Fraunhofer IZI-BB

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse IZI-BB

Fraunhofer IZI-BB

Jahresbericht 2022 | 2023

Grußwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

auch in diesem Jahr wollen wir in unserem Jahresbericht mit Ihnen auf das Leben und die Entwicklungen in unserem Institut zurückschauen.

Inventur und Impulse

Wie schon in unserem Institutsnamen zum Ausdruck kommt, stehen wir für Forschung und Entwicklungen in den Bereichen Bioanalytik und Bioprozessierung. Beide Themenkomplexe sind tragfähige Säulen unserer Forschungsarbeit und ermöglichen uns, darauf neue Schwerpunkte zu setzen. Wir haben im vergangenen Jahr Altbewährtes auf den Prüfstand gestellt und Neues auf seine Zukunftsfähigkeit hin geprüft. Die entstandenen neuen Impulse haben wir aufgenommen und angefangen, sie in das interdisziplinäre Portfolio des Instituts zu integrieren. Wir danken unseren Kunden, Projektpartnern und langjährigen Wegbegleitern für den Zuspruch und die Unterstützung in diesem Prozess.

Eine tragende Gemeinschaft

Das Leben in unserem Institut ist aber zuallererst an die Menschen hier gebunden. Alles befindet sich im Gleichgewicht und jede Veränderung auf der einen Seite hat unmittelbare Auswirkungen auf die andere Seite. So haben wir Kollegen in den wohlverdienten Ruhestand verabschiedet. Eine Vielzahl von Doktorandinnen und Doktoranden konnte ihre Graduierung abschließen. Andere Mitarbeitende haben sich nach einiger Zeit umorientiert. Neben der Profilschärfung unserer Forschungsausrichtung war die Zeit weiterhin von der SAP-Einführung geprägt, die allen Kolleginnen und Kollegen im Haus viel abverlangte und manchmal auch Zweifel am eigentlichen Arbeitsauftrag aufkommen ließ. Wir haben großes Glück, dass es uns gemeinsam gelungen ist, alles in Waage zu halten: Personell, durch interne Umorientierungen und Neueinstellungen – durch das außergewöhnliche Engagement der Verwaltung und durch ein hohes Maß an Flexibilität, Einfallsreichtum und Kraftaufwand seitens der wissenschaftlich-technischen Belegschaft und gemeinsam durch unermüdlichen Einsatz. Dafür möchte ich dem hoch motivierten IZI-BB-Team meinen aufrichtigen Dank aussprechen!

Offen für Neues

Wenn Sie weiterblättern, werden Sie auszugsweise Einblicke in unsere Forschungsthemen erhalten. Ich bin überzeugt, dass sich daraus neue Ideen für Innovationen und weitere spannende Kooperationen ergeben werden. Wir freuen uns darauf!

Optimistisch blicken wir in die Zukunft und auf die noch anstehenden Veränderungen. Bei Ihren Besuchen in unserem Haus oder spätestens im nächsten Jahresbericht werden wir Ihnen die Weiterentwicklung unseres Instituts vorstellen können. Seien Sie uns jederzeit herzlich willkommen am Fraunhofer IZI-BB.

Bleiben Sie uns verbunden. Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen.

Dr. Eva Ehrentreich-Förster

Inhaltsverzeichnis

Grußwort 2

Kernkompetenzen und Geschäftsfelder 6

Organigramm 8

Das Fraunhofer IZI-BB in Zahlen 10

Fraunhofer-Zentrum für Digitale Diagnostik ZDD® 14
Digitalisierung in der Gesundheitsversorgung

Das Leistungszentrum als Transfer-HUB 19

Aus der Forschung
MIDARDI-D2P 22
Mikrofluidischer Nachweis von mikrobiellen Gemeinschaften und Antibiotikareaktionen bei der Behandlung von diabetischen Fußgeschwüren – vom Demonstrator zum Prototyp
ALF-Test 24
Aptamer-basierter Lateral-Flow-Schnelltest zur Diagnostik von Antibiotikaresistenzen
ProtRadDam 26
Strahlungsschäden an Nucleoproteinfilamenten
TumOC 27
Kolonkarzinom-Organoid-on-Chip zur Aufklärung der Wirkungseffizienz von Krebsmedikamenten mittels Echtzeitmessungen der Zellvitalität

Publikationshighlights
ImmuTox 30
Schnelle Synthese von Immuntoxinen in zellfreien ***E. coli***- und CHO-Systemen
ABBA 32
Aptamer-basierte Biomarker Assay Entwicklungen zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen
ProtRadDam 34
Schutz vor ionisierender Strahlung von Einzelstrang DNA-bindenden Proteinen am Beispiel von G5P

Patentgeschützte Technologie 35
Maßgeschneiderte Lysate für die Herstellung von Proteinen mit besonderen Anforderungen

Der Fraunhofer-Verbund Gesundheit 37

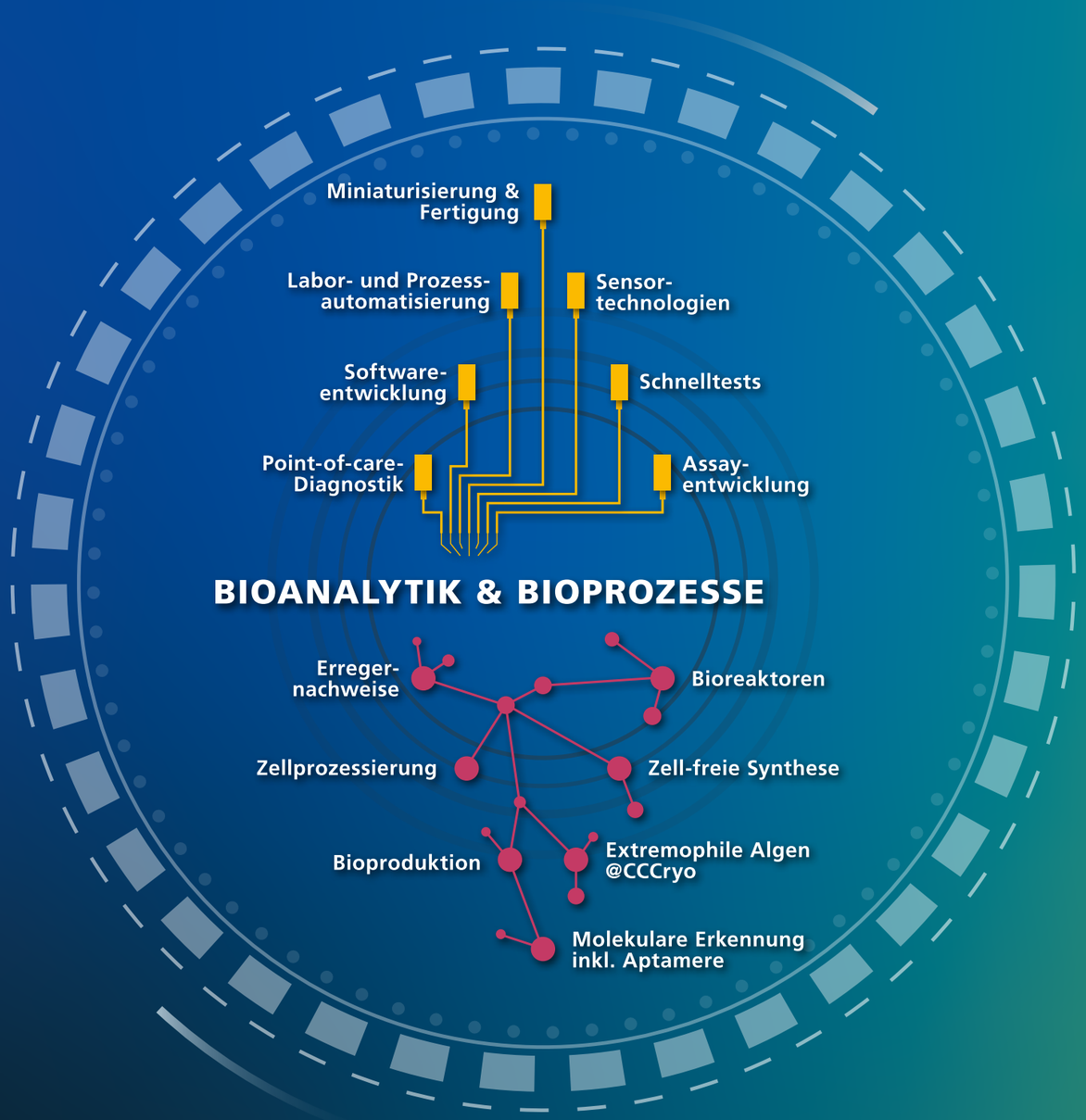
Die Fraunhofer-Gesellschaft 39

Anhang 41

Impressum 42

© Roland Halbe

Kernkompetenzen und Geschäftsfelder



Analytik

Optimierung Ihrer Analyseprozesse – von der Probenvorbereitung und der Auswahl der geeigneten analytischen Methode bis hin zur Datenerfassung und Ergebnisinterpretation.

Assayentwicklung

Assayentwicklungen und -anpassungen auf der ganzen Bandbreite entsprechend Ihren Anforderungen – vom Stabilitätstest bis hin zum Immunoassay.

Bioproduktion

Optimierte Produktion komplexer Biomoleküle – von proteinogenen Wirkstoffen für die Impfstoff- und Antikörperentwicklung bis zu Enzymen, komplexen Peptiden, Proteinen und synthetischen Biomolekülen.

Kryophile Mikroalgen für die industrielle Nutzung

Screening nach kundenspezifischen Inhaltsstoffen in Algenisolaten für besondere Anwendungsfragen sowie Entwicklung von Produktionsprozessen.

Automatisierung und Miniaturisierung

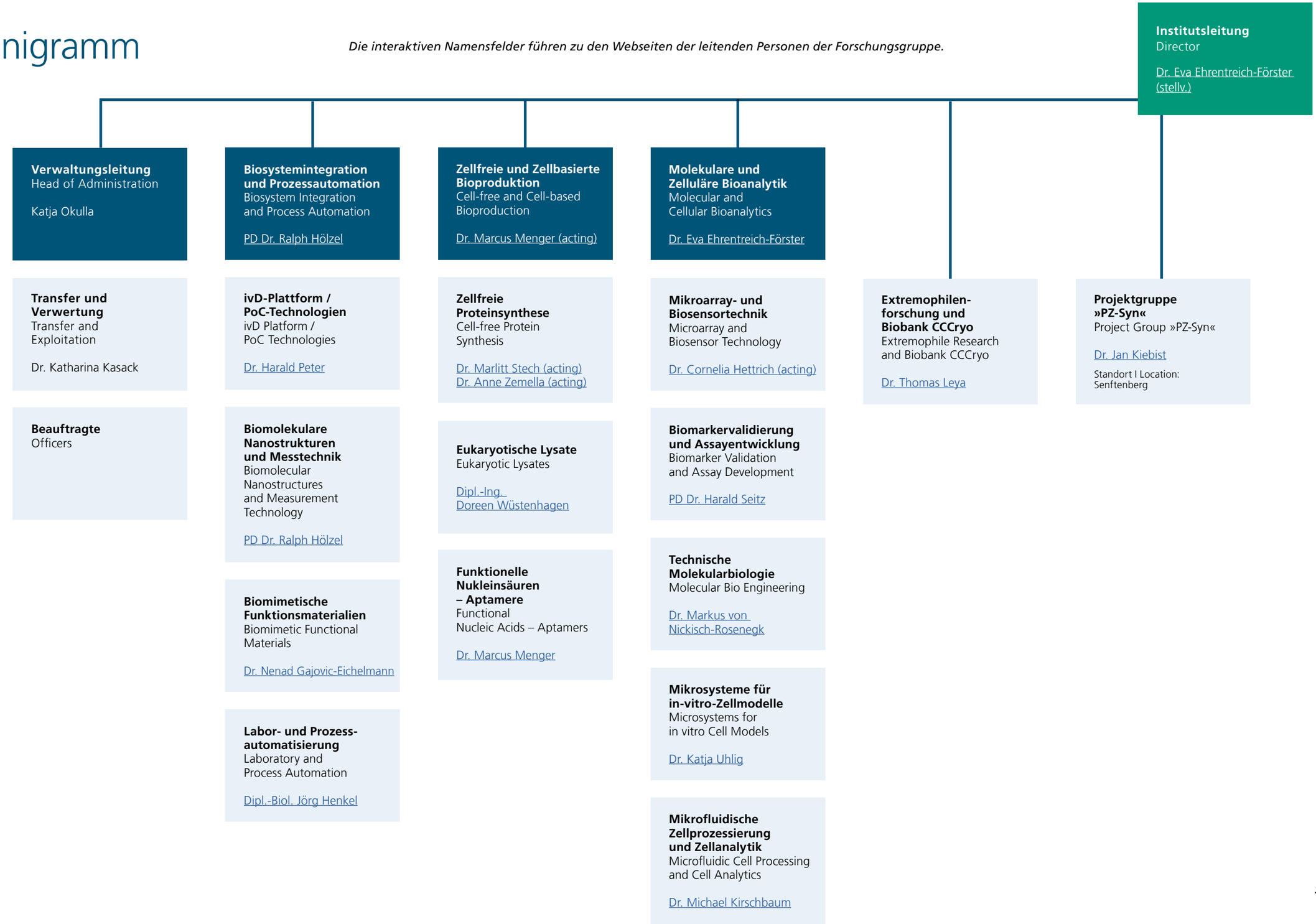
Maßgeschneiderte Lösungen für Ihre komplexen Laborautomatisierungsaufgaben im gesamten Themenfeld der Biotechnologie – steigern Sie mit uns die Effizienz und die Qualität Ihrer Prozesse.

Funktionelle Oberflächen

Wir verbessern die Biokompatibilität synthetischer Oberflächen mit Schichten aus Polyelektrolyten, Polymeren und Biomolekülen für Ihre Zellkulturanwendungen oder analytischen Assays.

Organigramm

Die interaktiven Namensfelder führen zu den Webseiten der leitenden Personen der Forschungsgruppe.



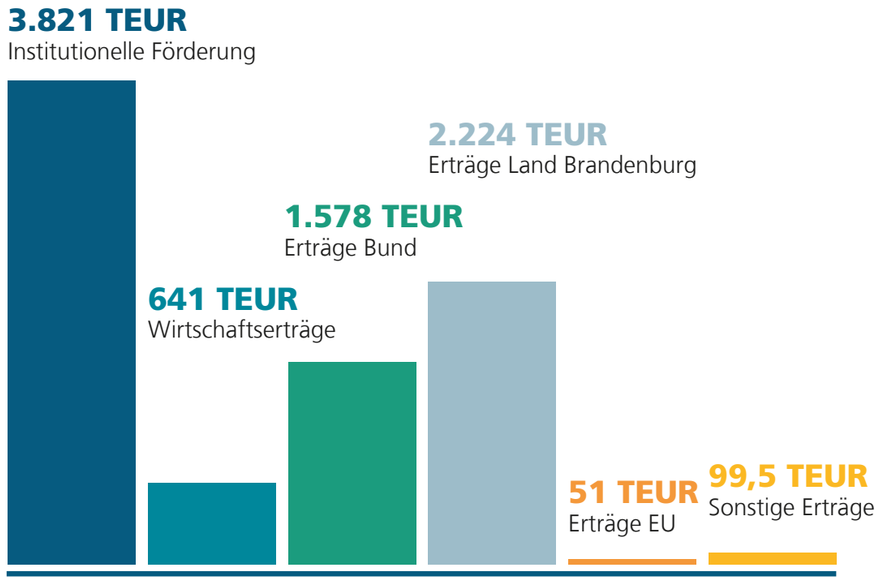
Stand: Juni 2023
Status: June 2023

Das Fraunhofer IZI-BB in Zahlen

© Stock.Adobe.com

Das Fraunhofer IZI-BB in Zahlen

Haushalt 2022



Publikationen & Veranstaltungen

38 wissenschaftliche Publikationen

7 Graduierungs-arbeiten

41 Vorträge & Poster

49 Kongresse & Konferenzen

108 Mitarbeitende

49 Wissenschaftliche Mitarbeitende

35 Nicht-wissenschaftlich Beschäftigte

Davon sind 47 Nachwuchskräfte.

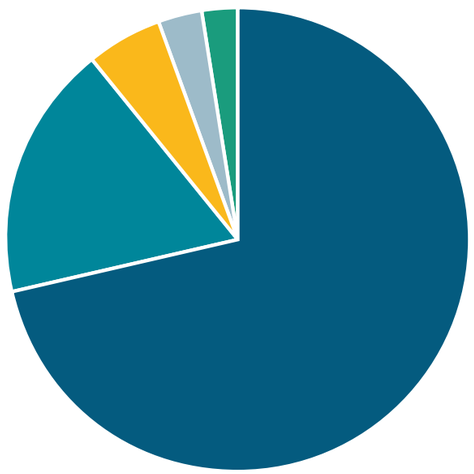
23 Doktorrand*innen

19 Studentische Mitarbeitende

3 Bachelor- und Masterstudierende

2 Praktikant*innen

Patente



121 aktive Patente

5 offengelegte Patente *in 2022*

30 aktive Patentfamilien

9 erteilte Patente *in 2022*

4 aktive Marken

Stand: März 2023
Status: March 2023

© Stock Adobe.com

Fraunhofer-Zentrum für Digitale Diagnostik ZDD®

Digitalisierung in der Gesundheitsversorgung

Das Fraunhofer-Zentrum für Digitale Diagnostik ZDD® setzt sich die Aufgabe, Kompetenzen, Technologien und Lösungen zu entwickeln, die Antworten für die diagnostischen Herausforderungen der Gesundheitsversorgung im ländlichen Raum finden. Das Zentrum bildet die gesamte »digital-diagnostische Wertschöpfungskette« ab, welche mit einer dezentralen Erfassung bioanalytischer Daten beginnt, über eine sichere und effiziente Datenkommunikation verfügt, und schließlich zu einer intelligenten Dateninterpretation und medizinischen Entscheidungsunterstützung führt.

Am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI-BB in Potsdam wird gemeinsam mit dem Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering IESE und dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI eine institutsübergreifende Forschungsinfrastruktur geschaffen. Darüber hinaus hat das Fraunhofer-ZDD bei der Umsetzung von Kundenprojekten Zugriff auf die Expertise des gesamten Fraunhofer-Netzwerks.

Mittel- und langfristig ist das Fraunhofer-ZDD ein Partner für Industrie und Gesundheitsversorgende, die entweder Einbindung patientennaher Diagnostik in digitale Ökosysteme oder auch ein diagnostisches Fundament für moderne telemedizinische Versorgungsmodelle und digitale Gesundheitsanwendungen benötigen. Darüber hinaus kann sich das Zentrum perspektivisch in Anwendungsfeldern mit vergleichbaren Herausforderungen und Synergien etablieren. Dazu gehören beispielsweise die Veterinärmedizin sowie die Nahrungsmittel- und Umweltanalytik.

Der Geschäftsstellenleiter im Gespräch

Wie sehen Sie die aktuelle Situation des Gesundheitssystems?

Die Frage, in welche Richtung sich das Gesundheitssystem entwickeln wird, ist ja schon länger im Gespräch. Zurzeit habe ich das Gefühl, dass wir uns in einer Phase befinden, in der die Nutzen von digitalen Technologien zwar allgegenwärtig sind und angenommen werden, die Vorbehalte im Gesundheitsbereich aber noch weitestgehend bestehen. Das Bundesministerium für Gesundheit spricht sich für eine dezentrale und flächendeckende Versorgung bei gleichzeitig besserer gesundheitlicher Fürsorge aus. Diesen Widerspruch muss man lösen können und wir versuchen im Fraunhofer-ZDD genau dort anzusetzen.

Eine umfassende Gesundheitsvor- und -fürsorge ist mit den Folgen der demografischen Entwicklungen in einem Flächenland wie Brandenburg zunehmend schwieriger zu realisieren und neue Versorgungsformen und -modelle müssen gefunden werden. Die Digitale Diagnostik bietet hierbei vielfältige und umfassende Möglichkeiten, einer möglichen Gesundheitsunterversorgung im ländlichen Raum entgegenzuwirken. Durch die Zusammenlegung der Kompetenzen der Kerninstitute verbinden sich Expertisen aus zuvor unterschiedlichen Bereichen, die in der heutigen Zeit zusammengehören. Dadurch können umfassendere Lösungsmöglichkeiten angeboten werden.

Dr. Ullrich Stein
Geschäftsstellenleiter
Fraunhofer-ZDD®

Wie kann das Land Brandenburg vom Fraunhofer-Zentrum für Digitale Diagnostik ZDD® profitieren?

Ganzheitliche Lösungsansätze müssen gefunden werden. Die Medizinbranche in der Hauptstadtregion ist gut etabliert und hat letztendlich auch in der Hochzeit der Corona-Pandemie gezeigt, dass digitalisierte Diagnostik, die Verarbeitungskapazitäten massiv erhöht und dabei die Reaktionszeit verringert. Dies lässt sich auf fast beliebig viele Bereiche der Gesundheitsversorgung ausweiten. Eine unmittelbare Auswertung und Verfügbarmachung von Ergebnissen nach erfolgter Diagnose bietet für medizinische Entscheider in der Vorsorge und im Notfall, sowie der Nachsorge enorme Vorteile. Eine umfassende Einbindung aller Daten in digitale Ökosysteme wäre hierbei das oberste Ziel. Das Fraunhofer-ZDD kann dafür die Schnittstelle zwischen Diagnostikentwicklung, Datenauswertung und Dateninterpretation abbilden und in jedem Bereich die passende Anwendung finden. Darüber hinaus werden sich Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs) immer weiterentwickeln und sich in Zukunft nicht hauptsächlich auf das reine „Self-Assessment" stützen können. Die Qualität von entscheidungsunterstützenden Ergebnissen hängt maßgeblich von der Diagnostik ab, sodass eine bioanalytische Datenerfassung in vielen Bereichen die Handlungsfähigkeit von DiGAs stärken und deren Anwendungsgebiet sogar um ein Vielfaches erweitern kann. Diagnostische Verfahren sind vielfältig zu realisieren und das Fraunhofer-ZDD bietet den Akteuren der digitalen Gesundheitsbranche die Möglichkeit ihre Lösung mit validierten Messwerten zu bekräftigen. Der Transfer zwischen Wissenschaft und Industrie bildet eines der Kernziele des Fraunhofer-ZDD.

Wie wird Ihrer Meinung nach die Gesundheitsversorgung in 10 Jahren aussehen und welchen Beitrag kann das Fraunhofer-ZDD® leisten?

Ich hoffe, dass sich digitale Gesundheitsanwendungen immer weiter etablieren und stärker mit diagnostischen Tests verschmelzen werden. Die Möglichkeit, gewonnene Daten miteinander zu verknüpfen, um sich über seinen Gesundheitszustand jederzeit im Klaren sein zu können, wäre eine große Bereicherung. Natürlich geht das dem Einen oder Anderen zu weit, aber der Gang zum Arzt gehört oft nicht zu den Lieblingsbeschäftigungen. Wenn man sich Zuhause krank fühlt und einen Test macht, der anzeigt, dass eine Grippe oder eine andere ansteckende Krankheit vorliegt, dann bleibt man lieber im Bett. Hier könnten digital eingebundene Testmöglichkeiten einen enormen Vorteil liefern. Aber auch Arztpraxen oder andere medizinische Gesundheitsversorger können ihren Patient*innen durch digital verfügbare und quervernetzte Datenabgleiche eine schnellere und sicherere Diagnose liefern. Die medizinischen Daten jeder Person liegen bereits jetzt schon in Massen vor, müssen aber immer wieder neu von Ärzten rekonstruiert werden. Wenn dies zusammengeführt und ständig mit neuen diagnostischen Aussagen aktualisiert werden würde, könnte sich vieles in der Gesundheitsversorgung ändern.

© Stock.Adobe.com

Laufende Projekte des Fraunhofer–ZDD®

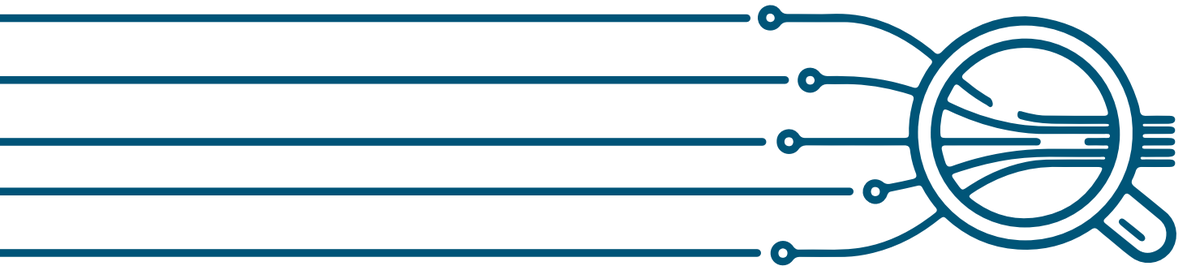
Projekt »SODIAPH«

Digitalisierung von medizinischen Abläufen und deren kontinuierliche Erfassung, Aktualisierung und Behandlung von Daten, bei gleichzeitiger Sicherstellung der Durchgängigkeit und Verfügbarkeit scheint eine schwerer zu bewältigende Aufgabe zu sein. Diese Frage wird im Projekt **»SODIAPH«** behandelt, welches den Grad der Digitalisierung klinischer und ambulanter Behandlungsstrukturen untersucht und identifiziert. In Zusammenarbeit mit Kliniken werden Patienten- und Patientinnen-Pfade registriert und anonymisiert weitergeleitet, woraufhin die Forschenden die Datenflüsse analysieren.

Ein zentrales Problem dabei ist, dass aufgrund fehlender Schnittstellen die Datendurchgängigkeit oft nicht gewährleistet ist. »Mangelnde Interoperabilität in der Patientenversorgung gefährdet Menschenleben. Es gibt eine ganze Reihe an wissenschaftlichen Publikationen, die das belegen«, beschreibt Michael Ochs vom Fraunhofer IESE die Problematik.

Um das Thema sowohl aus medizinischen als auch aus technischen Gesichtspunkten betrachten zu können, ist das Projektteam interdisziplinär aufgestellt. Die Fraunhofer-Institute IZI, IPA und IESE bündeln hierfür ihre Kompetenzen in einem interdisziplinären Ansatz. Um eine bessere medizinische Versorgung zu gewährleisten, darf eine digitale Krankenakte nicht auf eingescannte Arztbriefe beschränkt sein – die Befunde und Messergebnisse müssen auch für Maschinen lesbar sein. Dies ist ein essenzieller Bestandteil, um beispielsweise in der Hausarztpraxis erhobene Blutwerte und/oder moderne diagnostische Analysen aus externen Laboren, sowie Informationen von Notärzten in das System des Krankenhauses einpflegen zu können.

Basierend auf der Analyse der Datenflüsse leitet das Projekt **»SODIAPH«** Empfehlungen ab, wie die Interoperabilität verbessert und Datenbrüche vermieden werden können.



Projekt »KISMADI«

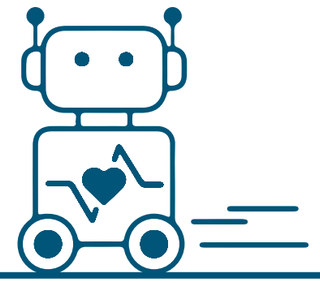
Das Projekt **»KISMADI«** beschäftigt sich ebenfalls mit der Erhebung und Bereitstellung von Gesundheitsdaten. Das Ziel ist eine individuelle und zielgerichtete Behandlung schlecht heilender Wunden wie dem »Diabetischen Fuß«. Die Entwicklung einer dezentrale Technologie- und Datenplattform soll Wundmanagement sowohl in Kliniken als auch im häuslichen Umfeld optimieren.

Das Herzstück bildet eine intelligente Wundauflage oder -manschette des Fraunhofer ISC, wobei mittels integrierter Sensoren des Fraunhofer IZM der Wundzustand durchgängig *in-situ* überwacht wird. Der innovative Wundverband vom Fraunhofer-IZI-BB stellt ein keimarmes und ungestörtes Wundmilieu sicher, um die präzise Überwachung zu ermöglichen und den Heilungsverlauf nicht zu beeinträchtigen. Die so erhobenen Parameter werden über eine standardisierte Schnittstelle des Fraunhofer FIT in ein medizinisches Managementsystem übertragen, wo sie für die Diagnosestellung und das Therapiemonitoring zur Verfügung stehen. Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk vom Fraunhofer IZI-BB erklärt: »Angedacht ist hierfür die Erzeugung eines auf KI basierenden Modells, das die Auswertung der Daten automatisiert übernimmt. Die Ärztin hat das letzte Wort, wird aber in ihrer Entscheidung durch das Modell optimal unterstützt«. Der Vorteil des Systems: Es kann auch zu Hause implementiert werden und ermöglicht es den Patienten so, selbst die erfassten Daten in das Managementsystem zu übertragen.

Projekt »Neighborhood Diagnostics«

Um trotz des beschriebenen Ärztemangels in ländlichen Regionen gute medizinische Betreuung leisten zu können, arbeitet das Fraunhofer-ZDD im Projekt **»Neighborhood Diagnostics«** an einem intelligenten digitalen Ökosystem für medizinische Daten. Die Fraunhofer-Institute IESE, IZI, IZI-BB und IFF sind an dem multimodalen Ansatz beteiligt.

Die erste Säule des digitalen Ökosystems sollen automatisierte Gesundheitsstationen sein: Statt zur weit entfernten Praxis fahren zu müssen, könnten Patienten daheim mithilfe eines Kits ihre Probe nehmen und dann an der nahe gelegenen Station abgeben. Je nach Anwendungsfall könnte manche Probenentnahme sogar durch einen Roboter vorgenommen werden und anschließend Probenvorbereitung und diagnostische Tests selbstständig durchführen. »Man kann sich das im Prinzip ein bisschen so vorstellen wie diese kleinen Bankhäuschen mit Geldautomaten und Kontoauszugsdrucker, in dem aber keine Angestellten mehr vor Ort sind«, erklärt Simon Scherr vom Fraunhofer IESE.



Das zweite Standbein des Projekts sind Wearables, also Geräte wie Smartwatches, die Gesundheitsparameter bspw. den Puls erfassen, diese in das intelligente Ökosystem übertragen und sie damit für die medizinische Vorsorge nutzbar machen. Das System könnte bei ungewöhnlichen Messwerten warnen und über eine Schaltfläche eine direkte Terminvereinbarung in einer Arztpraxis ermöglichen oder aber auch weiter eskalieren und ggf. eigenständig den Notarzt rufen.

Kontakt

Dr. Ullrich Stein
Geschäftstellenleitung
Fraunhofer-ZDD®

+49 331 58187-106
ullrich.stein@
izi-bb.fraunhofer.de

Projekt »RespiVir«

Mithilfe neuartiger Schnelltests soll das Projekt **»RespiVir«** helfen, Pandemien früher zu identifizieren und effizienter zu bekämpfen. Während der Covid 19 Pandemie hat sich gezeigt, dass Kontaktbeschränkungen und Quarantäneanordnungen ein wichtiges Mittel zur Eindämmung von Ausbrüchen sein können. Bisher muss aber für die Untersuchung der viralen Infektiosität auf aufwändige Zellkulturtests zurückgegriffen werden, die als Grundlage für eine zeitnahe Quarantäne ansteckender Personen grundsätzlich zu lange dauern.

Diese Lücke versucht das Projekt **»RespiVir«** mit einem neuen Testverfahren zu schließen. »Ein Zellkulturtest dauert normalerweise 48 Stunden – wir wollen mit unserem Test auf infektiöse Erreger in etwa die Dauer einer PCR erreichen, also eineinhalb Stunden oder sogar weniger«, erklärt Dr. Thomas Grunwald vom Fraunhofer IZI. Um geeignete Testparameter zu bestimmen, soll Künstliche Intelligenz bei der Entwicklung des neuartigen Schnelltests eingesetzt werden. Dadurch soll sichergestellt werden, dass möglichst viele Varianten des Virus detektiert werden. Auch eine einfache Anpassung der Tests an neue Mutationen oder andere Viren, wie beispielsweise Influenza, wird dadurch möglich.

Links zum Thema

Website des Fraunhofer-ZDD®

Flyer des Fraunhofer-ZDD®

Produktblatt des Fraunhofer-ZDD®

Das Leistungszentrum als Transfer-HUB

Seit 2017 fördert das Leistungszentrum »Integration biologischer und physikalisch-chemischer Materialfunktionen« im Potsdam Science Park den Schulterschluss der universitären und außeruniversitären Forschung mit der Wirtschaft.

Fraunhofer Leistungszentren verstehen sich als standort- und themenspezifische Anlaufstellen für transferorientierte Kooperationen in einem Netzwerk aus Universitäten, Hochschulen/Fachhochschulen, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Unternehmen. Koordiniert werden die Aktivitäten aus der gemeinsamen Geschäftsstelle der beteiligten Fraunhofer-Institute, dem Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung IAP und dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse IZI-BB.

Der Themenschwerpunkt des Leistungszentrums in Potsdam-Golm liegt auf dem Gebiet der Integration von Funktionalitäten in Werkstoffe/Materialen. Funktionsmaterialien gehören zu den Schlüsseltechnologien, weil sie Lösungen für die Herausforderungen in Gesundheit, Transport, Energie, Kommunikation, Umwelt und Gesellschaft bieten. Die Entwicklung ist komplex und basiert auf einem Wissensspektrum aus Chemie, Physik, Biologie, Medizin und Ingenieurwissenschaften. Zur Gruppe der Funktionswerkstoffe zählen Materialien, die sich durch ihre elektrischen, magnetischen, akustischen, optischen und biologischen Eigenschaften auszeichnen. Dafür werden die Kompetenzen der Partner im Leistungszentrum gebündelt und neue Materialien, Verfahren oder Technologien entwickelt, um die Effizienz von Herstellungsprozessen komplexer Produkte zu erhöhen und neuartige Funktionen in Polymermaterialien zu integrieren. Hierfür bedarf es den wechselseitigen Austausch zwischen Partnern aus Wissenschaft und Wirtschaft, der im Rahmen von gemeinsamen FuE-Projekten in den Fraunhofer-Instituten und/oder mit der Ankeruniversität Potsdam, den Partneruniversitäten BTU-Cottbus und TH Wildau sowie regionalen Unternehmen erfolgt. Des Weiteren werden themenspezifische Partnerveranstaltungen mit Unternehmensvereinigungen durchgeführt und sukzessive erweitert sowie Verwertungsworkshops und Transfersupport organisiert.

Um diese Vernetzungs-, Kooperations- und Assistenzaufgaben an den Schnittstellen der Partner im Leistungszentrum nachhaltig gewährleisten zu können, lag der Schwerpunkt in 2022 im Aufbau eines Mitarbeitenden-Pools aus studentischen Hilfskräften, die im Bereich Marktrecherchen, Messesupport, Kommunikation und Veranstaltung eingesetzt werden. Zur Gewährleistung einer kontinuierlichen Besetzung mit geeigneten Studierenden, die im Idealfall natur- und wirtschaftswissenschaftliches Verständnis mitbringen, wurde mit der Universität Potsdam im Pilot-Modul »Transfer- und Innovationsmanagement« kooperiert. Prototypen-Projekte aus dem Leistungszentrum wurden hier als Fallbeispiele eingebracht, für die Studierende aus unterschiedlichen Disziplinen gemeinsam produktbezogene Transferkonzepte erarbeiteten.

Ab 2023 wird diese Personalstruktur die Akteure im Leistungszentrum gezielter unterstützen können. Neue FuE-Projekte werden sich auf aktuelle Bedarfe aus den Bereichen Recycling, 3D-Druck, Sensorik und dem Querschnittsthema KI beziehen.

Kontakt

Tahani Adnan, M. Sc.
Leitung
Transfermanagement
Leistungszentrum
+49 331 568-1447
tahani.adnan@
iap.fraunhofer.de

Dr. Katharina Kasack
Transfermanagement
+49 331 58187-111
katharina.kasack@
izi-bb.fraunhofer.de

Fraunhofer

Leistungszentrum FUNKTIONSINTEGRATION bio · phys · chem

Link zum Thema

Website des Leistungszentrums

Aus der Forschung

© Stock.Adobe.com

MIDARDI-D2P

Mikrofluidischer Nachweis von mikrobiellen Gemeinschaften und Antibiotikareaktionen bei der Behandlung von diabetischen Fußgeschwüren – vom Demonstrator zum Prototyp

Midardi Testsystem bestehend aus Reader und mikrofluidischer Kartusche

Diabetische Fußgeschwüre (DFU) sind eine häufige und ernsthafte Komplikation im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes und stellen daher sowohl in Europa als auch in Indien ein zunehmendes Problem dar. Da infizierte Wunden eine angemessene Antibiotikatherapie erfordern, ist die schnelle und genaue Erkennung polymikrobieller Gemeinschaften in der Wundumgebung entscheidend für eine angemessene Wundbehandlung.

Da im Standardbehandlungsschema für DFU die Diagnostik pathogener Stämme, sowie deren Antibiotikaresistenzen, über mikrobiologische Verfahren mehrere Tage in Anspruch nimmt, erfolgt eine erste Behandlung je nach Wundbild vorwiegend mit einer Kombination verschiedener Breitbandantibiotika. Diese unspezifische Therapie trägt jedoch zur weiteren Bildung (multi)resistenter Keime bei. Im Projekt Midardi-D2P wurde nun ein molekularbiologischer Test im Kartuschenformat entwicklet. Das Projektkonsortium besteht aus akademischen (Fraunhofer IZI-BB, Fraunhofer ENAS, MAHE (Manipal University) und industriellen (BiFlow Systems GmbH, Achira Labs Pvt. Ltd.) Partnern aus Deutschland und Indien.

Basierend auf einer isothermalen Amplifikationsmethode und DNA-Microarrays mit Sonden für die relevanten Bakterienarten und spezifische Resistenzgene kann der Nachweis in einem Lab-on-a-Chip-Format durchgeführt werden. Die Auswahl relevanter Pathogene und Virulenzfaktoren basierte auf einem Screening von Patientenproben sowie veröffentlichten Prävalenz in Indien und Deutschland. Das System ermöglicht einen schnellen (<1 Stunde) und genauen Nachweis verschiedener Bakterienarten und Antibiotikaresistenzgene aus Wundabstrichen. Isothermale Amplifikationsmethoden sind eine rationelle, exponentielle Amplitikationsmethode zur Identifizierung der Ziel-Nukleinsäuresequenzen, ohne dass ein externer Thermocycler erforderlich ist. Für die Amplitikation wird das LAMP-Verfahren genutzt, da es eine schnelle DNA-Vervielfältigung mit hoher Spezifität und Effizienz ermöglicht.
Bei dieser Methode wird eine DNA-Polymerase mit 5'-3'-Polymerase-Aktivität, aber ohne 5'- 3'-Exonuklease-Aktivität, und ein Satz von vier Primern verwendet, die insgesamt sechs verschiedene Sequenzen auf der Ziel-DNA erkennen. Im Projekt werden entsprechende Sonden identifiziert, die für die Zielbakterienspezies einzigartig sind und die an die Ziel-LAMP-Amplikons binden, ohne unspezifische Bindungen zu erzeugen.

Durch die Unabhängigkeit von einem Thermocycler kann das Gerät einerseits in vielen dezentralen medizinischen Versorgungseinrichtungen eingesetzt werden und reduziert den Bedarf von zusätzlichem Instrumentarium und auf speziell geschultes Personal angewiesen zu sein. Zusätzlich reduziert der apparative Aufwand auch die Kosten pro Test – ein wichtiger Faktor für eine mögliche flächendeckende Versorgung in Indien und Deutschland. Das Testsystem soll Klinikern in Zukunft bei der Entscheidungsfindung für eine schnelle pathogen-spezifische Behandlung von DFU unterstützen. Darüber hinaus kann es ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden mikrobiellen Gemeinschaften ermöglichen und somit die Grundlage für individuell abgestimmte Behandlungsschemata bilden.

Gemeinsame Experimente des Midardi-Konsortiums an der Manipal University, Indien

Kontakt

Dr. Harald Peter
Arbeitsgruppenleiter
ivD-Plattform /
Point of Care Technologien
+49 331 58187-314
harald.peter@
izi-bb.fraunhofer.de

Projektpartner

Achira Labs Pvt. Ltd., Indien

BiFlow Systems GmbH

MAHE – Manipal Academy of Higher Education, Indien

Fraunhofer ENAS

Fraunhofer IZI-BB

Förderung

IGSTC- Indo-German Science and Technology Centre

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Link zum Thema

Pressemitteilung 2019

IGSTC Newsletter 2022 (Seite 15)

Kontakt

Dr. Marcus Menger
Arbeitsgruppenleiter
Funktionelle
Nukleinsäuren – Aptamere
Tel: +49 33158187-316
marcus.menger@
izi-bb.fraunhofer.de

Projektpartner

nal von minden GmbH

IBA Lifesciences GmbH

Förderung

Bundesministerium für Bildung
und Forschung (BMBF)

ALF-Test

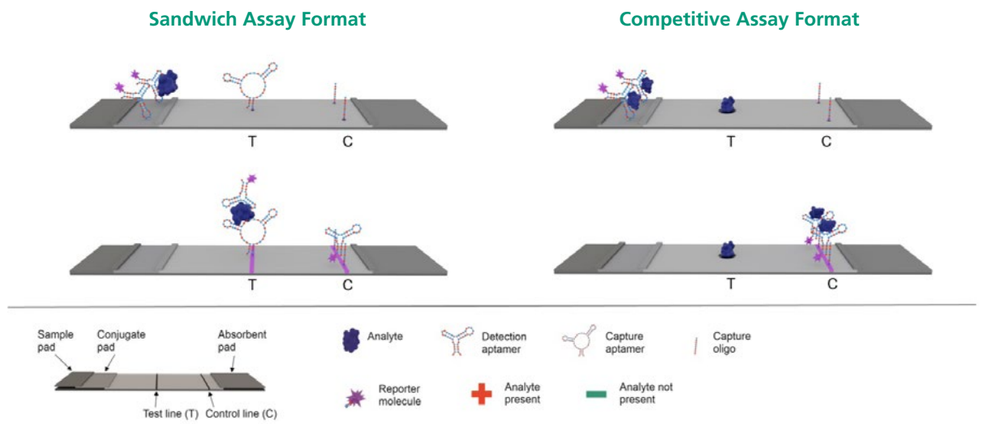
Aptamer-basierter Lateral-Flow-Schnelltest zur Diagnostikvon Antibiotikaresistenzen

Zur Eindämmung der weltweiten Zunahme von Multiresistenzen bei gramnegativen Bakterien ist ein sorgsamer und gezielter Einsatz der vorhandenen Antibiotika sehr wichtig. Insbesondere die als Reserveantibiotika geltenden Carbapeneme sollten daher nur bei schwerwiegenden Infektionen angewendet werden. Ein schneller, kostengünstiger und spezifischer Nachweis von Carbapenmasen und deren verschieden Subtypen in Bakterien ist daher von großem gesellschaftlichem Interesse.

Die Zunahme von Mulitresistenzen bei gramnegativen Bakterien ist ein weltweit drängendes Problem. Besonders Resistenzen gegen die Antibiotikaklasse der Carbapeneme stellen eine Gefahr dar, da diese Medikamente derzeit noch als Reserveantibiotika zur Behandlung schwieriger Infektionen genutzt werden. Die Zunahme an Resistenzen gegen Carbapeneme schränkt die Behandlungsmöglichkeiten bei derartigen Infektionen stark ein[1]. Eine Carbapenemresistenz wird häufig durch die Expression von Carbapenem-hydrolysierenden Enzymen (Carbapenemasen) vermittelt. Ein frühzeitiger und spezifischer Nachweis dieser Enzyme würde Patient*Innen zu einer angemesseneren Behandlung verhelfen und zusätzlich die Ausbreitung resistenter Keime eindämmen. Mit der Detektion von Carbapenemasen befasste sich das Projekt ALT-Test. Ziel des Projektes war die Entwicklung Aptamer-basierter Lateral Flow Tests für den schnellen, zuverlässigen und kostengünstigen Nachweis von Carbapenemasen. Aptamere sind kurze, einzelsträngige DNA- oder RNA Sequenzen, die aufgrund ihrer spezifischen 3D Struktur mit hoher Affinität und Spezifität an Zielmoleküle binden können. Aptamere werden in einem mehrstufigen Verfahren generiert, bestehend aus in vitro Selektion (SELEX - Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment), Sequenzanalyse, sowie Aptamer-Charakterisierung und Optimierung. Im Projekt ALF-Test wurden unter anderem rekombinant hergestellte, N-Terminal Polyhistidin (His) markierte Carbapenemasen His-KPC-2 und His-NDM-1 als Zielmoleküle in der Aptamerselektion eingesetzt. Ein erster Selektionsansatz mit 14 Selektionsrunden, überwiegend mit Negativ-Selektionen gegen verwandte Zielmoleküle, führte nicht zu hochaffinen Carbapenemase-spezifischen Aptameren, sondern vorwiegend zur Identifikation eines hochaffinen Polyhistidin-bindenden Aptamers[2].

Ein neuer innovativer Selektionsansatz nutzte eine verkürzte Variante des Polyhistidin-bindenden Aptamers zur Maskierung der Polyhistidin-Markierung an den eingesetzten Zielmolekülen, um die Selektion weiterer Polyhistidin-bindender Aptamere zu verhindern und die Selektion von Carbapenemase-spezifischen Aptameren zu ermöglichen. Auf diese Weise wurde die Selektion von KPC-2-bindenden Aptameren, sowie eines ersten spezifisch an NDM-1 bindenden DNA Aptamers ermöglicht[2]. Mithilfe der Carbapenemase-bindenden Aptamere gelang es unserem Kooperationspartner nal von minden GmbH einen Sandwichtyp Lateral Flow Test für den Nachweis von KPC-2, sowie einen kompetitiven Lateral Flow Test für den Nachweis von NDM-1 zu entwickeln (Schematische Darstellung). Für letzteren konnte sogar der Nachweis von NDM-1 in einer NDM-1 exprimierenden Bakterienkultur erfolgreich gezeigt werden.

Neben dem Einsatz in einer Aptamerselektion kann das Polyhistidin-bindende Aptamer zukünftig auch in weiteren Anwendungen, wie z.B. der schonenden Reinigung von rekombinant exprimierten Proteinen aus Zell-Lysaten, eingesetzt werden.



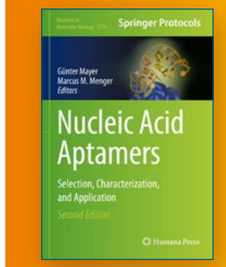
Schematische Darstellung der zwei Aptamer- basierten Lateral Flow Formate (Streifentests): Sandwich-Assay Format (links) und Kompetitives Assay Format (rechts).
© Sabrowski, W. and Wieser, S. Fraunhoer IZI-BB

© Stock.Adobe.com

[1] Kaase, M.: „Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern in Deutschland", *Bundesgesundheitsbl.* **55**, 1401–1404 (2012). DOI 10.1007/s00103-012-1552-x

[2] Sabrowski, W., Dreymann, N., Möller, A., Czepluch, D., Albani, P. P., Theodoridis, D., & Menger, M. M. The use of high-affinity polyhistidine binders as masking probes for the selection of an NDM-1 specific aptamer. *Scientific Reports* **12**(1), 7936 (2022). DOI 10.1038/s41598-022-12062-2

Buchempfehlung



Nucleic Acid Aptamers
Selection, Characterization, and Application

ProtRadDam

Strahlungsschäden an Nucleoproteinfilamenten

Kontakt

Dipl.-Pharm. Dorothea Hallier
Arbeitsgruppe
Biomarkervalidierung
dorothea.hallier@
izi-bb-extern.fraunhofer.de

PD Dr. Harald Seitz
Arbeitsgruppenleiter
Biomarkervalidierung
+49 331 58187-208
harald.seitz@
izi-bb.fraunhofer.de

Projektpartner

Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung, Berlin

Universität Potsdam, Potsdam

Förderung

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, Projektnummer 442240902

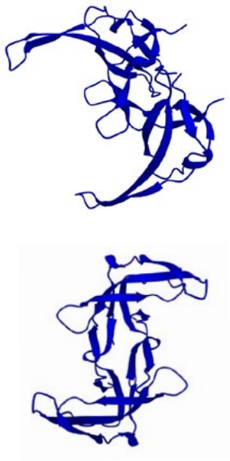
Das Hauptziel des Projektes ProtRadDam ist die Quantifizierung und Charakterisierung von Strahlungsschäden an DNA-Protein-Komplexen (so genannten Nucleoproteinfilamenten). Die zu untersuchenden Komplexe bestehen in diesem Fall aus einzelsträngiger DNA und Proteinen, die als Einzelstrang DNA-bindende Proteine bezeichnet werden. Mit verschiedensten Methoden werden die durch ionisierende Strahlung versursachten Schäden an den Biomolekülen detektiert, um vertieftes Wissen über diese (gesundheitlich) relevanten Bioprozesse zu erlagen.

Einzelstrang DNA-bindende Proteine

Einzelstrang DNA-bindende Proteine, wie die hier untersuchten Proteine Gene-V-Protein (G5P) und human mitochondrial single-stranded DNA-binding protein (hmtSSB), spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der DNA, insbesondere während der DNA-Replikation, -Rekombination und -Reparatur. Einzelstrang DNA ist sehr viel empfindlicher gegenüber Strahlungsschäden als Doppelstrang DNA und nur wenig ist über die Effekte von ionisierender Strahlung auf Einzelstrang DNA oder deren Komplexe mit Proteinen bekannt. Welche Schäden entstehen an den Biomolekülen konkret und wie beeinflussen diese die Aktivität der Proteine, die für die Reparaturmechanismen der empfindlichen DNA verantwortlich sind? Wie wird die DNA durch die Proteinbindung unter Stahleneinwirkung beeinflusst und welche Schutzmechanismen sind denkbar? Diese Fragen gilt es im vorliegenden DFG-finanzierten Projekt zu beantworten.

Das ProtRadDAM Projekt:

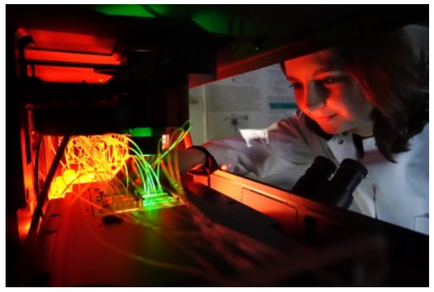
Das Hauptziel des Projektes ProtRadDam ist die Quantifizierung und Charakterisierung von Strahlungsschäden an DNA-Protein-Komplexen - so genannten Nucleoproteinfilamenten. Die Struktur der DNA-Protein-Komplexe und die spezifschen Wechselwirkungen zwischen DNA und Protein haben einen direkten Einfluss auf die Strahlungsschäden. So kann die Proteinbindung zur Streckung oder Verdichtung der DNA führen oder dafür sorgen, dass definierte Bereiche der DNA oder der Proteine selbst exponiert oder abgeschirmt werden. Die dabei entstehenden Veränderungen in der lösungsmittelzugänglichen Oberfläche der Biomoleküle und in der elektronischen Struktur der verschiedenen DNA-Untergruppen sind relevant für die möglichen Effekte der ionisierenden Strahlung. Die physiko-chemischen Eigenschaften der DNA sind untrennbar mit den Schadensausbeuten von aktiven, sekundären Teilchen wie Hydroxylradikalen, vorhydratisierten und niederenergetischen Elektronen und ihren zugrundeliegenden schädigenden Wegen verbunden. Diese aktiven Teilchen entstehen z.B. während der Radiolyse von Wassermolekülen nach Einwirkung von ionisierender Strahlung und sorgen neben den direkten Effekten der Strahlung zu indirekten weiteren Schädigungen.



Gene-V Protein (G5P), Dimer aus verschiedenen Perspektiven, erstellt aus der PDB Struktur 1GVP

TumOC

Kolonkarzinom-Organoid-on-Chip zur Aufklärung der Wirkungseffizienz von Krebsmedikamenten mittels Echtzeitmessungen der Zellvitalität



Messaufbau basierend auf einem automatisierten Fluoreszenzmikroskop, einem optischen Sauerstoffmesssystem und fluidischen Chips zur Analyse des Sauerstoffverbrauchs von Zellmodellen in Echtzeit.

Kolorektale Karzinome gehören zu den häufigsten malignen Tumoren. Zudem verläuft die Erkrankung aufgrund der hohen Metastasierungsrate meist unheilbar, so dass verbesserte Therapien benötigt werden. Trotz umfangreicher Forschung und Einsatz von Tierversuchen sind die Zulassungszahlen für neue Wirkstoffe in der Onkologie im Vergleich zu anderen medizinischen Fachbereichen unterdurchschnittlich. Nur etwa 5 % der Therapeutika in Phase I erhalten im Verlauf des Verfahrens eine Zulassung. Um die Anzahl der Tierversuche, die durch diese verlängerte Entwicklungszeit der Präparate verursacht wird, zu reduzieren, können beispielweise physiologisch relevante **in-vitro-Tumormodelle** eingesetzt werden.

Gemeinsam mit unserem Kooperationspartner CELLphenomics entwickeln wir einen Kolonkarzinom-Organoid-on-Chip als Alternative zum Tiermodell im Kontext der präklinischen Wirkstoffentwicklung und der personalisierten Onkologie. Unser System (TumOC) ermöglicht a) die physiologische Langzeit-Kultivierung der Organoide, b) die dynamischen Behandlungen und c) die Messungen der Zellatmung in Echtzeit. Dadurch sind wir in der Lage, die Wirkungseffizienz von Krebsmedikamenten mittels Echtzeitmessungen der Zellvitalität aufzuklären. Durch die simultanen Messungen der Tumorheterogenität in Kombination mit Repeated-dose-Experimenten mittels einer Kaskade unterschiedlicher Zytostatika erlaubt unser TumOC-System die eindrucksvolle Möglichkeit, die Wirkungsweise individueller Kombinationstherapien zu testen und folglich präthera-peutisch vorherzusagen.

Kontakt

Dr. Katja Uhlig
Arbeitsgruppenleiterin
Mikrosysteme für
in vitro Zellmodelle
+49 331 58187-312
katja.uhlig@
izi-bb.fraunhofer.de

Projektpartner

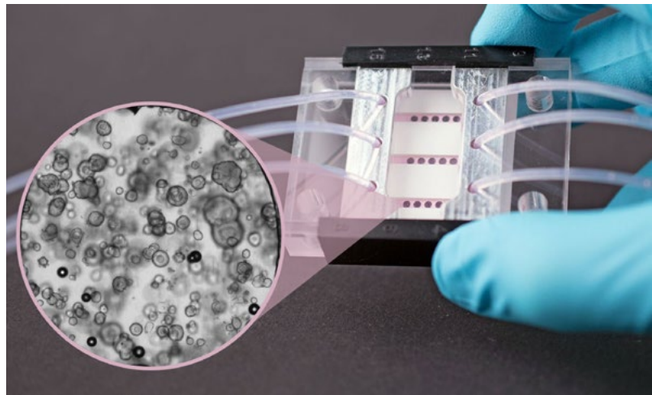
CELLphenomics GmbH (CPO)

Förderung

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Link zum Thema

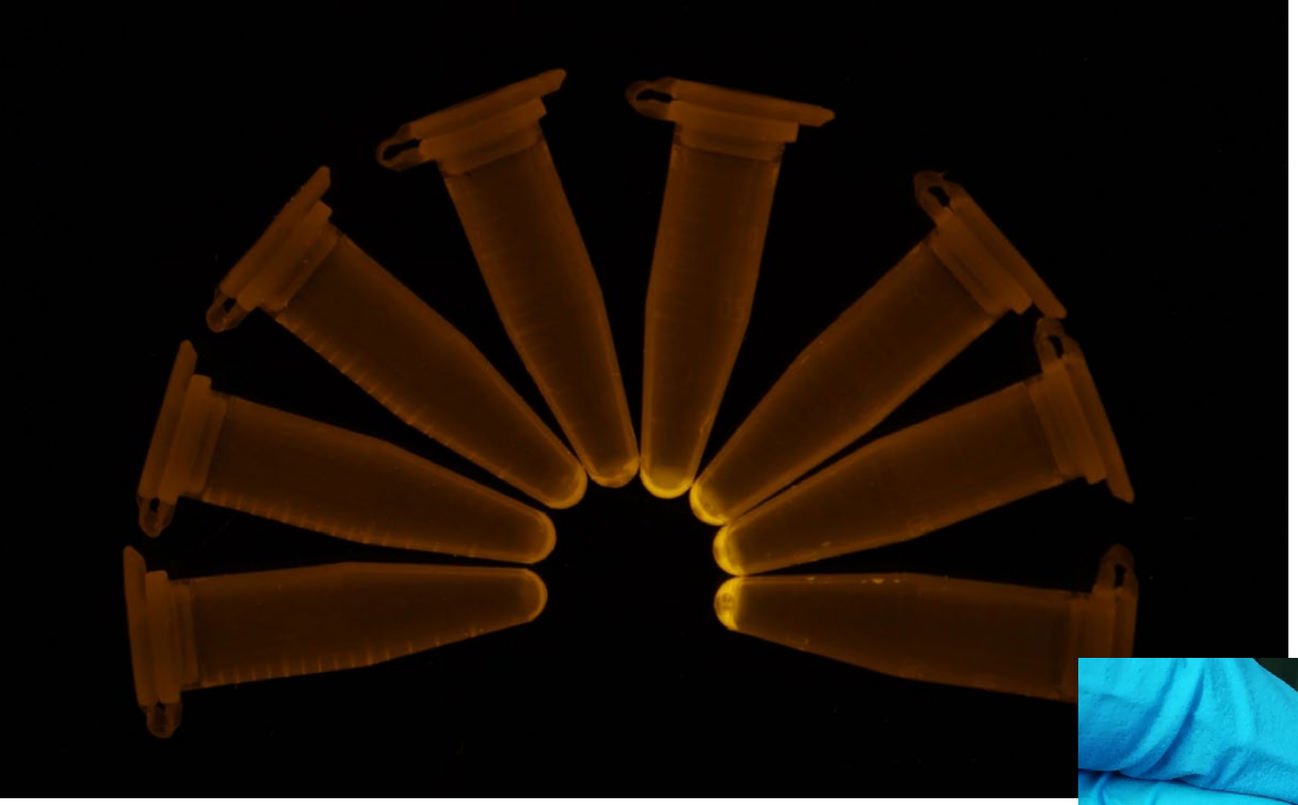
Pressemitteilung 2021



Tumor-Organoid-on-Chip-System zur Aufklärung der Wirkungseffizienz von Krebsmedikamenten mittels Echtzeitmessungen der Zellvitalität von Patienten-abgeleiteten Organoid-Kulturen.

Publikationshighlights

© Stock.Adobe.com



ImmuTox

Schnelle Synthese von Immuntoxinen in zellfreien *E. coli*- und CHO-Systemen

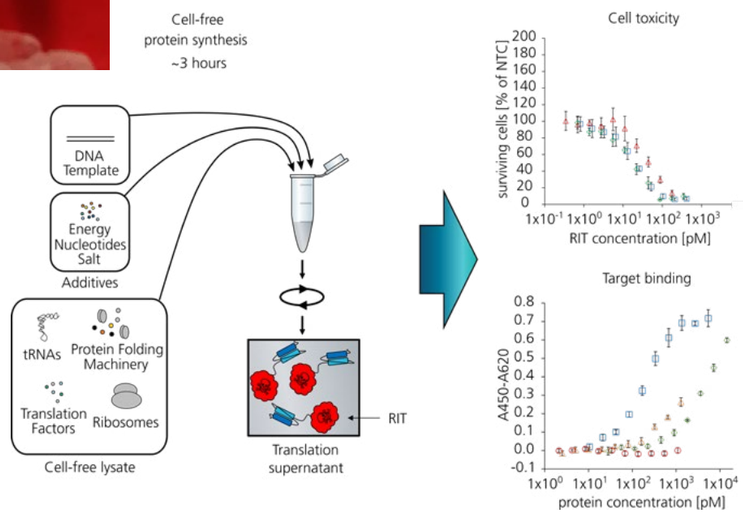
Zellfrei hergestelltes sfGFP (superfolder green fluorescent protein). Bei der Entwicklung neuer zellfreier Systeme dient das fluoreszierende Protein häufig als Referenz für die Translationseffizienz.

Millionen von Menschen sterben jedes Jahr an Krebs. Rekombinante Immuntoxine (RITs) sind effektive, zielgerichtete Krebstherapeutika, die sich zunehmend in der klinischen Anwendung durchsetzen. Es handelt sich dabei um Fusionsproteine bestehend aus einer Targeting-, Linker- und Toxindomäne. Die Targeting-Domäne vermittelt die Lokalisation des RIT zu den Krebszellen und die Toxindomäne führt zu deren spezifischer Abtötung. Bisher werden RITs zellbasiert in *Escherichia coli* hergestellt und aus sogenannten unlöslichen *Inclusion Bodies* (IBs) aufgereinigt, solubilisiert und neu gefaltet. Dieser Prozess ist zeitaufwändig, arbeitsintensiv und ineffizient. Im Besonderen ist während des Entwicklungsprozesses eines RIT häufig eine wiederholte Sequenzoptimierung erforderlich. Die Solubilisierung und Neufaltung von RITs aus IBs limitiert diesen Prozess und erschwert damit deren Entwicklung immens. In unserem Publikationshighlight zeigen wir erstmals die schnelle und einfache Herstellung sowie *in vitro* Testung eines RIT basierend auf *Pseudomonas*-Exotoxin A und einem anti-CD7 Antikörperfragment in zellfreien Systemen basierend auf *Escherichia coli* (BL21 star) und *Chinese hamster ovary* (CHO)-Zellen. Das *E. coli*-System wurde gewählt, da es von allen zellfreien Systemen die höchste Produktivität zeigt. Zusätzlich wurde das zellfreie CHO-System eingesetzt, um ein eukaryotisches und damit Endotoxin-freies Alternativ-System zu etablieren.

Bei der Faltung einer Polypeptidkette treten mitunter eine Reihe von Problemen auf und nicht in allen Fällen kann ein Protein ohne die Mithilfe anderer Proteine, wie z. B. Chaperone, korrekt gefaltet werden. Chaperone sind Proteine, die bei der Faltung oder auch Entfaltung von Proteinen sowie Proteinkomplexen helfen. Aus diesem Grund wurde am Fraunhofer IZI-BB ein mit Chaperonen supplementiertes *E. coli*-System entwickelt und untersucht, mit welcher Chaperon-Kombination (z.B. GroEL/GroES (ELS), DnaK/DnaJ/GrpE (KJE) oder Trigger Factor (TF)) die höchsten Ausbeuten an löslichem, aktiven RIT hergestellt werden können. Unsere Daten zeigen, dass im zellfreien *E. coli*-System ohne Chaperone weniger als 20 % des synthetisierten RIT in löslicher Form hergestellt werden. Im Gegensatz dazu führt die Supplementierung mit Chaperonen zu einer 2,5- bis 8-fachen Steigerung der Ausbeute an löslichem RIT.

Das im zellfreien *E. coli* und CHO-System hergestellte RIT bindet effizient das Antigen CD7 und zeigt eine hohe Zytotoxizität gegen CD7-positive Zellen, während CD7-negative Zellen nicht beeinträchtigt werden. Die Antikörper-Domäne, sowie die Toxin-Domäne alleine zeigen keine Zytotoxizität. Auf Grund des gewählten Targets CD7 hat das entwickelte RIT mehrere potenzielle klinische Indikationen für B- und T-Zell-assoziierte lymphatische Erkrankungen.

Unsere Proof-of-Concept-Studie zeigt die Möglichkeit der zellfreien Herstellung und Testung von RITs in *E.coli*- und CHO-Zellfrei-Systemen in einem zeiteffizienten Workflow ohne die Notwendigkeit die RITS vor ihrer Testung zu reinigen. Wir erwarten, dass die Technologie der zellfreien Proteinsynthese die präklinische Forschung und Entwicklung von RITs beschleunigen wird.



Schematische Darstellung der zellfreien Synthese von RITs und Ergebnisse der funktionellen Charakterisierung von Zelltoxizität und Antigenbindung.

Kontakt

Simon Krebs
Arbeitsgruppe
Zellfreie Proteinsynthese
+49 331 58187-335
simon.krebs@
izi-bb.fraunhofer.de

Dr. Marlitt Stech
Arbeitsgruppenleiterin (acting)
Zellfreie Proteinsynthese
+49 331 58187-305
marlitt.stech@
izi-bb.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. Doreen Wüstenhagen
Arbeitsgruppenleiterin
Eukaryotische Lysate
+49 331 58187-322
doreen.wuestenhagen@
izi-bb.fraunhofer.de

Projektpartner

Glycotope GmbH

Förderung

EFRE – ILB / "ProFIT-Programm"
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Nos. 031B0078A und 031B0831C

Link zum Thema

Publikation:
Synthesis of an Anti-CD7 Recombinant Immunotoxin Based on PE24 in CHO and E. coli Cell-Free Systems

© Stock.Adobe.com

ABBA

Aptamer-basierte Biomarker Assay Entwicklungen zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen

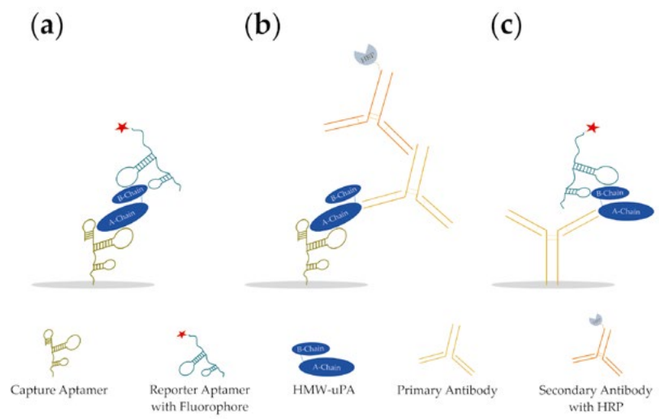
Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Krebs nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit die zweithäufigste Todesursache. Eine frühzeitige Diagnose, sowie Diagnostik zur Vor- und Nachsorge verbessert die Behandlung von Patient*Innen und deren Überlebenschancen. Harnblasenkrebs, als Krebs der späteren Lebensjahre, wird gerade aufgrund der demografischen Entwicklung immer häufiger diagnostiziert, so dass schnelle und zuverlässliche Nachweis-Systeme für Krebs-spezifische Biomarker immer mehr an Bedeutung gewinnen, auch um die Notwendigkeit von teuren Folgeuntersuchungen, wie u.a. schmerzhafte und aufwendige Biopsien, bei Patient*Innen zu untermauern bzw. erforderlich zu machen.

Entwicklung eines innovativen Mikrotiterplatten Assays basierend auf Aptameren für die Diagnose von Harnblasenkrebs

Blasenkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern mit ca. 23.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Bei Frauen wurden im Jahr 2018 ca. 7.500 Diagnosen von Blasenkrebs gestellt[1]. Die bisherige Diagnostik mittels Blasenspiegelung oder Urinzytologie ist zum Teil invasiv, aufwendig und mit hohen Kosten verbunden. Im Projekt „ABBA - Aptamer-basierte Biomarker Assay Entwicklungen zur Früherkennung von Harnblasenkarzinom" sollte ein nicht-invasiver, kostengünstiger und innovativer Test entwickelt werden. Dieser Test soll es ermöglichen, Biomarker für Harnblasenkarzinome mittels Aptameren im Urin nachzuweisen. Eine frühe Diagnose ist in Krebserkrankungen entscheidend für die Behandlungsaussichten und Heilungschancen. Daher soll der Test zum einen für die Erstdiagnose, als auch im Screening bei der Krebsvor- und nachsorge eingesetzt werden, um dem Arzt, sowie den Patienten die Diagnose zu erleichtern.

Aptamere sind kurze, einzelsträngige DNA- oder RNA-Moleküle, die aufgrund ihrer dreidimensionalen Struktur spezifisch und mit hoher Affinität an ihre Zielmoleküle binden. Sie sind kostengünstig herzustellen und einfach chemisch zu modifizieren und werden daher als alternative Erkennungsmoleküle für analytische, diagnostische, sowie therapeutische Methoden erforscht und angewendet.

Urokinase ist einer dieser Biomarker, der für Harnblasenkarzinome (sowie anderen Krebserkrankungen) diskutiert wird. Er dient als potentieller Biomarker für die Prognose und Diagnose von Krebserkrankungen und wird zudem durch seine Funktion in der Tumorentwicklung als potentielles Zielmolekül in der Therapie gehandelt.
In diesem Projekt ist es gelungen, hochaffine und spezifische Aptamere gegen die humane Urokinase zu generieren. Ebenfalls konnte ein potentieller therapeutischer Nutzen dieser Aptamere mittels in vitro Experimenten nachgewiesen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Bindestellen der Aptamere wurde ein innovativer Mikrotiterplatten-basierter Sandwich-Assay zum Urokinase Nachweis für den Laborgebrauch entwickelt, der Urokinase auch in Urinproben spezifisch detektiert. Somit wurde für diese Aptamere der therapeutische und analytische Nutzen nachgewiesen. Die Forschungsergebnisse wurden für weitere industrielle Anwendungen patentiert und zusätzliche in zwei wissenschaftlichen Open Access Journalen veröffentlicht: Einerseits die Generierung und funktionelle Charakterisierung der Aptamere für den therapeutischen Einsatz[2] und andererseits die Entwicklung der Aptamer-basierten Mikrotiterplatten-Assays für den Laborgebrauch[3].



Schematische Darstellung der verschiedenen Sandwich Assay Varianten mit Aptameren. Ein spezifisches Aptamer, welches auf einer Mikrotiterplatte immobilisiert wurde, bindet die Urokinase. Diese wird durch Bindung (a) eines weiteren spezifischen Aptamers oder (b) eines spezifischen Antikörpers Antikörper nachgewiesen.
In einer weiteren Assay Variante (c) wird die Urokinase mittels immobilisiertem Antikörper gebunden und durch Bindung eines spezifischen Aptamers nachgewiesen.

Kontakt

Dr. Marcus Menger
Arbeitsgruppenleiter
Funktionelle
Nukleinsäuren – Aptamere
Tel: +49 33158187-316
marcus.menger@
izi-bb.fraunhofer.de

Förderung

Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur (MWFK) des Landes Brandenburg

[1] Erdmann, Friederike, et al. »Krebs in Deutschland für 2017/2018.« (2021).

[2] Dreymann, Nico, et al. »Inhibition of human urokinase-type plasminogen activator (uPA) enzyme activity and receptor binding by DNA aptamers as potential therapeutics through binding to the different forms of uPA.« International Journal of Molecular Sciences 23.9 (2022): 4890.
DOI 10.3390/ijms23094890

[3] Dreymann, Nico, et al. »Aptamer-Based Sandwich Assay Formats for Detection and Discrimination of Human High-and Low-Molecular-Weight uPA for Cancer Prognosis and Diagnosis.« Cancers 14.21 (2022): 5222.
DOI 10.3390/cancers14215222

Link zum Thema

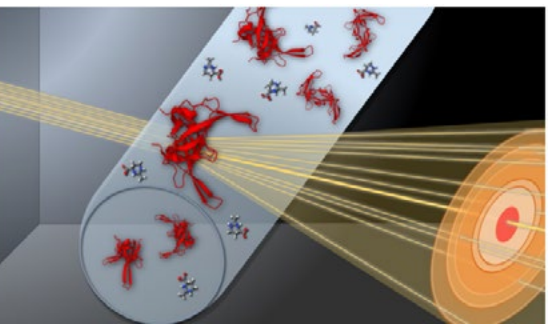
EFRE Förderung – ABBA

ProtRadDam

Schutz vor ionisierender Strahlung von Einzelstrang DNA-bindenden Proteinen am Beispiel von G5P

In der ersten Publikation des Projektes ProtRadDam wurde ein neuer Ansatz zur Verlängerung der möglichen ungestörten Bestrahlungszeit während der Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) der DNA-bindenden Proteine etabliert.

In diesem Experiment wurde das Fängermolekül (s.g. Scavenger) und Cosolut Ectoin zum Schutz des Proteins G5P vor Radikalen, die während einer Strahlenexposition entstehen, eingesetzt. Dabei wurden die strahlungsinduzierten Veränderungen von G5P während Bio-SAXS-Messungen überwacht und die resultierende Energie-Schädigungs-Relation aus mikrodosimetrischen Berechnungen durch Monte-Carlo-basierten Partikelstreusimulationen mit TOPAS/Geant4 bestimmt. Die durchschnittliche Energiedeposition von reinem G5P (4mg/mL) lag bei E1/2 = 7 +/- 5 eV, während in Gegenwart von Ectoin eine dreifach höhere Energiedeposition erforderlich war, um das gleiche Schadensniveau zu erreichen. Dies weist darauf hin, dass Ectoin die mögliche Expositionszeit erhöht, in dem es mit reaktiven Spezies in wässriger Lösung interagiert, bevor eine Strahlenschädigung von G5P beobachtet wird. Darüber hinaus verschob sich die vorherrschende Schadensart von der G5P-Aggregation in reinen Lösungen hin zu einer G5P-Fragmentierung für Lösungen, die Ectoin als Cosolut enthielten. Dies könnte mit dem bevorzugten Ausschluss des Cosoluts von der Proteinoberfläche zusammenhängen. Damit wurde gezeigt, dass Ectoin in zukünftigen Studien eine Möglichkeit bietet, die Strukturbestimmung von Proteinen über Bio-SAXS zu verbessern und somit als Schutz für DNA-bindende Proteine vor ionisierender Strahlung verwendet werden kann.



Schematische Darstellung der bioSAXS Messung des Einzelstrang DNA-bindenden Proteins G5P in Gegenwart von Ectoin

Kontakt

Dipl.-Pharm. Dorothea Hallier
Arbeitsgruppe
Biomarkervalidierung
dorothea.hallier@
izi-bb-extern.fraunhofer.de

PD Dr. Harald Seitz
Arbeitsgruppenleiter
Biomarkervalidierung
+49 331 58187-208
harald.seitz@
izi-bb.fraunhofer.de

Projektpartner

Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung, Berlin

Universität Potsdam, Potsdam

Förderung

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, Projektnummer 442240902

Links zum Thema

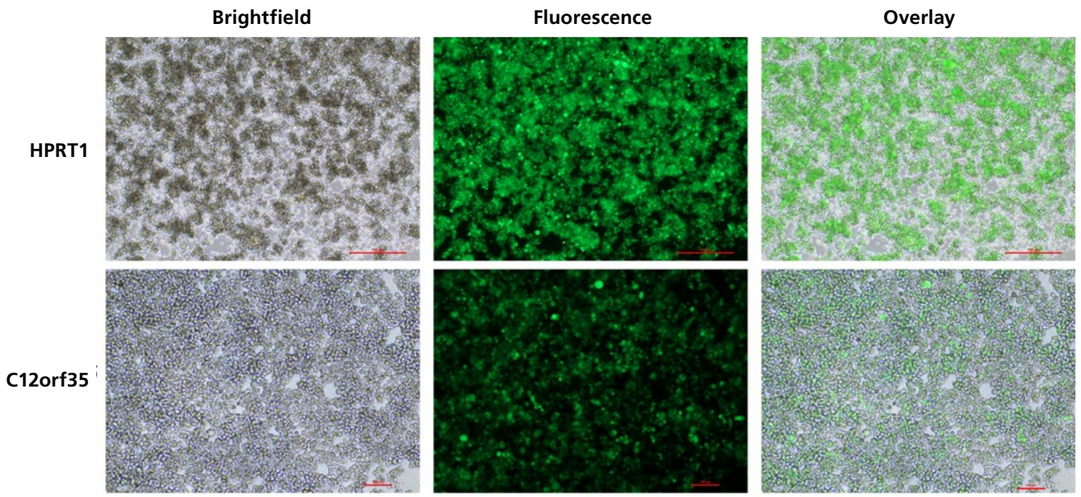
Graphical Abstract

Publikation:
Bio-SAXS of single-stranded DNA-binding proteins: radiation protection by the compatible solute ectoine

Patentgeschützte Technologie

© Stock.Adobe.com

Maßgeschneiderte Lysate für die Herstellung von Proteinen mit besonderen Anforderungen



Stabile Expression von grün fluoreszierenden GFP in CHO-Zellklonpools basierend auf stabiler Integration der GFP-Expressionskassette in den Genort HPRT1 und C12orf35.

Die Produktion von Proteinen ist ein wichtiger Baustein zur Aufklärung der grundlegenden biochemischen Eigenschaften von Zellen und bildet die Grundlage für verschiedene industrielle Anwendungen. Daher ist die weitere Entwicklung geeigneter Produktionssysteme von besonderem Interesse. Zellbasierte Systeme werden häufig genutzt, um Fragen der Grundlagenforschung zu klären und den Bedarf an biotechnologisch relevanten Proteinen, z. B. als Targets für Medikamente, zu decken. Eine Überexpression von pharmazeutischen Proteinen, einschließlich Membranproteinen, kann zu einer verminderten Lebensfähigkeit und einem verminderten Wachstum der Zellen führen, wodurch diese Systeme für weitere Anwendungen eingeschränkt werden. Ein alternatives Produktionssystem, das auf translatorisch aktiven Zelllysaten basiert, bietet zusätzlich den Vorteil, Proteine wie Toxine und Membranproteine herzustellen, die das Zellwachstum und die Lebensfähigkeit negativ beeinflussen können. Das zellfreie System kann weiter verbessert werden, indem Helfer-Proteine direkt in den Wirtszelllinien überexprimiert werden, die für die Herstellung des Zelllysats verwendet werden. Ziel der zum Patent beantragten Technologie ist es, CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary cells) individuell zu verändern, ohne die Translationsaktivität des resultierenden maßgeschneiderten Zelllysats für die zellfreie Proteinsynthese zu beeinträchtigen. Dazu wurde anhand des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) als Reporterprotein ein geeigneter Genort im CHO-Genom identifiziert, der eine stabile Expression von gewünschten Helferproteinen sicherstellt (siehe Abbildung). Die neuartige Technologie eignet sich um diverse Proteinklassen in eukaryotische Zelllinien zu exprimieren und maßgeschneiderte Zelllysate für die Zellfreie Proteinsynthese zur Verfügung zu stellen.

Kontakt

Dr. Anne Zemella,
Arbeitsgruppenleiterin (acting)
Zellfreie Proteinsynthese
Tel. +49 331 58187-332,
anne.zemella@
izi-bb.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. Doreen Wüstenhagen
Arbeitsgruppenleiterin
Eukaryotische Lysate
Tel. +49 331 58187-322
doreen.wuestenhagen@
izi-bb.fraunhofer.de

Förderung

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
EP4130254 A1
WO23012059 A1

Link zum Thema

Forschungsartikel:
Cell Engineering and Cultivation of Chinese Hamster Ovary Cells for the Development of Orthogonal Eukaryotic Cell-free Translation Systems

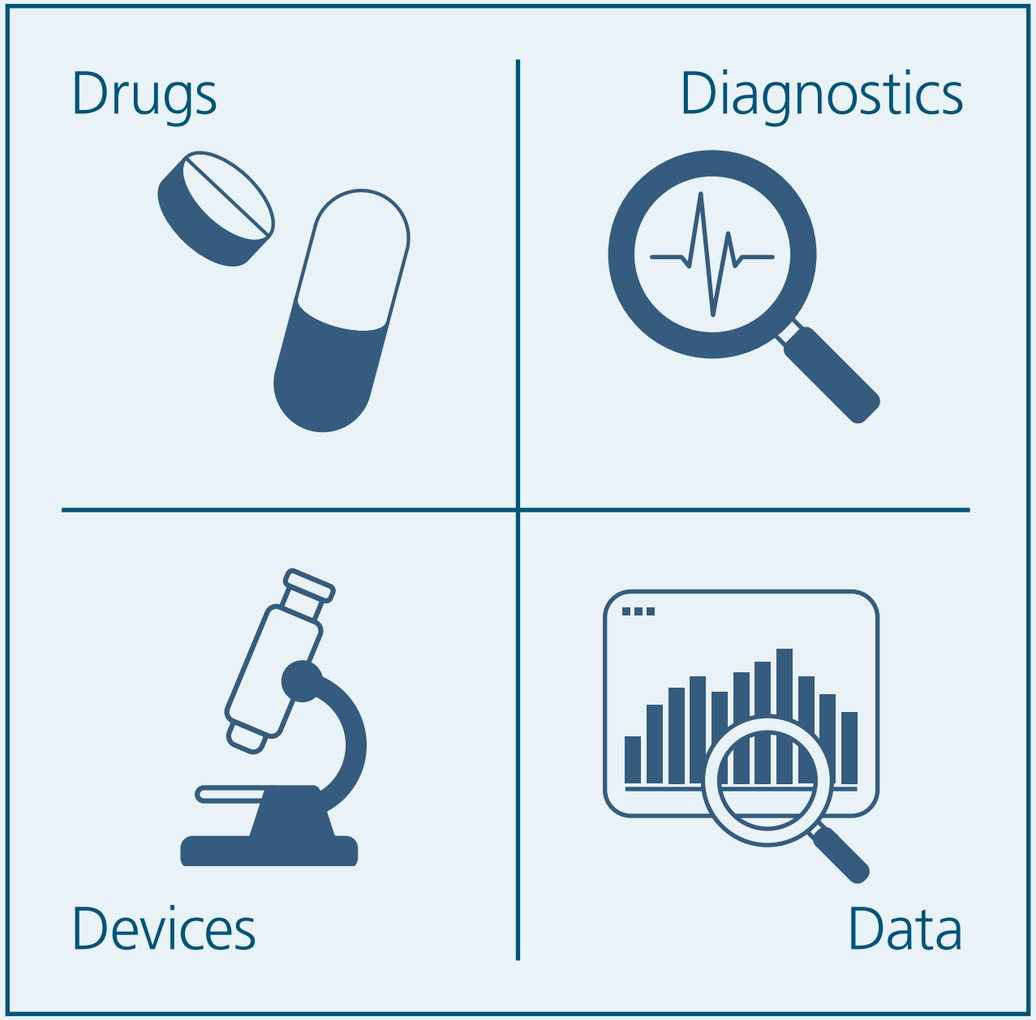
Der Fraunhofer-Verbund Gesundheit

Die Gesundheitsforschung gehört zu den facettenreichsten Innovationsfeldern der Zukunft. Intelligente Neuerungen werden einen maßgeblichen Beitrag für die bezahlbare Gesundheit und zur gesellschaftlichen Zukunftssicherung leisten müssen.

Der Fraunhofer-Verbund Gesundheit vereint sechs Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung unter dem Dach der Gesundheitsforschung. Durch das hohe Maß an Interdisziplinarität innerhalb des Verbunds entlang der vier großen Themenfelder – Data, Devices, Diagnostics, Drugs – ist es möglich, zukunftsweisende Innovationen zu adressieren und einen erkennbaren Mehrwert für die Gesundheitsforschung und die Patienten zu erzielen.

Beteiligte Institute und Einrichtungen:

- Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT
- Fraunhofer-Einrichtung für Individualisierte und Zellbasierte Medizintechnik IMTE
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
- Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP
- Fraunhofer-Institut für Immunologie und Zelltherapie IZI
- Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse IZI-BB
- Fraunhofer-Institut für Digitale Medizin MEVIS



Das Fraunhofer 4D-Modell

Die 4D's stehen bei Fraunhofer für die Verknüpfung der unterschiedlichen Kompetenzen im Bereich der Gesundheitsforschung: »Drugs«, »Diagnostics«, »Devices« und »Data«. Dabei werden Kompetenzen der Institute gebündelt und systematisch kosteneffektive Lösungsansätze für verschiedenste Problemstellungen in der Gesundheitsversorgung entwickelt. Die Transdisziplinarität spielt dabei zukünftig als wesentlicher Innovationstreiber eine Schlüsselrolle, da Ärzt:innen immer enger und systematischer mit Experten:innen anderer Disziplinen wie z. B. Ingenieur:innen, Naturwissenschaftler:innen und Informatiker:innen/Mathematiker:innen zusammenarbeiten müssen. Voraussetzung hierfür ist, dass alle Disziplinen gemeinsam die Vision einer individualisierten und dennoch bezahlbaren HighTech-Medizin vorantreiben.

Zu den größten volkswirtschaftlichen Herausforderungen der kommenden Jahrzehnte gehören die stetig steigenden Kosten im Gesundheitswesen, die sich aufgrund der demographischen Entwicklung bereits heute deutlich abzeichnen. Eine wirksame Begrenzung der Gesundheitsausgaben erfordert dabei nicht nur ein besseres medizinisches Verständnis der grundlegenden Krankheitsursachen, sondern vor allem auch technologiegetriebene Innovationen für effektive Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung. Die Entwicklung moderner und gleichzeitig kostenintelligenter Verfahren im Gesundheitswesen wird häufig erst durch Innovationen ermöglicht, die an den Schnittstellen der wissenschaftlichen Disziplinen entstehen.

Mithilfe neuer Kooperationsformate werden deshalb geeignete Plattformen zur Translation neuer Ideen in der Anwendung geschaffen, in denen Wirtschaft und Wissenschaft organisations- und disziplinübergreifend zusammenarbeiten. Das Fraunhofer 4D-Modell verbindet dabei transdisziplinär das Kompetenzportfolio unterschiedlicher Fraunhofer-Institute, um die großen Forschungsfelder der Gesundheitsbranche zu bearbeiten.

www.gesundheit.fraunhofer.de

Die Fraunhofer-Gesellschaft

Schon gewusst?

© Fraunhofer-Gesellschaft

Namensgeber der als gemeinnützig anerkannten Fraunhofer-Gesellschaft ist der Münchner Gelehrte Joseph von Fraunhofer (1787–1826). Er war als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreich.

Die Fraunhofer-Gesellschaft mit Sitz in Deutschland ist die weltweit führende Organisation für anwendungsorientierte Forschung. Mit ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien sowie auf die Verwertung der Ergebnisse in Wirtschaft und Industrie spielt sie eine zentrale Rolle im Innovationsprozess. Sie ist Wegweiser und Impulsgeber für innovative Entwicklungen und wissenschaftliche Exzellenz. Mit inspirierenden Ideen und nachhaltigen wissenschaftlich-technologischen Lösungen fördert die Fraunhofer-Gesellschaft Wissenschaft und Wirtschaft und wirkt mit an der Gestaltung unserer Gesellschaft und unserer Zukunft.

Interdisziplinäre Forschungsteams der Fraunhofer-Gesellschaft setzen gemeinsam mit Vertragspartnern aus Wirtschaft und öffentlicher Hand originäre Ideen in Innovationen um, koordinieren und realisieren systemrelevante, forschungspolitische Schlüsselprojekte und stärken mit werte-orientierter Wertschöpfung die deutsche und europäische Wirtschaft. Internationale Kooperationen mit exzellenten Forschungspartnern und Unternehmen weltweit sorgen für einen direkten Austausch mit den einflussreichsten Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

Die 1949 gegründete Organisation betreibt in Deutschland derzeit 76 Institute und Forschungseinrichtungen. Rund 30 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieur-wissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 2,9 Milliarden Euro. Davon fallen 2,5 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund zwei Drittel davon erwirtschaftet Fraunhofer mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Rund ein Drittel steuern Bund und Länder als Grundfinanzierung bei, damit die Institute schon heute Problemlösungen entwickeln können, die in einigen Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft entscheidend wichtig werden.

Die Wirkung der angewandten Forschung geht weit über den direkten Nutzen für die Auftraggeber hinaus: Fraunhofer-Institute stärken die Leistungsfähigkeit der Unternehmen, verbessern die Akzeptanz moderner Technik in der Gesellschaft und sorgen für die Aus- und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.

Hochmotivierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auf dem Stand der aktuellen Spitzenforschung stellen für uns als Wissenschaftsorganisation den wichtigsten Erfolgsfaktor dar. Fraunhofer bietet daher die Möglichkeit zum selbstständigen, gestaltenden und zugleich zielorientierten Arbeiten und somit zur fachlichen und persönlichen Entwicklung, die zu anspruchsvollen Positionen in den Instituten, an Hochschulen, in Wirtschaft und Gesellschaft befähigt. Studierenden eröffnen sich aufgrund der praxisnahen Ausbildung und des frühzeitigen Kontakts mit Auftraggebern hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

Wissenschaftlicher Beirat

Wir danken dem Beirat für sein Engagement.

Der Beirat wirkt als externer Fachbeirat in strategischen Fragen für die Institutsleitung und die Fraunhofer-Gesellschaft. Er setzt sich aus Vertretern aus Industrie und Forschung, als auch von Behörden, Ministerien und Förderorganisationen zusammen.

Das Gremium trifft sich zweimal im Jahr und bewertet die Leistung und das Erscheinungsbild des Fraunhofer IZI-BB.

Mitglieder des Beirats:

- Prof. Dr. Ria Baumgraß,
  Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
- Steffen Weber, Ministerium für Wissenschaft,
  Forschung und Kultur (MWFK), Land Brandenburg
- Prof. Dr. Andreas Fery,
  Leibniz-Instituts für Polymerforschung, Dresden
- Prof. Dr. med. Martin Heinze,
  Universitätsklinikum der Medizinischen
  Hochschule Brandenburg
- Prof. Dr. Barbara Höhle,
  Universität Potsdam
- Prof. Dr. med. Rudolf Tauber,
  Charité-Universitätsmedizin Berlin
- Stefan Bauer,
  Wirtschaftsförderung Land Brandenburg GmbH (WFBB)
- Dr. Jörg Ziegler,
  Novartis Pharma GmbH

Anhang

www.izi-bb.fraunhofer.de

Projekte
www.izi-bb.fraunhofer.de/de/projekte

Patente
www.izi-bb.fraunhofer.de/de/mediathek/patente.html

Publikationen
www.izi-bb.fraunhofer.de/de/mediathek/publikationen.html

Mediathek
www.izi-bb.fraunhofer.de/de/mediathek.html

Social Media
twitter.com/FraunhoferIZIBB

de.linkedin.com/company/fraunhofer-izi-bb

www.youtube.com/channel/UC40VF-lu-mKh2-3wH8QW7gA

Anmeldung Newsletter
www.izi-bb.fraunhofer.de/de/newsletter.html

Adressen
Potsdam Science Park

Der Potsdam Science Park ist der größte und am schnellsten wachsende Forschungs- und Innovationsstandort in Brandenburg. Exzellente wissenschaftliche Einrichtungen und Unternehmen arbeiten hier eng miteinander in grüner Umgebung. Das Forschungsareal ist ein lebendiger Ort des Wissens und bietet ein inspirierendes Umfeld für alle, die hier forschen, studieren, gründen oder investieren wollen. Von Berlin sowie vom Flughafen BER aus erreichen Sie den Potsdam Science Park in Golm in 30 Minuten mit der Bahn.

www.potsdam-sciencepark.de

Impressum

Redaktion
Dr. Katharina Kasack
Dr. Sarah Dölle
Friederike Weckmann
Lisa Möller

Layout, Grafik und Satz
Julia Hann von Weyhern

Cover
MEV97046 – Tropfen aus Mikropipette,
© Bernd Müller

Bildquellen
S.3 © Sarah Dölle, Fraunhofer IZI-BB
S.4-5 © Roland Halbe
S.10-11 © Stock.Adobe.com
S.14 © Shutterstock
S.15 © Fraunhofer IZI-BB
S.16 © Stock.Adobe.com
S.20-21 © Stock.Adobe.com
S.22 © Dr. Harald Peter, Fraunhofer IZI-BB
S.23 © Dr. Harald Peter, Fraunhofer IZI-BB
S.24 © Stock.Adobe.com
S.26 © S. Su, Y.-G. Gao, H. Zhang, T. C. Terwilliger und A. H.-J. Wang, Protein Science, 1997, 6, 771–780
S.27 beide Bilder © Fraunhofer IZI-BB
S.28-29 © Stock.Adobe.com
S.30 © Felix Jorde, Fraunhofer IZI-BB
S.32 © Stock.Adobe.com
S.34 © Dipl.-Pharm. Dorothea Hallier, Fraunhofer IZI-BB
S.35-36 oben © Stock.Adobe.com
S.35 © Fraunhofer IZI-BB
S.39 © Fraunhofer-Gesellschaft

Grafikquellen
S.6-7 © Fraunhofer IZI-BB
S.9 © Fraunhofer IZI-BB
S.12-13 © Fraunhofer IZI-BB
S.16-18 © Fraunhofer IZI-BB
S.25 © W. Sabrowski und S. Wieser, Fraunhofer IZI-BB
S.31 © Simon Krebs, Fraunhofer IZI-BB
S.33 © N. Dreymann, Fraunhofer IZI-BB
S.37-38 © Fraunhofer IZI-BB

Anschrift der Redaktion
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie
Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse IZI-BB

Am Mühlenberg 13
14476 Potsdam
Telefon: +49 331 58187-102
E-Mail: info@izi-bb.fraunhofer.de

www.izi-bb.fraunhofer.de

Das Kopieren und Weiterverwenden von Inhalten ohne Genehmigung der Redaktion ist nicht gestattet.

© 2023 / Fraunhofer IZI-BB