

# Innovationen »made in Frankfurt«

Intelligente Vermarktung geistigen Eigentums der Goethe-Universität zum Wohle von Hochschule, Wirtschaft und Gesellschaft



von **Manuela Bremshey-Wilhelm**

Frankfurt – das ist mehr als Banken-Metropole oder Drehscheibe des internationalen Flugverkehrs. An der Goethe-Universität, dem Think Tank der Region forschen viele Wissenschaftler, die unbestritten auf ihrem Gebiet führend sind. Einige Forschungsergebnisse haben zusätzlich ein hohes Anwendungspotenzial, sei es in der Medizin oder in den Naturwissenschaften. Viele der Erfindungen sind inzwischen über das universitäts-eigene Innovation-Dienstleistungsunternehmen Innovectis zum Patent angemeldet worden und werden erfolgreich lizenziert. Einige Erfindungen haben zu Unternehmensgründungen, sogenannten Spin-offs oder Start-ups, geführt, was den direkten Wissenstransfer aus der Hochschule in die Wirtschaft und die Gesellschaft nochmals fördert.

## **Firmengründung t2cure: Frischzellenkur für das Herz**

»Am meisten leidet man als Mediziner, wenn man nichts für einen Patienten tun kann, weil kein geeignetes Medikament oder keine geeignete Therapie vorhanden ist!«, seufzt Kardiologe Prof. Andreas M. Zeiher, Direktor der Medizinischen Klinik III. So geht es den Medizinern zurzeit auch bei Herzinfarktpatienten, für die im akuten Fall zwar die Reperfusion und das Stenting der betroffenen Herzkranzgefäße sowie Anti-Thrombose-Mittel zur Verfügung stehen, aber nichts gegen die Spätfolgen der Er-

Mit der von ihnen entwickelten Stammzellen-Therapie haben der Kardiologe Prof. Andreas Zeiher und die Biologin Prof. Stefanie Dimmeler schon zahlreichen Patienten nach einem Herzinfarkt geholfen. Mit den Erlösen aus dem Start-up-Unternehmen t2cure wollen sie weitere klinische Studien finanzieren.

krankung. Das Herz hat zudem nur eine begrenzte Fähigkeit zur Selbstregeneration und kann somit die Konsequenzen des Infarktes nicht kompensieren. Es kommt zur Zerstörung von Herzgewebe und massivem Zellsterben, weil diese Region unter Sauerstoffmangel leidet.

Prof. Stefanie Dimmeler, Leiterin des Instituts für kardiovaskuläre Regeneration am Zentrum für Molekulare Medizin, und Prof. Zeiher haben sich dieses Problems angenommen. »Eigentlich wollte ich mich mit Zellalterung beschäftigen«, berichtet die Biologin. Hierbei experimentierte sie mit Stammzellen aus dem Blut und stellte fest, dass die Stammzellen von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sich von denjenigen gesunder Probanden unterscheiden: Sie sind gealtert. Behandelte sie diese Zellen jedoch vor, beobachtete sie im Tierexperiment eine Besserung von Durchblutungsstörungen bei Mäusen.

Zusammen mit dem Mediziner Andreas Zeiher testete sie dann die Wirkung am Menschen in einer klinischen Studie mit 200 Patienten an 17 Herzkliniken in Deutschland und der Schweiz. Das Forscherteam konnte nachweisen, dass die Funktion und Durchblutung des betroffenen Gewebes verbessert werden, nachdem die Patienten vorbehandelte Stammzellen erhalten haben. Es setzt ein körpereigener Regenerationsprozess ein, wodurch die Leistung des bereits insuffizienten Herzens nicht mehr weiter abnimmt. »Das ist schon etwas Besonderes – endlich schaffen wir es, diesen Patienten wirklich zu helfen. Und zwar durch das Auslösen einer echten Funktionsverbesserung im Bereich der infarzierten Regionen im Herzen«, betont Zeiher.

Das neue Therapeutikum besteht aus Stammzellen, die dem Knochenmark des Patienten entnommen werden. Diese werden nach einer besonderen Methode der Vorbehandlung, die von der Goethe-Universität patentrechtlich geschützt wurde, mit einem Katheter direkt in die Herzkranzgefäße verabreicht. »Die noch notwendigen weiteren klinischen Studien an mindestens 1500 bis 3000 Patienten verursachen hohe Kosten. Deshalb haben wir t2cure gegründet«, erläutert Stefanie Dimmeler. Das Start-up hat die Rechte zur Nutzung der Stammzellbehandlung von der Goethe-Universität gekauft und kann nun Investoren suchen, mit deren Hilfe die nächsten Studien finanziert werden können, die vor einer Zulassung als Therapeutikum durch die Europäische Arzneimittelagentur noch erforderlich sind. »Mit unserer Stammzelltherapie lassen sich auch andere arterielle Verschlusskrankungen, zum Beispiel solche in den Beinen, behandeln«, erläutert Prof. Zeiher. Beide Wissenschaftler gehören seit Jahren international zu den Spitzenforschern auf dem Gebiet der Kardiologie, was nicht zuletzt durch die Verleihung zahlreicher renommierter Preise, unter ihnen der Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Ernst-Jung-Preis für Medizin, honoriert wurde.

## **Ökologische Revolution: Sprit aus Abfällen**

»Grün« im politischen Sinne bin ich nicht – es hat mich nur immer schon gestört, dass es hungerrnde Menschen auf der Welt gibt und gleichzeitig andere Nationen wertvolle Nahrungsmittel in Sprit umwandeln«, erläutert Prof. Eckhard Boles vom Institut für Molekulare Biowissenschaften seine Motivation. Bio-Sprit, also Ethanol, wird üblicherweise durch Fermentation von hochwertiger Glucose aus Pflanzen mittels Hefen hergestellt. Die dort ebenfalls vorhandenen minderwertigeren Zucker Xylose und Arabinose kann

die Hefe nicht verwerten. »Es gab sogar ein zentrales wissenschaftliches Paper, in dem klar festgestellt wurde, dass die Fermentation von Arabinose prinzipiell unmöglich sei«, sagt Boles. Und dennoch wagte er vor sieben Jahren das eigentlich Unmögliche–, und zwar mit »evolutionary engineering«, also mit gezielter Evolution.

Eckhard Boles gab Hefen, die er mit allen Enzymen zum Vergären von Arabinose ausstattete, in ein Nährmedium, dessen einzige Kohlenhydrat-Quelle aus Arabinose bestand. Über Monate wuchsen die Hefen aufgrund der unverdaulichen Nahrung nur sehr langsam. Plötzlich allerdings begannen sie sich im Kolben zu vermehren; durch Mutationen waren Hefen entstanden, die Arabinose besser verarbeiten konnten. Diese wuchsen stärker als die übrigen Hefen und vermehrten sich schneller. Weitere Mutationen führten zu einer noch besseren Nutzung der Arabinose; eine evolutionäre Selektion setzte ein. Durch eine Genom-Analyse dieser mutierten Hefen fanden Boles und sein Team die mutierten Gensequenzen, die zum Erfolg geführt haben. Auf ähnliche Weise wurden die Hefen an die Verwertung von Xylose angepasst. Danach erfolgte »nur« noch der gezielte Nachbau des Genoms – fertig waren die Hefen, die nun auch den in Pflanzenabfällen vorhandenen minderwertigen Zucker verwerten und zu Biosprit umwandeln können. Was übrig bleibt, wird verbrannt und liefert so einen Beitrag zur Energie, die für die einzelnen Verfahrensschritte benötigt wird.

Für das Verfahren hat die Universität über die Innovectis mehre-

re Patente angemeldet. Boles hat darüber hinaus zusammen mit Dr. Gunter Festel aus der Schweiz die »Butalco GmbH« gegründet. Diese entwickelt Verfahren zur Umwandlung von Pflanzenabfällen zu dem neuartigen Bio-Sprit Butanol. »Butanol hat nämlich gegenüber Ethanol gleich mehrere Vorteile«, erläutert Boles, »Butanol bindet weniger Wasser, ist damit weniger korrosiv und kann deshalb über vorhandene Pipelines transportiert werden. In Otto-Motoren kann es dem Kraftstoff bis zu 100 Prozent beigemischt werden, ohne dass der Motor umgerüstet werden müsste. Und last but not least hat Butanol gegenüber Ethanol eine höhere Energiedichte.« Butalco wird nun die Nutzungsrechte an den genetisch modifizierten Hefen von der Universität erwerben und sucht Investoren, um das Herstellungsverfahren von Butanol weiter zu verbessern und in einer Pilotanlage testen zu können. Ein erster Investor ist in der Volkswind GmbH bereits gefunden worden. Bis der erste Biosprit aus Abfällen auf den Markt kommt, werden nach Einschätzung von Boles aber noch etwa zwei bis drei Jahre vergehen.

#### Rasche Umsetzung in Innovation: MALDI-Massenspektrometrie

Die MALDI-Massenspektrometrie steht für die zerstörungsfreie Untersuchung von Proteinen und zugleich auch für eine besonders schnelle Umsetzung von Grundlagenforschung in innovative Technologie. Prof. Michael Karas vom Institut für Pharmazeutische Chemie war maßgeblich an der Entwicklung dieser Methode beteiligt. MALDI-Massenspektrometer werden bereits seit Jahren von ver-



Mit »evolutionary engineering« ist es dem Molekularbiologen Prof. Eckhard Boles gelungen, Bierhefe zu züchten, die minderwertige Zucker, Xylose und Arabinose, zu Biosprit vergären kann. Die von ihm mitbegründete Firma Butalco will das Verfahren nun im großen Maßstab in einer Pilotanlage testen.

## Innovectis GmbH

Die Innovectis, das Tochterunternehmen der Goethe-Universität für Innovations-Dienstleistungen, bildet eine wichtige Schnittstelle zwischen Universität und Unternehmen, wobei insbesondere kleine und mittelständische Unternehmen die Kompetenz von Innovectis als Vertrags- und Verhandlungspartner schätzen.

Die Goethe-Universität hat Innovectis mit dem Management und der Vermarktung von Patenten und Know-how beauftragt. Innovectis berät und begleitet Erfinderinnen und Erfinder aus der Universität und dem Universitätsklinikum von der Erfindungsbewertung bis zum Patent. Hierbei entscheidet ein Expertengremium aus Vertretern der Universität und der Wirtschaft darüber, welche Erfindung zum Patent angemeldet wird.

Innovectis vermarktet erfolgreich technologisches Wissen aus der Universität. Mittelständische Unternehmen aus dem In- und Ausland suchen häufig den Zugang zur Universität über die Innovectis. Von Vorteil für die Unternehmen sind eine individuelle Beratung und Vertragsgestaltung bei Forschungsk Kooperationen und Auftragsanalysen.

Ansprechpartner sind Dr. Otmar Schöller und sein Team.  
[www.innovectis.de](http://www.innovectis.de)

schiedenen Herstellern für Peptid- und Proteinanalytik in der Proteomik angeboten.

Warum ist es so wichtig, die Gesamtheit der Proteine einer Spezies, das Proteom, zu analysieren? »Eine Kaulquappe und ein daraus hervorgehender Frosch haben zwar genau das gleiche Genom, unterscheiden sich aber dennoch äußerlich aufgrund eines unterschiedlichen Proteoms erheblich voneinander«, sagt Michael Karas. Zur Erforschung und Behandlung vieler Krankheiten spielt die jeweils aktuell vorliegende Gesamtheit der Proteine einer Zelle die zentrale Rolle. Deshalb wird MALDI von Biochemikern, Medizinern, Biologen und Pharmazeuten weltweit verwendet.

Was ist das Außergewöhnliche an MALDI? Normalerweise werden im Massenspektrometer Moleküle elektrisch geladen, »ionisiert«, und dann in einem Massenanalysator nach ihrer Masse sortiert. Bei

#### Die Autorin

**Manuela Breamsley-Wilhelm**, 50, ist Diplom-Biologin mit Erstem Staatsexamen in Chemie. Sie arbeitete zehn Jahre lang in der Unternehmenskommunikation der Chemisch-Pharmazeutischen Industrie und ist seit 1997 freie Wissenschaftsjournalistin in Neuss bei Düsseldorf.



Seit 1985 dreht sich die Forschungsarbeit von Dr. Ute Bahr und Prof. Michael Karas um die MALDI-Massenspektrometrie, die Karas damals mit Prof. Hans Hillenkamp entwickelt hat. Das Verfahren wird inzwischen weltweit zur Massenbestimmung bei großen Proteinen genutzt. Die Firma Biospring, ein Spin-off der Universität, lässt in Prof. Karas' Labors Auftragsanalysen durchführen, die wiederum die Forschung vorantreiben.

Proteinen funktioniert das nicht, weil sie beim Ionisieren und Überführen in die Gasphase auseinanderbrechen. 1985 hat Michael Karas zusammen mit Prof. Franz Hillenkamp, damals am Institut für Biophysik der Goethe-Universität, mit MALDI eine besonders raffinierte Technik gefunden, Proteine zerstörungsfrei in die Gasphase zu überführen. Man mischt hierbei einer Lösung des zu untersuchenden Proteins ein kleines Molekül im Überschuss zu. Ein kleines Volumen dieser Lösung wird auf einer Metallplatte aufgetragen, getrocknet und anschließend im Vakuum des Massenspektrometers mit Laserlicht im UV-Bereich bestrahlt. Das im Überschuss vorhandene kleine Molekül absorbiert das Laserlicht und bildet so eine schützende Matrix um das Protein, so



Wie schmerzempfindlich ein Mensch ist, kann man an seinen Genen ablesen. Prof. Irmgard Tegeder hat zusammen mit Prof. Jörn Lötsch einen diagnostischen Schnelltest entwickelt, der Ärzten künftig helfen könnte, Patienten mit einem hohen Schmerzrisiko frühzeitig zu erkennen.

dass es bei der plötzlichen Ablösung des Molekülgemischs von der Metallplatte beim Übergang in die Gasphase nicht auseinanderbricht. Daher resultiert auch der Name: »MALDI«; er bedeutet Matrix-unterstützte Laser Desorption/Ionisations-Massenspektrometrie.

Typische in der MALDI-Massenspektrometrie verwendete Matrix-Verbindungen sind Zimtsäure und deren Derivate. Prof. Karas und seinem Mitarbeiter Torsten Jaskolla ist es kürzlich gelungen, neue Matrixsubstanzen herzustellen, welche eine mindestens 10-fach sensitive MALDI-MS-Analyse von Proteinen erlauben. Eine entsprechende Patentanmeldung der Goethe-Universität wurde bereits vom Patentamt erteilt und soll nun mithilfe von Innovectis vermarktet werden.

Im Jahr 1997 hat sich die Firma Biospring als Spin-off der Universität gegründet. Biospring lässt in Prof. Karas' Labors Auftragsanalysen durchführen. Dabei handelt es sich zwar zunächst um Routine-Analytik für die Qualitätskontrolle der von Biospring verkauften synthetischen Oligonukleotide. Bei diesen Auftragsanalysen ergeben sich aber oft genug Fragestellungen, die Karas und sein Team wieder mit in die Grundlagenforschung hineinnehmen und die ebenfalls zu zwei Patentanmeldungen durch Innovectis geführt haben. MALDI ist ein gutes Beispiel dafür, dass aus Grundlagenforschung schnell Innovationen entstehen können, aus denen heraus sich dann wiederum neue Ansatzpunkte für die Grundlagenforschung ergeben.

#### Screening-Test: Gen-Variante schützt vor Schmerzen

Schmerzen gehören zum Alltag des Menschen. Sie entstehen durch traumatische, entzündliche oder stoffwechselbedingte Schädigungen peripherer und zentraler Nerven. Und oftmals sind sie schwer zu behandeln. Prof. Irmgard Tegeder vom Institut für Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums hat sich mit den Reaktionsbahnen bei der Schmerzentstehung beschäftigt. Eine Vielzahl von Faktoren hat beim Menschen Einfluss auf die Entstehung von Schmerzen. Allerdings gibt es einen Signalweg, der offensichtlich von besonderer Bedeutung ist. Tegeder und ihr Team haben vor

allem die schmerzauslösende Wirkung von Tetrahydrobiopterin (BH4) untersucht, da diese Substanz die Steigerung der Stickstoffmonoxid-synthese sowie den Calcium-Einstrom in die Nervenzellen bewirkt.

»Interessant war für uns, dass es bestimmte Menschen gibt, die aufgrund von genetischer Variabilität weniger Schmerzen haben oder besser auf operative Behandlung bei neuropathischen Schmerzen ansprechen oder auf Entzündungsschmerzen weniger reagieren«, sagt Irmgard Tegeder. Diese Gen-Variabilität tritt bei circa einem Viertel der Bevölkerung auf und führt dazu, dass der Signalweg zur Synthese von BH4 weniger stark aktiviert wird als bei anderen Personen. Das ist eine Art genetischer Schutz. Prof. Tegeder hat aus ihrem Wissen zusammen mit Prof. Jörn Lötsch einen diagnostischen Schnelltest für diese Genvariante entwickelt, der patentrechtlich durch die Goethe-Universität geschützt wurde. Dieser Test könnte in Zukunft Ärzten dabei helfen, Patienten mit einem hohen Schmerzrisiko frühzeitig zu identifizieren und diesen schneller eine intensivere Behandlung zukommen zu lassen. Außerdem ist der Test hilfreich vor Operationen, die mit einer potenziellen Nervenschädigung einhergehen können oder auch vor der Behandlung mit neurotoxischen Medikamenten.

Derzeit verhandelt Innovectis die Auslizenzierung dieser Technologie an ein britisches Pharmaunternehmen.

#### Ein Tropfen reicht: Infrarotspektroskopie für Industrie, Forschung und Medizin

Das Forschungsgebiet von Prof. Werner Mäntele ist die Bioanalytische Infrarotspektroskopie, mit deren Hilfe er bereits mehrere Methoden zur schnellen und parallelen Bestimmung verschiedener Inhaltsstoffe von Flüssigkeiten entwickelt hat. So hat er in einem von Innovectis gemanagten Kooperationsprojekt zusammen mit einem Partner aus der Getränkeindustrie den Liquilyzer® entwickelt. Dabei handelt es sich um ein Gerät zur gleichzeitigen Bestimmung aller wichtigen Qualitätsparameter wie zum Beispiel Zucker, Alkohol, Kohlendioxid oder Proteine in alkoholhaltigen oder -freien Getränken.



Ob Wein, Bier, Blut oder Urin – mit seiner Erfindung, der bioanalytischen Infrarotspektroskopie, kann der Biophysiker Prof. Werner Mäntele in Sekunden schnelle den Gehalt an Zucker, Alkohol, Kohlendioxid oder Proteinen bestimmen.

ken – und das während der Produktion oder Abfüllung und ohne jede Probenaufbereitung. Mit der ATR-Methode von Werner Mäntele (Abgeschwächte Total Reflexion) können alle infrage kommenden Parameter auch noch in kleinsten Konzentrationen mit hoher Genauigkeit ermittelt werden. Da die Substanzen mehrere Absorptionsbanden in verschiedenen Spektralbereichen aufweisen, können auch komplexe Substanzgemische erfasst und die Einzelkomponenten mithilfe einer Auswertematrix hochgenau quantitativ bestimmt werden.

Diese Art der reagenzfreien und gleichzeitigen Messung verschiedener Inhaltsstoffe in wässrigen Lösungen wird auch auf die Untersuchung von Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten angewandt. Die Methode ist schnell, präzise, benötigt nur kleine Flüssigkeitsmengen und ermöglicht einen hohen Probendurchsatz. Da das Infrarot-Mess-System kompakt ist, sind Messungen in Line, das heißt im laufenden Prozess, beziehungsweise am Krankenbett möglich. »Das Herzstück ist unsere Infrarot-Messzelle. Der IR-Mess-Strahl durchläuft einen Lichtleiterkristall und wird an dessen Grenzflächen mehrfach reflektiert. Aus dem Kristall dringen sogenannte evaneszente Wellen in die zu untersuchende Flüssigkeit ein und werden je nach Inhaltsstoff abgeschwächt«, erläutert Prof. Mäntele. Im Anschluss daran befindet sich der Detektor mit der Auswerteeinheit. »Darin enthalten ist der »Schatz« unserer Erfindung«, verrät Mäntele: »die Datenbank mit den Kalibrierungsdaten, deren Erhebung und mathematische Aufbereitung nicht gerade trivial war«. Das nächste Projekt ist bereits in Arbeit: Der Biophysiker

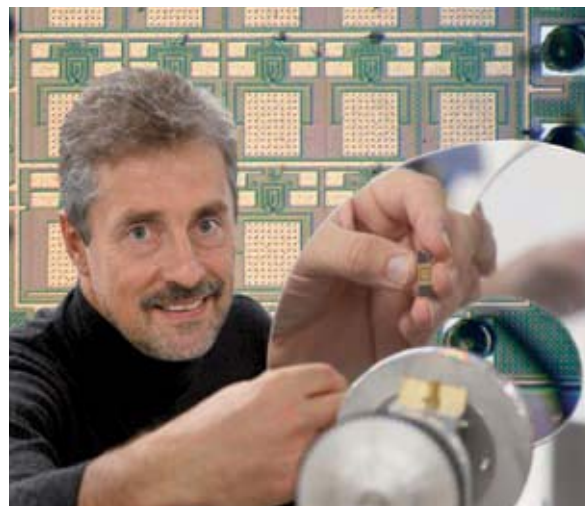
und sein Team arbeiten zurzeit an einer Infrarotbioanalytik für die Patientenüberwachung in der Blutwäsche und an einer in-Line-Kontrolle in Biogasanlagen.

**Mit der Kamera durch dick und dünn im Dienste der Sicherheit**

Ob Sicherheitskontrollen am Flughafen, berührungsfreie Materialprüfung oder Medizintechnik – Prof. Hartmut Roskos vom Physikalischen Institut setzt hierzu Terahertz-Strahlung ein. Diese ist ungefährlich und kann durch viele elektrisch nicht leitende Substanzen hindurchgehen. Das heißt, man kann etwa durch Kleidung, Verpackung oder Schutzummantelungen hindurchsehen und dabei verborgene Objekte detektieren und analysieren. Besonders nützlich ist dies für die Personen- und Gepäckkontrollen an Flughäfen, aber auch bei der Schadensanalyse von Propellern an Windkraftanlagen und möglicherweise für die Hautkrebsdiagnose. Der Clou: Bei der Messung nutzt Roskos Unterschiede im Brechungsindex der verschiedenen Materialien. Streuung und Beugung kommen hinzu. Im Labormaßstab konnten zum Beispiel Material- und Personen-Kontroll-Scanner bereits mit Erfolg gebaut und in Betrieb genommen werden.

Beim Transfer dieser Methode in die freie Wirtschaft allerdings waren bisher die hohen Produktionskosten der Anlage ein Hemmnis. Deshalb wurde ein Spin-off aus der Universität gegründet: die Firma SynView GmbH, Glashütten. Sie bietet Messgeräte an, mit denen Materialprüfungen via Terahertzstrahlung möglich sind – wie zum Beispiel die Überprüfung von Verklebungen von Kunststoffteilen oder die Messung der Dichte von

Pipeline-Ummantelungen. Beim Scannen wird zurzeit ein einzelner voll elektronischer, tiefeauflösender Messkopf verwendet, um die Probe abzurastern. Das Erzeugen eines dreidimensionalen Bildes einer etwa 0,5 Quadratmeter großen Probe dauert so nur etwa zehn Minuten. Das ist zwar Weltrekord, aber für Anwendungen in industriellen Produktionsstraßen und in der Sicherheitstechnik noch immer zu langsam. Daher arbeitet SynView an einem 3D-Echtzeit-System auf Basis der Kopplung mehrerer einzelner Messköpfe. Die Messzeit und die Kosten lassen sich aber durch den Einsatz der jetzt von Hartmut Roskos entwickelten Multipixelkamera stark verringern. Sie profitiert von der Technologie von



Computerchips und Videokameras, nutzt aber bisher nicht verwendete physikalische Effekte von Halbleiter-Bauelementen, um diese für Terahertz-Strahlung empfindlich zu machen. Diese »Teracam« soll nun zu einem Produkt weiterentwickelt werden.

Was ist als nächstes geplant? »Mein Traum ist es, durch die weitere Optimierung der Terahertz-Methodik »Augen« für Roboter zu entwickeln. So könnten diese dreidimensional »sehen« und damit besser navigieren, aber dabei gleichzeitig aus sicherer Entfernung den Inhalt von Paketen erkennen, was gut für den Logistik- und Lagersektor wäre, was aber auch beim Auffinden von eventuellen Sprengstofffallen in Postpaketen helfen würde«, sagt Prof. Roskos. Und er fügt hinzu: »Ich hoffe, dass ich das bis zu meiner Emeritierung geschafft haben werde.«

Mit Terahertz-Strahlung, einer langwelligen Verwandten der Röntgenstrahlung, kann der Physiker Prof. Hartmut Roskos Kleidung, Verpackung oder Schutzummantelungen durchleuchten. Die Firma SynView, ein Spin-off der Universität, will die »Teracam« nun so weiterentwickeln, dass sie für Sicherheitskontrollen am Flughafen, berührungsfreie Materialprüfung oder in der Medizintechnik eingesetzt werden kann.