

Funktionelle Zucker in ihrer Vielfalt

► Jennewein bietet nun auch HMO-Mix für Säuglingsnahrung an.

Die Jennewein Biotechnologie GmbH in Rheinbreitbach ist spezialisiert auf die Entwicklung neuartiger Produktionsprozesse für seltene und funktionelle Zucker. Hierbei liegt der Fokus insbesondere auf der Entwicklung von effizienten Produktionsverfahren sowie der Produktion von seltenen Monosacchariden und komplexen Oligosacchariden, welche einen erwiesenen Gesundheitsnutzen aufweisen. Dabei hat sich das Unternehmen u. a. als Wegbereiter in der industriellen Herstellung von humanen Milch-Oligosacchariden (HMOs), die natürlich nur in der Muttermilch vorkommen, erwiesen. Nun ist mit einem HMO-Mix ein neues Produkt hinzugekommen.

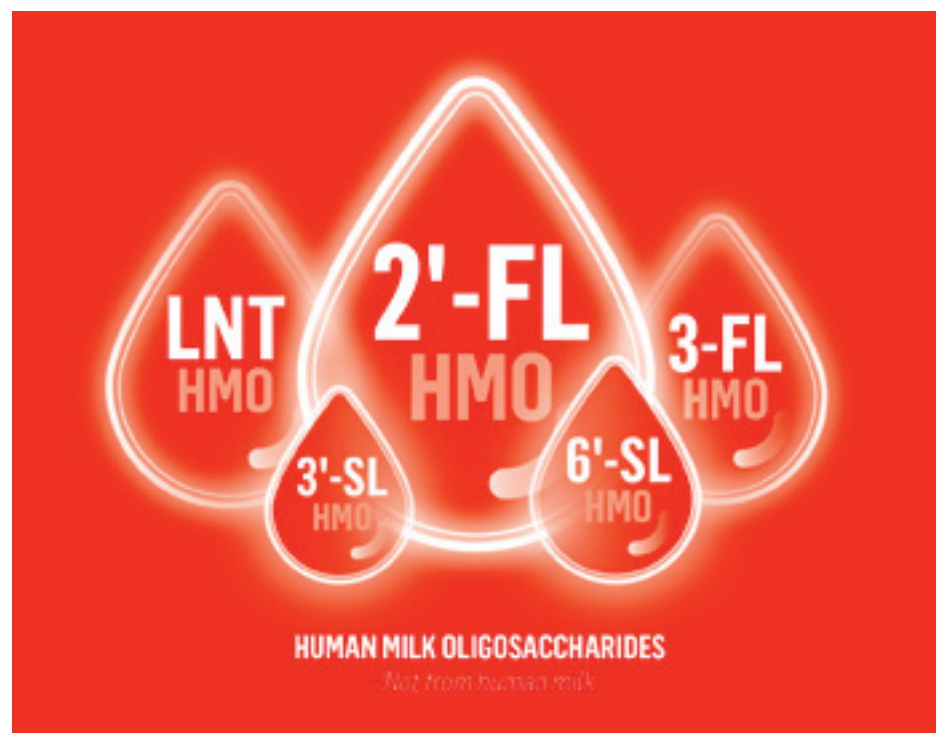
Seitdem im Jahr 2005 die Jennewein Biotechnologie GmbH in Rheinbreitbach gegründet wurde, hat das Unternehmen einen beispiellosen Erfolgsweg hinter sich gebracht. Der Erfolg begann mit der Entwicklung von effizienten, industriellen Verfahren zur Herstellung von humanen Milch-Oligosacchariden, die sonst nur in der Muttermilch vorkommen. Ein Biotechnologieprozess, der bis zu diesem Zeitpunkt als absolut undurchführbar angesehen wurde, und das führte dazu, dass die HMUs in Rheinbreitbach produziert werden. Diese komplexen Zuckermoleküle können definiert werden als dekonjugierte, komplexe Glykane, zusammengesetzt aus verschiedenen Monosacchariduntereinheiten, spezifisch Glucose, Galactose, L-Fucose, N-Acetylneuraminsäure und N-Acetylglucosamin. Sie kommen in der Struktur, Vielfalt und Konzentration ausschließlich in der menschlichen Milch vor. Sie besitzen gut dokumentierte gesundheitliche Vorteile wie bspw. einen präbiotischen Effekt und die Förderung der Entwicklung eines gesunden Darmmikrobioms bei Kindern und Erwachsenen.

Für die Produktion benutzen die Biotechnologie-Experten einen selbstentwickelten Prozess, der auf bakterieller Fermentation basiert. Das erste Produkt war 2'-Fucosyllactose (2'-FL), das am meisten in der Muttermilch vorkommende HMO. In einem effizien-

ten Fermentationsprozess können mehr als 10 Tonnen 2'-FL gewonnen werden, die zum größten Teil in Babynahrung Verwendung findet. Der Vertrieb erfolgt weltweit, mit besonderem Fokus auf die USA und die EU. Neben dem Hauptsegment Babynahrung wird dabei auch der Bereich medizini-

sche Nahrungsmittel angegangen. Weitere Anwendungen vor allem für die Monosaccharide L-Fucose und Sialinsäure gibt es in der Pharmaindustrie und der Kosmetikbranche.

Neben der Entwicklung neuartiger und effizienter Produktionsverfahren für seltene



Näher an der Muttermilch als je zuvor: Als erstes Produkt enthält der 5 HMO-Mix weltweit sowohl neutrale als auch saure HMOs und vereint damit eine Vielzahl der positiven Effekte unterschiedlicher HMOs in einem Produkt. (Foto: Jennewein Biotechnologie GmbH)

funktionelle Zucker, unternimmt das Unternehmen aber auch im Bereich von präklinischen sowie Sicherheits- und toxikologischen Studien Kooperationen mit ausgewählten Partnern. Ziele sind insbesondere die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Eigenschaften der selbst hergestellten Zucker sowie die Bearbeitung wichtiger Sicherheits- und toxikologischer Fragestellungen im Hinblick auf den Einsatz der Produkte.

Nun auch HMO-Mix im Angebot

Der Erfolg der ersten Produkte war ein Ansporn für die Rheinbreitbacher das Angebot weiter auszubauen. Mit der Einführung des 5 HMO MIX, der die fünf am häufigsten vorkommenden HMOs 2'-Fucosyllactose (2'-FL), 3-Fucosyllactose (3-FL), Lacto-N-tetraose (LNT), 3'Sialyllactose (3'-SL) sowie 6'-Sialyllactose (6'-SL) enthält, wird die nächste Generation von HMO Produkten an den Markt gebracht. Um die Zulassung in den verschiedenen Regionen zu erreichen, mussten aber erst noch einige Hürden überwunden werden.

Dabei konnte Anfang des Jahres ein weiterer Meilenstein in der weltweiten Zulassung dieser neuen Produktgeneration, des „5 HMO-Mix“, genommen werden. Die Daten einer toxikologischen Studie des Unternehmens wurden zur Publikation unter dem Titel „A Safety Evaluation of Mixed Human Milk Oligosaccharides in Rats“ von der renommierten Fachzeitschrift „Food and Chemical Toxicology“ zur Veröffentlichung angenommen.

Der HMO-Mix besteht aus den fünf erwähnten HMOs. Die Ergebnisse zeigen, dass der Verzehr des HMO-Mix gut verträglich und unbedenklich ist, selbst in hoher Dosierung. Die Untersuchung wurde gemäß den international anerkannten OECD-Richtlinien durchgeführt.

Der Nachweis der Unbedenklichkeit des Produktes war auch eine Voraussetzung für die zurzeit von der Jennewein Biotechnologie durchgeführten „Growth and Tolerance“ Studie. In dieser Studie wird eine Babynahrung mit dem HMO-Mix in einer Konzentration eingesetzt, wie die einzelnen HMOs auch in der Muttermilch zu finden sind. Ein Aspekt dieser klinischen Studie ist die Evaluation der positiven Effekte der HMOs auf das Darmmikrobiom der teilnehmenden Babys im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die die herkömmliche Babynahrung konsumiert, bzw. zu einer Gruppe gestillter Kinder.

„Nachdem Jennewein Biotechnologie 2015 erstmalig 2'-Fucosyllactose in den Markt für Säuglingsnahrung eingeführt hat, ist mit der Kommerzialisierung des HMO-Mix und einer Anwendung in natürlicher Konzentration eine Revolutionierung des Babynahrungsmarktes in Sicht“, so CEO Dr. Stefan Jennewein. „Durch die Supplementierung mit HMOs in der natürlichen Konzentration können artifizielle Präbiotika wie GOS und FOS vollständig ersetzt werden“, so sein Fazit.

Als erstes Produkt enthält der 5 HMO-Mix weltweit sowohl neutrale als auch saure HMOs und vereint damit eine Vielzahl der positiven Effekte unterschiedlicher HMOs in einem Produkt.

Anti-infektive Wirkungen

Alle HMOs im Mix zeigen anderen Studienergebnissen zufolge anti-infektive Wirkungen gegen eine Vielzahl von Pathogenen wie z.B. *Campylobacter jejuni* (2'-FL), *Salmonellen* (2'-FL, 3-FL), *Streptokokken* (LNT), *Noroviren* und *Rotaviren* (2'-FL, 3-FL, 3'-SL und 6'-SL)¹. Sie helfen ein natürliches Darmmikrobiom aufzubauen, da sie zu einer Vermehrung nützlicher Bakterien wie *Bifidobakterien*, *Laktobazillen* und *Bacteroides* führen^{2,3,4}. 2'-FL, 3-FL und 6'-SL unterstützen die Darmgesundheit, indem sie die Darmmotilität bzw. die Reifung der Darmepithelzellen fördern^{5, 6}. Außerdem wirken sialysierte und fucosylierte HMOs (2'-FL, 3-FL, 3'-SL und 6'-SL) immunregulierend. Sie normalisieren bei nicht gestillten Kindern den Spiegel der Zytokine und der Entzündungsmarker und tragen somit zu einer Verbesserung der Th1/Th2 Balance bei⁷. Speziell 3'-SL und 6'-SL fördern die Gehirnentwicklung des Säuglings, indem sie Sialinsäure, einen essentiellen Baustein für Neuronen, liefern. In vielen Tiermodellen konnte eine Supplementierung von Sialinsäure und Sialyllactose mit einer besseren Lern- und Merkfähigkeit assoziiert werden. Das Unternehmen bietet diese HMOs nicht nur in der größten Vielfalt, sondern auch in natürlichen Konzentrationen an. Damit trägt die neue Produktgeneration dazu bei, Babynahrung der natürlichen Situation in der Muttermilch noch weiter anzunähern. Der HMO-Mix wird in Rheinbreitbach im großtechnischen Maßstab unter FSSC 22000 und ISO 9001 produziert. Das Produkt wird als sprühgetrocknetes Pulver angeboten.

Forschungsaktivitäten werden weiter ausgebaut

Damit sind die Forschungsaktivitäten des Unternehmens hinsichtlich der HMOs aber noch lange nicht beendet. „Wir arbeiten zur Zeit an der Entwicklung der nächsten Generation von humanen Milcholigosacchariden. Dies werden fucosylierte Pentaosen, wie z.B. Lacto-N-fucopentaose I sein“, erläutert Dr. Katja Parschat, Deputy Head of Research and Development bei Jennewein Biotechnologie GmbH. „Für diese HMOs, welche z.T. auch in höherer Konzentration in der Muttermilch zu finden sind, sind teilweise neben ihrer präbiotischen Wirksamkeit auch positive Effekte beim Schutz gegen Norovirusinfektionen nachgewiesen worden. Ziel ist es, weitere HMOs zu produzieren, um dem HMO Profil in der Muttermilch weiterhin näher zu kommen.“ Daneben wird aktuell die Bildung von bakteriellen Metaboliten, die von Darmbakterien, die HMOs verstoffwechseln, freigesetzt werden, untersucht. Diese Metabolite wie z.B. kurzkettige Fettsäuren sind bekannt für ihre positiven Eigenschaften, wie z.B. der Reifung und Stabilität des Darmepithels.

Unterstützt werden die Aktivitäten durch ein neues Forschungs- und Entwicklungszentrum in Bonn, das nahezu fertiggestellt ist. Dort soll insbesondere die Entwicklung neuer Produktionsstämme vorangetrieben werden. Außerdem sollen dort mittels molekulargenetischer Methoden neue Designer-Mikroorganismen entwickelt werden, die die nächste Stufe der „cell factories“ für die Produktion von komplexen Oligosacchariden darstellen werden. ▲

1 Triantis V et al. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr* 2018; 6: 190

2 Thurl S. et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017; 75: 920-933

3 Yu Z et al. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology* 2013; 23: 1281-1292

4 Thongaram T et al. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic and human-associated bifidobacteria and lactobacilli. *J Dairy Sci.* 2017; 100: 7825-7833

5 Bienenstock J et al. Fucosylated but not sialylated milk oligosaccharides diminish colon motor contractions. *PLoS ONE* 2013, 8:e76236

6 Holscher et al. Human Milk Oligosaccharides Influence Intestinal Epithelial Cell Maturation In Vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(2):296-301

7 Xiao et al. Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2019, 49(7):1001-1014.

8 Wang B et al. Dietary sialic acid supplementation improves learning and memory in piglets. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):561-9

9 Jacobi SK et al. Dietary Isomers of Sialyllactose Increase Ganglioside Sialic Acid Concentrations in the Corpus Callosum and Cerebellum and Modulate the Colonic Microbiota of Formula-Fed Piglets. *J Nutr.* 2016;146(2):200-8.