

Fraunhofer IZI

Jahresbericht
2021 / 2022

Inhalt

Porträt des Instituts	4
Geschäftsfelder und Kompetenzen	5
Organisation	6
Forschungsinfrastruktur am Standort Leipzig	8
Institutskenzahlen 2021	10
Wissenschaftliche Präsenz und Vernetzung 2021	11
Standorte und Abteilungen	13
Hauptstandort	14
Abteilung GMP Zell- und Gentherapie	15
Abteilung GMP Prozessentwicklung / ATMP Design	16
Abteilung Präklinische Entwicklung und Validierung	17
Abteilung Impfstoffe und Infektionsmodelle	18
Abteilung Diagnostik	19
Abteilung Extrakorporale Therapiesysteme	20
Abteilung Molekulare Wirkstoffbiochemie und Therapieentwicklung	21
Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse	22
Projektzentrum Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin	23
Zentrale Einrichtungen	25
GLP-Prüfeinrichtung	26
GMP-Herstellung	27
Bildgebung und Bildauswertung	28
Tierexperimentelles Zentrum (TEZ)	30
RIBOLUTION Biomarker Center	32
S3-Sicherheitslabor	33
Fraunhofer-Preis »Technik für den Menschen und seine Umwelt«	34
Ausgewählte Projekte	37
EU- und Verbundprojekte	38
Corona-Pandemie	42
Immunonkologie	52
Infektionspathologie	57
Weitere ausgewählte Projekte	61
Förderer und Kurator*innen	66
Die Fraunhofer-Gesellschaft	67
Ansprechpersonen und Anfahrt	68
Impressum	69

Porträt des Instituts

Das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI erforscht und entwickelt spezielle Problemlösungen an den Schnittstellen von Medizin, Biowissenschaften und Ingenieurwissenschaften. Eine der Hauptaufgaben besteht dabei in der Auftragsforschung für biotechnologische, pharmazeutische und medizintechnische Unternehmen, Kliniken, diagnostische Labore sowie Forschungseinrichtungen.

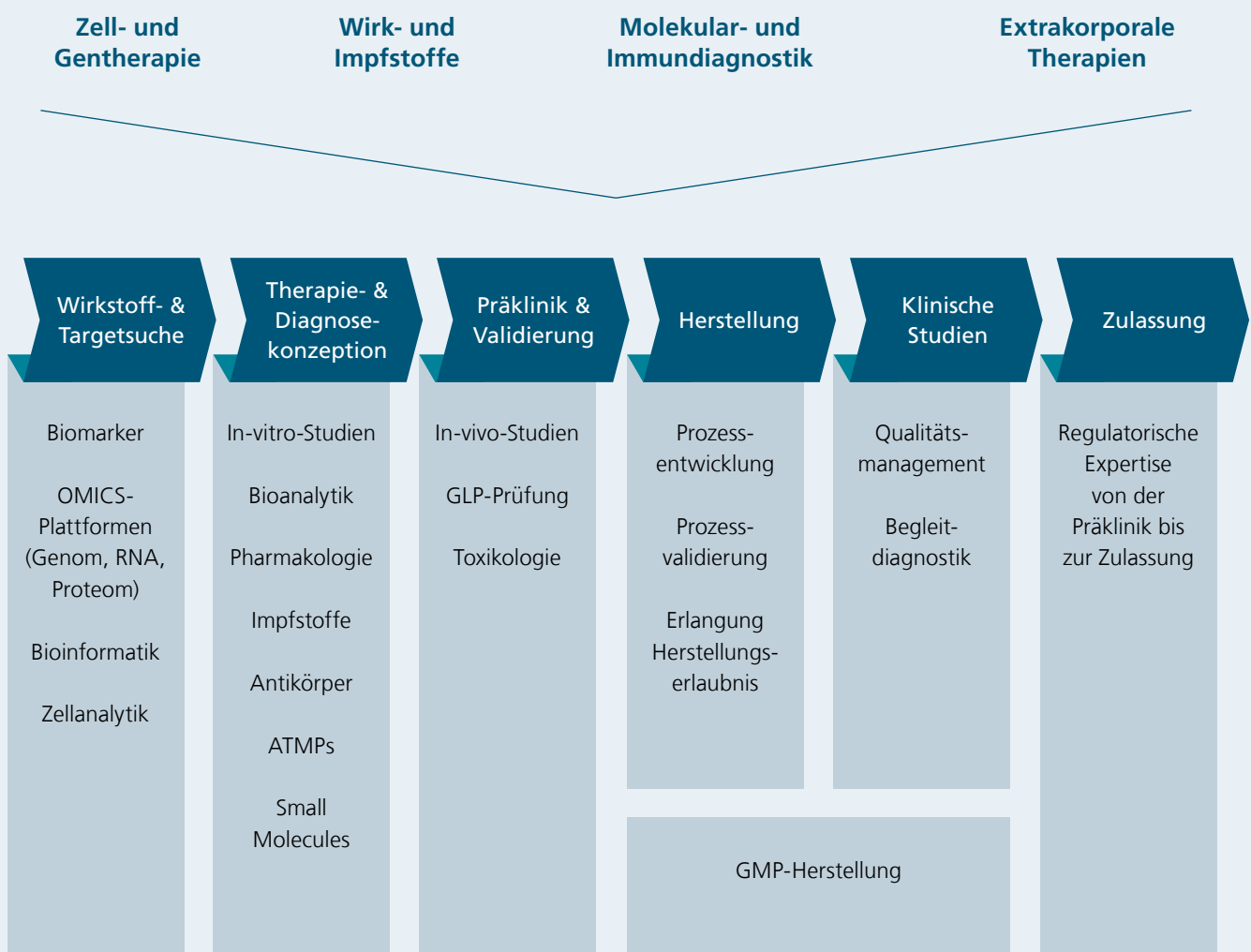
Innerhalb der Geschäftsfelder Zell- und Gentherapie, Wirk- und Impfstoffe, Molekular- und Immundiagnostik sowie Extrakorporale Therapien entwickelt, optimiert und validiert das Fraunhofer IZI Verfahren, Materialien und Produkte. Die Kompetenzen liegen in den Bereichen Zellbiologie, Immunologie, Wirkstoffbiochemie,

Bioanalytik, Bioproduktion sowie Prozessentwicklung und Automatisierung. Im Forschungsmittelpunkt stehen dabei Entwicklungen im Bereich der Immunonkologie und Infektionspathologie. Im S3-Sicherheitslabor werden Forschungs- und Entwicklungsarbeiten unter der biologischen Schutzstufe 3 realisiert und hochpathogene Erreger untersucht.

Das Institut ist kliniknah orientiert und übernimmt Qualitätsprüfungen sowie die GMP-konforme Herstellung von klinischen Prüfmustern. Darüber hinaus unterstützt es Partner bei der Prozessentwicklung für die pharmazeutische Herstellung von ATMPs und Biologicals inklusive der Erlangung von Herstellungsgenehmigungen und Zulassungen.



Geschäftsfelder und Kompetenzen



Organisation

Institutsleitung		Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl (geschäftsführend) PD Dr. Sebastian Ulbert (Stellv.)		
Verwaltungsleitung		Anja Bochmann-Seidel Annette Schäfer (Stellv.)		
Stabsstellen		Zentrale Einrichtungen		Beauftragte
Business Development und Patentmanagement Dr. Thomas Tradler Presse- und Öffentlichkeitsarbeit Jens Augustin Arbeitsicherheit Dr. Peter Ruschpler IT Management Alexander Dossin				
Abteilung GMP Zell- und Gentherapie	Abteilung GMP Prozess- entwicklung / ATMP Design	Abteilung Präklinische Entwicklung und Validierung	Abteilung Impfstoffe und Infektionsmodelle	Abteilung Diagnostik
Dr. Gerno Schmiedeknecht Kati Keibel	PD Dr. Stephan Fricke NK-Zell- Technologie Dr. Dominik Schmiedel	Dr. Jörg Lehmann Toxikologie und Immun- toxikologie Sina Riemschneider Entzündungs- und Tumor- modelle Claudia Müller Proteomik Prof. Dr. Stefan Kalkhof	PD Dr. Sebastian Ulbert PD Dr. Thomas Grunwald Impfstoff-Technologien Dr. Jasmin Fertey Präklinische Validierung PD Dr. Thomas Grunwald Vektor-basierte Immuntherapie Prof. Dr. Hildegard Büning Prof. Dr. Ulrich Hacker Antimikrobielle Biotechnologie Dr. Belinda Loh	Dr. Dirk Kuhlmeier CardiOmics Prof. Dr. Dr. Dr. Andreas Oberbach Liganden-Entwicklung Dr. Michael Szardenings Experimentelle Bildgebung Dr. Sebastian Greiser Zell-funktionale Bildanalyse Prof. Dr. Ulf-Dietrich Braumann MicroDiagnostics Dr. Dirk Kuhlmeier DNA-Nanosysteme Dr. David M. Smith Next-Generation Diagnostics Dr. Conny Blumert Bioinformatik Dr. Kristin Reiche

Außenstelle
Extrakorporale
Therapiesysteme

Rostock

Prof. Dr. Steffen Mitzner

Außenstelle Molekulare
Wirkstoffbiochemie
und Therapieentwicklung

Halle (Saale)

Prof. Dr. Stephan Schilling

Institutsteil Bioanalytik und Bio-
prozesse

Potsdam-Golm

Dr. Eva Ehrentreich-Förster (stellv.)

Molekulare Biotechnologie

Dr. Holger Cynis

Protein- und Wirkstoffbiochemie

Prof. Dr. Stephan Schilling

**Wirkstoffdesign und
Analytische Chemie**

Prof. Dr. Stephan Schilling (komm.)

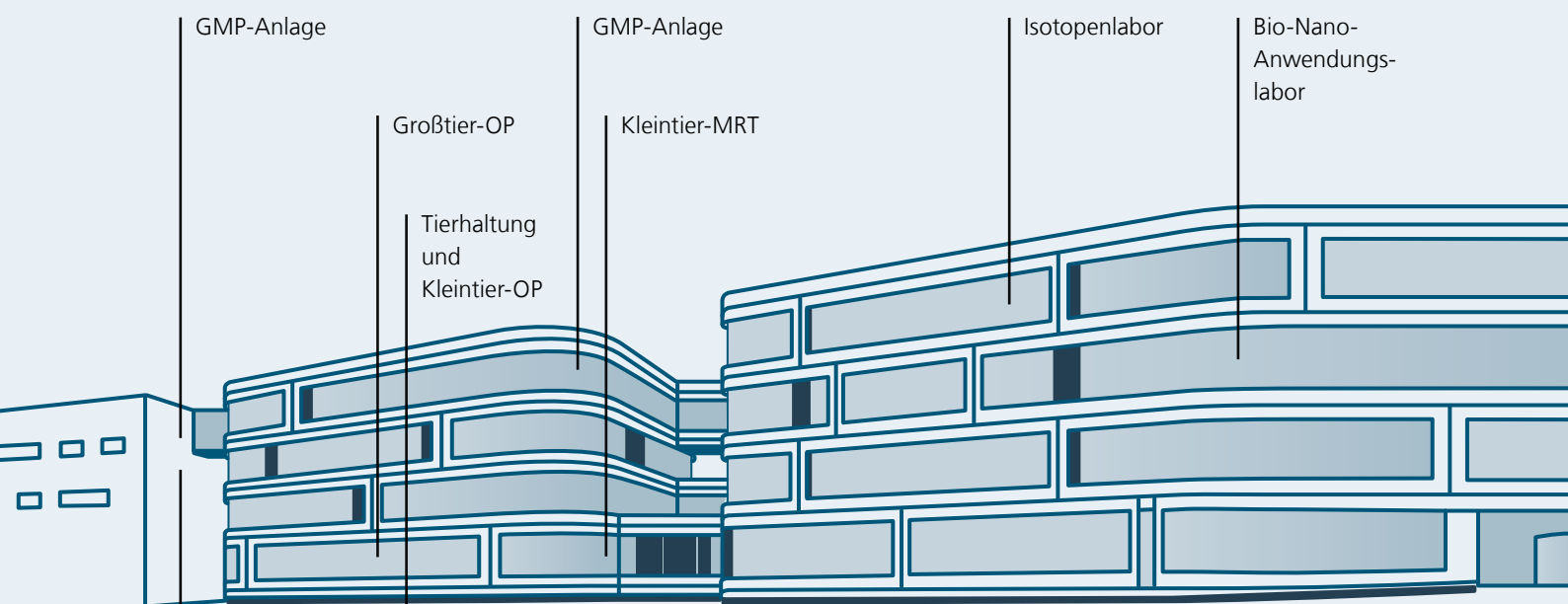
Proteinfaltungserkrankungen

Dr. Anja Schulze

Astacinproteinasen

Dr. Daniel Ramsbeck

Forschungsinfrastruktur am Standort Leipzig



1. Erweiterungsbau

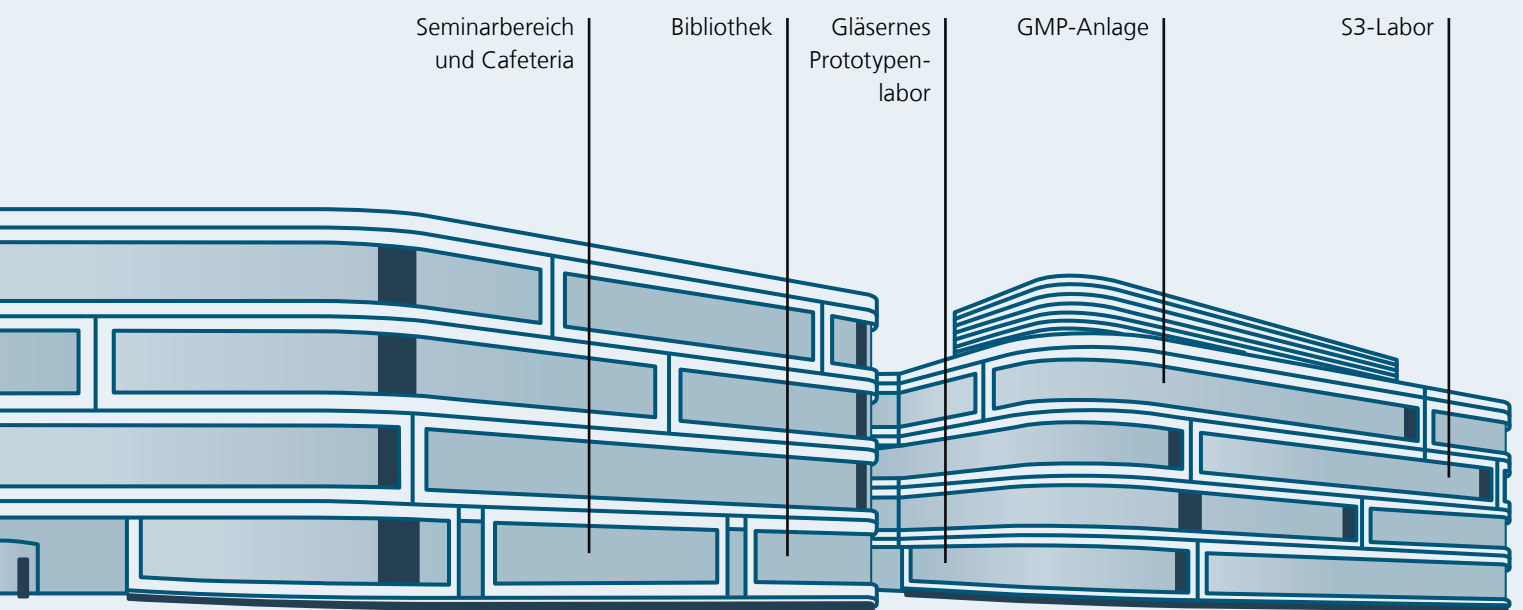
Nutzfläche: 1 568 m²
Laborfläche: 470 m²
Büros: 142 m²
Reinräume: 410 m²

Hauptgebäude

Nutzfläche: 4 131 m²
Laborfläche: 1 867 m²
Büros: 1 615 m²
Seminarbereich: 276 m²

Mietfläche in der BIO CITY Leipzig

Reinräume: 334 m²



2. Erweiterungsbau

Nutzfläche: 3 050 m²

Laborfläche: 1 171 m²

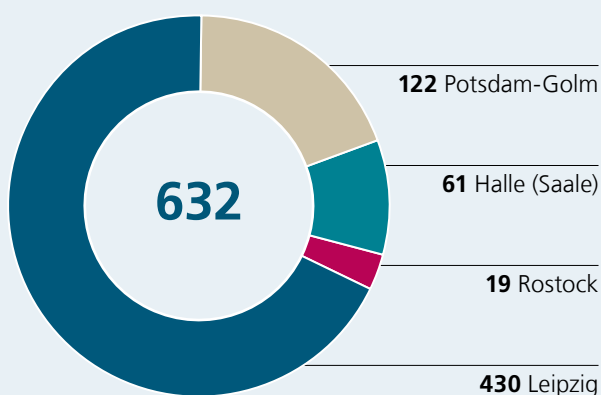
Büros: 881 m²

Reinräume: 402 m²

Institutskennzahlen 2021

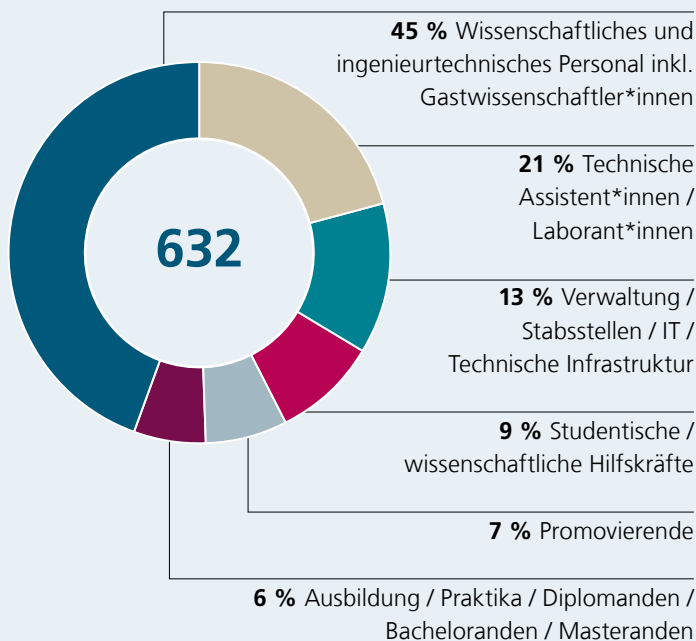
Mitarbeitende

an den Standorten



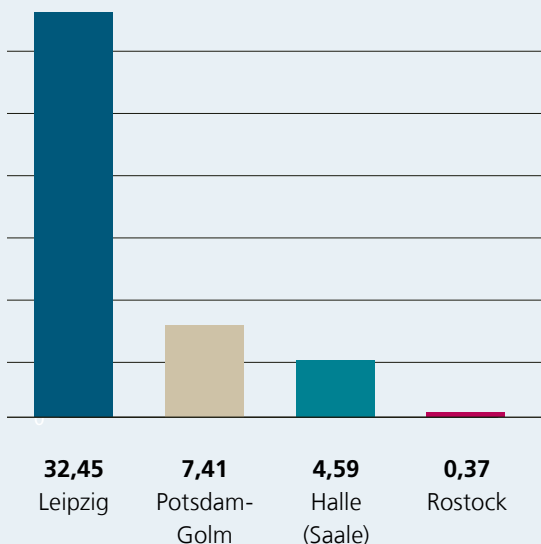
Mitarbeitende

Anteile



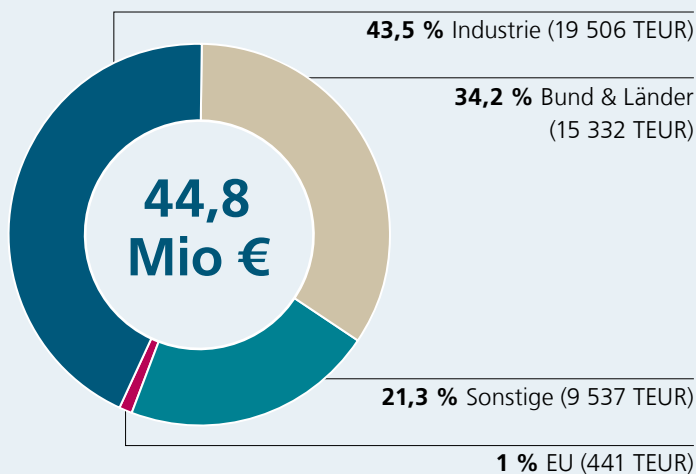
44,8 Mio € Projekterträge

nach Standort in Mio €



Projekterträge

nach Zuwendungsgeber



Stand 31. Dezember 2021

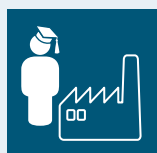
Wissenschaftliche Präsenz und Vernetzung 2021



110 Messen und Konferenzen



56 Patentfamilien
304 Patente und Patentanmeldungen



102 Industriepartner
126 Forschungspartner



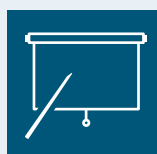
50 Gutachtertätigkeiten



74 Abstracts
83 Originalpublikationen
2 Buchbeiträge



100 Mitgliedschaften in unterschiedlichen Fachgesellschaften



56 Lehrveranstaltungen



6 Promotionen
1 Diplomarbeit
21 Masterarbeiten
12 Bachelorarbeiten

Detaillierte Informationen zu den Kennzahlen und Publikationen finden Sie auf unserer Website unter www.izi.fraunhofer.de/de/publikationen







Standorte und Abteilungen

Hauptstandort	14
Abteilung GMP Zell- und Genterapie	15
Abteilung GMP Prozessentwicklung / ATMP Design	16
Abteilung Präklinische Entwicklung und Validierung	17
Abteilung Impfstoffe und Infektionsmodelle	18
Abteilung Diagnostik	19
Abteilung Extrakorporale Therapiesysteme	20
Abteilung Molekulare Wirkstoffbiochemie und Therapieentwicklung	21
Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse	22
Projektzentrum Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin	23



Hauptstandort

Leipzig, Sachsen

Das Hauptgebäude verfügt über umfangreiche molekular- und zellbiologisch ausgestattete Laborkapazitäten. Eine umfangreiche Immunhistochemie, ein Isotopenlabor, ein Qualitätskontrolllabor mit qualifizierten Geräten sowie Kryo-Lagerkapazitäten gehören ebenfalls zur Ausstattung des Gebäudes.

Ergänzt wird die Forschungsinfrastruktur am Hauptstandort durch verschiedene Spezialrichtungen in den beiden Erweiterungsgebäuden (z. B. Bildgebungseinheiten, experimentalmedizinische Labore, S3-Labor und Reinraumanlagen).

Sämtliche Labore des Fraunhofer IZI sind S2-fähig und damit zur Durchführung von gentechnischen und infektionsbiologischen

Arbeiten geeignet. Eine flexible Clusterstruktur ermöglicht es, Laborabschnitte an spezifische Anforderungen verschiedenster Projekte anzupassen und auszustatten.

Am Standort Leipzig werden vor allem die Geschäftsfelder Zell- und Gentherapie, Wirk- und Impfstoffe sowie Diagnostik bearbeitet. In den insgesamt knapp 1 200 m² umfassenden Reinraumanlagen des Instituts werden biopharmazeutische Produkte zur klinischen Prüfung GMP-konform hergestellt.

www.izi.fraunhofer.de

Leitung

Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl
Institutsleitung
Tel. +49 341 35536-9110
ulrike.koehl@izi.fraunhofer.de

Abteilung GMP Zell- und Gentherapie

Leipzig, Sachsen

Die Abteilung GMP Zell- und Gentherapie betreibt die drei hochmodernen GMP-Reinraumanlagen des Fraunhofer IZI. Deren zehn separate Reinraumsuiten (insgesamt 21 Herstellungsräume der Reinraumklasse B) sind für die Herstellung von Zell- und Gentherapeutika, sogenannte Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), optimiert. Die ca. 100 qualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind insbesondere auf die Herstellung und Qualitätskontrolle von klinischen Prüfpräparaten in voller GMP-Konformität spezialisiert.

Sowohl die Planungen zum Transfer als auch die Etablierung der GMP-konformen Prozesse und Qualitätskontrollen sowie die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOPs) werden bei Projektstart intensiv mit dem Kunden besprochen und anschließend

qualitativ hochwertig in die Praxis umgesetzt. Die Mitarbeitenden bringen dabei langjährige Erfahrungen in der Gestaltung von GMP-Prozessen im Bereich der Zell- und Gentherapie ein.

Kernkompetenzen

- Qualitätssicherung
- 1 000 m² Reinraum
- ATMPs
- Prozesstransfer und -entwicklung
- Erlangung Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG
- Investigator Medicinal Product Dossier (IMPD)
- Good Manufacturing Practice (GMP)
- Herstellung und Qualitätskontrolle von ATMPs



Kontakt

Dr. Gerno Schmiedeknecht
Tel. +49 341 35536-9705
gerno.schmiedeknecht@izi.fraunhofer.de

Kati Kebbel
Tel. +49 341 35536-9712
kati.kebbel@izi.fraunhofer.de

Abteilung GMP Prozessentwicklung / ATMP Design

Leipzig, Sachsen



In der Entwicklungseinheit können Prozessanpassungen flexibel und kosteneffizient getestet und optimiert werden. Dabei werden u.a. die Auswirkungen neuer Geräte, Medien, Saaddichten und Einfrierprotokolle auf den GMP-Prozess untersucht.

Neue Prozesse können anschließend in den GMP-Reinräumen des Instituts implementiert und validiert werden.

Die Abteilung GMP Prozessentwicklung / ATMP Design realisiert den Transfer von Herstellungsprozessen aus dem Labor in einen klinischen Maßstab. Mit dem Ziel behördliche Herstellungsgenehmigungen für die Produktion klinischer Prüfmuster zu erwirken, werden GMP-konforme Prozesse neu entwickelt oder bestehende Prozesse angepasst und optimiert.

Im Fokus stehen zell- und genbasierte Arzneimittel, sogenannte Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Diese umfassen unter anderem antigenspezifische T-Zellen, CAR-T-Zellen, CAR-NK-Zellen, dendritische Zellen, mesenchymale Stammzellen (MSC), induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) und Tissue Engineering Produkte.

Des Weiteren werden Up- und Downstream-Prozesse für Biomoleküle in Single-Use-Reaktoren bis zu einem Volumen von 200 L entwickelt.

Die Entwicklung GMP-konformer Herstellungsprotokolle geht dabei eng einher mit der Definition entsprechender Qualitätskontrollen.

Kernkompetenzen

- GMP-Prozessentwicklung und -transfer für die Herstellung von ATMPs
- mRNA-Technologie
- Facharzt-Kompetenz für Hämatologie / Onkologie
- Prozessoptimierung und -automatisierung
- Good Manufacturing Practice (GMP)-Evaluation für die Herstellung von ATMPs
- Qualitätssicherung
- GMP-gerechtes Equipment und -analoge Prozesse
- Planung klinischer Studien
- CAR-NK-Zellen und NK-Zell-Technologien
- Biomaterialforschung
- Nicht-klinische Entwicklungen (in vitro und in vivo)
- Erstellung von GMP-Dokumenten (SOPs, Batch Records, Quality Control Records, ...)
- GMP-Prozessentwicklung für Biopharmazeutika
- GMP-Zertifizierung
- Herstellungserlaubnis nach § 13 Absatz 1 AMG für therapeutische Antikörper

Kontakt

PD Dr. Stephan Fricke
Tel. +49 341 35536-2205
stephan.fricke@
izi.fraunhofer.de

Abteilung Präklinische Entwicklung und Validierung

Leipzig, Sachsen

Das Hauptziel der Abteilung Präklinische Entwicklung und Validierung ist die Bündelung der Expertisen zur präklinischen Validierung neuartiger Therapieansätze am Fraunhofer IZI. Daraus ergibt sich eine Effizienzsteigerung bei der Entwicklung neuer In-vitro- und In-vivo-Modelle und deren Anwendung in präklinischen Studien. Da die Abteilung die zentrale GLP-Prüfeinrichtung am Institut betreibt, kann gewährleistet werden, dass Studien am Fraunhofer IZI unter GLP durchgeführt werden.



Arbeitsgebiete der Abteilung

- Planung und Durchführung von präklinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfungen für neue Arzneimittelkandidaten (insbesondere ATMPs) und Medizinprodukte (ISO 10993) unter GLP oder GLP-analogen Bedingungen. Das schließt die Entwicklung und Validierung adäquater In-vitro- und In-vivo-Modelle ein.
- Entwicklung von Verfahren zum diagnostischen Nachweis sekretorischer und zellulärer Proteinbiomarker, einschließlich der Entwicklung und Herstellung spezifischer monoklonaler Antikörper zu deren Nachweis und die Entwicklung und Validierung entsprechender diagnostischer Assays (z. B. ELISA, Luminex®, Lateral-flow-Assay, Durchflusszytometrie).
- Identifizierung und Validierung neuer Proteinbiomarker für die Anwendung in Diagnostik und Therapie von chronisch-entzündlichen und Tumorerkrankungen

sowie für den Bereich Regenerative Medizin.

- Entwicklung von humanen monoklonalen Antikörpern gegen neue therapeutische Targets von Tumoren (dreifach-negatives Mammakarzinom) sowie als Passivimpfstoffe gegen pathogene Viren (SARS-CoV-2) und deren Weiterentwicklung zu Wirkstoffkandidaten.

Kernkompetenzen

- Präklinische Studien
- Gute Laborpraxis (GLP)
- Immuntoxikologie (Studiendesign und -durchführung)
- Proteinbiomarker (Identifizierung und Validierung)
- Antikörper- und Immunoassayentwicklung (Diagnostik)
- Antikörperentwicklung (Therapie)

Kontakt

Dr. Jörg Lehmann
Tel. +49 341 35536-1205
joerg.lehmann@
izi.fraunhofer.de

Abteilung Impfstoffe und Infektionsmodelle

Leipzig, Sachsen

Kontakt

PD Dr. Sebastian Ulbert
Tel. +49 341 35536-2106
sebastian.ulbert@
izi.fraunhofer.de

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +49 341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

In der Abteilung Impfstoffe und Infektionsmodelle werden Verfahren zur Stimulation oder Modulation des Immunsystems entwickelt. Hierzu gehören Impfstoffe auf innovativen Technologieplattformen, wie z. B. neuartige Inaktivierungsverfahren, Plasmid-DNA, genetische Vakzintechnologien wie RNA oder virale Vektoren. Als solche können effiziente Vakzine schnell und kostengünstig hergestellt werden. Ein S3-Labor ermöglicht die Arbeit mit hochinfektiösen Krankheitserregern. Darüber hinaus werden In-vivo- und In-vitro-Modellsysteme generiert und zur Entwicklung von Diagnostika und Therapeutika eingesetzt.

Kernkompetenzen

- Impfstoffentwicklung
- Infektionsmodelle
- Inaktivierung von Pathogenen
- Arbeit mit hochinfektiösen Erregern
- Wirkstofftestung
- Antimikrobielle Therapien



Abteilung Diagnostik

Leipzig, Sachsen

Die Abteilung Diagnostik bietet eine Wertschöpfungskette, die von der Suche und Testung von Biomarkern, der bioinformatischen Analyse komplexer transkriptomischer und genomischer Daten (»Big Data«) bis zur Entwicklung von Prototypen für In-vitro-Diagnostika und Point-of-Care-Plattformen reicht. Sie bietet ein breites Spektrum von Analysemethoden an.

Im RIBOLUTION Biomarker Center der Abteilung werden Biomarker mit Hilfe modernster Techniken wie Next-Generation-Sequencing (NGS) und Microarrays systematisch und umfassend identifiziert und validiert. Ein Fokus liegt auf nichtkodierenden RNAs, die ein hohes, lange unterschätztes Biomarker-Potenzial zeigen. Eine erfahrene Bioinformatik-Arbeitsgruppe steht zur effizienten Auswertung komplexer molekularbiologischer Daten zur Verfügung, insbesondere von NGS-Daten umfangreicher klinischer Kohorten. Kompetenzen in Studien- und Datenmanagement dienen der Planung und Durchführung solcher Kohorten. Für diese Prozesse ist ein Qualitätsmanagement implementiert und nach DIN EN ISO 9001:2015 zertifiziert.

Ein Schwerpunkt ist die Entwicklung molekular- und immundiagnostischer Tests im medizinischen und Lebensmittelbereich. Sie umfasst methodisch PCR- und NGS-Analysen, Lab-on-a-Chip-Systeme sowie Peptid-Selektions- und Epitop-Mapping-Technologien. Dabei stehen diagnostische Fragestellungen u.a. bei Krebs, kardiologischen Erkrankungen und Lebensmittelallergien sowie Erregertests bei Infektionskrankheiten im Vordergrund. Darüber hinaus



verfügt die Abteilung über ein großes Spektrum analytischer Verfahren und entwickelt neuartige biointeraktive Moleküle auf strukturellen, DNA-basierten Trägern. Neue Bildgebungsverfahren unterstützen die Analyse zellbiologischer Prozesse.

Kernkompetenzen

- Transkriptom- und Immunomanalysen
- Next-Generation-Diagnostics
- Bioinformatik
- Nanotechnologie
- Lab-on-Chip
- Biomarkeridentifizierung
- Tumormodelle
- Qualitätssicherung nach DIN EN ISO 9001:2015
- Experimentelle Bildgebung und Bildanalytik
- Tumorgewebespezifische Peptide
- Epitopmapping in Patienten-Seren

Kontakt

Dr. Dirk Kuhlmeier
Tel. +49 341 35536-9312
dirk.kuhlmeier@
izi.fraunhofer.de



Abteilung Extrakorporale Therapiesysteme

Rostock, Mecklenburg-Vorpommern

Kontakt

Prof. Dr. Steffen Mitzner
Tel. +49 381 494-2600
steffen.mitzner@
izi.fraunhofer.de

Der Fokus der Außenstelle liegt auf der Entwicklung und Evaluierung von organunterstützenden Technologien außerhalb des Körpers (extrakorporal), mit besonderem Augenmerk auf der Unterstützung des Immunsystems. Die Gruppe bietet den vollen Umfang präklinischer und klinischer Analysen extrakorporaler Technologien an, basierend auf einem weiten Spektrum an In-vitro-Simulationen und Tiermodellen sowie einem starken, klinischen Studiennetzwerk für stationär und ambulant zu behandelnde Patient*innen. Darüber hinaus bietet die

Gruppe selbstentwickelte, einzigartige analytische und diagnostische Verfahren einschließlich eines Ex-situ-Intestinummodells, Zellsensoren und neuartigen Proteinassays an.

Kernkompetenzen

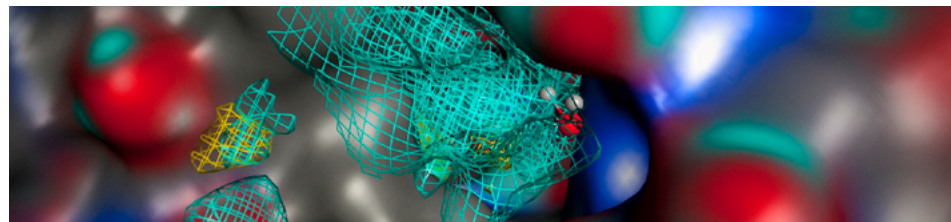
- Zellbiosensoren
- Medizinprodukte für Blutreinigung
- Dialyseverfahren
- Organunterstützende Technologien

Abteilung Molekulare Wirkstoffbiochemie und Therapieentwicklung

Halle (Saale), Sachsen-Anhalt

Die Außenstelle Molekulare Wirkstoffbiochemie und Therapieentwicklung in Halle (Saale) verfügt über umfangreiche Expertise in verschiedenen Bereichen der präklinischen Entwicklung von Wirkstoffen. Ein besonderer Fokus liegt auf neurodegenerativen und entzündlichen Erkrankungen. Die Aktivitäten überspannen dabei nahezu den gesamten Aufgabenbereich der frühen Entwicklung von Wirkstoffen, von der Identifizierung von Zielproteinen über deren Charakterisierung, der Darstellung erster Wirkstoffkandidaten bis hin zur Prüfung von Substanzen im Tiermodell. Die Mitarbeitenden der Außenstelle zeichnen sich durch umfassende Erfahrungen in der industriellen und pharmanahen Forschung aus. Dies ermöglicht sowohl die Bearbeitung wissenschaftlicher Problemstellungen von Industriepartnern als auch die Identifizierung und Patentierung neuer Wirkstoffe und Zielproteine der eigenen Vorlaufforschung als Basis für Industriekooperationen.

Aus den daraus resultierenden neuen Behandlungskonzepten werden sowohl »small molecules«, als auch biologische Wirkstoffe (»biologicals«) entwickelt und getestet. Dies wird flankiert durch die Entwicklung von Testverfahren zur Identifizierung und diagnostischen Anwendung von Biomarkern, die es ermöglichen den Krankheits- und Therapieverlauf zu überwachen. Darüber hinaus verfügt die Gruppe über die Expertise



zur Generierung von pharmakologisch relevanten In-vitro- und In-vivo-Modellen.

Neben modernen Methoden zur Peptidsynthese und der Proteinanalytik (MALDI-TOF und LC-MS) besitzt die Außenstelle ein breit gefächertes biophysikalisches Methodenspektrum zur Charakterisierung von therapeutisch relevanten Stoffwechselwegen, deren Schlüsselproteinen sowie zellbasierte und pharmakologische Modelle zur Charakterisierung neuartiger chemischer und biologischer Wirkstoffe.

Kernkompetenzen

- Medizinalchemie
- Assay- und Modellentwicklung
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Pharmakologie
- Wirkstoffentwicklung
- Wirkstoffdesign (in silico)
- Wirkstofftestung (präklinisch)
- Synthese

Kontakt

Prof. Dr. Stephan Schilling
Tel. +49 345 131428-15
stephan.schilling@
izi.fraunhofer.de

Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse

Potsdam-Golm, Brandenburg

Der Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse am Standort Potsdam-Golm wurde am 1. Juli 2014 dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie angegliedert. Der Standort wurde 2005 zunächst als Institutsteil des Fraunhofer IBMT gegründet und erarbeitet seither technologische Lösungen für die Biomedizin und Diagnostik sowie für die Biotechnologie und Bioproduktion.

Das interdisziplinäre Team aus Naturwissenschaftler*innen, Ingenieur*innen und Techniker*innen entwickelt leistungsfähige analytische Methoden zur Detektion und Validierung von Krankheitserregern und biologischen Markern sowie Verfahren zur Gewinnung, Handhabung und Manipulation von Zellen und Biomolekülen. In diesem Rahmen werden Anwendungen für die personalisierte Medizin, aber auch Biosensoren und Nachweisverfahren für die

Bereiche Landwirtschaft und Umwelt, für ein weites Spektrum von Substanzklassen erarbeitet.

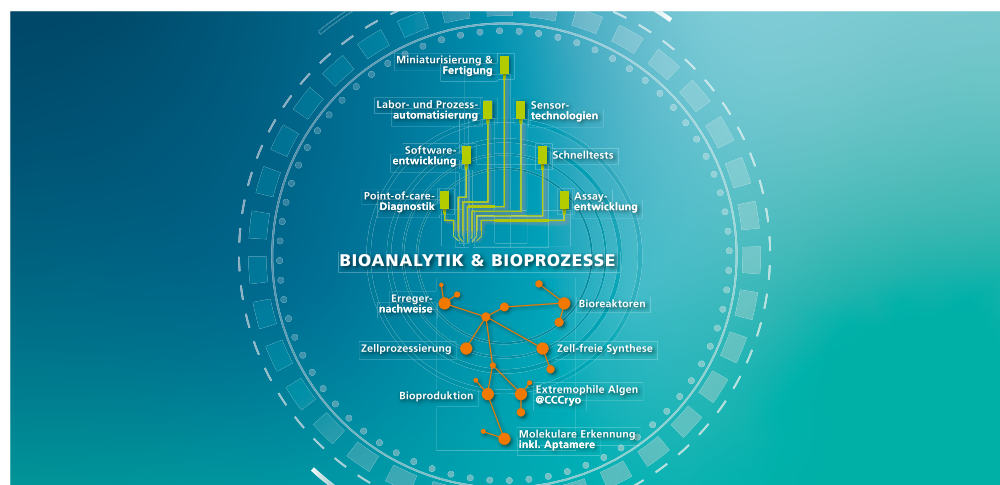
Der Standort verfügt über die notwendige moderne Infrastruktur zur Miniaturisierung und Automatisierung biologischer Prozesse. Dazu gehören diverse Biosensor- und Biochiptechnologien, Pipettierroboter und Mikro- bzw. Nanodispenser sowie verschiedene Verfahren zum Rapid Prototyping. Eine weitere Besonderheit in der Ausstattung des Institutsteils ist die Lebendkultursammlung kryophiler Algen (CCcryo), die als Bioressource für die Entwicklung von Produktionsprozessen neuartiger, industrieller Bioprodukte dient.

www.izi-bb.fraunhofer.de

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

Standortleitung

Dr. Eva Ehrentreich-Förster
Institutsleitung (stellv.)
Tel. +49 331 58187-203
eva.ehrentreich-foerster@
izi-bb.fraunhofer.de



Projektzentrum Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin

Erfurt, Thüringen

Das Projektzentrum Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin in Erfurt bündelt die Kernkompetenzen dreier Fraunhofer-Institute, welche die Disziplinen Biowissenschaften, Mikroelektronik, Mikrosystemtechnik sowie Optik und Photonik abdecken. Gemeinsam sollen anwendungsreife Systeme für Medizintechnik, Analytik, Diagnostik, Biotechnologie, Biophotonik, Pharma, Gesundheit und Altern sowie Ernährungswirtschaft entwickelt und in die Industrie transferiert werden. Anwendungsfelder liegen dabei unter anderem in der verbesserten medizinischen Bildgebung und Visualisierung sowie in Technologien für die Biomarker-Analyse.

www.meos.fraunhofer.de

Beteiligte Fraunhofer-Institute

Fraunhofer-Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik IOF

www.iof.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Photonische Mikrosysteme IPMS

www.ipms.fraunhofer.de

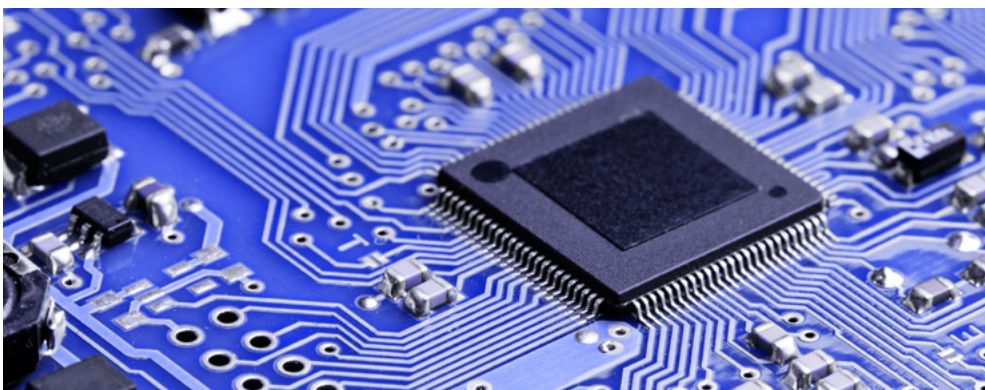
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI

www.izi.fraunhofer.de

Kontakt am Fraunhofer IZI

Dr. Dirk Kuhlmeier
Tel. +49 341 35536-9312
dirk.kuhlmeier@izi.fraunhofer.de
izi.fraunhofer.de

Prof. Dr. Ulf-Dietrich Braumann
Tel. +49 341 35536-5416
ulf-dietrich.braumann@izi.fraunhofer.de
izi.fraunhofer.de







Zentrale Einrichtungen

GLP-Prüfeinrichtung	26
GMP-Herstellung	27
Bildgebung und Bildauswertung	28
Tierexperimentelles Zentrum (TEZ)	30
RIBOLUTION Biomarker Center	32
S3-Sicherheitslabor	33

GLP-Prüfeinrichtung

Kontakt

Dr. Jörg Lehmann
Leitung GLP-Prüfeinrichtung
Tel. +49 341 35536-1205
joerg.lehmann@
izi.fraunhofer.de

Die Gute Laborpraxis (GLP) beschreibt ein Qualitätssicherungssystem für die Durchführung von Sicherheitsprüfungen an Chemikalien, Arzneimitteln, Pflanzenschutzmitteln und Lebensmittelzusatzstoffen. Es regelt die Umsetzung, Dokumentation, Archivierung und Berichterstattung für entsprechende Prüfungen.

Das Fraunhofer IZI ist seit 2009 als GLP-Prüfeinrichtung zertifiziert. Die Einrichtung realisiert die Planung und Durchführung von präklinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfstudien für neue Arzneimittelkandidaten (insbesondere ATMPs) und Medizinprodukte (ISO 10993) unter GLP und GLP-analogen Bedingungen. Dies schließt die Entwicklung und Validierung adäquater In-vitro- und In-vivo-Modelle ein. Die Prüfeinrichtung verfügt über eine hochmoderne Einrichtung zur Kleintierhaltung sowie Kleintier- und Großtier-OP. Weiterhin ist ein breites Spektrum an validierten Geräte- und Methoden-SOPs implementiert.

Die Zertifizierung umfasst die Prüfkategorie 9. Dies beinhaltet unter anderem Sicherheitsprüfungen von ATMPs-Immuntoxizität / Immunogenität, Biodistribution und Tumorigenität in vitro / in vivo.



GMP-Herstellung



Warum sind GMP und GLP wichtig?

Die klinische Prüfung neuer Arzneimittelkandidaten ist ein essenzieller Schritt auf dem Weg zur Zulassung. Seit der 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes (AMG) muss jede klinische Prüfung eines Arzneimittels vor Start der klinischen Studie durch die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut) und die zuständige Ethikkommission genehmigt werden. Um diese Genehmigung zu erhalten, muss zunächst die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparats im Rahmen von GLP-konformen präklinischen Untersuchungen (z.B. toxikologische Testungen) nachgewiesen werden. Weiterhin muss die Qualität der Herstellung der Prüfpräparate durch eine erteilte GMP-Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG nachgewiesen werden. Ohne die Vorlage entsprechender präklinischer Prüfergebnisse aus GLP-zertifizierten Prüfeinrichtungen und einer GMP-Herstellungserlaubnis kann die klinische Prüfung eines neuen Arzneimittels somit nicht beantragt werden.

Unter GMP (Good Manufacturing Practice) versteht man Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktions- und Qualitätskontrollabläufe in der Medikamentenherstellung. Darin geregelt sind unter anderem die Anforderungen an die Hygiene, Räumlichkeiten, Personal, Ausrüstung, Dokumentationen und Kontrollen.

Das Fraunhofer IZI übernimmt die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten im Rahmen klinischer Studien.

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs)

Das Fraunhofer IZI unterhält drei GMP-konforme Reinraumanlagen zur Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs). Dazu gehören zellbasierte Medikamente wie Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie Tissue Engineering Produkte. Durch das flexible Design der Anlagen

sind die Herstellungsstätten speziell für junge Biotechnologieunternehmen attraktiv, die neu entwickelte Zell- und Gentherapeutika im Rahmen klinischer Studien in die Klinik überführen wollen. Die Anlagen sind in verschiedene Suiten unterteilt. Jede besitzt eigene Räume der Reinheitsklasse C (Vorbereitung), eigene Schleusen von C zu Reinheitsklasse B (Personal-, Materialwechsel) und jeweils zwei Räume der Reinheitsklasse B (aseptische Produktion). Die Reinheitsklasse A wird durch in die B-Räume installierte Sicherheitswerkbänke gewährleistet. Die zur Verfügung stehenden Reinraumsuiten sind auf die Durchführung von Prozessen für die Herstellung von humanen autologen bzw. allogenen Zell- und Gentherapeutika spezialisiert (Arzneimittel für neuartige Therapien). Neben den Reinräumen und der technischen Infrastruktur bietet das Fraunhofer IZI Hilfe beim Aufbau und der Validierung GMP-konformer Herstellungsprozesse sowie bei der Erlangung einer behördlichen Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG.

Kontakt

Kati Kebbel
Ansprechperson GMP-
Herstellung ATMPs
Tel. +49 341 35536-9712
kati.kebbel@izi.fraunhofer.de

Dr. Gerno Schmiedeknecht
Ansprechperson GMP-
Herstellung ATMPs
Tel. +49 341 35536-9705
gerno.schmiedeknecht@
izi.fraunhofer.de

Bildgebung und Bildauswertung

Die Phänotypisierung biologischer Proben ist ein zentraler Bestandteil präklinischer Forschung. Dabei besteht die Möglichkeit einer umfassenden Abbildung von kleinsten Strukturen (Zellorganellen) bis hin zu ganzen Organsystemen, sowohl in räumlicher (2D / 3D) als auch zeitlicher Auflösung (4D).

Das Fraunhofer IZI verfügt über einen umfangreichen, modernen Gerätepark zur Akquise und Auswertung unterschiedlicher (auch korrelativer) Bilddaten. Partner und Kunden werden in Bezug auf biologische, technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte beraten und in der Durchführung und Auswertung ihrer Experimente unterstützt. Weiterhin ist die Nutzung, Anpassung und Weiterentwicklung experimenteller Verfahren und Geräte möglich.

In-vivo-Bildgebung

Computertomographie (CT und Röntgenbestrahlung für Kleintiere)

- Darstellung dichter (Knochen, Knorpel) und kontrastmittelverstärkter (Weichteilgewebe) Strukturen
- 3D-Darstellungen können zur konformalen Bestrahlungsplanung genutzt werden



Magnetresonanztomographie (7 Tesla Hochfeld-MRT für Kleintiere)

- Untersuchung von Weichteilgeweben und Organen, Einsatz von Kontrastmittel und Zellmarkierungen möglich, Langzeitmessungen im Einzelindividuum
- Darstellung anatomischer Veränderungen, MR-Spektroskopie, Diffusionsverfahren, funktionelle Bildgebung

Fluoreszenz- und Biolumineszenz-Bildgebung (Lichtemissionsdetektion für Kleintiere)

- Überwachung von Tumorwachstum und Entzündungsverläufen, Verfolgung von Zellbewegungen nach Transplantation (Cell Tracking)
- Komplexe Rekonstruktion von In-vivo-Parametern durch Fluorescent Imaging Tomography (FLIT), oder bei biolumineszenten Quellen durch Diffuse Light Imaging Tomography (DLIT) sowie Spectral Unmixing

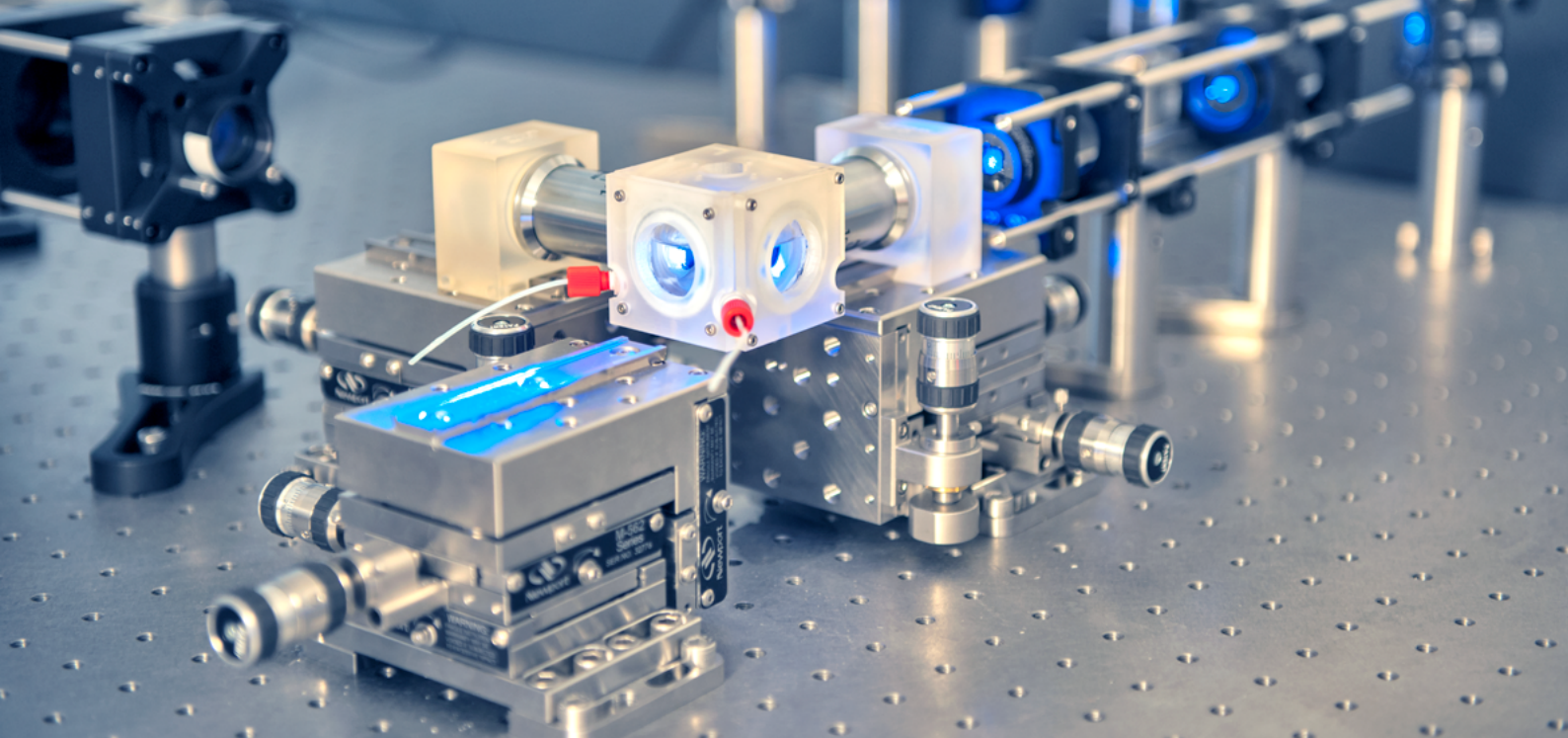
Bedside-Bildgebung für Kleintiere

- Verschiedene Ultraschallgeräte mit einer Vielzahl von Schallköpfen und implementiertem Farbdoppler
- Flexible Miniaturkameras zur endoskopischen Routineuntersuchung von Kleintieren und zur Entwicklung neuer Linsenaufsätze

In-vitro- / Ex-vivo-Bildgebung

Clearing von Gewebeproben

- Vorbereitung von Proben für die Bildgebung (insbesondere 3D-Fluoreszenzmikroskopie)



- Ermöglicht detailreiche Aufnahmen von tieferen Schichten der Probe, die konventionell nur durch histologische Schnitte sichtbar würden

Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop (CLSM) mit Live Cell Imaging

- Analyse von Zellkulturen und Geweben in 4D, Lokalisation von Zielstrukturen innerhalb von Zellen
- Standardlaserlinien von blau bis rot, Wasserimmersionsobjektive, Echtzeit-rendering und Quantifizierung der Ergebnisse

Lichtblattmikroskopie (SPIM oder auch LSFM)

- Flexibles Lichtblattmikroskop mit modularer Probenkammer für Probengrößen bis zu 1 mm
- Für zeitlich hochaufgelöste Untersuchungen lichtempfindlicher Lebendzellproben und Farbstoffe

Rasterkraftmikroskopie

- Nanometerskalierte, mikromechanische Abtastung von Oberflächen durch eine Cantilever-Messnadel und Messung der auftretenden atomaren Kräfte

MALDI Mass Spectrometry Imaging (MALDI-MSI)

- Markierungsfreie Methode zur Abbildung der Verteilung von Makromolekülen in histologischen Proben, basierend auf ihrem Ionisationsgrad und ihrer Flugzeit (time of flight, TOF) im elektrischen Feld, spezielle Probenaufbereitung und Matrixaufbringung notwendig, statistische Auswertung der Verteilungsmuster

Laser Capture Microdissection

- Isolation von Einzelzellen oder Gewebestrukturen durch mikroskopische Laserschnitte, Analyse der Proben durch molekularbiologische Methoden (RT-PCR, Proteomics)

Hardwaregekoppelte Auswerteverfahren

- Stereologische Quantifizierung am aufrechten Fluoreszenz- und Auflichtmikroskop für annahmefreie histologische Auswertungen
- Virtuelle Mikroskopie in Durchlicht- und Auflichtverfahren zur Erstellung vollständig virtueller Gewebeschnitte zur digitalen Nachbearbeitung, Hochdurchsatzverfahren

Kontakt

Prof. Dr. Ulf-Dietrich Braumann
Ansprechperson Bildauswertung
Tel. +49 341 35536-5416
ulf-dietrich.braumann@izi.fraunhofer.de

Dr. Sebastian Greiser
Ansprechperson Bildgebung
Tel. +49 341 35536-5404
sebastian.greiser@izi.fraunhofer.de

Tierexperimentelles Zentrum (TEZ)

Die Entwicklung neuer Medikamente erfordert deren Überprüfung in geeigneten Tiermodellen. Tierversuche sind daher ein integraler Bestandteil bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe, Therapien und diagnostischer Verfahren. Das Tierexperimentelle Zentrum (TEZ) des Instituts ermöglicht als zentrale Einheit wichtige Schritte bei der Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung am Menschen.

Dem Institut steht dazu eines der modernsten Tierhäuser Deutschlands zur Verfügung. Das TEZ zeichnet sich durch eine hochtechnisierte Ausstattung aus, die für die Bearbeitung von präklinischen Forschungsprojekten optimiert ist. Dazu gehören moderne Haltungsräume mit standardisierten Hygienestufen und individuell belüftete Käfigsysteme, deren Überwachung über die Gebäudeleittechnik gewährleistet wird.



Die Gesundheit und die Versorgung der Tiere hat dabei höchste Priorität. Hochqualifiziertes Personal unterstützt das wissenschaftliche Personal bei der täglichen Pflege, der Gesundheitsüberwachung und Zucht sowie bei der Durchführung von Behandlungen.

Alle experimentellen Arbeiten können unter nahezu sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Mehrere komplett eingerichtete Operationssäle ermöglichen Untersuchungen und Behandlungen an Klein- und Großtieren. Die umfangreiche State-of-the-art-Ausstattung gewährleistet korrekte Anästhesie, Analgesie sowie speziesspezifische Blutanalysen.

Ein umfangreicher Gerätepark für bildgebende Technologien am Institut ermöglicht zum Teil nichtinvasive Analysemethoden und trägt zudem zur Reduktion der Tierversuche bei. So können In-vivo-Bildgebungsanalysen unter anderem mittels 7-Tesla Magnetresonanztomographen, Biolumineszenz-Imaging oder Kleintier-CT durchgeführt werden.

Für verschiedenste Fragestellungen stehen dem TEZ entsprechende Bereiche der gentechnischen Sicherheitsstufen von S1–S3 zur Verfügung sowie die Möglichkeit, In-vivo-Studien gemäß GLP (Good Laboratory Practice) durchzuführen.

Das TEZ ist zentrale Schnittstelle des Instituts für die Bearbeitung präklinischer Entwicklungsprojekte. Zusätzlich werden Kooperationsprojekte mit externen Auftraggebern und weiteren Forschungsinstituten durchgeführt. Gleichzeitig ist das TEZ eine Ausbildungseinheit für Tierpfleger*innen der Fachrichtung Forschung und Klinik und bietet darüber hinaus Fortbildungskurse für Experimentator*innen an.

Die Einhaltung der Tierschutzrichtlinien wird durch die Tierschutzbeauftragten des Instituts streng überwacht und regelmäßig durch die regionale Tierschutzbehörde kontrolliert.



Geräte und Services

- Kleintierhaltung unter modernsten Standards und permanenter Überwachung
- Haltung unter GLP-Standard
- Haltung mit Möglichkeit zur experimentellen Infektion mit Infektionserregern
- Quarantänehaltung
- Zucht von Standard-Inzuchten und transgenen Linien
- Operationseinheiten in unterschiedlichen Bereichen, inklusive Inhalationsnarkoseversorgung für Klein- und Großtiere
- Großtier-OP-Bereich mit intensivmedizinischer Betreuung
- C-Bogen
- Möglichkeit zur individuellen stereotaktischen Hirnoperation
- Sektionsbereich für Großtiere
- Intraoperative Blutgasanalysen
- Kleintier-Endoskop
- Blutzellmessgerät
- Operationsmikroskop
- Stereotaktische Manipulation
- Temperaturregulierung bei Operationen
- In-vivo-Biolumineszenz
- Kleintier-Magnetresonanztomographie
- Kleintier-Computertomographie
- Röntgengerät für Ganzkörperbestrahlung und punktgenaue Bestrahlung
- Großraumautoklav
- Sterilisationseinheiten über H₂O₂-Begasung
- Kryopreservation von Spermien und Embryonen
- Gewebebank

Kontakt

Dr. Franziska Lange
 Leitung Tierexperimentelles
 Zentrum
 Tel. +49 341 35536-1401
 franziska.lange@
 izi.fraunhofer.de

RIBOLUTION Biomarker Center

Das Biomarker Center hat seit dem Juni 2020 ein neues Qualitätssiegel erhalten. Nach erfolgreicher Zertifizierung durch den TÜV Rheinland wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Friedemann Horn, Dr. Conny Blumert (AG Next-Generation- Diagnostics) und Dr. Kristin Reiche (AG Bioinformatik) ein Qualitätsmanagement nach DIN EN ISO 9001:2015 etabliert.

dokumentierten Prozess kann jederzeit gezeigt werden, dass dieser den Anforderungen an die angebotene Dienstleistung entspricht und zuverlässige nachvollziehbare Ergebnisse liefert. Dies ermöglicht es, gemeinsam mit klinischen Partnern oder interessierten Forschungspartnern wettbewerbsfähige Forschungs- und Entwicklungsprojekte voranzutreiben.

Im Biomarker Center werden neue diagnostische oder prognostische RNA-Biomarker mit Hilfe modernster Techniken inklusive Next-Generation-Sequencing (NGS) systematisch und umfassend identifiziert und bestätigt. Kompetenzen in Studien- und Datenmanagement dienen der Planung und Durchführung klinischer Kohorten und der Verwaltung klinischer und experimenteller Daten. Zusätzlich wird der Prozess des Biomarker-Screenings mit Hilfe technischer Innovationen optimiert und perfektioniert. Die dafür notwendigen Prozesse unterliegen seit Juni 2020 dem Qualitätsmanagement nach DIN EN ISO 9001:2015.

Der Geltungsbereich des Zertifikats umfasst »Forschung und Auftragsarbeiten im Bereich molekular-diagnostischer Analytik und ihrer bioinformatischen Auswertung, mit Schwerpunkt auf personalisierter Medizin, sowie Optimierung und Entwicklung moderner Prozesse und Anwendungen für die Molekular-diagnostik inklusive Next-Generation Sequenzierung«. Mit dem durch die Zertifizierung begutachteten Qualitätsmanagementsystem am Biomarker Center wird sichergestellt, dass interne Abläufe, die Qualität der Dienstleistungen sowie die Beziehungen zu Partnern und Kunden nach einem messbaren System erfolgen. Durch das QM-System werden Prozesse exakt abgebildet, deren Effizienz gesteigert und betriebsintern Fehler reduziert. Ein zentraler Aspekt am Biomarker Center ist die Prozess-Validierung. Durch einen



Kontakt

Dr. Kristin Reiche
 Ansprechperson RIBOLUTION
 Biomarker Center
 Tel. +49 341 35536-5223
 kristin.reiche@
 izi.fraunhofer.de

S3-Sicherheitslabor

Das Fraunhofer IZI verfügt über ein Labor der Sicherheitsstufe 3. Damit ist es möglich Forschungs- und Entwicklungsarbeiten unter der biologischen Schutzstufe 3 zu realisieren und hochpathogene Erreger zu untersuchen. Zudem sind gentechnische Arbeiten möglich. Ein angegliederter Bereich zur Tierhaltung erlaubt die Entwicklung von bzw. Arbeit mit Infektionsmodellen für entsprechende Erregerklassen.

Die Sicherheitsvorkehrungen im S3-Labor umfassen ein eigenständiges Lüftungssystem mit separaten Filtern (Hepa-Filter Klasse H14) für alle Räume inkl. Autoklav. Schwebstofffilter scheiden 99,995 Prozent aller Partikel mit einer Größe von 0,1 bis 0,3 Mikrometer ab. Das Lüftungssystem garantiert einen 8-fachen Luftwechsel pro Stunde mit einem Förder volumen von bis zu 1500 m³ Luft/h.

Schleusen und Druckunterschiede zwischen den Bereichen verhindern ein Austreten von infektiösen Partikeln mit der Luft. Zudem können alle Räume einzeln begast und entlüftet werden, um Kontaminationen zu beseitigen.

Mitarbeitende werden durch besondere Schulung, besondere Schutzkleidung und Schutzhelme mit autarkem Luftfiltersystem geschützt.

Ausstattung

Das S3 Labor ist für zell- und molekularbiologische Arbeiten mit Sicherheitswerkbank, diversen Zentrifugen, inversem Mikroskop mit Phasenkontrast, Kühlschrank, -80 °C-Schrank, Brutschrank, Klimaschrank und Thermocycler ausgestattet.



Die Standard-Tätigkeiten umfassen Zellkultur zu Virusvermehrung, Assays zum Bestimmen des Virengehalts (TCID50, Plaque-assay) und Vireninaktivierung. Auch Neutralisationsassays können durchgeführt werden.

Bearbeitet werden zur Zeit Arthropoden-übertragene Viren wie z. B. Dengue- oder West Nil-Viren, sowie SARS-CoV-2. Weitere Pathogene, die unter die Schutzstufe 3 fallen, können jederzeit ergänzt werden.

Leistungen und Auftragsforschung

- Testen und Entwicklung von Wirkstoffen in vitro und in vivo
- Testen und Entwicklung von Impfstoffen
- Immunologische Studien (z. B. Analyse protektiver Antikörper aus Patient*innen), auch in Zusammenarbeit mit Kliniken
- Materialtests (z. B. antivirale Beschichtungen)
- Tests von Desinfektionsmitteln
- Virus-Stabilitäts-Untersuchungen
- Etablierung von Infektionsmodellen auf Lab-on-Chip-Techniken

Kontakt

PD Dr. Sebastian Ulbert
 Ansprechperson
 S3-Sicherheitslabor
 Tel. +49 341 35536-2106
 sebastian.ulbert@
 izi.fraunhofer.de



Fraunhofer-Preis
»Technik für den
Menschen und seine
Umwelt«

Fraunhofer-Preis »Technik für den Menschen und seine Umwelt« 2021

Für ein effizienteres, schnelleres und umweltfreundlicheres Herstellungsverfahren von Vakzinen

Ein gemeinsam vom Fraunhofer IZI, dem Fraunhofer-Institut für Organische Elektronik, Elektronenstrahl- und Plasmatechnik FEP aus Dresden und dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA entwickeltes Verfahren zur Produktion inaktivierter »Tot-Impfstoffe« wurde mit dem Fraunhofer-Preis »Technik für den Menschen und seine Umwelt« ausgezeichnet. Der mit 50 000 Euro dotierte Preis wurde im Rahmen der Jahrestagung der Fraunhofer-Gesellschaft am 5. Mai 2021 verliehen.

Im Vergleich zur herkömmlichen Herstellung ist das Verfahren, das niederenergetische Elektronenstrahlen nutzt, effizienter, schnell und umweltfreundlicher. Die Jury betonte insbesondere »die einfache und effiziente Methode, die für die Impfstoffwirkung wichtigen Strukturen weitgehend zu erhalten und auf sonst notwendige chemische Zusätze vollständig zu verzichten«.

Ein großer Dank geht an alle beteiligten Kolleg*innen, die mit PD Dr. Sebastian Ulbert und Dr. Jasmin Fertey vom Fraunhofer IZI, Frank-Holm Rögner vom Fraunhofer FEP sowie Martin Thoma vom Fraunhofer IPA, zur Entwicklung dieses innovativen Verfahrens beigetragen haben.

Eine ausführliche Projektbeschreibung finden Sie auf Seite 58 und unter <https://s.fhg.de/fraunhofer-preis>.



Bild oben / Mitte © Fraunhofer / Piotr Banczerowski, Bild unten © Fraunhofer / Ines Escherich





Ausgewählte Projekte

EU- und Verbundprojekte	38
Corona-Pandemie	42
Immunonkologie	52
Infektionspathologie	57
Weitere ausgewählte Projekte	61

EU- und Verbundprojekte

Sprecher*innen

Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl
Fraunhofer IZI &
Universitätsmedizin Leipzig

Prof. Dr. Ezio Bonifacio
Technische Universität
Dresden



GEFÖRDERT VOM



SaxoCell

Das Fraunhofer IZI ist Teil des SaxoCell Konsortiums.

Im Innovationswettbewerb »Clusters4Future« des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) wurde das Konzept für ein sächsisches Zukunftscluster zum Thema »Lebende Arzneimittel« zusammen mit sechs anderen Projekten aus insgesamt 137 Bewerbern für die Umsetzung ausgewählt. Das Konsortium wird in den kommenden Jahren neue Anwendungsgebiete und Produktionsmethoden für Gen- und Zelltherapeutika erschließen. Dabei sollen Zellen mit präzise definierten Funktionen und einem hohen Sicherheitsprofil für die sichere, klinische Anwendung im industriellen Maßstab und zu sozial verträglichen Kosten hergestellt werden, um ein realistisches und tragbares Wirtschaftsmodell mit hohem Wertschöpfungspotenzial für die Region zu ermöglichen.

Das Fraunhofer IZI bringt seine Kompetenzen im Bereich der Zelltechnologien ein, insbesondere die Entwicklung und Herstellung genetisch modifizierter Immunzellen (z. B. CAR-NK-Zellen und CAR-T-Zellen). Dabei kommen sowohl AAV-basierte Gentransfer-technologien zum Einsatz, wie auch nicht-virale Verfahren, wie die Sleeping Beauty-Transposontechnologie. Darüber hinaus werden pharmazeutische Herstellungsprozesse entwickelt und etabliert, z. B. für ein Antikörper-modifiziertes Stammzelltransplantat (Palintra®), welches anschließend der klinischen Prüfung (Phase I/II) unterzogen wird. Im Rahmen der SaxoCellOmic-Technologieplattform bringt das Fraunhofer IZI seine Erfahrung in der Erhebung und biostatistischen Auswertung zell- und molekularbiologischer Datensätze ein.

www.saxocell.de



Fraunhofer-Leitprojekt RNAuto: mRNA-Wirkstoffe automatisiert produzieren

Innovative Arzneimittel wie neuartige Impfstoffe oder Gen- und Zelltherapeutika auf Basis von mRNA sollen künftig in einem bezahlbaren Gesundheitssystem einer Vielzahl von Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Dafür werden automatisierte Produktionstechnologien benötigt, die sicher und zuverlässig nach den hohen Anforderungen für Arzneimittel (GMP-Zertifizierung) produzieren. Um einen KI-gesteuerten, digital kontrollierten und automatisierten Produktionsprozess im Sinne von Industrie 4.0 zu erarbeiten, bündelt das Konsortium interdisziplinäre Kompetenzen aus Medizin, Biologie und Ingenieurwissenschaften.

Die Projektpartner setzen auf zwei Wirkstoffkandidaten, um die Prozessautomatisierung zu demonstrieren: Dies ist zum einen ein mRNA-Impfstoff zur Prophylaxe gegen die Viruserkrankung West-Nil-Fieber, zum anderen sind es mRNA-induzierte Gentherapeutika gegen Krebserkrankungen, die auf natürlichen Killerzellen gesunder Spender*innen basieren.

Das Konsortium entwickelt eine automatisierte Screening-Anlage für die zügige Prozessentwicklung von mRNA-Nanotransportern mit digitalem Abbild zur Prozesssteuerung und Qualitätskontrolle sowie ein Expansionsmodul mit integrierter Qualitätskontrolle für die Herstellung allogener Gen- und Zelltherapeutika. Biologische Schlüsselherausforderungen liegen in der grundsätzlich eingeschränkten Stabilität von mRNA-Molekülen und in der korrekten Verkapselung der mRNA in Lipidnanotransporter. Ein besonderer Schwerpunkt der Forschungsarbeiten umfasst die Automatisierbarkeit bis zum Industriemaßstab sowie die Skalierung der Herstellung von mRNAs, mRNA-Nanotransportern und mRNA-modifizierten Zellen.

Beteiligte Fraunhofer-Einrichtungen:

Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT, Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering IESE, Fraunhofer-Institut für Mikroelektronische Schaltungen IMS, Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI

Projektleitung

Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl
Fraunhofer IZI



© Ekaterina_1525 - stock.adobe.com / Fraunhofer IZI / Alernon77 - stock.adobe.com / CoreDESIGN - stock.adobe.com / Fraunhofer IZI

Kontakt

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +49 341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

MATURE NK – MAnufacturing TUmor-REactive Natural Killer cells

Im Rahmen des MATURE-NK-Projekts erfolgt eine zukunftsorientierte Ausbildung in der translationalen Forschung, um die Lücke zwischen Grundlagenforschung und angewandter Entwicklung neuer zellbasierter therapeutischer Produkte durch die Biotech-Industrie und deren klinischer Anwendung bei unheilbaren Krankheiten zu schließen. Dies geschieht am Beispiel aktivierter, gentechnisch veränderter natürlicher Killerzellen (NK-Zellen), die als Arzneimittel für neuartige Krebstherapien (Advanced Therapy Medicinal

Products, ATMPs) eingestuft sind. Insgesamt 14 Partner aus neun Ländern sind an dem von der EU im Rahmen von Horizon 2020 geförderten Vorhaben beteiligt.

Projektkoordination: Fraunhofer IZI
Grant Agreement No: 765104

www.mature-nk.eu



Kontakt

Dr. Anna Dünkel
Tel. +49 341 35536-3612
anna.duenkel@
izi.fraunhofer.de

REANIMA – New-generation cardiac therapeutic strategies directed to the activation of endogenous regenerative mechanisms

Ziel von REANIMA ist es, neue Therapien für die Herzregeneration bereitzustellen. Es ist europaweit das erste Projekt, das in diesem Bereich Ergebnisse aus der Grundlagenforschung einbezieht, um diese in die medizinische Anwendung zu überführen. Das in Tiermodellen gewonnene Wissen soll umfassend analysiert werden, um so neue regenerative Therapien zur Behandlung von Herzinsuffizienz zu entwickeln. Das Projekt wird im EU-Programm

Horizon 2020 gefördert. Das Fraunhofer IZI gehört dem Projektkonsortium an, das insgesamt zwölf europäische Partner vereint.

Projektkoordination: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)
Grant Agreement No: 874764

www.reanima2020.eu



Kontakt

Dr. Anna Dünkel
Tel. +49 341 35536-3612
anna.duenkel@
izi.fraunhofer.de

AIDPATH – Artificial Intelligence-driven, Decentralized Production for Advanced Therapies in the Hospital

Im EU-Projekt AIDPATH arbeiten Partner aus Industrie und Forschung an der Entwicklung einer automatisierten und intelligenten Anlage, die in der Lage ist, eine zielgerichtete und Patient*innenspezifische Zelltherapie direkt am Behandlungsort, also im Krankenhaus herzustellen. Im Fokus ist zudem die Integration der Anlage in das Krankenhausumfeld unter Berücksichtigung der Logistikprozesse sowie des Datenmanagements und der Datensicherheit. Das Fraunhofer IZI bringt in das Vorhaben sein Knowhow insbesondere in der

Automatisierung der Herstellungsprozesse und der Anlagenvernetzung ein. AIDPATH wird im EU-Programm Horizon 2020 gefördert.

Projektkoordination: Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT
Grant Agreement No: 101016909

www.aidpath-project.eu



imSAVAR – Immune Safety Avatar: Nonclinical mimicking of the immune system effects of immunomodulatory therapies

Im EU-Konsortium imSAVAR sollen die Grundlagen für neue, europaweite Standards in der Medikamentenentwicklung gelegt werden. Ziel der 28 internationalen Partner aus elf Nationen ist dabei die Verbesserung bestehender und die Entwicklung neuer Modellsysteme, um unerwünschte Nebenwirkungen neuer Therapien auf das



Immunsystem zu identifizieren. Es sollen neue Biomarker für die Diagnose und Prognose von immunmedierten Pharmakologien und Toxizitäten entwickelt werden. Zudem wird zu Toxizitätsmechanismen und dem Potenzial für deren Minderung durch therapeutische Maßnahmen geforscht. imSAVAR wird aus Mitteln des Gemeinsamen Unternehmens »Initiative Innovative Arzneimittel« (Gemeinsames Unternehmen IMI2) finanziert. IMI2 wird vom EU-Programm Horizon 2020 und vom Europäischen Verband der pharmazeutischen Industrie (EFPIA) unterstützt.

Projektkoordination: Fraunhofer IZI /
Novartis AG
Grant Agreement No: 853988

www.imsavar.eu

Kontakt

Dr. Kristin Reiche
Tel. +49 341 35536-5223
kristin.reiche@
izi.fraunhofer.de

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +49 341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

T2EVOLVE – Accelerating Develop- ment and Improving Access to CAR and TCR-engineered T cell therapy

T2EVOLVE zielt darauf ab, den Prozess der Entwicklung der CAR-T-Zell-Therapie in der EU zu beschleunigen, den Patient*innen-Zugang zu erweitern und gleichzeitig Leitlinien für die nachhaltige Einführung dieser Krebstherapie in das EU-Gesundheitssystem bereitzustellen. Weiterhin soll das Projekt dazu beitragen, die finanzielle Belastung der Wirtschaft und der Gesellschaft durch die Gesundheitsversorgung zu verringern. Durch die Einbeziehung von Patient*innen wird sichergestellt, dass die



Perspektive an Krebs erkrankter Menschen im Mittelpunkt steht, sowohl in der Forschung als auch in der Krebsbehandlung. Zu den 27 Partnern aus neun europäischen Ländern gehören universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen wie das Fraunhofer IZI, pharmazeutische und biotechnologische Unternehmen, KMU sowie Regulierungsbehörden, Patient*innen- und Berufsverbände. T2EVOLVE wird von der Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking gefördert. Das Joint Undertaking wird im EU-Programm Horizon 2020 und vom Europäischen Verband der pharmazeutischen Industrie (EFPIA) unterstützt.

Projektkoordination: Universitätsklinikum
Würzburg
Grant Agreement No: 945393

www.t2evolve.eu

Kontakt

Dr. Kristin Reiche
Tel. +49 341 35536-5223
kristin.reiche@
izi.fraunhofer.de

Corona-Pandemie

Gemeinsam gegen Corona – Expertinnen und Experten von Fraunhofer wirken bei der Bekämpfung der COVID-19-Pandemie an vorderster Front mit – und unterstützen Wirtschaft und Gesellschaft bei der Bewältigung direkter Auswirkungen und späterer Folgen. Das Fraunhofer IZI erforscht, entwickelt und optimiert in verschiedenen Projekten Lösungen für diagnostische, präventive und therapeutische Verfahren. Einen Schwerpunkt bilden dabei Infektionsmodelle und Arbeiten im S3-Sicherheitslabor.

Kontakt

Dr. Jörg Lehmann
Tel. +49 341 35536-1205
joerg.lehmann@
izi.fraunhofer.de

BEAT-COVID – Built-up Existing and Advanced Therapy strategies against COVID-19

Die Corona-Pandemie macht den Bedarf deutlich, sich gegen neu auftretende, pandemisch ausbreitende Infektionen durch die Etablierung von Plattformtechnologien für die rasche Entwicklung neuer antiviraler Strategien vorzubereiten. Ansätze mit Arzneimitteln für neuartige Therapien, sogenannte »Advanced Therapy Medicinal Products« (ATMP), insbesondere die auf Genen basierenden, sind dabei für Infektionskrankheiten besonders interessant und vielversprechend. Als Plattformtechnologie können sie nicht nur im Rahmen der aktuellen Pandemie gegen SARS-CoV-2, sondern auch gegen zukünftige, heute noch unbekannte, Erreger sehr zielgerichtet gegen jeweilige Virus-spezifische Targets zum Einsatz gelangen.

Das Projektkonsortium fokussiert auf neuartige Therapien zur Behandlung von COVID-19 im Speziellen und Infektionskrankheiten im Allgemeinen. Dabei will das Team eigenständige neuartige Therapiestrategien zur Hemmung des SARS-CoV-2-Eintritts in Atemwegsepithelzellen entwickeln. Diese ließen sich zur Reduktion der Virusreplikation zusammen mit zukünftigen Impfstrategien zur Prävention der COVID-19-Erkrankung einsetzen.

Weiteres Projektziel ist die Entwicklung einer Therapie zur Hemmung der überschießenden Immunantwort bei COVID-19 durch den inhalativen Einsatz von anti-inflammatorischen Antikörpern. Das Fraunhofer IZI bringt seine langjährige Expertise insbesondere bzgl. der Herstellung und präklinischen Prüfung von ATMPs, Biomolekülen und Impfstoffen in das Projekt ein. Am Fraunhofer IZI sind die Abteilungen Präklinische Entwicklung und Validierung, GMP Prozessentwicklung / ATMP Design sowie Impfstoffe und Infektionsmodelle beteiligt.

Partner

Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM (Koordination), Fraunhofer-Translationszentrum für Regenerative Therapien TLZ-RT des Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC, Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung IAP, Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration IZM



© vitstudio - stock.adobe.com

C19-Lungen-Chip – Arzneimittel-Repurposing mittels eines COVID-19 Infektionsmodells in einer immunkompetenten Lunge-on-Chip-Plattform

Organ-on-Chip-Plattformen integrieren komplexe Gewebe in einer mikrophysiologischen Umgebung. Sie zielen darauf, humane Biologie außerhalb des menschlichen Körpers nachzubilden und dabei sogar Aspekte des humanen Immunsystems zu integrieren. Das Vorhaben C19-Lungen-Chip vernetzt die Kenntnisse und das Know-how des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB bei der Anwendung von Organ-on-Chip-Plattformen für pharmazeutische Studien mit der Expertise des Fraunhofer IZI zu Infektionsmodellen und bereits bestehenden Erfahrungen mit dem SARS-CoV-2-Virus. Die Abteilung Impfstoffe und Infektionsmodelle unterhält Fraunhoferweit das einzige Labor der Sicherheitsstufe 3, Grundvoraussetzung für das Arbeiten mit hochpathogenen Erregern wie dem SARS-CoV-2-Virus.

Eine Chance, zeitnah eine Therapiemöglichkeit für COVID-19 zu erlangen, wird aktuell im Arzneimittel-Repurposing gesehen, also der Verwendung (von Kombinationen) bereits zugelassener Medikamente. Eine Reihe möglicher Arzneimittel-Kandidaten konnte durch unterschiedliche Studien bereits identifiziert werden und für einige Medikamente finden sich auch bereits (mehr oder weniger fundierte) Berichte bzgl. erfolgreicher Behandlungen.

Im Projekt C19-Lungen-Chip wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nicht-klinische Studien mittels eines Lungen-Modellsystems durchführen. Die ersten Untersuchungen der Wirksamkeit bestimmter



Substanzen gegen SARS-CoV-2 können so wesentlich schneller durchgeführt werden als mit klassischen Methoden wie dem Tiermodell. Weiterhin spricht für die Organ-on-Chip-Technologie, dass es in der derzeitigen Ausnahmesituation und der extremen Auslastung der Gesundheitssysteme nur schwer möglich ist, fundierte, klinische Studien für eine größere Anzahl möglicher Therapeutika durchzuführen. Daher sind Verfahren zur schnellen, ressourcenschonenden präklinischen Validierung möglicher Kandidaten-Stoffe sehr nützlich.

Ziel des C19-Lungen-Chip-Projekts ist es deshalb zunächst ein COVID-19-Lungen-Infektionsmodell zu etablieren, welches die Pathogenese von COVID-19 nachbildet. Dieses Modell soll dann im zweiten Schritt dafür verwendet werden, die Wirksamkeit von bis zu 40 unterschiedlichen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen zu testen.

Partner

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB (Projektleitung)

Kontakt

PD Dr. Sebastian Ulbert
Tel. +49 341 35536-2106
sebastian.ulbert@
izi.fraunhofer.de

Kontakt

Dr. Michael Szardenings
 Tel. +49 341 35536-2805
 michael.szardenings@
 izi.fraunhofer.de

CoV-tot – Untersuchung des Einflusses einer Virusinaktivierung auf das Epitop-Spektrum von (COVID-19)-Serum

Serologische Diagnostik für COVID-19 wird gegenwärtig nur auf Basis von Proteinen angeboten. Neben überraschend falsch positiven Ergebnissen werden aus der klinischen Diagnostik vor allem Probleme durch Vorerkrankungen mit verwandten Coronaviren vermeldet. Die Erkennungsstellen der Patient*innenantikörper (Epitope) sind nämlich nur teilweise spezifisch für SARS-CoV-2, während sich andere auf vielen verwandten Coronaviren wiederfinden.

Es war daher notwendig, die serologischen Tests auch auf Basis von definierten Epitopen von SARS-CoV-2 bzw. anderen Coronaviren aufzubauen, die mit Hilfe verschiedener spezifischer und ubiquitärer Epitope eine ebenso einfache wie hochgradig individualisierte Diagnostik erlauben. Am Fraunhofer IZI verfügt die Arbeitsgruppe Liganden-Entwicklung über umfangreiche Erfahrungen mit der Identifizierung von Epitopen direkt aus Serum. Es zeigt sich bereits in dieser Studie,

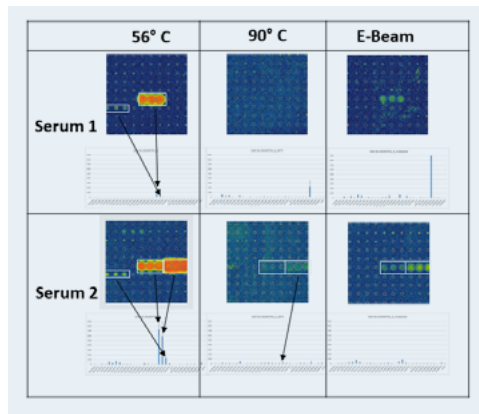
dass es bei SARS-CoV-2-Infektionen zu einer stark personalisierten Immunantwort geprägt durch frühere Corona-Infektionen kommt.

Bei allen diagnostischen Arbeiten werden die Serum aus infizierten Patienten*innen aber zur Virusinaktivierung vorbehandelt, bevor sie in den Tests eingesetzt werden können. Im Rahmen von CoV-tot konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Methoden zur Virusinaktivierung einen sehr unterschiedlichen Einfluss auf verschiedene Antikörper in den Serum haben. Dies kann im Einzelfall zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen. Darüber hinaus haben die Studien ergeben, dass eine leichte Denaturierung der Probe die Blockierung einzelner Antikörper durch unbekannte Serumbestandteile aufzuheben scheint.

Dadurch können bessere Ergebnisse erzielt werden. Zwei Methoden der Virusinaktivierung konnten als geeignet identifiziert werden, zum einen die Erhitzung auf 56 Grad Celsius für zehn Minuten bei flüssigen Proben und zum anderen die Behandlung mit 70 % Ethanol, wenn die Antikörper immobilisiert an Protein A vorliegen.

Die im Rahmen von CoV-tot gewonnenen Erkenntnisse waren ein Startpunkt zur Erforschung von Unterschieden im Krankheitsverlauf auch in Zusammenhang mit klinischen Studien zur medikamentösen Behandlung von COVID-19.

Partner
 Klinikum St. Georg, Leipzig



Das Signal verschiedener Antikörper im Peptidarray wird durch die Vorbehandlung individuell stark reduziert. Teilweise sind die Antikörper nicht mehr nachweisbar.

EpiCoV-2020: Identifizierung von Antikörper-Epitopen von SARS-CoV-2 und endemischen Viren

Coronaviren begleiten die Säugetiere schon sehr lange Zeit. Mindestens vier verschiedene endemische Coronaviren zirkulieren in Menschen und haben ihre Spuren im Immunsystem hinterlassen. Daher zielen diese Arbeiten nicht allein auf die Identifizierung von Epitopen, die von Antikörpern in SARS-CoV-2 erkannt werden, sondern auch auf ihre endemischen Verwandten. Mit der »Epitop-Fingerprinting«-Methode können auch kleine Unterschiede der von Antikörpern erkannten Aminosäuresequenz der teilweise sehr ähnlichen Virusproteine berücksichtigt werden. In der Tat fanden die Analysen neben SARS-CoV-2-spezifischen Epitopen auch sehr ähnliche Antikörper in Seren nach Infektion mit Erkältungskrankheiten von vor 2020, aktuellen COVID-19-Infektionen und nach Impfung. Eine große Zahl solcher Epitop-Peptide wurde synthetisiert, mit einer speziellen Technik als Arrays auf Objektträger gedruckt und mit über 1 000 Serumproben getestet. An Peptid-Spots gebundene Serumantikörper konnten über eine Fluoreszenz-Markierung, anschließendes Scannen im

Laserscanner und mittels einer im Rahmen des Projekts neu entwickelten robusten automatisierten Analyse der erhaltenen Bilder auch quantitativ sehr einfach erfasst und ausgewertet werden. Nur dank dieser Entwicklung konnte eine so große Zahl von Messungen rasch und zuverlässig ausgewertet werden.

Durch Korrelation der Ergebnisse von allen drei verschiedenen klinischen Gruppen wurden zahlreiche Antikörper gegen das S-Protein und die RNA-Polymerase gefunden, die ihren Ursprung in früheren Infektionen mit endemischen Viren haben und teilweise schon vor der Impfung bzw. unmittelbar nach der SARS-CoV-2-Infektion im Serum zirkulieren. Überraschenderweise erkennen einige kreuzreagierende Antikörper auch Epitope im S-Protein, die sich zwar in der Sequenz aber kaum in der Struktur unterscheiden (Abb. 1).

Diese und andere Epitope können in der Zukunft helfen, nicht nur global Antikörper an einem Protein, sondern auch spezifisch einzelne Antikörper und damit die individuell sehr verschiedenen Immunantworten auf COVID-19 und Impfstoffe nachzuverfolgen.

Kontakt

Dr. Michael Szardenings
Tel. +49 341 35536-2805
michael.szardenings@
izi.fraunhofer.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

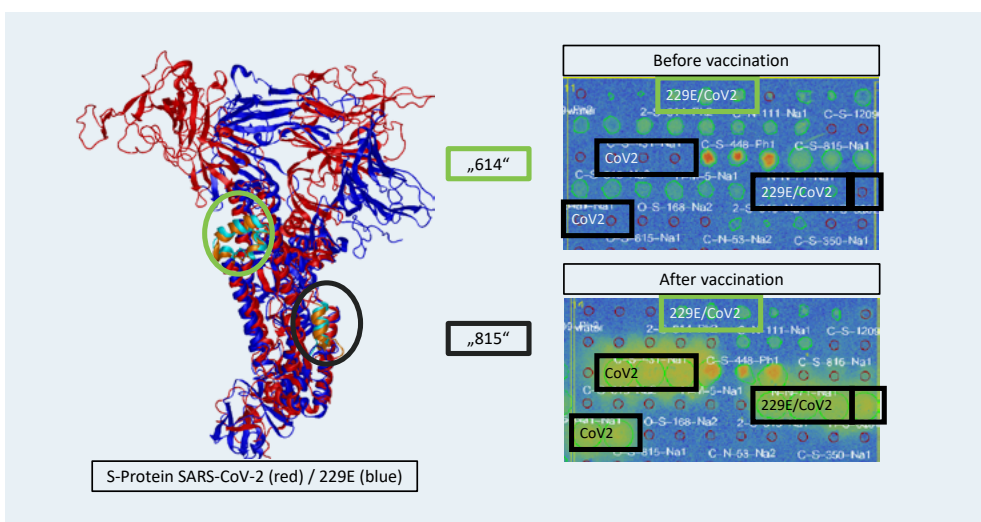


Abbildung 1 zeigt links die überlagerten Strukturen der S-Proteine von SARS-CoV-2 und dem endemischen Coronavirus 229E. Zwei praktisch identische Bereiche, die kreuzreagierende Antikörper erzeugen sind grün und schwarz gekennzeichnet. Die dazugehörigen Spots im Peptidarray rechts entsprechend umrandet. Das Bild zeigt die Ergebnisse vor und nach Impfung. In diesem Fall liegt wahrscheinlich eine bestehende Immunantwort auf Coronavirus 229E vor und nach der Impfung entwickeln sich SARS-CoV-2 spezifische und auch kreuzreaktive Antikörper.

Kontakt

Dr. David M. Smith
 Tel. +49 341 35536-9311
 david.smith@izi.fraunhofer.de

CoronaSense – Covid-19-Peptid-Bindungsanalyse für Diagnostik und Therapie

Die Kenntnis der Bindungsstellen eines Virus an seine Wirtszelle und das Verständnis des Bindungsverhaltens ist von elementarer Bedeutung für die Konzeption von Wirkstoffen, die den Bindungsvorgang unterbinden sollen, aber auch für die Entwicklung von diagnostischen Tests, die auf einer solchen Bindung beruhen. Das SARS-CoV-2-Virus verfügt über viele Spike-Proteine an der Oberfläche, von denen jedes drei geometrisch präzise angeordnete Bindungsstellen aufweist. Deshalb können Bindungen an mehrere Bindeliganen wie Peptide auftreten, wenn die Dichte der DNA-Hebel und die Anzahl der Peptide darauf passend eingestellt wird. Im Vergleich zur Affinität der ersten Bindung führt jede weitere Bindung zu einer erheblichen Steigerung der Affinität. Dies konnte am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI und dessen Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse Fraunhofer IZI-BB bereits an Influenza-Viren nachgewiesen werden.

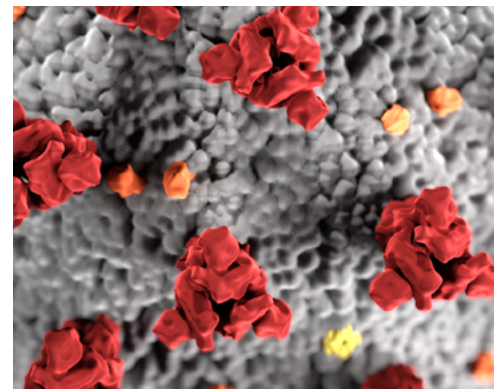
Entsprechend stellen multivalente Bindungspartner eine vielversprechende Option für die Inhibition von Viren an die Wirtszelle dar. Die SwitchSense-Technologie wurde im Projekt CoronaSense modifiziert, um für die Untersuchung multivalenter Bindungen geeignet zu sein. Analysiert wurden damit: (1) rekombinant hergestellte SARS-CoV-2-Spike-Proteine, (2) komplette SARS-CoV-2-Viren und (3) Pseudoviren, die das SARS-CoV-2-Spike-Protein exprimieren. Auch eine Größenbestimmung der Viren mittels Dynamic Light Scattering wurde

durchgeführt. Dies ist ein weiterer Messparameter für die Charakterisierung einer Virenprobe auf ihre Homogenität und ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zur Differenzierung verschiedener Viren. Im Rahmen von CoronaSense konnte nachgewiesen werden, dass Variationen des Spike-Proteins zu einer Veränderung des Bindungsverhaltens führen. Dies hat möglicherweise Auswirkungen auf die Übertragbarkeit und Virulenz der SARS-CoV-2-Virusvarianten. Weitere Forschungsarbeiten des CoronaSense-Teams sollen helfen, diese Erkenntnisse zu vertiefen.

Die Erfindung einer Nanostruktur mit einem Nukleinsäuregerüst und virusbindenden Peptidanteilen (Patent WO2018215660A1) der Arbeitsgruppe DNA-Nanosysteme wurde im Rahmen von CoronaSense für diagnostische Zwecke verwertet.

Partner

Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI-BB, Dynamic Biosensors GmbH, PSL Peptide Specialty Laboratories GmbH



© CDC/ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAMS

CoroVacc – Entwicklung eines SARS-CoV-2-spezifischen Impfstoffs auf Basis von Herpesviren

Impfstoffe, die effektivsten Präventionsmaßnahmen gegen Infektionserreger, haben in den vergangenen Jahrzehnten entscheidend zur Reduktion von Krankheiten bis hin zur Eradikation von Erregern beigetragen. Insbesondere Impfstoffe auf Basis von attenuierten Viren sind hocheffektiv, indem sie beide Arme der Immunantwort induzieren, einerseits den humoralen Arm mit der Bildung von Erregerspezifischen Antikörpern und andererseits den zellulären Arm mit der T-Zell-vermittelten Immunantwort.

Die Coronakrise führt vor Augen, dass es für bisher nicht bekannte Erreger zentral ist, schnell wirksame Impfstoffe zu entwickeln. Im Rahmen des Projekts CoroVacc soll ein SARS-CoV-2-spezifisches Impfvirus auf Basis eines bereits etablierten Plattformvektors (Herpes-Virus-Derivat) entwickelt werden.



© MEV-Verlag, Germany

Mittels dieser Plattformtechnologie können anschließend Herpesvirus-Vektoren schnell und modular adaptiert werden. Die HSV-basierten Impfstoffe wurden zunächst auf Wachstum und Expression der SARS-CoV-2-Epitope evaluiert. Im nächsten Schritt wird die Immunisierung analysiert.

Partner

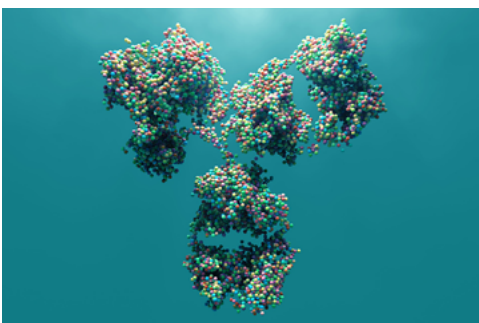
Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

Kontakt

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

CoVER-Ab – Humane Antikörper gegen SARS-CoV2 für die Prophylaxe und Therapie von COVID-19

Im Rahmen des Projekts CoVER-Ab werden zunächst humane monoklonale und neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 gewonnen. Diese Antikörper werden anschließend in Zellkultur auf ihre antivirale Wirksamkeit überprüft. Eine Auswahl davon wird danach in einem transgenen Mausmodell und in einem Rhesusaffenmodell auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden.



© Design Cells - stock.adobe.com

Die Arbeitsgruppe Präklinische Validierung hat das Infektionsmodell mit humanen ACE-2 transgenen Mäusen etabliert. Dabei wurden unterschiedliche Dosen von SARS-CoV-2 eingesetzt. In der folgenden Wirksamkeits- und Sicherheitstestung wurden die neutralisierenden Antikörper entweder vor (prophylaktisch) oder nach der Infektion (therapeutisch) verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass diese neutralisierenden Antikörper die Virusreplikation substantiell reduzieren. Die Daten wurden im European Journal of Immunology publiziert: Peter AS, Roth E, Schulz SR, et al. A pair of noncompeting neutralizing human monoclonal antibodies protecting from disease in a SARS-CoV-2 infection model. Eur. J. Immunol. (2022). doi: 10.1002/eji.202149374

Partner

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU); Universitätsklinikum Erlangen (UKER); Deutsches Primatenzentrum GmbH, Leibniz-Institut für Primatenforschung

Kontakt

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Kontakt

PD Dr. Sebastian Ulbert
Tel. +49 341 35536-2106
sebastian.ulbert@
izi.fraunhofer.de

DEFEND-CoV2 – Testung von Impf- und Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2

Im Rahmen des Projekts soll eine Infrastruktur für das Austesten und Bewerten von Impfstoff- und Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 geschaffen werden. Ziel ist es, insbesondere kleineren Unternehmen und akademischen Institutionen ohne S3-Ressourcen die Möglichkeit zu geben, schnell ihre Kandidaten zu testen und gegenüber anderen Technologien zu validieren. Gleichzeitig werden Fraunhofer-eigene Impfstoff- und Wirkstoff-Entwicklungen vorangetrieben. Hier stehen proprietäre Impfstoff-Kandidaten im Fokus, welche aus inaktivierten Erregern, Nukleinsäuren und Vektorimpfstoffen bestehen. Die Applikation über die Luftwege (intranasal) wird dabei als eine wichtige Methode angesehen, da so am Eintrittsort der Viren eine lokale und daher potente Wirksamkeit erzielt werden kann.

Um für die momentane und auch für zukünftige Pandemien durch virale Erreger gerüstet

zu sein, arbeiten die Abteilungen Impfstoffe und Infektionsmodelle und GMP Prozessentwicklung / ATMP Design des Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI im Projekt DEFEND-CoV2 an dem Aufbau einer Impfstoff- und Wirkstoffpipeline. Diese soll auch eine schnelle Produktion für die präklinische Testung und für die weitere klinische Entwicklung unter GMP (Good Manufacturing Practice) ermöglichen. Damit kann Entwicklern die gesamte Wertschöpfungskette von der präklinischen Testung bis zur Produktion erster klinischer Testmuster angeboten werden. Dies ist insbesondere für eine schnelle Entwicklung (fast track) wichtig, wie sie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Pandemien gefordert wird.



Kontakt

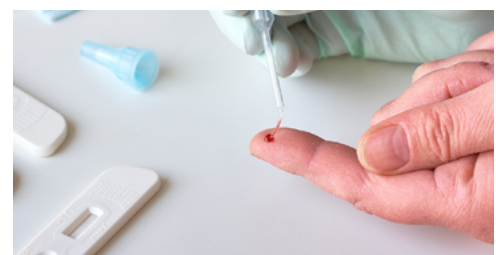
Dr. Dirk Kuhlmeier
Tel. +49 341 35536-9312
dirk.kuhlmeier@
izi.fraunhofer.de

disCoVer 21 – Hochsensitive Lateral-flow-Systeme zum Nachweis viraler Erreger

Lateral-Flow-Streifen bieten Anwender*innen seit Jahrzehnten eine einfach handhabbare diagnostische Plattform, um verschiedene Biomarker (vom Nachweis einer Schwangerschaft bis zu Covid-19), Umweltschadstoffe oder Lebensmittelkontaminanten nachzuweisen. DisCoVer21 nutzt diese Basistechnologie, um einen Schnelltest zum PCR-freien Nachweis von SARS-CoV-2-RNA zu entwickeln. Damit sollen langwierige Analyseschritte (Umschreiben der RNA in DNA und anschließende PCR) entfallen, die mitunter zu langen Wartezeiten auf ein Abstrichergebnis führen.

Durch eine verkürzte Analysezeit können infizierte Personen schneller identifiziert, isoliert und ggf. behandelt werden. Außerdem können gleichzeitig Infektionsketten besser nachvollzogen werden, um eine Virusausbreitung weiter einzudämmen. Um die Probenanalyse zu vereinfachen und den Durchsatz

in Laboren zu erhöhen, nutzt das Projekt hoch sensitive Teststreifen, auf denen die Zielsubstanzen direkt und spezifisch nachgewiesen werden. Die Arbeiten ermöglichten zusätzlich den Aufbau einer Kompetenz zur Inhouse-Herstellung und Optimierung von Lateral-Flow-Streifen. Diese wird bereits in unterschiedlichen Projekten zum Nachweis von Infektionserregern angewendet und vertieft. Empfindlichere Detektionsmethoden im Vergleich zu konventionellen Gold-Nanopartikeln werden Industrie- und Projektpartnern angeboten, sodass das Projekt eine nachhaltige Basis für zukünftige Projekte geschaffen hat.



© tilialucida - stock.adobe.com

DRECOR – Drug-Repurposing gegen Corona

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Coronavirus-Epidemie zum internationalen Gesundheitsnotstand erklärt. Impfstoffe und Medikamente zur Prävention und Bewältigung gegen das neue Coronavirus werden weiterhin dringend benötigt. Der schnellste Weg zu einem wirksamen Therapeutikum wäre ein schon für andere Indikationen zugelassenes Medikament umzunutzen. Das DRECOR-Projektteam setzt auf diesen Drug-Repurposing-Ansatz.

Ziel des Konsortiums war es, geeignete Wirkstoffmoleküle zu generieren, die für die inhalative oder systemische Verabreichung über die Atemwege formuliert wurden. Dies konnte erfolgreich umgesetzt werden. Zudem wurde ein Geräteprototyp für die klinische Entwicklung erarbeitet. Darüber

hinaus plant das DRECOR-Team Modelle und Testsysteme bereitzustellen, die auf andere Projekte und Indikationsgebiete übertragen werden können. Das Fraunhofer IZI bringt in das Vorhaben seine Expertise in der In-vivo-Wirksamkeitsprüfung geeigneter Arzneimittelkandidaten ein.

Partner

Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP (Koordination); Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM; Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB; Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC; Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT; Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung IAP; Fraunhofer Project Center for Drug Discovery and Delivery at Hebrew University of Jerusalem, Israel (FPC_DD@HUJI)

Kontakt

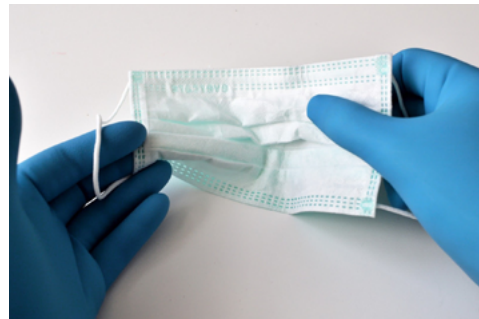
PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

SENSE-CoV2 – Analyse der angeborenen Immunerkennung von SARS-CoV-2 unter Verwendung rekombinanter Viren

Die Eindämmung der Corona-Pandemie wird durch einen signifikanten Anteil von Infizierten erschwert, die nur sehr wenige oder gar keine Symptome zeigen. Der Umstand, dass SARS-CoV-2 in der Lage ist, sich ohne Entzündungsanzeichen zu vervielfältigen, lässt vermuten, dass die angeborene Immunkontrolle gegenüber SARS-CoV-2 dereguliert und weniger wirksam sein könnte.

Im Rahmen des Projekts SENSE-CoV2 will das Forschungsteam Mechanismen charakterisieren, die es SARS-CoV-2 ermöglichen, der Erkennung durch die angeborene Immunabwehr beim Menschen zu entgehen.

Mit der Identifizierung von viralen Proteinen, welche die frühe Immunkontrolle verhindern,



© leo2014 / Pixabay

und deren Charakterisierung in Infektionsversuchen werden wichtige Grundlagen und neue Zielstrukturen für die Entwicklung antiviraler Medikamente gelegt.

Partner

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)

Kontakt

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Kontakt

Prof. Dr. Friedemann Horn
Tel. +49 341 35536-3305
friedemann.horn@
izi.fraunhofer.de



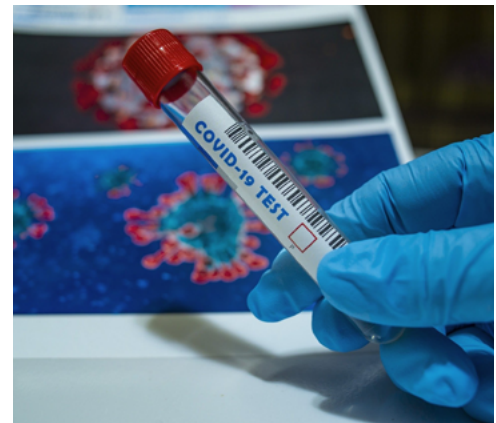
Die Maßnahme wird mitfinanziert mit Steuermitteln auf Grundlage des vom Sächsischen Landtag beschlossenen Haushaltes.

SaxoCOV – Sächsisches COVID-19-Forschungskonsortium

Das Konsortium führt eine sachsenweite Feldstudie zur Ausbreitung von SARS-CoV-2 durch. Unterstützt wird es dabei von zwei weiteren, nicht-sächsischen Forschungseinrichtungen. Ziel ist es, ein wissenschaftliches Instrument zu schaffen, um die Entwicklung der SARS-CoV-2-Epidemie im Freistaat Sachsen auf multiplen Ebenen zu verfolgen. Die Feldstudie wird zum einen dem Monitoring der Effektivität staatlicher Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie dienen, zum anderen die Erkennung und Begrenzung von Ausbruchsszenarien unterstützen.

Die Proben und erhobenen Daten werden darüber hinaus in einer Begleitforschungsstudie zur Beantwortung weiterer Forschungsfragen genutzt. Insbesondere drängt die Frage, welche Ursachen für den sehr unterschiedlich milden oder aggressiven Verlauf der Erkrankung verantwortlich sind, und ob es Parameter gibt, mit denen sich diese unterschiedlichen Verläufe vorhersagen lassen.

Mit mehreren anonymen Online-Umfragen wendete sich das Forschungskonsortium zudem an alle Menschen in Sachsen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wollten die Erfahrungen und Einschätzungen der Bevölkerung nutzen, um mehr über Ansteckungswege, Wirksamkeit der Pandemiemaßnahmen und Wirkung der Pandemie auf die Menschen zu erfahren. Von Anfang November 2021 bis Jahresende



© fernando zhiminaicela / Pixabay

wurden sächsische Schüler*innen und Lehrkräfte befragt. Von Dezember 2021 bis März 2022 erfolgte eine sachsenweite Bevölkerungsumfrage. Anhand der erhobenen Daten wird das Projektteam u.a. die Ausbreitung der Infektionen modellieren und Aussagen dazu treffen, wie die Wirksamkeit von Maßnahmen wahrgenommen wird.

Partner

Medizinische Fakultät, Universität Leipzig; Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH - UFZ, Leipzig; Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden; Medizinische Fakultät, TU Dresden; Städtisches Krankenhaus Sankt Georg, Leipzig; Hannah-Arendt-Institut für Totalitarismusforschung; Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Polen; Universität Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin

www.saxocov.de

SARS-CoV-2 Vollgenomsequenzierung gemäß Coronavirus-Surveillanceverordnung

Die weltweite Ausbreitung von SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) sowie neuer Virusvarianten mit mutmaßlich gesteigertem Infektionsrisiko, machen eine zeitnahe Bestimmung der aktuell zirkulierenden Virusstämme notwendig. Mit dem Ziel die Anzahl der SARS-CoV-2 Genomsequenzierungen in Deutschland zu erhöhen und damit die Ausbreitung dieser Viren, sowie das Auftreten neuer Varianten frühzeitig festzustellen, ist am 19. Januar 2021 die Coronavirus-Surveillanceverordnung (CorSurV) in Kraft getreten. Diese sieht vor, dass mindestens fünf Prozent aller positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Proben der Sequenzierung zugeführt werden (zehn Prozent bei bundesweit weniger als 70 000 Neuinfektion in einer Woche). Um alle Daten an einer gemeinsamen Stelle zu sammeln, müssen zudem sämtliche gewonnenen Sequenzierdaten über die DESH-Plattform an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt werden und die Befunde den zuständigen Gesundheitsämtern gemeldet werden.

Für die Durchführung einer Vollgenomsequenzierung wird am Fraunhofer IZI ein Ansatz genutzt, bei dem das komplette Virusgenom zunächst abschnittsweise, mittels spezifischer PCR-Reaktionen, vervielfältigt wird. Anschließend werden diese Genomabschnitte mit probenspezifischen Barcodes sowie Sequenzieradaptoren markiert. Dadurch können mehrere Proben parallel sequenziert werden, das heißt die Abfolge der Nukleinsäure-Basen jedes Virusgenoms wird ermittelt. Die resultierenden Sequenzrohdaten werden einer bioinformatischen Analyse unterzogen, bei der die Nukleinsäuresequenzen der einzelnen Genomabschnitte den zugehörigen



Für die Sequenzierung werden die Proben auf eine FlowCell (im Bild gezeigt) aufgetragen und anschließend analysiert.

Proben zugeordnet und wieder zu einem vollständigen Virusgenom zusammengesetzt werden. Anschließend wird das sequenzierte Virusgenom mit dem Referenzgenom des ursprünglich in Wuhan aufgetretenen SARS-CoV-2-Stamms abgeglichen. Werden relevante Veränderungen im Vergleich zum Referenzgenom festgestellt, wird die neue Virussequenz gegen eine Datenbank abgeglichen, um zu bestimmen, um welche Virusvariante es sich handelt. Die Ergebnisse werden in einem Report zusammengestellt und an den jeweiligen Auftraggeber (klinische Partner bzw. Diagnostiklabore) übermittelt, sowie die vollständigen Sequenzdaten auf elektronischem Weg an das RKI übertragen.

Durch die Kenntnis der vorherrschenden Virusvarianten, verbunden mit dem Wissen über Zeitpunkt, Häufigkeit und Ort des Auftretens, können Veränderungen hinsichtlich Ausbreitungsgeschwindigkeit und Schwere der ausgelösten Erkrankung bestimmt werden und gegebenenfalls notwendige Maßnahmen durch die zuständigen Behörden eingeleitet werden.

Kontakt

Dr. Conny Blumert
Tel. +341 35536-3301
conny.blumert@
izi.fraunhofer.de

Immunonkologie

Kontakt

Dr. Anna Dünkel
Tel. +49 341 35536-3612
anna.duenkel@
izi.fraunhofer.de

Tumorbekämpfung und Reprogrammierung durch CAR-Makrophagen

Die Markteinführung der ersten programmierten Killerzellen (Chimäre Antigenrezeptor (CAR)-tragende T-Zellen) erweiterten die therapeutischen Möglichkeiten von Blutkrebspatient*innen erheblich. Allerdings bleibt der Einsatz von CAR-modifizierten T-Zellen, aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften, besonders bei der Behandlung solider Tumore hinter den Erwartungen zurück. Das liegt vor allem daran, dass die therapeutischen Zellen häufig nicht in der Lage sind bis in die Tumormasse vorzudringen. Hierbei ist bekannt, dass die Tumorumgebung (das sogenannte Mikromilieu) die Aktivität der programmierten Killerzellen hemmt. Um diese Herausforderungen aktiv anzugehen, wird die Eignung verschiedener Ausgangszellen zur Entwicklung neuer Zell- und Gentherapeutika geprüft. Im Rahmen dieses Projekts wird mittels CAR-Makrophagen ein neuer zellulärer Therapieansatz gegen bisher schwer behandelbare solide Tumore untersucht. Dazu werden Makrophagen aus humanem Spendermaterial isoliert und anschließend mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) ausgestattet, die

gegen prominente Tumorantigene gerichtet sind. Die Fähigkeit der CAR-Makrophagen Tumorzellen zu bekämpfen, soll dabei durch die Induktion und lokale Freisetzung von Typ-I-Interferonen (Typ1-IFNe) maximiert werden. Zudem wird erwartet, dass die Makrophagen das tumorigene Milieu des soliden Tumors in ein anti-tumorigenes Milieu umprogrammieren, um einen Tumorwachstumstopp zu erzwingen und die Tumorzellen gleichzeitig gegenüber Standardtherapien zu sensibilisieren. Ihrer biologischen Funktion entsprechend können Makrophagen weiterhin: 1. Tumorzellen aktiv phagozytieren und 2. tumorspezifische Antigene präsentieren, die wiederum andere Immunzellen im Kampf gegen den Tumor aktivieren.

Die Nutzung von CAR-Makrophagen kann die Therapieoptionen für verschiedene Arten von Tumoren enorm erweitern. Anders als teure, patient*innenspezifische Zelltherapeutika können Makrophagen auch von Fremdspendern (als allogenes Produkt) genutzt und eingesetzt werden. Besonders Transportwege und -zeiten könnten so reduziert und die Verfügbarkeit der Therapien für betroffene Patient*innen signifikant gesteigert werden.

Präklinische Entwicklung eines Arzneimittels für neuartige Therapien (ATMP, Palintra®) zur Prävention der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD)

Die Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-host disease, GvHD) zählt mit einer Inzidenz von 30–40 Prozent zu den Hauptkomplikationen nach allogener hämatopoetischer Zelltransplantation. Herkömmliche Behandlungsmethoden zielen auf eine unspezifische Unterdrückung des gesamten Immunsystems ab, was das Risiko für Infektionen und Rezidive signifikant erhöhen kann. Zudem können die zu erwartenden Langzeiterfolge gering und sowohl mit hepato- als auch nephrotoxischen Nebenwirkungen vergesellschaftet sein. Das macht die Entwicklung weniger belastender Therapiealternativen dringend notwendig.

Die Abteilung GMP Prozessentwicklung / ATMP Design erarbeitet Protokolle und Verfahren, um die Herstellung des ATMPs (Arzneimittel für neuartige Therapien) Palintra® zur Prävention der GvHD unter GMP-Bedingungen vorzubereiten. Durch Vorinkubation eines hämatopoetischen Zelltransplantats mit einem anti-humanen CD4-Antikörper werden unerwünschte Immunreaktionen gegen das

Empfängergewebe nach Transplantation reduziert. Der anti-Tumoreffekt (GvL-Effekt), der vor der Entstehung eines Rezidivs schützt, bleibt jedoch erhalten.

Als Teil der präklinischen Entwicklungsphase wurden zellbasierte funktionelle Assays etabliert, welche erstmalig die Funktion dieses Immuntoleranz-induzierenden, anti-humanen CD4-Antikörpers in vitro messen können (Potency Assays). Mittels Next Generation Sequencing sollen zudem Veränderungen im Transkriptom von T-Zellen aufgedeckt und daraus der molekulare Wirkmechanismus des Antikörpers abgeleitet werden. Zusätzlich wird die Behandlungseffizienz von Palintra® zur GvHD-Prävention in vivo untersucht und mit konventionellen Therapien verglichen.

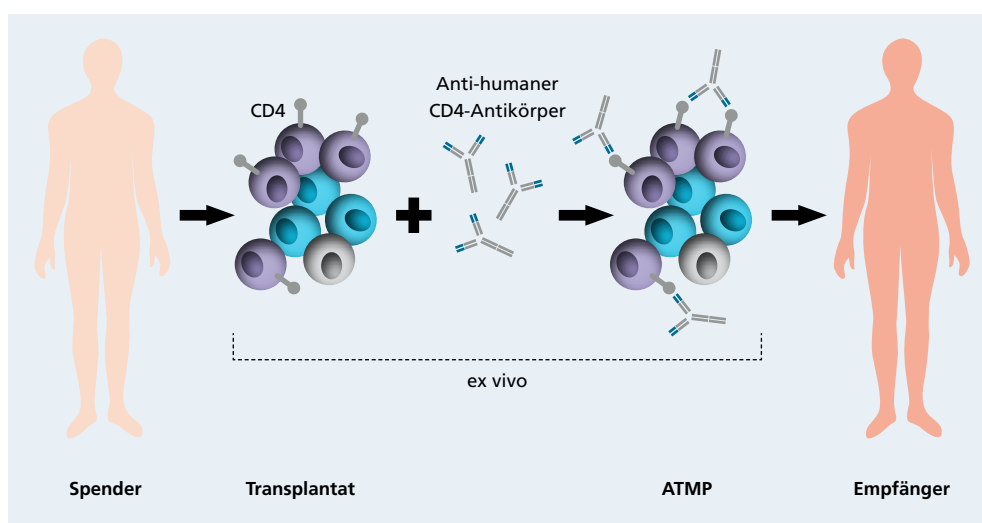
Neben der Erfüllung präklinischer, behördlicher Auflagen sind aus den aufgeführten Experimenten neue Erkenntnisse bzgl. immunologischer Prozesse in der Induktion von Immuntoleranz und bzgl. der GvHD möglich. Die Modelle und Erkenntnisse sind nicht nur für die hämatopoetische Zelltransplantation, z. B. zur Leukämiebehandlung, sondern auch für die Stammzelltransplantation bei anderen Indikationen (z. B. Autoimmunerkrankungen) von hohem Wert.

Kontakt

PD Dr. Stephan Fricke
Tel. +49 341 35536-2205
stephan.fricke@
izi.fraunhofer.de



Die Maßnahme wird mitfinanziert mit Steuermitteln auf Grundlage des vom Sächsischen Landtag beschlossenen Haushaltes.



Ex vivo-Behandlung eines hämatopoetischen Zelltransplantats mit dem Anti-humanen CD4-Antikörper Palixizumab® zur Herstellung des ATMPs Palintra®.

Kontakt

Susann Schumann
Tel. +49 341 35536-9747
susann.schumann@
izi.fraunhofer.de

Manuela Haß
Tel. +49 341 35536-9731
manuela.hass@
izi.fraunhofer.de

T-Charge

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine Krebsimmuntherapie. Sie nutzt körpereigene T-Zellen des*der Patient*in, um bestimmte Krebsarten zu bekämpfen. Dazu werden die Zellen in der Klinik durch eine Leukapherese entnommen und in vitro gentechnisch so umprogrammiert, dass sie mittels eines chimären Antigenrezeptors Krebszellen erkennen, die ein spezielles Antigen auf der Zelloberfläche tragen. Nach einer lymphodepletierenden Chemotherapie werden die umprogrammierten Zellen dem*der Patient*in infundiert, wo sie sich vermehren und die Immunreaktion starten können. Im August 2017 wurde mit Kymriah® (CTL019 / Tisagenlecleucel) die erste CAR (chimeric antigen receptor) -T Zelltherapie in den USA verfügbar. Kymriah® erhielt die FDA-Zulassung für Kinder und junge Erwachsene bis zu 25 Jahren mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL), die auf übliche Therapien nicht ansprechen oder bereits Rückfälle erlitten haben, sowie im Mai 2018 für erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien Rückfälle erlitten oder gar nicht erst auf die Therapien angesprochen haben. Im August 2018 hat Novartis die Zulassung der EU-Kommission nach entsprechender Empfehlung durch die Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA für diese beiden Indikationen bekanntgegeben. Das Fraunhofer IZI ist schon seit längerer Zeit eine Herstellungsstätte für dieses CAR-T-Zelltherapeutikum in Europa und hat im Jahr 2021 die langjährige sehr

erfolgreiche Zusammenarbeit mit Novartis bzgl. der Herstellung von CTL019/Kymriah® vertragsgemäß abgegeben. Das in der Herstellung und Qualitätskontrolle von CTL019/Kymriah® erfahrene Personal bearbeitet nun den Prozesstransfer und die Herstellung neuartiger von Novartis entwickelter »next generation« CAR-T-Prüfpräparate. Dieses T-Charge™ Programm wurde im Dezember 2021 auf dem 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) erstmals von Novartis vorgestellt. Die T-Charge™-Plattform bewahrt die T-Zell-»stemness« (die Fähigkeit der T-Zellen, sich selbst zu erneuern und zu reifen), eine wichtige Eigenschaft der T-Zellen, die eng mit ihrem therapeutischen Potenzial verbunden ist. Dies führt zu einem Produkt mit größerem Proliferationspotenzial und weniger erschöpften T-Zellen. Bei T-Charge™ erfolgt die Expansion der CAR-T-Zellen in erster Linie im Körper des*der Patient*in (in vivo), wodurch eine längere Kulturzeit außerhalb des Körpers (ex vivo) überflüssig wird. Neben diesen veränderten Eigenschaften der Zellen wird die T-Charge-Plattform im Vergleich zur herkömmlichen CAR-T-Technologie schneller und zuverlässiger sein, da die Prozesse vereinfacht und die Qualitätskontrolle optimiert werden.



Vorbereitungsarbeiten für die Herstellung in Reinraumklasse A.

PoC-Initiative ROR1 CAR-T

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA und die Europäische Kommission haben 2017 bzw. 2018 mit der CAR-T-Zelltherapie erstmals eine Gentherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen zugelassen. Diese revolutionäre Therapieform steht auch im Zentrum des Forschungsvorhabens ROR1 CAR-T. Der am Uniklinikum Würzburg entwickelte chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) erkennt das Molekül ROR1, das unter anderem bei Leukämien, aber auch bei Brust- und Lungenkrebs von den Krebszellen exprimiert wird.

Für die Herstellung des Zellprodukts werden dem*der Patient*in körpereigene Immunzellen mittels Leukapherese entnommen. Anschließend erfolgt die Selektion von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen durch magnetische Zellseparation. Durch



Zellselektion am CliniMACS Plus.

einen nicht-viralen Gentransfer wird das genetische Material für den CAR mit Hilfe des »Sleeping Beauty«-Transposon-Systems (springendes Gen) in das Genom der T-Zellen eingeschleust. Die T-Zellen werden dadurch so umprogrammiert, dass sie ROR1-positive Krebszellen als »fremd« erkennen und durch die Ausschüttung zytotoxischer Botenstoffe abtöten. Die umprogrammierten Zellen werden vermehrt und dem*der Patient*in intravenös verabreicht.

Das Projekt wird als Pilotvorhaben durch die Proof-of-Concept-Initiative gefördert, die von der Fraunhofer-Gesellschaft, der Helmholtz-Gemeinschaft und der Deutschen Hochschulmedizin initiiert wurde, um die Translation von innovativen Forschungsvorhaben zu fördern. Mit Hilfe der Förderung wurden präklinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der ROR1 CAR-T-Zellen durchgeführt, zudem soll die klinische Translation in eine Phase I/II Studie (First-in-Man) vorbereitet werden.

Im Projekt wurden zunächst Testchargen hergestellt, anhand derer der Prozess in Bezug auf die anspruchsvolle Herstellung unter GMP-Bedingungen optimiert und die notwendige Ausrüstung qualifiziert wurde. Nach der erfolgreichen Prozessetablierung und Festlegung der notwendigen Spezifikationen wurden drei erfolgreiche Validierungschargen im Reinraum hergestellt und die analytischen Methoden etabliert. Mit den in diesen Validierungschargen generierten Zellprodukten wurden zudem die mikrobiologisch sicherheitsrelevanten analytischen Methoden (Mycoplasmen, Sterilität, Bakterien-Endotoxine) validiert sowie mit der Validierung des Nachweises der genomischen Sicherheit (Bestimmung der Kopienzahl des Vektors) begonnen. Die Beantragung zur Aufnahme des klinischen Prüfpräparats in die bestehende Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG bei der zuständigen Behörde soll nach Abschluss der Validierungen erfolgen.

Kontakt

Melanie Müller
Tel. +49 341 35536-9780
melanie.mueller@
izi.fraunhofer.de

Kontakt

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +49 341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

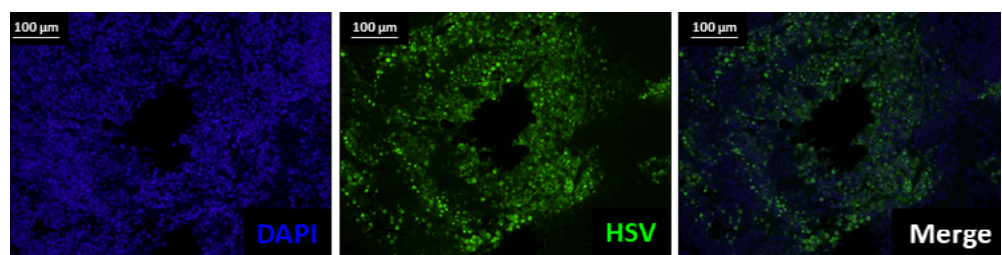
TheraVision – Plattformtechnologie zur Entwicklung, Herstellung und Testung von onkolytischen Herpes simplex Viren zur Therapie von Lungenkrebs

Viren dringen effizient in Zellen ein und produzieren darin ihre eigenen sowie fremde Proteine. Anschließend vermehren sie sich und töten dadurch die von ihnen infizierte Zelle ab. Bestimmte Viren – sogenannte onkolytische (krebszerstörende) Viren – können gezielt Tumorzellen infizieren und auflösen (Onkolyse), so dass in deren Anwendung großes Potenzial für die Krebstherapie besteht. Ein solches Virus ist das Herpes Simplex Virus (HSV).

Ziel ist es, die Wirksamkeit dieser onkolytischen Aktivität zu verbessern, indem verschiedene Gene zur Immunmodulation und Zielsteuerung zu bestimmten Krebszellen gentechnisch in einen HSV-basierten Vektor eingebaut werden. So wird die virusvermittelte Onkolyse mit der Immuntherapie in einem Virusvektor kombiniert und eine effektive Zerstörung von Tumoren und Metastasen angestrebt. Mit dem Projekt TheraVision soll eine breit anwendbare Plattformtechnologie auf Basis von HSV für die kombinierte Virusimmuntherapie etabliert werden.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurde ein onkolytischer Vektor für die Therapie von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (engl. non-small cell lung cancer – NSCLC) entwickelt. Am Fraunhofer IZI wurde dafür ein entsprechendes Mausmodell etabliert. Die Zellen der Lungenkrebstumore exprimieren den Reporter Firefly-Luciferase, um von einer hochempfindlichen Lichtkamera in vivo nachgewiesen werden zu können. Dabei zeigten die Tumore einen signifikanten Anstieg im Biolumineszenzsignal mit dem gleichzeitigen Anstieg des Tumolvolumens. Die Behandlung dieser Tumore mit einem abgeschwächten und nicht-neurotoxischen HSV-Vektor führte zu einer signifikanten Reduktion des Tumorstadiums und der Biolumineszenzintensität im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Darüber hinaus führte der abgeschwächte Vektor mit deletierten Neurotoxizitätsgenen zu einer signifikanten Reduktion der Viruslast im Gehirn im Vergleich zu einem unmodifizierten HSV-Vektor.

Um die immuntherapeutische Aktivität dieser neuartig funktionalisierten Virusvektoren zu analysieren, soll dieses Tumormodell in einem nächsten Schritt humanisiert werden. In einer allogenen Immunumgebung soll die Situation in Patient*innen authentischer simuliert werden.



HSV-induzierte Plaquebildung im Tumorgewebeschnitt von Mäusen nach der intratumoralen Virustherapie. DAPI (blau) stellt den Zellkern dar und HSV (grün) die Virusproteine in infizierten Lungenkrebszellen.

Infektionspathologie

Wirksamkeitstestung einer neuartigen Helicase-Primase basierten Therapie gegen das humane Herpes Simplex Virus (HSV)

Aktuell sind ca. 82 Prozent aller Menschen in Deutschland mit dem humanen Herpes simplex Virus (HSV) infiziert. Der Erreger wird in zwei Typen unterschieden, welche sich hauptsächlich in der Krankheitslokalisation unterscheiden. Die HSV Typ 1 (HSV-1)-Infektion ist auch als Lippenherpes bekannt, während sich HSV Typ 2 (HSV-2) vor allem im Genitalbereich ausbreitet. Beide Typen können schwere Verlaufsformen bilden, welche zu einer lebensbedrohlichen Herpes-simplex-Enzephalitis (Gehirnentzündung) führen können.

Nukleosid-Analoga, wie beispielsweise Acyclovir oder Valacyclovir, bilden zur Zeit die Standardtherapie für die Behandlung von HSV-Infektionen. Jedoch werden vermehrt auch Nukleosid-Analoga-resistente Virusstämme nachgewiesen, sodass alternative Therapien dringend benötigt werden. Eine solche Alternative stellen die Helikase-Primase-Inhibitoren (HPIs) dar, welche über einen neuartigen Wirkmechanismus die virale Replikation inhibieren. Für die Untersuchung der antiviralen Wirkung neuer Wirkstoffkandidaten dieser Substanzklasse wurde eine Therapiestudie für die Behandlung von HSV-Infektionen im Mausmodell durchgeführt.

Bei niedrigeren Dosen als die Valacyclovir-Kontrolle konnte eine deutliche Verbesserung durch die neuen HPIs bei klinischen Parametern festgestellt werden. Während der Beobachtungszeit von drei Wochen nach der Infektion konnten keinerlei Nebenwirkungen der Behandlung festgestellt werden. Die anschließende Analyse zeigte, dass die mit HPIs behandelten Tiere im Vergleich zu nicht behandelten Tieren eine signifikant geringere Viruslast aufwiesen.

Durch das Projekt konnte gezeigt werden, dass die neuartigen Wirkstoffkandidaten die klinischen Symptome einer HSV-Infektion signifikant reduzieren oder sogar verhindern können. Somit stellen HPIs eine potente Therapiealternative zur aktuellen Standardtherapie mit Nukleosid-Analoga dar.

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.abf8668>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354221001807>

Kontakt

PD Dr. Thomas Grunwald
Tel. +341 35536-5423
thomas.grunwald@
izi.fraunhofer.de

Kontakt

Dr. Jasmin Fertey
 Tel. +49 341 35536-2160
 jasmin.fertey@
 izi.fraunhofer.de

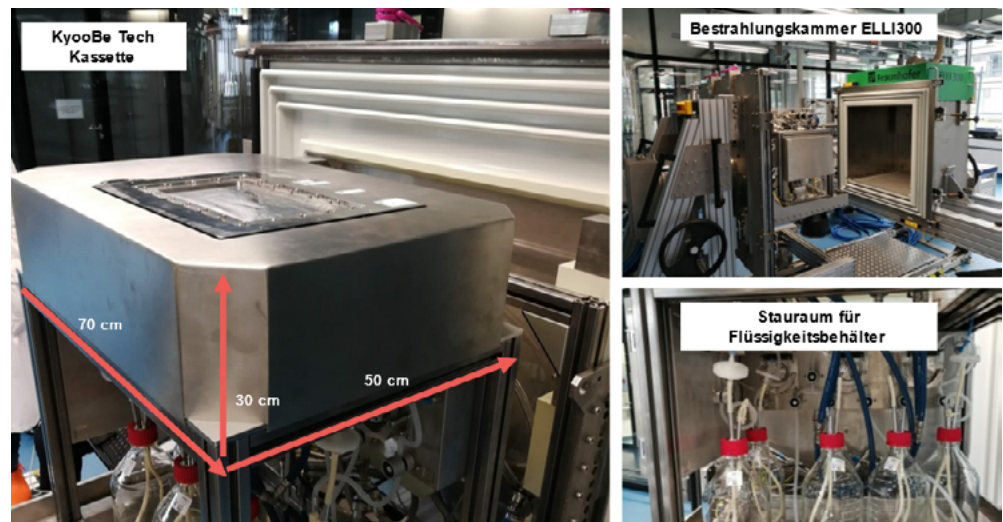
Elektronenstrahl-basierte Inaktivierung von Viren und Bakterien – Der Weg zur Marktreife

Die Herstellung von Tot-Impfstoffen beruht seit Jahrzehnten auf der Abtötung der Erreger durch Chemikalien. Obwohl dieses Verfahren für etliche Impfstoffe Verwendung findet, birgt es doch Probleme. Die verwendeten Chemikalien, wie z. B. Formaldehyd, sind umwelt- und gesundheitsschädlich und müssen entfernt werden, bevor ein Impfstoff daraus hergestellt werden kann. Zudem dauert der Inaktivierungsprozess oft mehrere Tage bis Wochen. Seit 2014 wird daher zusammen mit den Fraunhofer-Instituten IPA und FEP ein Ansatz verfolgt, der die Nutzung von schädlichen Chemikalien unnötig macht und die Erreger innerhalb von Millisekunden inaktiviert. Für diese Lösung erhielt das Team 2021 den Fraunhofer-Preis »Technik für den Menschen und seine Umwelt«. Bereits 2019 wurde die Technik an den Abfüllanlagenhersteller Bausch & Ströbel auslizenzieren, aus der dann als Spin-Off die Firma KyooBe Tech GmbH hervorging, die die Weiterentwicklung bis zur Marktreife Ende 2023 übernimmt.

Im Zuge dessen wurden 2021 in einem gemeinsamen Konsortium Konzepte und Versuchsdurchführungen getestet, die für Herstellungsprozesse in der pharmazeutischen Industrie optimiert werden. So wurden

mehrere Sensoren für unterschiedliche Prozessparameter, wie z. B. zur Messung der Temperatur integriert. Der aktuelle Kassettenprototyp ist komplett aus pharma-konformen Edelstahl gefertigt. Herzstück der Kassette ist eine Edelstahlrolle, über die ein dünner Flüssigkeitsfilm gefördert und über ein Bestrahlungsfenster mit niederenergetischen Elektronen bestrahlt wird. Ein Abstreifsystem entfernt anschließend die bestrahlte Flüssigkeit von der Edelstahlrolle und leitet diese in einen gesonderten Produktbehälter. Mit dem optimierten Kassettensystem können aktuell und abhängig vom Typ der Flüssigkeit zwischen 10 und 20 L/h an Durchsatz produziert werden. Dies stellt eine Steigerung um den Faktor 10 im Vergleich zu Vorsystemen dar. Die Kassette ist zudem auf einem Trägermodul montiert in dem ausreichend Platz für verschiedene Behälter und technisches Equipment vorhanden ist.

Ab 2024 sollen entsprechende Geräte dann kommerziell erhältlich sein. Diese werden dann um einiges kompakter ausfallen als der aktuelle Aufbau. Denkbar ist hier ein Gerät in der Größe eines Standardlaborkühlschranks. Der Fokus liegt dabei auf der Herstellung von Impfstoffen, allerdings ist eine Ausweitung auch auf andere Anwendungsbereiche wie z. B. die Reduktion von potenziellen Kontaminationen in biologischen Herstellungsprozessen oder die Herstellung von Zelltherapeutika möglich.



Übersicht des Kassettenprototyps mit Abmessungen (links), sowie der darunterliegende Stauraum im Trägermodul mit Platz für mehrere Flüssigkeitsbehälter (rechts unten) und die Integration beider Teile in die Bestrahlungskammer der Prototyp-Bestrahlungsanlage (rechts oben).

Nicht-invasive Diagnostik mittels Atemluftanalyse

Die Ausatemluft enthält Substanzen, sogenannte volatile organic compounds (VOCs), die Aussagen über den Stoffwechsel zulassen. Bei einer Vielzahl von Erkrankungen, darunter Infektionen, Krebs bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen, ändert sich der Stoffwechsel und damit die Zusammensetzung der ausgeatmeten VOCs. Die Erfassung dieser VOCs bietet die Chance, Krankheiten frühzeitig und nicht-invasiv zu diagnostizieren.

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) kann VOCs innerhalb weniger Minuten direkt am Point-of-care detektieren. Im Rahmen des BMBF-Projektes »Breath Alert« wird untersucht, ob IMS zur Erkennung von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien eingesetzt werden kann. Im Fraunhofer-versus-Corona Clusterprojekt »M3Infekt« konnte am Fraunhofer-Zentrum für Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin MEOS die IMS-Technologie unter Beteiligung des Fraunhofer IZI weiterentwickelt werden. Konkret wurden Methoden zur Probenahme über Mund und Nase, zur kurzzeitigen Probenkonservierung sowie zur Probenvorbereitung etabliert und erprobt. Am Projektende konnte das Verfahren an 60 gesunden Probanden im Rahmen von zwei Studien am Universitätsklinikum Dresden und Städtischen Klinikum Magdeburg getestet werden. Parallel dazu wurde am Fraunhofer MEOS ein funktionsfähiger neuartiger IMS-Demonstrator fertiggestellt. Dieser muss nun in Folgeprojekten so weiterentwickelt und optimiert werden, dass Diagnostik-relevante VOCs in komplexen Matrices wie Atemluft selektiv detektiert werden können.



Probandentest zur Atemluftanalyse.

Im Projekt »M3Infekt« wurden durch die beteiligten Fraunhofer-Einrichtungen weitere nicht-invasive und mobil einsetzbare Sensoren u.a. zur Erfassung von Herzrate, EKG, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Atemvolumen weiterentwickelt. Konzepte zur Systemintegration und flexible Schnittstellen wurden definiert und ein multimodales KI-Framework zur sensorübergreifenden Datenauswertung entwickelt. Darüber hinaus wurden Anforderungen hinsichtlich der Konformität zur medizinischen Regulatorik erarbeitet. Die übergeordnete Vision des Projekts ist ein engmaschiges Monitoring der relevanten klinischen Parameter für die Erkennung von Zustandsverschlechterungen bei Infektionskrankheiten auch außerhalb von Intensivstationen über ein multimodales, modulares und mobiles Sensorsystem. Während der Projektlaufzeit hat sich ergeben, dass mehrere spezifische Lösungen für verschiedene Teilanwendungen sinnvoller als ein einziges Gesamtsystem sind und somit der Nutzen der Projektergebnisse sogar erhöht wird.

Kontakt

Dr. Jessy Schönfelder
Tel. +49 361 66338 160
jessy.schoenfelder@
izi.fraunhofer.de

Kontakt

Dr. David M Smith
Tel. +49 341 35536-9311
david.smith@izi.fraunhofer.de

Glyco3Display: DNA-gestützte Anordnung von Glykanen zur Entwicklung neuer Pathogen-Antiadhäsive

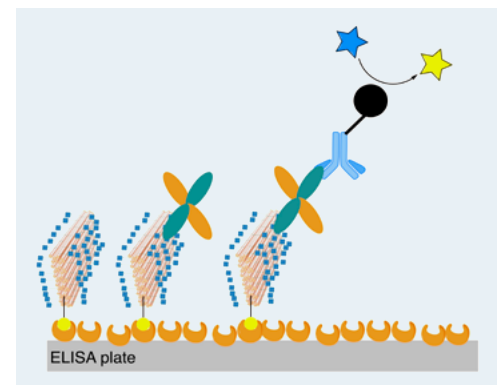
Polysaccharide, auch Glykane genannt, sind lange und komplexe Zuckermoleküle, die aus einer Kette von Monosacchariden, wie Mannose, Glucose oder Fructose, bestehen. Pathogene Bakterien oder Viren nutzen diese Moleküle zum Erkennen, Binden und Infizieren von Wirtszellen. Daher sind aus medizinischer Sicht Zuckermoleküle wie Mannose, Heparin oder Sialinsäure, die sich auf der Membran menschlicher Zellen befinden, besonders interessant. Des Weiteren spielt die Geometrie im Nanometerbereich eine entscheidende Rolle, da Pathogene die Prinzipien der Multivalenz nutzen, bei der zwei oder drei zuckerbindende Rezeptoren zusammenwirken, um ihre Bindungsaffinität zu erhöhen und so das Ziel effizienter zu infizieren.

Im Projekt Glyco3Display werden neuartige Verbindungen auf Kohlenhydratbasis erstellt, indem verschiedene Glykanmoleküle Verwendung finden, die an DNA-basierte Strukturgerüste gebunden werden. Der Ansatz ermöglicht es, präzise Anordnungen definierter Glykanketten mit einer räumlichen Auflösung von einem Nanometer zu erstellen. Hierfür werden zwei Schlüsseltechnologien, die DNA-Nanotechnologie des Fraunhofer IZI und die automatisierte Glykansynthese des Max-Planck-Instituts für Kolloide und Grenzflächen, kombiniert.

Ein Teil des Projekts konzentrierte sich auf die Erstellung eines Hochdurchsatz-Assays zur Untersuchung der Bindung spezifischer Glykane und deren Isomere an Zielpathogene oder an zuckerbindende Proteine. Zu diesem Zweck werden glykosylierte

DNA-Nanostrukturen in zwei standardmäßige Analyseplattformen integriert, die Forschenden auf der ganzen Welt allgemein zugänglich sind.

Durch die Integration von DNA-Glycan-Verbindungen auf magnetische Beads kann jedes standardmäßige automatisierte Durchflusszytometer verwendet werden, um zu quantifizieren, welchen Einfluss die genaue Glycan-Zusammensetzung und ihre geometrische Anordnung aufgrund der DNA-Gerüste auf ihre Fähigkeit hat, die Oberfläche des Pathogens zu binden. Alternativ werden verschiedene Arten von DNA-Glycan-Nanostrukturen mit der Hardware verwendet, die zur Durchführung klassischer ELISA-Assays verwendet wird. Auf diese Weise können synthetische Ersatzstoffe für Antikörper hergestellt werden, die beim Nachweis in der Immundiagnostik verwendet werden. Im Gegensatz zu Standard-ELISAs oder ähnlichen Assays können mit dieser Methode schnell viele mögliche Liganden untersucht werden. Zudem ermöglicht es die Steuerung der geometrischen Anordnung, in der die Zielproteine präsentiert werden.



Nahezu 100 Zuckermoleküle sind an große »DNA-Origami«-Nanostrukturen konjugiert, die aus mehreren hundert DNA-Oligonukleotiden gebildet werden. Wenn diese in ELISA-Platten integriert sind, können sie Standardantikörper ersetzen, die zum Einfangen oder Erkennen von Zielen in der Immundiagnostik verwendet werden.

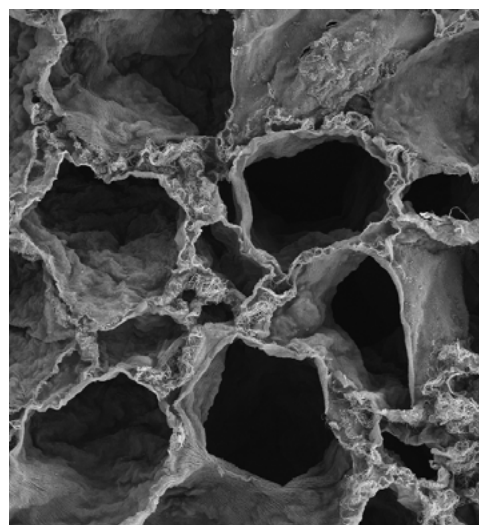
Weitere ausgewählte Projekte

Nierengewebemodelle

Von chronischen Nierenerkrankungen (CKD) sind mittlerweile ca. zehn Prozent der Weltbevölkerung betroffen. Die derzeitigen Behandlungsoptionen umfassen Dialyse und Nierentransplantation, die jedoch aus verschiedenen Gründen sowohl medizinisch als auch für das Patient*innenwohl unbefriedigend sind. Die Möglichkeit, zukünftig durch künstliche (bioartifizielle) Nieren eine dritte Option zu erhalten, wäre daher in jedem Fall ein erheblicher Gewinn. Mit Forschungsansätzen aus dem Bereich Tissue Engineering sind auch immer wieder beeindruckende Fortschritte erzielt worden, der Weg hin zu funktionalen Nieren scheint jedoch sehr lang zu sein. In diesem Projekt sollen vor allem Gewebemodellsysteme etabliert werden, mit denen sich gezielter verschiedene Fragestellungen zur effizienten Dezellularisierung und nachfolgenden Rezellularisierung von Nierengewebe aus Ratten adressieren lassen. Nach Entfernung der tierischen Zellen verbleibt eine Extrazellulärmatrix (ECM) als ein filigranes, anatomisch intaktes Gerüst (Scaffold), welches Basis für die Besiedlung mit humanen Zellen ist. Beide Prozesse, sowohl die Entfernung der ursprünglichen Zellen, als auch die Wiederbesiedlung mit humanen Zellen sind jedoch komplexe Prozesse, die im Detail erheblich optimiert werden können. Bislang überwiegend genutzt zur Dezellularisierung wird die Perfusion des Organs mit chemischen Reagenzien, welche allerdings auch zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Qualität und Integrität des verbleibenden Scaffolds führen kann. Erstmals in diesem Projekt wird die Anwendung von hydrostatischer Hochdruckbehandlung (HHD) auf den Dezellularisierungsprozess untersucht. HHD kann zu einer sehr schnellen und effektiven Devitalisierung der Zellen führen, so dass eine

nachfolgende Perfusion verkürzt und damit weniger schädigend für die ECM ist, was für die Rezellularisierung von erheblichem Vorteil wäre. Neben intakten Nieren werden hier insbesondere auch Nierenschnitte («precision cut kidney sections») untersucht, die sich als 3D-Gewebemodellsystem hervorragend eignen.

Diese Art von Gewebemodellen sollen schließlich für eine Reihe von Fragestellungen genutzt werden, von der genauen Untersuchung der zellulären und molekularen Prozesse bei der Rezellularisierung, über Funktionsanalysen von Nephronen, wie auch pharmakologischen Problemstellungen. Das Projekt wird gefördert im Rahmen der Landesexzellenzinitiative Mecklenburg-Vorpommern (HOGEMA Konsortium). Beteiligt an dem Forschungsverbund Gewebeersatzmaterialien sind die Universitäten Rostock, Greifswald und die Hochschule Wismar.



Rasterelektronenmikroskopie, dezelluliertes Organgerüst. © Elektronenmikroskopisches Zentrum (EMZ) der Universitätsmedizin Rostock

Kontakt

Dr. Reinhold Wasserkort
Tel. +49 381 494-2610
reinhold.wasserkort@izi.fraunhofer.de



Kontakt

Dr. Ulrich Blache
Tel. +49 341 35536-3220
ulrich.blache@
izi.fraunhofer.de

Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases – Kompetenzplattform Zelltherapeutika

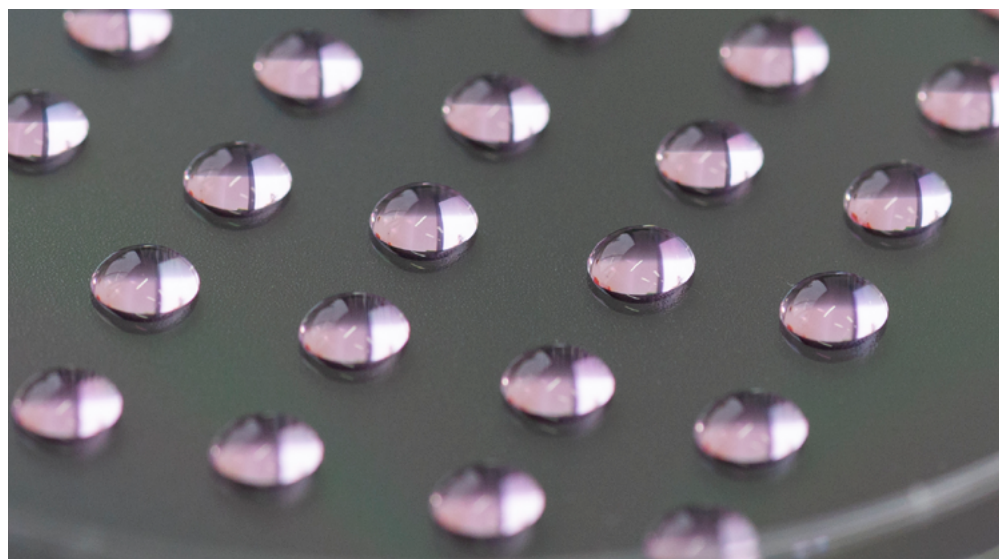
Zell- und Gentherapien sind innovative Behandlungsmethoden, die kurative Ansätze für schwere, bisher nicht heilbare Krankheiten ermöglichen. Dazu zählen Therapien mit genetisch modifizierten Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs). Bei CAR-T-Zelltherapien werden patient*inneneigene T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) modifiziert. Zugelassene sowie die Mehrheit, der sich in Entwicklung befindlicher, neuer CAR-T-Zellen basieren auf der stabilen gentechnischen Modifizierung patient*inneneigener Zellen mittels viraler Vektoren. Da die CAR-T-Zelltherapie eine sehr junge Methode ist, sind die Langzeitfolgen noch wenig untersucht. Des Weiteren kommt es durch persistente CAR-T-Zellen teilweise zu starken Nebenwirkungen. Eine Alternative zur stabilen Veränderung ist die vorübergehende Modifikation von Zellen mittels einer für das CAR-Protein kodierenden Boten-RNA (mRNA).

Ziel der Kompetenzplattform ist die Entwicklung von transienten CAR-Zelltherapeutika für die Behandlung von immun-medierten Erkrankungen. Dazu werden neue mRNA-Techniken und Nanotransporter-Systeme entwickelt. Auf diese Weise sollen in einem

Etablierungsprojekt CAR-T-Zellen gegen aktivierte Fibroblasten generiert werden. Zur Funktionstestung kommen humane 3D-Zellkultur- und Gewebemodelle der Fibrose sowie eine neuartige Imaging-Plattform zum Einsatz. Weiteres Ziel ist der Transfer der Technologie auf Natürliche Killer (NK)-Zellen, um Spender-unabhängige CAR-Zelltherapien zu entwickeln.

Weiterhin werden mittels der Plattform mRNA-basierte CAR-Zelltherapeutika entwickelt, die ein erhöhtes Sicherheitsprofil aufweisen. Damit entsteht ein transienter ATMP-Ansatz zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen. Um den zukünftigen Bedarf von CAR-Zelltherapien erfüllen zu können, wird der Übergang von autologen (patient*inneneigenen) zu allogenen (spender*innenfremden) Produkten gefördert, so dass mit einem Produktbatch möglichst viele Patient*innen behandelt werden können.

Bei Erfolg des Etablierungsprojekts sollen in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ITEM weitere Ex-vivo-Modelle von fibrotischen Geweben für die Testung der CAR-Zellen eingesetzt werden. Zugleich soll die Plattform mittelfristig um andere zelltherapeutische Wirkweisen (z. B. T-Zellrezeptor-modifizierte Zellen) sowie andere Zielindikationen (z. B. Arthrose) erweiterte werden.



3D-Gewebemodelle (Hanging-Drop-Methode) für die Funktionstestung von Zelltherapeutika.

NANOpain – Präklinische Modelle zur Bewertung der Sicherheit eines Nanopartikel-konjugierten Opioids

Im Rahmen eines vom BMBF geförderten Verbundprojekts wird ein kombiniertes Wirkstoffpräparat zur Schmerzlinderung in präklinischen Studien untersucht. Ziel ist es, Sicherheitsrisiken vor der erstmaligen Anwendung in Patient*innen zu minimieren. Das Projekt NANOpain beruht auf einer Kombination aus einem bereits zugelassenen Opioid (vorzugsweise kappa-Rezeptor-Agonisten) und eines dendritischen Nanotransportmoleküls (Nanocarrier). Nach dem EPR-Effekt («enhanced permeability and retention effect») lagern sich die dendritischen Moleküle bevorzugt im entzündeten und tumorösen Gewebe an, sodass eine gezielte Lokalisation und eine Verringerung von Nebenwirkungen wie Sucht, Aversion und Verstopfung erreicht werden können. Die Wirksamkeit wurde bereits seitens der DendroPharm GmbH sowohl in vitro als auch in vivo getestet. Am Fraunhofer IZI werden die

sicherheitsrelevanten präklinischen Untersuchungen in entsprechenden Tiermodellen (Kleintiermodell, Großtiermodell) unter GLP-Bedingungen durchgeführt. Zunächst erfolgt eine Pharmakodynamik / Pharmakokinetikstudie in Ratten, um den Abbau des Wirkstoffs in Abhängigkeit der Zeit zu untersuchen. Die Analysen werden dabei von der GLP-Prüfeinrichtung am Standort Halle (Saale) durchgeführt. Die toxikologischen Überprüfungen des Wirkstoffpräparats werden anschließend sowohl in einem Mausmodell als auch in einem Minischweinmodell umgesetzt. Zusammen mit der Herstellung des Prüfpräparats unter GMP-Bedingungen durch die DendroPharm GmbH wird so die Voraussetzung geschaffen, um das entwickelte Arzneimittel anschließend am Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM in einer klinischen Phase-I-Studie zu untersuchen. Das Medikament wird dazu bei aufsteigender Einzel- und Mehrfachgabe auf Sicherheit und Verträglichkeit an gesunden Proband*innen überprüft.

Kontakt

Dr. Susanne
Przybylski-Wartner
Tel. +49 341 35536-1215
susanne.przybylski-wartner@
izi.fraunhofer.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Kontakt

Prof. Dr. Stefan Kalkhof
Tel. +49 341 35536-1209
stefan.kalkhof@
izi.fraunhofer.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Systemmedizinische Ansätze für personalisierte Knochendefekt-behandlungen in Patient*innen mit Diabetes Typ 2 Komorbidität (SyMBoD)

Unsere Knochen haben die beachtliche Fähigkeit zu einer vollständigen Heilung. Dennoch können verschiedene Bedingungen dafür sorgen, dass die Heilung des Gewebes kompromittiert abläuft oder sogar ganz ausbleibt. Die Gründe dafür können eine zu schwerwiegende Fraktur oder systemische Erkrankungen wie Osteoporose oder Typ-2 Diabetes mellitus sein. Im letztgenannten Fall, kommt es zu einem verschlechterten Ein-wachsen von Blutgefäßen sowie einer gestör-ten Differenzierung von knochenbildenden Osteoblasten. Das Ausmaß der Störung in den Heilungskapazitäten ist jedoch sehr individuell und bis heute gibt es keine diagnostische Methode, um diese vor Therapiebeginn zu erkennen. Dies erhöht das Leiden der Patient*innen in der Therapie, bevor dann mit dem Einsatz von Knochenimplantaten, die aus inerten Materialien bestehen oder als Eigen-spende- oder Fremdspendegewebe eingesetzt werden, begonnen wird. Die bestehenden Materialien sind aus unterschiedlichen Gründen nicht ideal.

Hier möchte das SyMBoD-Projekt ansetzen und eine digitale Plattform zur Entscheidungs-hilfe in der Therapie von Knochenbrüchen von Patient*innen mit Typ-2 Diabetes mellitus entwickeln. Ziel ist es (i) theranostische Bio-marker zu identifizieren (ii) individualisierte, fraktur- und patient*innespezifische Implan-tate zu modellieren. Dafür werden in ver-schiedenen Geweben (Blutplasma und -zellen, Knochengewebe und Exosomen) sowohl in Tierversuchen als auch aus humanen Bio-banken multi-OMICS Verfahren angewendet, die individuelle molekulare Profile aufdecken

werden. Diese zeitaufgelösten Profile werden mittels KI-gestützter bioinformatischen Methoden zu klinischen Parametern und Heilungsverläufen korreliert und werden eine Gruppierung von Patient*innen in Risikogruppen und die Identifizierung von Bio-markern ermöglichen.

Parallel werden durch iterative Testung in Tier-modellen bioresorbierbare Polycaprolacton-basierte Gerüstkonstruktionen optimiert. Hier kommen multiskalierte Modellierungen zum Einsatz, um die biomechanischen Eigen-schaften auf unterschiedlichen Größenskalen zu optimieren und Computermodelle von bestmöglichen patient*innen- und fraktur-spezifischen Implantaten zu erstellen.

Sowohl molekulare als biomechanische Modelle werden in die Plattform integriert werden und Klinikern ermöglichen (i) Risikopatient*innen anhand ausgewählter Biomarker zu identifizieren und (ii) nahtlos Computermodelle von Gerüstkonstruktionen anhand Bildaufnahmen zu erstellen. Diese Modelle können dann im CAD-CAM-3D-Druckverfahren unter GMP-Bedingungen aus bioresorbierbaren Materialien zu individualisierten Knochenimplantaten umgesetzt werden.



© PRAISAENG - stock.adobe.com

Software-Entwicklung für Anwendungen in der personalisierten Medizin

Trotz einer wachsenden Zahl von Behandlungsoptionen ist die therapeutische Situation für Erkrankungen vielfach unbefriedigend. Die personalisierte Medizin kann durch eine an Patient*innen individuell angepasste Therapiewahl zu einer Verbesserung führen. Hier setzen computergestützte Methoden und omic-weite Verfahren zur Identifikation und Verifizierung neuer Biomarker für die personalisierte Diagnose und Prognose von Erkrankungen an. Omic-weite Verfahren sind ein mächtiges Werkzeug, da sie die gleichzeitige Charakterisierung einer Vielzahl von biologischen Markern ermöglichen. Teilweise erfolgt die Charakterisierung der Marker auf Einzelzellebene oder räumlich aufgetrennt in direkter Nachbarschaft vom umgebenden Gewebe.

Dabei entstehen stets große Datenmengen, die mit klinischen Verlaufsdaten kombiniert und unter Hinzunahme von maschinellen Lernverfahren, einem Teilbereich der Künstlichen Intelligenz, eine individuell abgestimmte Therapiewahl zulassen. Mit fortschreitender Entwicklung der omic-weiten Technologien ist deren vermehrte Nutzung in Diagnostik und klinischen Studien zu erwarten. Damit geht ein erhöhtes Anforderungsprofil an die mittels maschinellen Lernverfahren entwickelten Klassifikationsmodelle einher. Um

diesen Anforderungen zu entsprechen und der Verwendung von omic-weiter Diagnostik in der Immunonkologie und Onkologie den Weg zu ebnet, wurden von 2020 bis 2021 Software-Entwicklungsprozesse nach dem internationalen Standard IEC 62304 für Medizinprodukte implementiert. Eine solche Prozesslandschaft in Kombination mit einem zertifizierten Qualitätsmanagementsystem (ISO9001) ermöglicht es, in einem kontrollierten Prozess Algorithmen für die personalisierte Medizin sowie Software-Prototypen für In-vitro-Diagnostika oder Lab-Developed-Tests zu entwickeln.

Als ein Beispiel ist das Prostatakarzinom als der häufigste bösartige Tumor bei Männern in Europa zu nennen. Klinische und histopathologische Risikofaktoren sowie bisherige Biomarker und ihre jeweiligen Klassifikationsmodelle teilen das Prostatakarzinom nur unzulänglich in Risikoklassen ein. Demnach bedarf es einer Verbesserung der Risikokategorisierung des Prostatakarzinoms. Unter Anwendung von Next-Generation-Sequenzierungen (NGS) wurden detaillierte Kenntnisse der Zusammenhänge zwischen der Aktivität von molekularen Signalwegen und dem Risiko eines aggressiven Krankheitsverlaufs gewonnen. Im Rahmen des Projekts »RiboTrend« wird eine prototypische Software für einen Klassifikator zur Vorhersage von aggressiven Krankheitsverläufen des Prostatakarzinoms entwickelt.

Kontakt

Dr. Kristin Reiche
Tel. +49 341 35536-5223
kristin.reiche@izi.fraunhofer.de



Die Maßnahme wird mitfinanziert mit Steuermitteln auf Grundlage des vom Sächsischen Landtag beschlossenen Haushaltes.



Förderer und Kurator*innen

Die Unterstützung und das Engagement tatkräftiger Institutionen und Personen ermöglichen dem Fraunhofer IZI eine stetige und erfolgreiche Entwicklung sowie ein dynamisches Wachstum.

Förderer

Das Fraunhofer IZI bedankt sich für die finanzielle Unterstützung durch die Europäische Union, das Bundesministerium für Bildung und Forschung, den Freistaat Sachsen und die Stadt Leipzig.



Die EU fördert durch die Programme EFRE und ESF. Die Bauvorhaben des Fraunhofer IZI wurden zu 60 Prozent von der Europäischen Union und zu je 20 Prozent durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Freistaat Sachsen gefördert. Die Grundstücke stellt die Stadt Leipzig in kostenfreier Erbpacht zur Verfügung. Das Fraunhofer IZI dankt weiterhin der Leipziger Stiftung für Innovation und Technologietransfer für die Unterstützung während der Aufbauphase des Instituts von 2005 bis 2010.

Kuratorium

Das Kuratorium wirkt als externer Fachbeirat in strategischen Fragen für die Institutsleitung und die Fraunhofer-Gesellschaft. Die Mitglieder werden vom Präsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft eingeladen und berufen. Das Kuratorium schließt sowohl Vertreter*innen aus Industrie und Forschung, als auch von Behörden, Ministerien und Förderorganisationen ein. Einmal im Jahr tritt das Gremium zusammen und bewertet die Leistung und das Erscheinungsbild des Instituts.

Mitglieder des Kuratoriums

- Dr. Henrich Guntermann (Vorsitz), European Consortium of Technology Transfer S.A.
- Uwe Albrecht, Bürgermeister und Beigeordneter der Stadt Leipzig, Dezernat Wirtschaft, Arbeit und Digitales
- MR'in Dr. Annerose Beck, Sächsisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst (SMWK), Leiterin Referat »Bund-Länder-Forschungseinrichtungen«
- Bettina Berendsen, Sartorius Stedim Biotech GmbH
- Prof. Dr. Jörg Gabert, Genolytic GmbH
- Prof. Dr. Carola Griehl, Hochschule Anhalt, Köthen, FB Angewandte Biowissenschaften und Prozesstechnik
- Prof. Dr. Hans-Martin Jäck, Universitätsklinikum Erlangen, Leiter der Abteilung für Molekulare Immunologie
- Prof. Dr. Ulrich Kalinke, TWINCORE - Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH
- Dr. Markus Kaymer, Beckman Coulter GmbH
- Prof. Dr. Markus Löffler, Universität Leipzig, Leiter des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
- Dr. Lorenz Mayr, Vector BioPharma AG, Schweiz
- Dr. Kai Pinkernell, Medigene AG
- Prof. Dr. Uwe Platzbecker, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostatologie
- Dr. Mark Wolters, Bayer Pharma AG
- Prof. Dr. Nina Worel, Universitätsklinik für Blutgruppen-serologie und Transfusionsmedizin, Wien

Die Fraunhofer-Gesellschaft

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 werteorientierter 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. Mehr als 30 000 Mitarbeitende, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 2,9 Milliarden Euro. Davon fallen 2,5 Milliarden Euro auf den Bereich 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 Mitarbeitende 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.

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.

Stand der Zahlen: Januar 2022

Vorstand

Prof. Dr.-Ing. Reimund Neugebauer | Präsident | Unternehmensstrategie, Forschung und Kommunikation

Prof. Dr. Alexander Kurz | Innovation, Transfer und Verwertung | Personal, Unternehmenskultur und Recht (kommissarisch)

Dipl.-Kfm. Andreas Meuer | Finanzen und Controlling | Forschungsinfrastrukturen und Digitalisierung (kommissarisch)

Zentrale

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V.
Hansastraße 27c
80686 München
Tel. +49 89 1205-0
Fax +49 89 1205-7531
info@fraunhofer.de

www.fraunhofer.de

Ansprechpersonen und Anfahrt

Kontakte

Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl
Institutsleitung
Tel. +49 341 35536-9100
ulrike.koehl@izi.fraunhofer.de

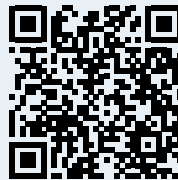
Anja Bochmann-Seidel
Verwaltungsleitung
Tel. +49 341 35536-9250
anja.bochmann-seidel@izi.fraunhofer.de

Jens Augustin
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Tel. +49 341 35536-9320
jens.augustin@izi.fraunhofer.de

Dr. Thomas Tradler
Business Development und Patentmanagement
Tel. +49 341 35536-9305
thomas.tradler@izi.fraunhofer.de

Anfahrt

Eine Anfahrtsbeschreibung zu den Standorten und weitere Kontaktdaten finden Sie auf unserer Website (www.izi.fraunhofer.de/de/kontakt.html).



Impressum

Redaktion
Jens Augustin, Britta Paasche

Satz & Layout
Michaela Grunert

Bildquellen
Titelbild © Fraunhofer / Piotr Banczerowski
Soweit nicht anders angegeben alle Abbildungen
© Fraunhofer IZI

Anschrift der Redaktion
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstraße 1
04103 Leipzig
www.izi.fraunhofer.de
info@izi.fraunhofer.de

Druck
Druckerei Gebr. Pape
Jühengrund 24
33142 Büren



Klimaneutral
Druckprodukt
ClimatePartner.com/13714-2204-1006





JOIN US!

November 22–23, 2022
Virtual conference

Stay tuned for latest news and subscribe to the LION conference newsletter

www.LION-conference.com



Organization



Kontakt

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und
Immunologie IZI
Perlickstraße 1
04103 Leipzig
www.izi.fraunhofer.de



www.twitter.com/FraunhoferIZI



[www.linkedin.com/company/fraunhofer-
institute-for-cell-therapy-and-immunology](https://www.linkedin.com/company/fraunhofer-institute-for-cell-therapy-and-immunology)