rohstoffe wie Stroh, Holz, Mikroalgen und viele weitere sind jedoch in der Lage, Erdöl zu ersetzen – weltweit arbeiten Chemieunternehmen an der Entwicklung ausgefeilter Verfahren. Jedoch ist die Nutzung nachwachsender Rohstoffe in industriellen Dimensionen heute für die Unternehmen noch ein finanzieller und technologischer Kraftakt.

Mit dem Ziel, diesen kritischen Schritt auf dem Weg vom Labor in die industrielle Anwendung zu unterstützen, haben das Land Sachsen-Anhalt, der Bund und die Fraunhofer-Gesellschaft ein chemisch-biotechnologisches Prozesszentrum geplant, welches nun als Fraunhofer-Zentrum für Chemisch-Biotechnologische Prozesse CBP am Chemiestandort Leuna errichtet wird. Mit dem sehr flexibel einsetzbaren Bioraffineriekonzept bieten sich innovative Möglichkeiten, um zukünftig biologische Rohstoffe auf Basis von Ölen und Fetten, Cellulose, stärke- oder zuckerhaltigen Rohstoffen als Ausgangsstoffe für Chemieprodukte einzusetzen. So können neue Produkte und Verfahren unter Nutzung der industriellen Biotechnologie zur Anwendungsreife gebracht werden. Damit trägt das CBP dazu bei, die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen zu reduzieren und die Kohlenstoffdioxidemissionen zu mindern.

Durch die Bereitstellung von Infrastruktur und Technikums-Miniplant-Anlagen ermöglicht das Fraunhofer CBP Kooperationspartnern aus Forschung und Industrie die Entwicklung und Skalierung von biotechnologischen und chemischen Prozessen zur Nutzung nachwachsender Rohstoffe bis zum industriellen Maßstab. Sieben Prozessanlagen zur Verfahrensentwicklung und -skalierung werden sukzessive entstehen.

Eine erste Bioraffinerie-Pilotanlage, mit der die Hauptkomponenten von Holz Cellulose, Hemicellulose und Lignin chemisch verwertet werden können, wurde im Oktober 2012 im Rahmen des Projekts Lignocellulose-Bioraffinerie am Standort Leuna in Betrieb genommen. Ausgangssubstrat sind Holzabfälle, die zunächst wirtschaftlich in die einzelnen Komponenten getrennt und in Zucker und Phenole gespalten werden. Die hierbei entstehenden Zucker sollen anschließend durch Bakterien in Basischemikalien umgesetzt werden, welche zur Produktion von Kunststoffen, beispielsweise Polyethylen, eingesetzt werden können. Die aus dem Holzbaustein Lignin gewonnenen Phenole sollen zur Produktion von Klebstoffen oder als Ausgangssubstanz für chemische Synthesen genutzt werden. Anfallende Reststoffe sollen zur Energieerzeugung und Biogasgewinnung genutzt werden – und komplettieren so die Nutzung der Ausgangssubstanz Holz.

Ein wesentlicher Erfolgsfaktor des Bioraffinerie-Konzepts ist die Einbindung von Partnern aus der Industrie von Anfang an: Mehr als 20 Industriepartner sind bereits jetzt an verschiedenen Projekten beteiligt. Die Industriepartner führen für jedes Projekt eine ökonomische und ökologische Nachhaltigkeitsanalyse durch. Die Auslegung und Konzeption der verschiedenen Anlagen erlaubt jeweils eine umfassende Effizienzanalyse, die sich auf großtechnische Produktionsverhältnisse übertragen lässt. Damit sind hier beste Voraussetzungen für den Technologietransfer geschaffen.

www.cbp.fraunhofer.de

SICHERHEIT BEI PROZESSEN, CHEMIKALIEN UND PFLANZENSCHUTZMITTELN: HERAUSFORDERUNG UMWELT- UND VERBRAUCHERSCHUTZ



ZUSAMMENFASSUNG

Gesetze und Verordnungen wie REACH sowie zunehmendes ökologisches Verantwortungsbewusstsein steigern den Bedarf an gutachterlicher Beurteilung und Absicherung von neuen und bereits im Umlauf befindlichen Stoffen. Um Sicherheitsbedürfnis, Rechtssicherheit und Wirtschaftlichkeit in Einklang zu bringen, müssen teure analytische Untersuchungen sorgfältig geplant werden. Anhand von Expositions- und Umweltszenarien und Struktur-Wirkungsbeziehungen kann der Fraunhofer-Verbund Life Sciences erste Rahmendaten erheben. Besonders vorteilhaft dabei sind verschiedenste Datenpools, die dem Verbund aufgrund seiner vernetzten Struktur zur Verfügung stehen. Außer den klassischen Methoden der Stoffprüfung nach GLP und in akkreditierten Labors (DIN EN ISO/IEC 17025) können zur Bewertung von Pflanzenschutzmitteln auch komplexe Umweltsimulationen wie Fate-Studien, Mikro- und Mesokosmosstudien durchgeführt werden.

Mit neuen aussagekräftigen Screening-Methoden wie *In-vitro*-Gewebe-Modellen oder Hochdurchsatzsystemen für toxikologische *In-vitro*-Tests ist der Verbund wegweisend: mehr Sicherheit bei weniger Tierversuchen. So bieten zum Beispiel die Fischzelllinien des Verbunds eine viel versprechende Alternative zu konventionellen Fischtests. Die Diskussion, ob und welche Risiken für Mensch und Umwelt durch die Nanotechnologie entstehen, ist noch nicht abgeschlossen. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences beteiligt sich mit seiner ganzen Kompetenz an einer schnellen Bewertung.

Ein funktionierender Wasserhaushalt ist ein zentrales Bedürfnis jeder Zivilisation – ob es um die Bereitstellung sauberen Trinkwassers geht oder um die hygienisch einwandfreie Entsorgung des Abwassers. Das Ergebnis von DEUS 21, einem Forschungsprojekt mit maßgeblicher Beteiligung des Verbunds, ist ein interessantes Modell für effiziente Abwasserreinigung – dezentral ohne aufwändige Leitungssysteme und adaptierbar an lokale Anforderungen. Mit dem Online-Breitbandsensor AquaBioTox leistet der Verbund einen Beitrag zur Sicherheit des Trinkwassers.



CHEMIKALIENPRÜFUNG UND -BEWERTUNG

Infolge verschiedener EU-Richtlinien fordert die deutsche Gesetzgebung die intensive Prüfung von Chemikalien und Bioziden, auch für bereits auf dem Markt befindliche Stoffe. So wird beispielsweise die REACH-Verordnung (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) der EU in den kommenden Jahren umfangreiche Untersuchungen von Industriechemikalien notwendig machen.

Beratung und Unterstützung

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences berät Sie von den ersten Fragen bis zum erfolgreichen Projektabschluss in allen Phasen der Chemikalienprüfung und -bewertung. Anhand eines strukturierten Prozessplans nähern wir uns schrittweise dem Ziel. Dabei nutzen und vernetzen wir bestehendes Wissen aus unterschiedlichsten Datenpools als einen ersten wichtigen Schritt, um bestehende Datenlücken zu schließen. In der Entwicklung stoffspezifischer Strategien zur Generierung valider Daten für nicht belegte Endpunkte haben wir langjährige Erfahrungen. Dabei kommen die Bewertung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR), Read-across sowie Stoffgruppen- und Analogiekonzepte zum Einsatz. In Expositionsszenarien beschreiben wir die Möglichkeit, mit einer Chemikalie exponiert zu werden; hierdurch kann auch geklärt werden, ob expositionsbezogenes Waiving – also der Verzicht auf die Durchführung bestimmter Studien aufgrund fehlender Expositionsrelevanz – zum Tragen kommen kann. Umweltszenarien geben Aufschluss über das Verhalten und den Verbleib des chemischen Stoffes in der Umwelt. Alle Schritte dieses Prozesses haben zum Ziel, nachfolgend mit einem Minimum an Untersuchungen auszukommen.

Klassische Methoden

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences vereint toxikologische und ökotoxikologische Kompetenz sowie laborexperimentelle Prüfkapazität und bringt jahrzehntelange Erfahrung in den klassischen Methoden der Stoffprüfung mit. So prüft und evaluiert der Verbund die Exposition und das toxikologische und ökotoxikologische Gefährdungspotenzial verschiedener Chemikaliengruppen nach internationalen Richtlinien. Die Prüfungen werden GLP-konform beziehungsweise in akkreditierten Labors (DIN EN ISO/IEC 17025) durchgeführt. Gutachten und Dossiers werden erstellt und eine abschließende Risikobewertung angefertigt. Für bestehende Datenlücken optimiert der Fraunhofer-Verbund Life Sciences Prüfstrategien, begleitet die Prüfungen wissenschaftlich und bereitet sie für die Zulassung auf.

Innovative Screening-Methoden

Je nach Stoffart und Prüfumfang sind die klassischen Methoden oft zu teuer. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences entwickelt neue, zeit- und kostensparende Verfahren, insbesondere zur Gefährdungsbeurteilung von Chemikalien und zum Screening von Stoffeigenschaften. Er verbessert bestehende Expositionsmodelle für Mensch und Umwelt und erstellt Datenbanken für Struktur-Wirkungsbeziehungen. Neben den Kompetenzen auf den Gebieten Structure Activity Relationship (SAR) und Inhalationstoxikologie etabliert der Fraunhofer-Verbund Life Sciences zum Beispiel *In-vitro*-Testmodelle. Hierdurch können toxikologische Basisinformationen ohne Tierversuche ermittelt werden. Die dreidimensionalen *In-vitro*-Gewebe-Modelle besitzen viele

1, 2, 3 Begleitung und Unterstützung vom Registrierungsverfahren bis zur Zulassung



der typischen Eigenschaften, die das jeweilige Organ im Körper auszeichnen. Zell- und molekularbiologische Analysen zur Toxizität von Chemikalien wie Zell-, Gen- oder Embryotoxizität können realitätsnah durchgeführt werden. An einem zertifizierten *In-vitro*-Hautmodell kann die Penetration von Chemikalien durch die Haut nachgestellt werden, ebenso können damit Tests zur Toxizität durchgeführt werden. Durch die Kopplung von 3-D-Zellsphäroiden mit einem Kapillarchip sind sogar Hochdurchsatzsysteme für toxikologische *In-vitro*-Tests möglich.

Validierte Fingerprints aus der Genexpressionsanalyse ermöglichen, das Potenzial für chronische und besonders auch kanzerogene Wirkungen zuverlässig abzuschätzen.

Marine Ökosysteme – Entwicklung alternativer Methoden zur Chemikalienprüfung und -bewertung

Der zunehmende anthropogene Schadstoffeintrag in die Umwelt stellt für die marine Lebensgemeinschaft ein beträchtliches Gefährdungspotenzial dar. Durch die ständig steigende Zahl von chemischen Verbindungen, die in das sensible Ökosystem Meer gelangen, wird es nötig, Informationen über eine möglicherweise toxische Wirkung auf marine Organismen zu gewinnen.

In den letzten Jahren haben vor allem *In-vitro*-Toxizitätstests an kultivierten Fischzellen stetig an Bedeutung gewonnen. Primäre Fischzellen und permanente Fischzelllinien stellen nicht nur eine ausgezeichnete Alternative zu konventionellen Fischtests (*In-vivo*-Fischtest DIN 38412) in der aquatischen (Öko-)Toxikologie dar, sondern bieten auch die Möglichkeit, Mechanismen der Toxizität chemischer Verbindungen zu untersuchen. Der Fraunhofer-Verband Life Sciences hat bereits mehrere Fisch-

zelllinien etabliert und Expertise auf diesem Gebiet gesammelt. Die Fischzellkulturen besitzen ein hohes Selbsterneuerungspotenzial und sind somit für den Einsatz in *In-vitro*-Toxizitätstests hervorragend geeignet. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen toxischer Substanzen, die sich in der Nahrungskette von Meeresorganismen anreichern. Im Vergleich mit entsprechenden Langzeitkulturen humaner und muriner Zelllinien zeigten sich Fischzelllinien sensitiver gegenüber umweltrelevanten Giften, die in Wasserkörper eingeleitet werden.

Weitere Informationen zur Chemikalienprüfung und -bewertung im Rahmen der europäischen Chemikalienverordnung REACH finden Sie in der Broschüre des Fraunhofer-Verbands Life Sciences »REACH Beratung und Unterstützung«.



1

1 Pflanzenschutzmitteleinsatz in der Landwirtschaft

PFLANZENSCHUTZMITTELZULASSUNG

Pflanzenschutzmittel sind für eine ökonomisch tragfähige Landwirtschaft unerlässlich, können jedoch andererseits die Umwelt als Fremdstoffe belasten. Um das ökologische Gleichgewicht zu erhalten und die Gesundheit des Menschen zu schützen, muss sichergestellt werden, dass die Auswirkungen auf Ökosysteme nur geringfügig und temporär sind.

Minimierung von Bewertungsunsicherheiten

Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences prüft und bewertet Pflanzenschutzmittel gemäß der nationalen und internationalen Pflanzenschutzgesetzgebung. Neben standardisierten Testverfahren zur Ermittlung intrinsischer Stoffeigenschaften setzen die Fraunhofer-Wissenschaftler dabei auch komplexe Umweltsimulationen ein. Experimentelle Schwerpunkte sind Fate-Studien (zum Beispiel Lysimeterstudien), Mikro- und Mesokosmosstudien, Fish-Full-Life-Cycle-Untersuchungen und Art-Empfindlichkeitsverteilungen. Ergänzt wird das Leistungsspektrum durch Expositions- und Wirkungsmodellierung, Gutachten und Beratung. Der Fraunhofer-Verbund Life Sciences identifiziert und quantifiziert Risiken und minimiert Bewertungsunsicherheiten (Higher Tier Risk Assessment). Durch eine frühzeitige Einbindung dieser Methoden in den Produktentwicklungsprozess können unnötige Entwicklungskosten vermieden werden. Der Verbund versteht sich auch als wissenschaftliche Vermittlungsinstanz zwischen Industrie und Behörden.

Metabolismusuntersuchungen

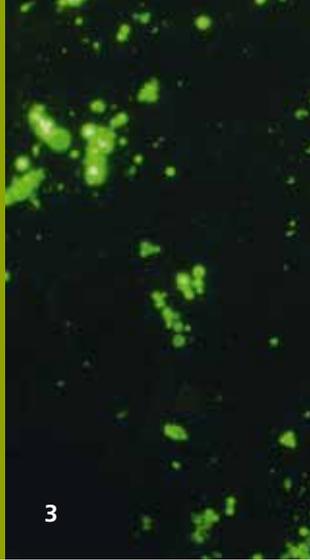
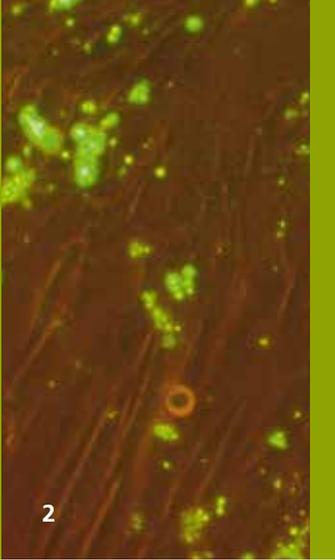
Für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln werden neben Informationen zum Wirkstoff selbst auch Daten zu Abbau- und Reaktionsprodukten (Metabolite) gefordert. Untersuchungen hierzu erfolgen in relevanten Pflanzen sowie landwirt-

schaftlichen Nutztieren; weiterhin sehen die rückstandsanalytischen Untersuchungen auch Verarbeitungsstudien vor, die über den Einfluss der Be- und Verarbeitung des Ernteguts beziehungsweise Lebensmittels Aufschluss geben. Darüber hinaus ist zu klären, ob Nachbaukulturen die Wirkstoffe aus dem Boden aufnehmen und metabolisieren oder anreichern.

Bei diesen Studien zum Metabolismus von Pflanzenschutzmitteln in Böden, Pflanzen und Nutztieren ist eine wesentliche Herausforderung die Aufklärung der chemischen Struktur der Umwandlungsprodukte. Hierfür steht im Fraunhofer-Verbund Life Sciences eine moderne analytische Geräteausstattung mit hochauflösender MS und LC-NMR zur Verfügung. Metabolismusuntersuchungen können in Freilandanlagen, Gewächshäusern oder Klimakammern durchgeführt werden. Das Spektrum der einsetzbaren Pflanzen reicht von verbreiteten mitteleuropäischen Flächenkulturen, Gemüse- und Obstkulturen bis hin zu Kulturen subtropischer Nutzpflanzen, wie zum Beispiel Erdnuss, Baumwolle und Reis. Hierbei ist, je nach Fragestellung, die Verwendung unterschiedlicher Böden möglich; es besteht jederzeit Zugriff auf behördlich akzeptierte Referenzböden.

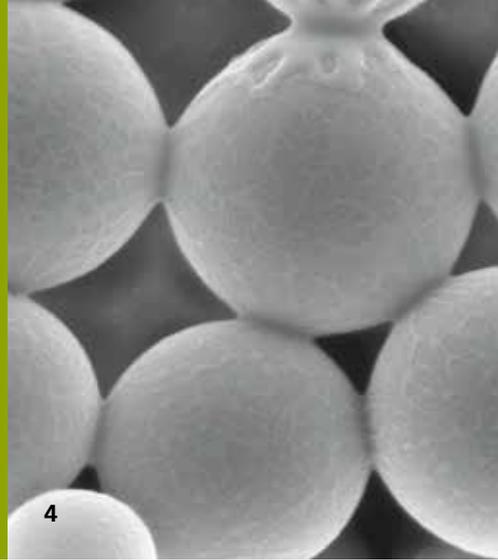
Im Bereich Tiermetabolismus werden zurzeit Studien zu Metabolismus und Bioakkumulation in Fischen angeboten. Wo es möglich ist, werden für Metabolismusstudien Zellkulturen oder Modellierungen eingesetzt. In Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern werden auch Metabolismusuntersuchungen mit landwirtschaftlichen Nutztieren angeboten.

Alle Studien können mit ^{14}C -markierten Materialien und gemäß GLP durchgeführt werden. Langjährige Erfahrungen erlauben die gezielte Modifikation von Testsystemen, angepasst an die spezifischen Fragestellungen unserer Kunden.



2, 3 Stammzellen der Bauchspeicheldrüse – unterschiedliche Aufnahme von Nanopartikeln je nach Zelltyp

4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Nanopartikeln



RISIKOBEWERTUNG NEUER TECHNOLOGIEN

Wer Zukunftstechnologien wie beispielsweise die Nanotechnologie effizient und nachhaltig nutzen will, muss sich auch frühzeitig mit potenziellen Technikfolgen und Risikobewertung aktiv auseinandersetzen.

Ihre vielen Anwendungsmöglichkeiten in Medizin, Umweltschutz, Verpackungs- oder auch Produktionstechnik sowie ihr wirtschaftliches Potenzial machen die Nanotechnologie verlockend. Sie ermutigen geradezu, den Fortschritt konsequent zu nutzen. Der Blick in die Geschichte zeigt aber auch, dass mit technologischen Innovationen Risiken verbunden sein können. Deshalb gebietet allein schon das Vorsorgeprinzip verstärkte Anstrengungen in der Gefährdungsabschätzungs- und Sicherheitsforschung. Viele Fragen sind noch offen, beispielsweise: »Was passiert mit Nanopartikeln, wenn sie in den Körper oder die Umwelt gelangen?«

Die besonderen Eigenschaften und die hohe Reaktivität von Nano-Objekten beruhen auf ihrer geringen Größe. Doch gerade weil deren Strukturen so winzig sind, müssen bestehende Verfahren zur Gefährdungs- und Expositionsanalyse modifiziert werden, um den nanospezifischen Aspekten gerecht zu werden.

Die Institute des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences erforschen die Nanotechnologie in verschiedener Weise. Sie suchen nach neuen Anwendungen in der Medizin. Oder sie entwickeln für den Umweltschutz innovative Verfahren zum Schadstoffabbau. Ebenso wichtig ist dem Fraunhofer-Verbund Life Sciences aber auch das Thema Nachhaltigkeit, deren oberstes Prinzip die Balance zwischen Ressourcenschutz und Ressourceneinsatz ist. Daher befassen sich die Fraunhofer-Forscher auch intensiv mit potenziellen Gefährdungen durch die Nanotechnologie und

sind Vorreiter dieser neuen wissenschaftlichen Disziplin – der Nanotoxikologie. Sie erarbeiten Methoden, die zeigen, inwieweit und unter welchen Voraussetzungen Nanomaterialien toxisch relevant werden könnten. Sie erforschen, ob sich Nano-Objekte auf Lebensräume wie Wasser oder Boden auswirken, wie sie sich in biologischen Systemen wie Zellen, Organen und Organismen verhalten und in welchem Maß Nanopartikel aus Verpackungsmaterialien aus- und auf verpackte Ware übertreten können. Auch potenzielle Emissionen von Nanopartikeln bei der Bearbeitung von nanopartikelhaltigen Kompositen werden untersucht.

Durch die Ausarbeitung vorbeugender Empfehlungen ist ein hohes Maß an Sicherheit im Umgang mit der Nanotechnologie realisierbar. Fraunhofer-Wissenschaftler und -Wissenschaftlerinnen handeln hier nach dem Vorsorgeprinzip – für Mensch und Umwelt.

Weitere Informationen zur Nanotechnologieforschung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences finden Sie in unserer Broschüre: »Nanotechnologieforschung für Mensch und Umwelt.«



1 Grundwasserreinigung im Rieselbettreaktor

WASSERMANAGEMENT

Mit der Entwicklung einer funktionierenden Abwasserentsorgung wurden in Europa die großen Seuchen besiegt. Und selbst wenn das Menschenrecht auf Zugang zu sauberem Trinkwasser letztendlich nicht festgeschrieben wurde, macht doch die internationale Diskussion die zentrale Bedeutung des Lebensmittels »Wasser« deutlich. Die Forscherinnen und Forscher des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences tragen dazu bei, dass auch bei steigendem Bedarf dieses Grundbedürfnis sicher, menschen- und umweltgerecht gestillt werden kann.

Abwasserentsorgung zum Schutz von Mensch und Umwelt

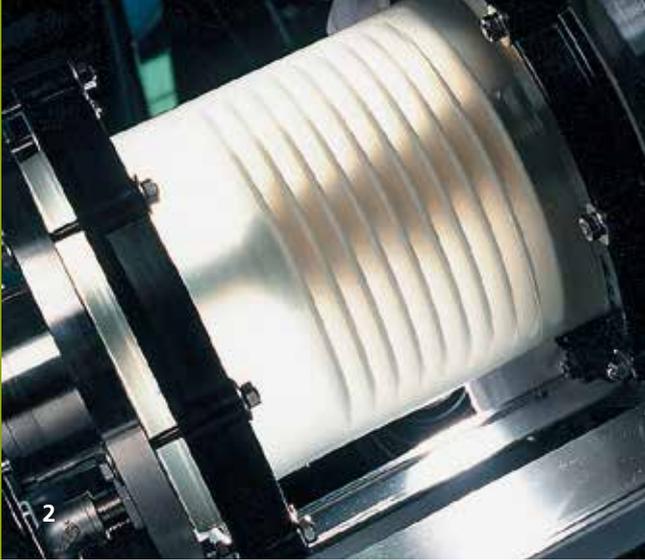
Abwässer enthalten neben anorganischen und organischen Verunreinigungen, die beseitigt werden müssen, Krankheitserreger, die bei ungenügender Behandlung über die Stoffkreisläufe verteilt werden und Erkrankungen hervorrufen können. In den industrialisierten Ländern sind in vielen Bereichen Lösungen auf hohem technischem Niveau zugänglich und werden meist in zentralen Systemen und Behandlungsanlagen realisiert. Die Qualitätsstandards sind dabei hoch, ihr Betrieb und die Instandhaltung verursachen allerdings auch hohe Kosten, die auf die Nutzer umgelegt und damit sozialisiert werden. Einen enormen Kostenfaktor stellen die weit verzweigten Rohrleitungssysteme dar. Ihre Instandhaltung verschlingt hohe Summen und es erfordert einen großen Aufwand, um das Eintreten von Verunreinigungen ins Trinkwassernetz dauerhaft zu vermeiden oder der Kontamination der Umwelt mit Abwässern vorzubeugen. Trotz des damit verbundenen Aufwands werden die Wartungs- und Instandhaltungsmaßnahmen in der Regel gut beherrscht.

Treten bei zentral organisierten und komplexen Strukturen jedoch unvorhergesehene Störfälle auf, sind die Folgen insbesondere bei großen und wachsenden Städten unübersehbar. In dezentralen Ver- und Entsorgungssystemen lassen sich Störfälle rascher lokalisieren und unerwünschte oder schädliche Auswirkungen mit geeigneten Maßnahmen begrenzen.

Dezentrale Systeme sind überschaubar und mit den heute üblichen Steuer- und Regelungseinheiten mit deutlich geringerem Personalaufwand zu betreiben, als das noch vor wenigen Jahren denkbar und möglich war. Das vom BMBF geförderte Forschungsprojekt DEUS 21, das von Fraunhofer initiiert, koordiniert und gemeinsam mit Industriepartnern realisiert wurde, zeigt, dass dezentrale Systeme in der Lage sind, adaptiert an die Anforderungen der jeweiligen Standorte, sehr effizient und sicher in kleineren Einheiten Abwässer zu reinigen (Schema 2).

Überwachung von Wasserinfrastruktursystemen

Die Anlagen zur Behandlung von Abwässern oder zur Aufarbeitung von Trinkwasser werden in Deutschland regelmäßig überwacht, um sicherzustellen, dass sie den gesetzlichen Anforderungen zum Schutz des Verbrauchers entsprechen. Trinkwasser gilt als Lebensmittel und bedarf damit einer besonders sorgfältigen Überwachung. Im Trinkwasserbereich erfolgt diese derzeit durch regelmäßige Probenahme und eine umfassende chemische und mikrobiologische Analyse des Wassers. Hohe Qualitätsanforderungen der Trinkwasserverordnung (2001, 2006) müssen von den Trinkwasserversorgern



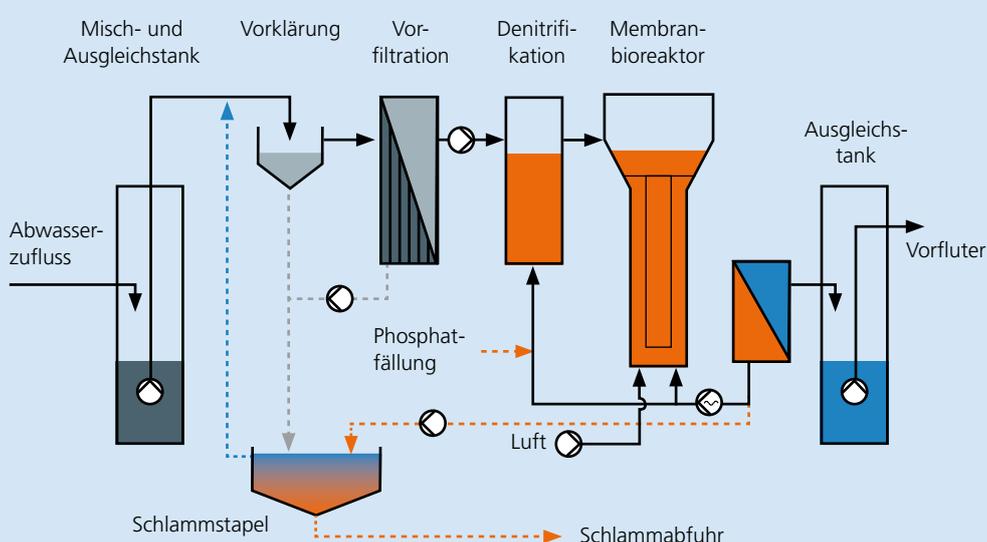
2 Rotationsscheibenfilter

eingehalten werden. Die routinemäßig eingesetzten Verfahren zur Überwachung insbesondere der Rohrleitungsnetze sind meist zeitaufwändig. Messverfahren, die unvorhersehbare Ereignisse, wie Unfälle oder gezielte Anschläge, die die Wasserversorgungsnetze bedrohen, anzeigen, sind erforderlich, so dass unverzügliches Handeln zur Abwehr von Gefahren erfolgen kann.

mikrobiologische und mammalische Zellsysteme mit einem Daphnientoximeter und physikalisch-chemischen Messparametern kombiniert und Störfälle an einen Entscheidungsträger weitermeldet, der dann zeitnah geeignete Reaktionen auslösen kann.

Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences werden gemeinsam mit Anwendern, Herstellern von Messgeräten für die Gewässerüberwachung und Fraunhofer-Spezialisten aus der Informations- und Datenverarbeitung Sensoren entwickelt, die für die Online-Überwachung eingesetzt werden können. Der so erreichte höhere Sicherheitsstandard macht eine rasche Reaktion des Betreibers bei Verunreinigung des Trinkwassers möglich. In dem durch das BMBF geförderten Projekt AquaBioTox steht ein Breitbandsensor im Mittelpunkt, der als Kernstück

Schema 2: Dezentrale Kläranlage



Beispiel einer dezentralen Kläranlage in Heidelberg-Neurott: Gereinigtes Abwasser wird vor Einleitung in das Gewässer einer Filtration unterzogen.

Quelle: Fraunhofer IGB

ANSPRECHPARTNER UND ADRESSEN

Sie haben Fragen zum Fraunhofer-Verbund Life Sciences, Anregungen oder Wünsche?

Prof. Dr. Rainer Fischer
Verbundvorsitzender Life Sciences der Fraunhofer-Gesellschaft
Geschäftsführender Institutsleiter Fraunhofer IME

Der Leiter der Geschäftsstelle, Dr. Claus-Dieter Kroggel, wird sich um Ihr Anliegen kümmern, so dass Sie schnell zu Ihrem Ziel kommen.



ANSPRECHPARTNER

Dr. Claus-Dieter Kroggel
Leiter der Geschäftsstelle

Fraunhofer-Verbund Life Sciences
Medical Park Hannover
PHARIS-Haus
Feodor-Lynen-Str. 31
30625 Hannover

Telefon +49 511 5466-440
Fax +49 511 5466-445
claus.kroggel@vls.fraunhofer.de

INSTITUTE DES VERBUNDS

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK IBMT

Leitung: Prof. Dr. Heiko Zimmermann (geschäftsführend),
Prof. Dr. Günter R. Fuhr
Ensheimer Straße 48, 66386 St. Ingbert
Telefon +49 6894 980-0
info@ibmt.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR GRENZFLÄCHEN- UND BIOVERFAHRENSTECHNIK IGB

Leitung: Prof. Dr. Katja Schenke-Layland
(geschäftsführend, kommissarisch),
Dr. Christian Oehr (kommissarisch)
Nobelstraße 12, 70569 Stuttgart
Telefon +49 711 970-4401
info@igb.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR MOLEKULARBIOLOGIE UND ANGEWANDTE ÖKOLOGIE IME

Leitung: Prof. Dr. Rainer Fischer
Bereich Molekularbiologie
Forckenbeckstraße 6, 52074 Aachen
Telefon +49 241 6085-0
info@ime.fraunhofer.de

Bereich Angewandte Ökologie
Auf dem Aberg 1, 57392 Schmallenberg-Grafschaft
Telefon +49 2972 302-0

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

Leitung: Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich (geschäftsführend)
Prof. Dr. med. Norbert Krug
Nikolai-Fuchs-Straße 1, 30625 Hannover
Telefon +49 511 5350-0
info@item.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR VERFAHRENSTECHNIK UND VERPACKUNG IVV

Leitung: Prof. Dr. Horst-Christian Langowski
Giggenhauser Straße 35, 85354 Freising
Telefon +49 8161 491-0
info@ivv.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR ZELLTHERAPIE UND IMMUNOLOGIE IZI

Leitung: Prof. Dr. med. Frank Emmrich
Perlickstraße 1, 04103 Leipzig
Telefon +49 341 35536-1000
info@izi.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-EINRICHTUNG FÜR MARINE BIOTECHNOLOGIE EMB

Leitung: Prof. Dr. Charli Kruse
Mönkhofer Weg 239a, 23562 Lübeck
Telefon +49 451 384448-10
info@emb.fraunhofer.de

Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Medical Park Hannover

PHARIS-Haus

Feodor-Lynen-Str. 31

30625 Hannover

Telefon +49 511 5466-440

Fax +49 511 5466-445

www.lifesciences.fraunhofer.de