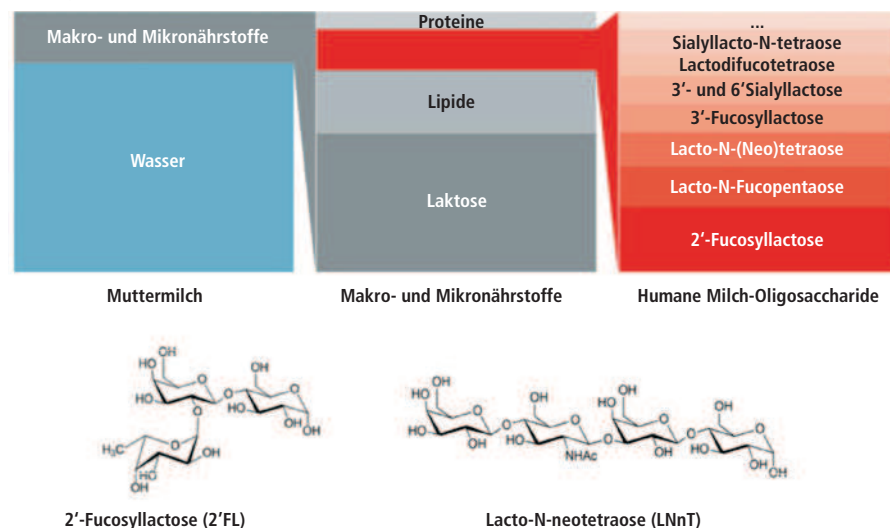


Das Beste aus der Muttermilch – biotechnologisch hergestellt

Komplexe Milchezucker optimieren die Ernährung von „Flaschenkindern“

„Breast is best“ – Muttermilch ist immer noch die beste Nahrung für Babys. Gestillte Kinder leiden seltener an Infektionen der Atemwege und Koliken und haben lebenslang ein geringeres Risiko für Übergewicht, Diabetes und Allergien. Komplexe humane Milchezucker spielen dabei eine wichtige Rolle. **Von Dr. Ute Boronowsky**

Abb. 1: Oben: Humane Milch-Oligosaccharide (HMOs) sind wichtiger Bestandteil der Muttermilch. Unten: 2'-Fucosyllactose und Lacto-N-neotetraose gehören zu den häufigsten HMOs.



Quelle: Jennewein Biotechnologie GmbH

spezifisch und verändern sich im Verlauf der Stillzeit.² In der ersten Milch nach der Entbindung, dem sogenannten Kolostrum, ist der Gehalt an HMOs am höchsten. Tatsächlich beginnt die positive Wirkung der Milchezucker nicht erst mit der Geburt. Bereits im Fruchtwasser – von dem der Fötus bis zu 700 Milliliter pro Tag trinkt – sind HMOs enthalten.³

Warum HMOs?

Die Synthese der vielen Zuckervarianten ist aufwendig und erfordert ein komplexes Zusammenspiel von Enzymen. Dabei werden nur etwa 1% bis 5% der HMOs vom Körper des Säuglings aufgenommen. Tatsächlich besteht die Aufgabe der HMOs nicht darin, den Säugling mit Kalorien zu versorgen, sondern sie unterstützen die Entwicklung des Babys auf andere, vielfältige Weise (Abb. 2).

Bereits im 19. Jahrhundert untersuchte der österreichische Kinderarzt Theodor Escherich den positiven Effekt der Muttermilch.¹ Er stellte fest, dass die Menge an gesundheitsfördernden Bifidobakterien bei gestillten Babys deutlich höher war als bei Säuglingen, die mit Kuhmilch gefüttert wurden. Er schloss daraus, dass Muttermilch einen sogenannten Bifidusfaktor enthält, der das Wachstum der Bifidobakterien begünstigt.

Vom Bifidusfaktor zu HMOs

Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden mehr als 150 verschiedene neutrale und saure, oft komplex verzweigte Zuckerverbindungen in der Muttermilch identifiziert und chemisch charakterisiert. Sie werden heute unter dem Begriff „humane Milch-Oligosaccharide“ (HMOs) zusammengefasst. Muttermilch enthält zwischen fünf und 25 Gramm HMOs pro Liter – und damit mehr als Milchproteine (Abb. 1). Das ist einzigartig in der Evolution: Kuh-, Ziegen- oder Schafsmilch etwa enthält nur wenige verschiedene Milchezucker in geringen Mengen.

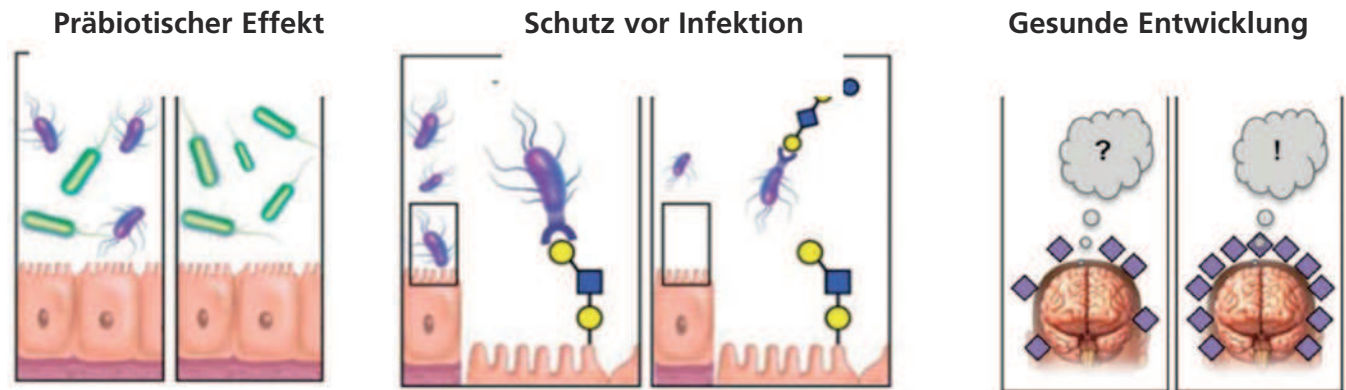
Dabei sind Konzentration und Zusammensetzung der HMOs individuell



ZUR AUTORIN

Dr. rer. nat. Ute Boronowsky arbeitet als freiberufliche Wissenschaftsjournalistin, Marketingtexterin und Übersetzerin für die Biotechnologie- und Pharmaindustrie.

Abb. 2: HMOs fördern den Aufbau einer gesunden Darmflora, schützen vor Infektionen und sind Bausteine für eine gesunde Entwicklung des Säuglings.



Quelle: Jennewein Biotechnologie GmbH

HMOs fördern eine gesunde Darmflora

Da humane Milch-Oligosaccharide resistent gegen Magensäure sind, kommen sie nahezu unverändert im Dickdarm an. Dort fördern sie vor allem das Wachstum von gesundheitsfördernden Bifidobakterien. Diese setzen wiederum Abbauprodukte

wie kurzkettige Fettsäuren frei, die zur Ansiedlung weiterer „guter“ Bakterien führen bzw. das Wachstum schädlicher Mikroorganismen verhindern. So bildet sich in den ersten zwei bis drei Lebensjahren die Darmflora aus – und prägt damit das gesamte weitere Leben. Eine günstige Darmbakterienzusammensetzung fördert

das Immunsystem und schützt vor Allergien, Diabetes und Darmerkrankungen.

HMOs schützen vor Infektionen

Krankheitserreger nutzen Zucker an der Zelloberfläche als „Anker“ für die Infektion. Die Struktur von HMOs ähnelt diesen Zuckermolekülen stark, sodass sich die

ANZEIGE

NOT JUST ANOTHER CRO – WE FEEL RESPONSIBLE.

- ▶ Customized conduct of clinical trials for biotech and medical device companies
- ▶ Highest quality standards, accompanied by frequent and clear communication
- ▶ Combined know-how in all major indications through our 130+ in-house experts in Europe

fgk-cro.com

UNBRAND

Owned and managed by:

Dipl.-Stat. Martin Krauss
+49 89 893 119-25
martin.krauss@fgk-cro.com

Dr. med. Edgar J. Fenzl
+49 89 893 119-22
edgar.fenzl@fgk-cro.com

Heimeranstrasse 35 · 80339 Munich · Germany

Delivering Reliability





Foto: © New Africa – stock.adobe.com

Bei allem Fortschritt gilt immer noch: Breast is best.

Erreger nicht an Zellen, sondern an die löslichen HMOs binden und einfach mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Gestillte Babys leiden daher seltener an Durchfall und der gefürchteten nekrotisierenden Enterokolitis, einer oft tödlich verlaufenden Darminfektion, die besonders häufig bei Frühgeborenen auftreten kann. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt selbst HIV-infizierten Müttern, ihre Kinder zu stillen, da HMOs das Ansteckungsrisiko verringern.⁴ HMOs schützen auch die Mutter vor Entzündungen der Milchkanäle.

HMOs fördern die Entwicklung des Babys

HMOs liefern wichtige Zellbausteine, fördern die gesunde neuronale Entwicklung und die Verknüpfung von Nervenzellen im Gehirn. Im Zellkulturmodell konnte gezeigt werden, dass HMOs sogar die genaue Ausprägung der Zuckerstrukturen auf den Zellen positiv verändern und damit das Immunsystem stabilisieren können.

Der lange Weg zu wirtschaftlichen Herstellungsmethoden

Obwohl HMOs seit Langem bekannt sind, ist es erst vor wenigen Jahren gelungen, sie in großem Maßstab kostengünstig herzustellen. Zunächst wurde versucht, HMOs aus Molke und anderen Milchprodukten zu gewinnen. Diese enthalten aber nur geringe Mengen, die sich außerdem nur schwierig reinigen lassen.

Alternativ werden HMOs über eine sogenannte chemo-enzymatische Synthese hergestellt. Dabei werden chemische Ausgangsstoffe (wie z.B. Laktose) aus Molke gewonnen und durch Enzyme zu komplexen HMOs umgesetzt. Diese Enzyme müssen allerdings zunächst produziert und gereinigt werden, weshalb sich die Herstellung größerer Mengen aufwendig und teuer gestaltet.⁵ Dem Team der Jennewein Biotechnologie GmbH in Rheinbreitbach bei Bonn ist es vor einigen Jahren erstmals gelungen, einen biotechnologischen Prozess zur wirtschaftlichen Herstellung von HMOs im Industriemaßstab zu etablieren.

Streng kontrollierte Prozesse

Dabei kommen die seit Jahrzehnten gründlich charakterisierten Laborstämme des Bakteriums *Escherichia coli* (*E. coli*) zum Einsatz. Die angewendeten Verfahren sind ebenfalls etabliert, was die Zulassung der biotechnologisch hergestellten HMOs erleichtert.

Jenneweins Prozess setzt einfache Zucker aus Molke als Ausgangsmaterial ein. Die Bakterien werden mit Enzymen ausgerüstet, mit deren Hilfe sie z.B. Laktose aufnehmen und zu komplexen HMOs verarbeiten können. Dabei sind die Nährmedien und Energiestoffwechsel der Mikroorganismen so optimiert, dass sie die angebotenen Zucker möglichst effizient nutzen.

Ebenfalls wichtig: Die Mikroorganismen geben die fertigen HMOs ins umgebende Nährmedium ab. Das erleichtert die Abtrennung von Verunreinigungen, damit die Produkte je nach Anwendung die strengen Qualitätskriterien für Lebensmittel, insbesondere für Babynahrung, bzw. für Kosmetika oder Arzneimittel erfüllen.

Für jedes neue HMO optimiert Jennewein den Herstellungsprozess zunächst unter Laborbedingungen. Wenn alles funktioniert, wird die Produktion schrittweise hochskaliert – bis hin zum Multi-Tonnen-Industriemaßstab in einem Fermentervolumen von mehreren Hundert Kubikmetern. Seit Kurzem sind industrielle Verfahren für die fünf häufigsten HMOs aus der Muttermilch etabliert: 2'-Fucosyllactose, 3'-Fucosyllactose, 3'-Sialyllactose, 6'-Sialyllactose und Lacto-N-tetraose.

HMOs in Babynahrung – bald weltweit verfügbar?

Wenn ein Säugling nicht gestillt werden kann, ist die Zugabe von HMOs zur Babynahrung zwecks einer Annäherung an die „Idealsituation Muttermilch“ sinnvoll. Die von manchen Anbietern zugefügten preiswerten Galacto- und Fructo-Oligosaccharide kommen in der Muttermilch nicht vor und haben nur eine begrenzte positive Wirkung. Deutlich sinnvoller ist die Zugabe des Dreifachzuckers 2'-Fucosyllactose (2'-FL) und des Vierfachzuckers Lacto-N-neotetraose (LNnT) (Abb. 1). Beide Zucker sind als Zusatz für Babynahrung zugelassen und ihre gesundheitsfördernden Effekte sind beschrieben worden.

Mit 2'-FL angereicherte Babynahrung ist seit 2015 in den USA zugelassen, wo sie von der Firma Abbott unter dem Namen Similac vertrieben wird.⁶ In Europa hat Jennewein für 2'-FL ebenfalls die Zulassung erreicht, ebenso in Kanada und einigen anderen Ländern. In weiteren Ländern wie Australien, Indonesien, Brasilien, China und Südkorea wird sie derzeit angestrebt. Auch LNnT wurde in den USA und Europa zur Zulassung angemeldet.

4) WHO Bulletin: Breast is always best, even for HIV-positive mothers. <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/10-030110/en/>, abgerufen am 22.07.19.

5) Lars Bode/Nikhat Contractor/Daniela Barile/Nicola Pohl/Anthony R. Prudden/Geert-Jan Boons/Yong-Su Jin/Stefan Jennewein (2016): Overcoming the limited availability of human milk oligosaccharides: Challenges and opportunities for research and application. In: *Nutrition Reviews*, 74(10), S. 635–644.

6) <https://similac.com/baby-formula/pro-advance>.

China genießt dabei eine hohe Priorität, denn seit dem Ende der Ein-Kind-Politik stellt das Land mehr als 50% des globalen Marktes für Säuglingsnahrung. Parallel dazu sind die Qualitätsanforderungen und Regularien für Babynahrung deutlich verschärft worden, und die Eltern fordern für ihre Kinder den bestmöglichen Start ins Leben.⁷

Folgerichtig unterzeichnete Gründer und Geschäftsführer Dr. Stefan Jennewein im Februar 2019 eine Kooperationsvereinbarung mit der Yili Group, dem größten chinesischen Anbieter für Babynahrung.⁸ Die beiden Partner planen Studien, um die Darmflora chinesischer Babys und den Einfluss der HMOs zu untersuchen. Ethni-



Nach erfolgter Zulassung kann der Fünf-HMOs-Mix dazu beitragen, Babynahrung der natürlichen Situation in der Muttermilch noch weiter anzunähern.

Foto: © Mara Zengallele - stock.adobe.com

Kosmetikindustrie. L-Fucose etwa wird als Wirkstoff in Hautpflegeprodukten eingesetzt. Sie reduziert Falten, verbessert die Hautelastizität und eignet sich für die Behandlung sensibler Haut und bei Schuppenflechte.

Nächste Station: der Fünf-HMOs-Mix

Nachdem die Produktion der fünf wichtigsten HMOs im Kilogrammmaßstab etabliert ist, strebt Jennewein die Zulassung des Fünf-HMOs-Mix als Zusatz für Babynahrung an. In einer klinischen Studie sollen mehr als 300 Säuglinge im Alter von zwei Wochen mindestens vier Monate lang untersucht, die Sicherheit und Verträglichkeit der Mischung geprüft sowie der Einfluss auf das Wachstum der Babys und die Zusammensetzung der Darmflora dokumentiert werden.⁹

Nach erfolgter Zulassung kann der Fünf-HMOs-Mix dazu beitragen, Babynahrung der natürlichen Situation in der Muttermilch noch weiter anzunähern. Wohl gemerkt: annähern, nicht ersetzen. Denn bei allem Fortschritt gilt immer noch: Breast is best. ■

sche Unterschiede und die Ernährung der Mutter beeinflussen das HMO-Profil in der Muttermilch, sodass Anpassungen der HMOs in der Babynahrung möglicherweise sinnvoll sind.

Auch Erwachsene können profitieren

HMOs sind nicht nur für Säuglinge gut: Als Nahrungsergänzungsmittel fördern sie ebenso bei Erwachsenen eine gesunde Darmflora und unterstützen die Behandlung von Allergien sowie entzündlichen Darmerkrankungen. Auch zum Wiederaufbau der Mikrobiota nach Antibiotika- und Chemotherapien können HMOs eingesetzt werden.

Weitere Anwendungsbereiche für seltene Zucker bieten die Pharma- sowie die

7) Interview mit Dr. Stefan Jennewein, GoingPublic Media, 11.02.2019: „Nach dem Ende der Ein-Kind-Politik ist China unbestritten der global bedeutendste Markt für Babynahrung“

8) Pressemitteilung vom 05.02.2019: Jennewein Biotechnologie und Yili Group kooperieren in China im Bereich der humanen Milch-Oligosaccharide und der Mikrobiom-Forschung, um innovative Lösungen für den größten Markt für Babynahrung zu entwickeln.

9) Study Evaluating Growth and Tolerance of Infant Formula Containing HMOs. Clinical Trials Website, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03513744?term=JEN%2F008017&rank=1>, abgerufen am 15.07.2019.

ANZEIGE

VERNETZT.
ZUKUNFT.
GESTALTEN.

LIFE SCIENCES & BIOÖKONOMIE

Im **Technologieland Hessen** unterstützen wir die Entwicklung, Anwendung und Vermarktung wichtiger Schlüsseltechnologien. Wir vernetzen bei Veranstaltungen, unterstützen Messeauftritte, bieten Publikationen und sind Ihr kompetenter Ansprechpartner für den Bereich **Pharma- und Diagnostikindustrie sowie Biotechnologie und Bioökonomie** in Hessen.

www.technologieland-hessen.de



TECHNOLOGIELAND
HESSEN

Projekträger:

