

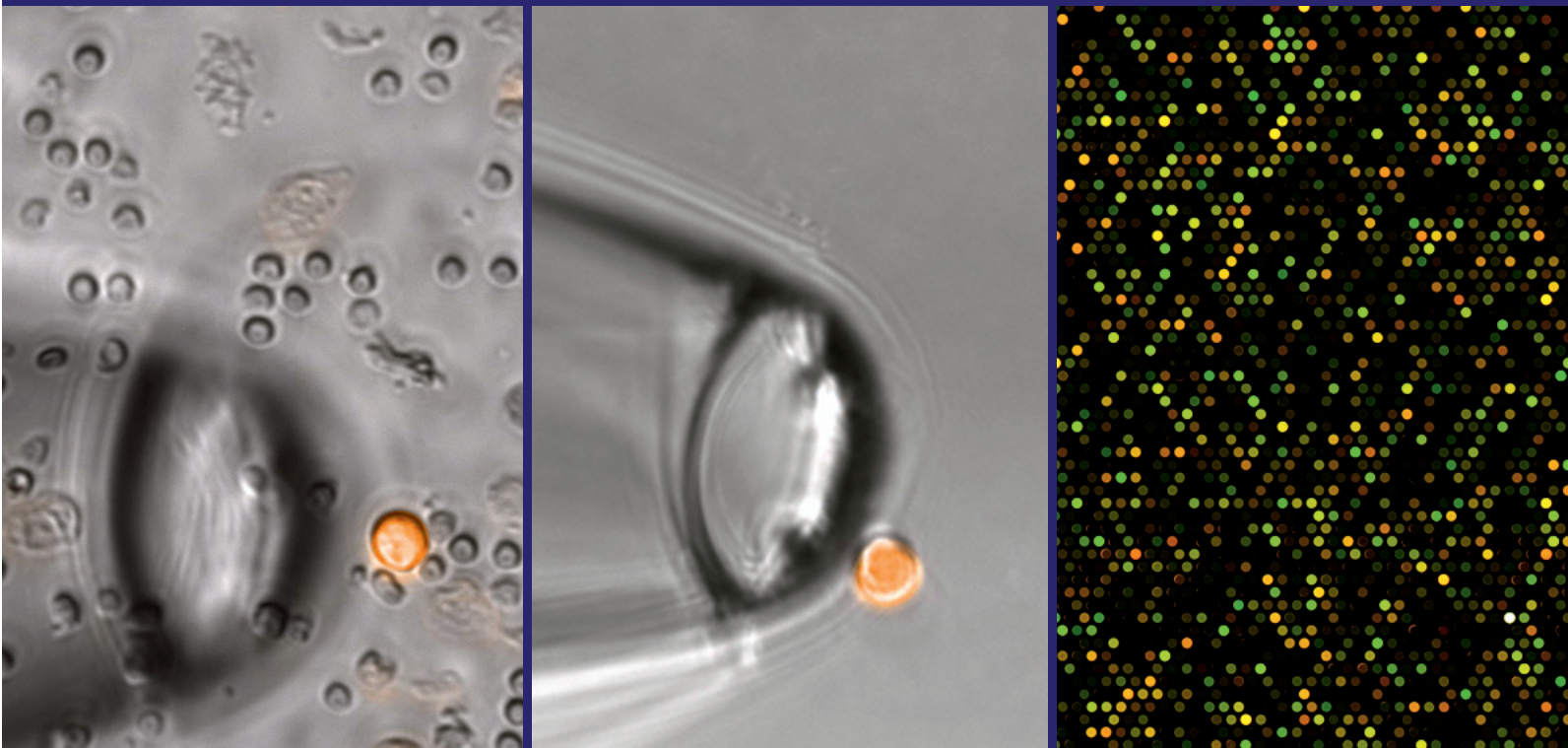


NEWS REPORT

JANUAR 2012

Seite 2: Interview mit dem Leiter der Projektgruppe Personalisierte Tumortherapie, Professor Dr. Christoph Klein

Seite 3: COPD: Einfachere Diagnostik in Sicht Kurznachrichten Seite 4: Gesundheitsrisiko von Imprägniersprays bewerten
Pilotstudie: Gräserpollen und Neurodermitis Neue Biomarker für Diagnostik und Therapie



In der Regensburger Projektgruppe stehen Krebszellen im Mittelpunkt. Die Bildfolge zeigt die Isolierung einer Brustkrebszelle (orange) und rechts einen Ausschnitt aus ihrem »molekularen Porträt« – unterschiedlich stark aktivierte Gene liefern Hinweise auf Zelleigenschaften.

NEUE PROJEKTGRUPPE ZUR INDIVIDUELLEN KREBSTHERAPIE

Das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin hat seit 2011 eine neue Arbeitsgruppe an der Universität Regensburg: Im Regensburger BioPark entsteht derzeit unter der Leitung von Professor Dr. Christoph Klein die Projektgruppe »Personalisierte Tumortherapie«. Sie ist aufgrund einer gemeinsamen Initiative der Fraunhofer-Gesellschaft, des Landes Bayern und der Universität Regensburg entstanden, wo Klein schon einige Jahre eine Abteilung für Onkogenomik leitet und seit 2010 einen Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren inne hat. Sein Schwerpunkt sind grundlegende Forschungen über die Bildung von Metastasen. Es geht darum zu verstehen, welche Tumorzellen zu Metastasen auswachsen können und warum manche Zellen über Jahre nach einer Tumoroperation in für sie

fremder Mikroumgebung überleben, ohne zu gefährlichen Tochtergeschwülsten heranzuwachsen. Durch die Untersuchung des Genoms von Tumorzellen mit modernsten molekularbiologischen Methoden versuchen die Wissenschaftler, den bedrohlichen Zellen auf die Spur zu kommen mit dem Ziel, diese Gründerzellen von Metastasen gezielt unschädlich zu machen. Anwendungsorientierte Grundlagenforschung und die Umsetzung der Ergebnisse in neue diagnostische und therapeutische Produkte passt in das Konzept der Fraunhofer-Gesellschaft, deren Aushängeschild auch die Translationsforschung ist. Lesen Sie mehr über die Forschungen des Regensburger Teams und die Ziele dessen Leiters Christoph Klein.

> Fortsetzung Seite 2

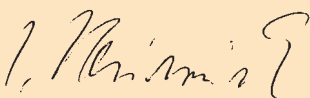
Liebe Leserinnen und Leser,

an der Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze mitzuwirken, ist eines unserer Ziele am Fraunhofer ITEM. Im Mittelpunkt stehen dabei entzündliche und allergische Erkrankungen der Lunge. Seit letztem Jahr ist bei uns auch die Krebsforschung ein Thema. Mit einer Fraunhofer-Projektgruppe an der Universität Regensburg wird die Pharmaforschung und -entwicklung des Fraunhofer ITEM erweitert. Wir freuen uns, dass der renommierte Forscher Professor Christoph Klein eine Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie« aufbauen wird. Diese Forschungsaktivitäten werden durch das finanzielle Engagement des Landes Bayern und das große Interesse der Universität Regensburg ermöglicht. Lesen Sie mehr darüber in diesem News Report.

Außerdem geben wir Ihnen einen kleinen Einblick in unsere weiteren Aktivitäten. Die Pharmazeutische Biotechnologie in Braunschweig hat neue und noch besser ausgestattete Räume bezogen, der Bau des neuen Zentrums für frühe klinische Studien – CRC Hannover – schreitet planmäßig voran und die laufenden Studien in der klinischen Atemwegsforschung zeigen, dass neue Räumlichkeiten, wie sie das CRC vorsieht, höchst willkommen sind. Erfahren Sie auch etwas über unsere Entwicklungen für neue Diagnosemethoden bei COPD.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

Ihr



Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich
Geschäftsführender Institutsleiter

> Fortsetzung von Seite 1

News Report sprach mit dem Leiter der neuen Projektgruppe, Professor Dr. Christoph Klein:

News Report: Welche Forschungsfrage wird im Mittelpunkt Ihrer Forschungsarbeiten im Biopark stehen?

Klein: Das Ziel der Projektgruppe ist, die Informationen aus der molekularen Analyse der gestreuten und zirkulierenden Tumorzellen für die Entwicklung neuer diagnostischer Tests und neuer Therapien zu nutzen. Die Schritte zu diesem Ziel sind vielfältig und reichen von neuen Techniken zum Nachweis und zur Isolierung gestreuter und zirkulierender Tumorzellen über ihre genomweite molekulare Charakterisierung bis hin zur Entwicklung präklinischer Therapie-Modelle mit expandierten disseminierten Tumorzellen.

Wie kann man sich eine auf diesen Untersuchungen basierende personalisierte Tumorthherapie vorstellen?

Klein: Die meisten Patienten, die heute die Diagnose Krebs erhalten, haben zu diesem Zeitpunkt noch keine Metastasen, sind also potenziell heilbar. Je nach Tumortyp und Krankheitsstadium erhalten viele Patienten eine so genannte adjuvante Therapie, eine begleitende systemische Therapie (meist Chemotherapie) nach der Operation. Die Auswahl dieser Therapie erfolgt empirisch, nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum in großen klinischen Therapiestudien. Dieses Vorgehen verschlingt Unsummen an Geld und Zeit und ist mäßig effizient. Wir wollen versuchen, hier eine Ratio einzuführen, die darauf basiert, dass wir die Zielzellen der adjuvanten Therapien genau molekular analysieren, um Patienten zu identifizieren, die ansprechen oder nicht ansprechen werden. Gleichzeitig trägt



jedes molekulare Detail dieser Zellen das Potenzial, Ansatzpunkte für neue Therapien zu definieren. Genau genommen wäre die personalisierte Tumorthherapie der Versuch, für die frühe systemische Erkrankung eines individuellen Patienten die richtigen Medikamente zu finden, so dass erst gar keine tödlichen Metastasen heranwachsen.

Welche Chancen sehen Sie, dass in absehbarer Zeit tatsächlich Therapien gegen streuende Tumorzellen entwickelt werden?

Klein: Wir müssen noch viel lernen, aber wenn es uns gelingt, Partner zu finden, mit denen wir in frühen klinischen Therapiestudien die Zielzellen der Therapie analysieren, werden wir vielleicht rascher vorankommen als es gegenwärtig absehbar ist. Möglicherweise finden wir, dass es unter den zahlreichen bereits zugelassenen Medikamenten schon welche gibt, die für diesen Ansatz besonders geeignet sind, aber noch nie getestet wurden. Dann könnte es unerwartet gute Fortschritte geben.

»Nobelpreis der Krebsforschung«

Professor Dr. Christoph Klein hat 2011 den renommierten Dr.-Josef-Steiner-Preis erhalten, der auch als »Nobelpreis der Krebsforschung« bezeichnet wird. Ausgezeichnet wurden seine grundlegenden Forschungsarbeiten über die Streuung von Krebszellen und die Entstehung von Metastasen. Professor Klein baut seit Mitte vergangenen Jahres die neu gegründete Fraunhofer-Projektgruppe in Regensburg auf, die an das Fraunhofer ITEM in Hannover angegliedert ist. Den mit einer Million Schweizer Franken (rund 800.000 Euro) dotierten Preis teilt sich Prof. Klein mit dem Berner Zellbiologen Eduardo Moreno.

Christoph Klein studierte Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Einen Teil seiner Doktorarbeit bearbeitete er in Kanada am Ontario Cancer Institute und kehrte dann zurück an die Münchner Universität. Als Preisträger des BioFuture-Preises des BMBF war er von 2001 bis 2006 Gruppenleiter am dortigen Institut für Immunologie. 2004 habilitierte er im Fach Immunologie an der Medizinischen Fakultät. Von 2006 bis 2010 leitete Christoph Klein an der Universität Regensburg die Abteilung für Onkogenomik und hat seit 2010 den dortigen Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren inne.

COPD: EINFACHERE DIAGNOSTIK IN SICHT

Etwa vier Millionen Menschen leiden bundesweit an einer schweren chronischen Bronchitis (COPD), die meistens durch Rauchen verursacht ist. Je früher diese Lungenerkrankung erkannt wird, desto besser greift eine Therapie. Während die Betroffenen bisher für genaue Diagnosen eine Bronchoskopie über sich ergehen lassen müssen, könnten sie in Zukunft mit einem neuen Verfahren nicht-invasiv und damit schonender untersucht werden. Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM, Ärzte der Medizinischen Hochschule Hannover und Strömungsmechaniker der Leibniz Universität Hannover und der RWTH Aachen entwickeln gemeinsam ein Verfahren, das Diagnose und Verlaufskontrolle der COPD und anderer Lungenerkrankungen »von außen«, ohne Schlauchschlucken, möglich macht: Analysiert wird die Ausatemluft der Patienten und die darin enthaltenen Tröpfchen (Aerosole).

Messung der Aerosolpartikel

Größe und Zahl der ausgeatmeten Aerosolpartikel bzw. Tröpfchen des Atemkondensats sollen in Zukunft Aufschluss über den Gesundheitszustand der Lunge geben. Um dies möglich zu machen, mussten die Wissenschaftler zunächst systematisch untersuchen, welche Eigenschaften die Tröpfchen haben, wie sie entstehen und transportiert werden und wie sie vom Zustand der Lunge abhängen. Die grundlegenden Untersuchungen dazu wurden am Fraunhofer ITEM durchgeführt. Die Aerosolforscher entwickelten eine Apparatur, mit der die Partikel genau analysiert werden können. Messungen an gesunden Probanden und an Patienten lassen vermuten, dass über die Verteilung der Partikelgröße krankhafte Veränderungen der Lungenstruktur, wie sie im Rahmen der COPD auftreten, frühzeitig erkennbar sind. Mit Hilfe der Daten entwickelten die Strömungsforscher an der Leibniz-Uni ein Simulationsmodell. Es zeigt, was in den unteren Atemwegen bei Tröpfchenbildung passiert: Beim Einatmen entfernen sich die Wände der kleinen Alveolen voneinander, der Flüssigkeitsfilm, der die Gefäße auskleidet, platzt und entlässt die Tröpfchen, die dann beim Ausatmen gemessen werden.

Der Einfluss der Schwerkraft

Was wird tatsächlich an Partikeln in der tiefen Lunge erzeugt und welcher Anteil fällt im Normalfall der Schwerkraft zum Opfer? Um die Vorgänge bis ins Detail zu verstehen und die Analyse des Atemkondensats auf eine solide Basis zu stellen, gehen die ITEM-Forscher auch dieser Frage nach. Sie wollen nachweisen, dass die Unterschiede im Größenspektrum der exhaliierten Partikel bei Gesunden und COPD-Patienten auf die veränderte Lungenstruktur zurückgehen – und damit auf Ablagerungsprozesse durch Schwerkraft. Um das zu beweisen, müsste man die Schwerkraft ausschalten. Und genau das tun die Forscher. Sie nutzen die Parabelflüge des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt, bei denen im Flug mehrere Male je 22 Sekunden Schwerelosigkeit erreicht werden. In diesem Zeitraum wird dann die Partikelverteilung der Ausatemluft bei Rauchern und Personen mit einer milden Form von COPD gemessen. Auch wenn derzeit noch nicht alle Ergebnisse ausgewertet sind – die Wissenschaftler sind zuversichtlich, dass Patienten mit Lungenerkrankungen in nicht ferner Zukunft von diesen Studien profitieren werden.

> Ihre Ansprechpartnerin

Katharina Schwarz
katharina.schwarz@item.fraunhofer.de

KURZNACHRICHTEN

Ausgezeichnet:

Beste Präsentation

»Best Oral Presentation

Award« – diese Auszeichnung erhielt Katharina Schwarz (im Bild), Wissenschaftlerin in der Abteilung Aerosoltechnologie am Fraunhofer ITEM, auf dem diesjährigen Kongress der International Society for Aerosols in Medicine. Ihr Vortrag über die Charakterisierung und Analytik von Aerosolen in der Ausatemluft wurde aus über 150 Beiträgen ausgewählt. Für ihre Untersuchungen ist Katharina Schwarz bereits mehrere Male in die Luft gegangen, um den Störfaktor der Schwerkraft auszuschalten. Mehr dazu lesen Sie auf dieser Seite (links).



Eingezogen: Biotechnologen in neuen Räumen

Die pharmazeutischen Biotechnologen des Fraunhofer ITEM freuen sich über neue Räume auf dem Campus des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig. Endlich kurze Wege für die etwa 50 Mitarbeiter, die bisher auf vier Gebäude verteilt waren. Neben einer 700 Quadratmeter-Etage mit Büro- und Besprechungsfläche stehen nun auf zweieinhalb Etagen insgesamt etwa 2000 m² Labor- und Technikumsfläche für Verfahrensentwicklung und -Scale-up zur Verfügung sowie 600 m² Reinraumfläche der Klasse D und C für die GMP-Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen mit Mikroorganismen und tierischen Zellen. Darüber hinaus wurde der bestehende Reinraumbereich um einen Reinraum der Klasse B erweitert, in dem Prüfartzneimittel steril hergestellt und in Vials und Ampullen abgefüllt werden.

Veröffentlicht: Neue Methode in der Prävalidierung

Um Risiken beim Einatmen von Gasen abzuschätzen, sind die Forscher derzeit noch weitgehend auf Tierversuche angewiesen. In einem BMBF-geförderten Verbundprojekt unter Koordination des Fraunhofer ITEM wurde ein In-vitro-Testverfahren geprüft, in dem die Gase über menschliche Lungenzellen geleitet werden. Diese werden so kultiviert, dass die Grenzschicht von Luft und Flüssigkeit in der Lunge simuliert wird. Die Ergebnisse in vier unterschiedlichen Laboren zeigten einen engen Zusammenhang zu den Befunden aus Tierversuchen. Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) hat die Ergebnisse jetzt in dem Bericht »Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gase)« veröffentlicht. Die Studie kann unter www.baua.de/publikationen heruntergeladen werden.

Planmäßig: CRC Hannover im Bau

Wer häufiger an der Großbaustelle des CRC Hannover in der Feodor-Lynen-Straße vorbeigeht, sieht, dass es gut vorangeht mit dem Bau des neuen Studienzentrums für die medizinische Forschung. Ab Herbst 2013 sollen in dem Gebäude neue, noch nicht zugelassene Medikamente auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht werden. Das CRC Hannover ist ein Kooperationsprojekt des Fraunhofer ITEM mit der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.



GESUNDHEITSRISIKO VON IMPRÄGNERSPRAYS BEWERTEN

Die Verwendung von Consumersprays, zum Beispiel Imprägniersprays, führt beim Verbraucher immer wieder zu akuten Lungenschädigungen. Sowohl bei Rohstoffherstellern und Abfüllern als auch bei den Verantwortlichen für den Verbraucherschutz besteht daher der Bedarf, das Gesundheitsrisiko beim Umgang mit diesen Sprayprodukten im Vorfeld zu bewerten. Zu diesem Zweck wurde im Fraunhofer ITEM eine ganzheitliche Strategie zum Screenen von Sprays oberflächenaktiver Substanzen entwickelt.

Um die Exposition zu charakterisieren, wurden Sprühvorgänge anwendungsnah simuliert und so der lungengängige Anteil der in die Raumluft freigesetzten Aerosole gemessen. Die akute Lungentoxizität wurde in der isoliert perfundierten Lunge (IPL) der Ratte getestet. Dabei wurde nach einem standardisierten Vernebelungsprotokoll die inhalierbare Dosis bestimmt und verschiedene Atemparameter gemessen.

Die Untersuchung von insgesamt zehn gebrauchsfertigen Sprühprodukten ermöglichte eine klare Differenzierung des Expositionspotenzials in Abhängigkeit von der verwendeten Sprühtechnologie. Treibgassprays schnitten dabei am schlechtesten ab. Die Auswertung des Lungentests erbrachte für sieben untersuchte Substanzen signifikante Unterschiede in der Änderung der Parameter Atemzugvolumen, Compliance und Resistance im Vergleich zur Kontrolle. Die Ergebnisse zeigten insgesamt eine sehr gute Korrelation mit Befunden aus tierexperimentellen Studien. In Zukunft könnte die Testung an der isolierten Lunge einer Substanzprüfung am lebenden Tier vorgeschaltet werden, um akut lungentoxische Formulierungen schon im Vorfeld zu erkennen und zu verwerfen.

> Nähere Informationen erhalten Sie bei

Dr. Monika Fischer
monika.fischer@item.fraunhofer.de

PILOTSTUDIE: GRÄSERPOLLEN UND NEURODERMITIS

Rund vier Millionen Menschen leiden in Deutschland unter Neurodermitis, darunter vor allem Kinder. Die Auslöser sind vielfältig, Stress kann ebenso eine Rolle spielen wie Pollen oder andere Allergene. Immer wieder wird beobachtet, dass insbesondere Gräserpollen bei sensibilisierten Neurodermitis-Patienten zu einer Verschlechterung des Hautbildes führen können. Wissenschaftlich konnte dieser Zusammenhang bisher nicht untermauert werden. Dies soll nun in der klinischen Atemwegsforschung des Fraunhofer ITEM geschehen. In einer zurzeit laufenden doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie wird gemeinsam mit der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover die Wirkung von Gräserpollen auf das Hautbild von Neurodermitikern untersucht.

Die Wissenschaftler nutzen dafür den sog. Pollenprovokationsraum, auch Fraunhofer Environmental Challenge Chamber, kurz ECC genannt. Hier kann unter kontrollierten Bedingungen ein Pollenflug simuliert werden. Falls die Studie zeigt, dass Gräserpollenexposition in der Fraunhofer ECC zu einer signifikanten Verschlechterung des Hautbildes bei Neurodermitikern führt, haben die Mediziner neben der wissenschaftlichen Beweisführung ein neues Modell für Medikamententests in der Hand: Sie könnten eine kontrollierte Verschlechterung des Hautbildes nutzen, um neue Medikamente gegen Neurodermitis auf Wirksamkeit und Sicherheit zu prüfen.

> Nähere Informationen erhalten Sie bei

Dr. med. Philipp Badorrek
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

NEUE BIOMARKER FÜR DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Sowohl in der klinischen Diagnostik als auch in klinischen Studien der pharmazeutischen Industrie werden in steigendem Maße spezifische molekulare Biomarker benötigt, die eine effektive Diagnostik möglich machen. Sie tragen dazu bei, dass Erkrankungen frühzeitig erkannt und individuell behandelt werden können – und schaffen damit die Grundlagen für eine stärker personalisierte Medizin.

Mit RIBOLUTION (Innovative Ribonucleic acid-based Diagnostic Solutions for Personalized Medicine) startete 2011 unter der Federführung von Prof. Friedemann Horn vom Fraunhofer IZI ein interdisziplinäres Vorhaben im Bereich der molekularen Diagnostik. Fünf Fraunhofer-Institute, unter ihnen das Fraunhofer ITEM, haben sich zusammengeschlossen, um eine neue Molekülklasse mit hohem, bisher kaum ausgeschöpftem Biomarker-

Potenzial zu erschließen, die sogenannten nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs).

Das Fraunhofer ITEM bringt die klinische Kompetenz im Bereich der COPD ein. Im Rahmen von RIBOLUTION wird eine Fraunhofer-COPD-Kohorte mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung aufgebaut und charakterisiert sowie das Potenzial von ncRNA-Biomarkern in dieser Gruppe analysiert. Darüber hinaus wird in Kooperation mit GlaxoSmithKline das Potenzial der ncRNA-Marker in einer großen, bereits vorliegenden und charakterisierten COPD-Kohorte, der ECLIPSE-Kohorte, untersucht und validiert.

> Nähere Informationen erhalten Sie bei

Prof. Dr. med. Norbert Krug
norbert.krug@item.fraunhofer.de