

PRÄKLINISCHE PHARMAKOLOGIE >



< TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG

< HERSTELLUNG VON BIOPHARMAKA
FÜR DIE KLINISCHE FORSCHUNG



< FRÜHE KLINISCHE PRÜFUNG

UMWELT-, ARBEITS- UND VERBRAUCHERSCHUTZ >



REGISTRIERUNG UND RISIKOBEWERTUNG >



JAHRESBERICHT
2014



Der vorliegende Jahresbericht des Fraunhofer ITEM gibt einen Einblick in die Aktivitäten und die Leistungsprofile der sechs Geschäftsfelder des Instituts und präsentiert Beispiele für die jeweils geschäftsfeldtypische Auftrags- und Vorlaufforschung. Das Titelbild und die Geschäftsfeldseiten im Jahresbericht zeigen die Geschäftsfeldsprecher, die die einzelnen Geschäftsfelder repräsentieren, koordinieren und bedarfsorientiert weiterentwickeln.

Geschäftsfelder des Fraunhofer ITEM

Präklinische Pharmakologie

Toxikologische Prüfung

Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung

Frühe klinische Prüfung

Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz

Registrierung und Risikobewertung

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

LEISTUNGEN UND ERGEBNISSE

**JAHRESBERICHT
2014**

Inhalt

Worte an den Leser	4	Geschäftsfelder des Fraunhofer ITEM	20
Das Institut im Profil	6		
Organisationsstruktur	9	Geschäftsfeld Präklinische Pharmakologie	
Kompetenzen	10	Schwerpunkte im Jahr 2014	22
GXP – Qualitätssicherung nach internationalen Standards	12	Projekte	26
Personal und Betriebshaushalt	14	Biofilme zur Antibiotikatestung	26
Kuratorium	15	Präklinische Wirkungsprüfungen in Lungenfibrosemodellen	26
Clinical Research Center Hannover – das »Proof-of-Concept Center« startet durch	16	Sensorisches Nervensystem beeinflusst allergisches Asthma	27
Projektgruppe Regensburg	18	Kohlenstoff-Nanoröhren als Carrier für Krebsmedikamente	27
		Neues humanes 3D-Tumormodell entwickelt	28
		Transkriptomanalysen aus PCLS im viralen Infektionsmodell	28
		Translationales Modell für Asthma etabliert	29
		Stammzellen in der regenerativen Medizin	29
		Geschäftsfeld Toxikologische Prüfung	
		Schwerpunkte im Jahr 2014	30
		Projekte	34
		Risiken durch Inhalation von Graphen	34
		Synthetische Carbon-Black-Nanopartikel: Prädiktion humantoxikologischer Wirkung	34
		Mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren im Kanzerogenitätstest	35
		Mehr Sicherheit für Arbeiter in der Keramikindustrie	35
		CYP-Induktionen durch Arzneimittel mit In-vitro-Modellen vorhersagen	36
		Alternative Ex-vivo-Methode zur Aktivitätsbestimmung von Lungensurfactant	36
		Standardisierte In-vitro-Prüfung von Aerosolen mit dem P.R.I.T. [®] -ExpoCube [®]	37
		Zigarettenrauch bewirkt Zelltod und Entzündungssignale in lebenden Lungenschnitten	37

Geschäftsfeld Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung

Schwerpunkte im Jahr 2014 38

Projekte 42

Internationale Zusammenarbeit zur GMP-Produktion eines Biosimilars 42

Abfüllung nach Maß: Aseptische Abfüllung von Kleinstchargen 42

Zelllinienentwicklung für rekombinant hergestellte Tierarzneimittel 43

Maßgeschneiderte Proteinexpression 43

Geschäftsfeld Frühe klinische Prüfung

Schwerpunkte im Jahr 2014 44

Projekte 48

Allergenprovokation in der Fraunhofer ECC: Eine zentrale Untersuchungsmethode in Multicenter-Studien 48

Analyse der Ausatemluft bei COPD 48

Kontrastierung der Atemwege durch hyperpolarisiertes Xenon 49

Etablierung der Birkenpollen-Provokation in der Fraunhofer ECC 49

Geschäftsfeld Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz

Schwerpunkte im Jahr 2014 50

Projekte 52

Sicherer Umgang mit Lösemitteln auf dem Prüfstand 52

Beryllium an europäischen Arbeitsplätzen: Ein Vergleich zweier Messverfahren 52

E-Zigaretten: Den dichten Dampf online vermessen 53

Mit Biomonitoring Antibiotika-Exposition in Tierhaltungsbetrieben erfassen 53

Geschäftsfeld Registrierung und Risikobewertung

Schwerpunkte im Jahr 2014 54

Projekte 58

Mit Fraunhofer-Expertise von der Draft zur Final Decision 58

Verfeinerung des Emissionsszenarios Umwelt für Metallbearbeitungsflüssigkeiten 58

Empfindlichkeitsvergleich akuter Ökotoxizitätsdaten unter REACH 59

Tierversuche unter REACH durch Anwendung von QSAR-Methoden vermeiden 59

Die Fraunhofer-Gesellschaft 60

Fraunhofer-Verbund Life Sciences 61

Namen, Daten, Ereignisse

Publikationen 62

Promotionen 67

Masterarbeiten 67

Bachelorarbeiten 68

Geladene Vorträge auf Kongressen und Tagungen 68

Beiträge zu Kongressen und Tagungen 70

Mitarbeit in Gremien 73

Forschungsprojekte 75

Kooperationen mit Institutionen und Hochschulen 76

Messen, Kongresse und Seminare 78

Impressum 80

WORTE AN DEN LESER

Liebe Leserinnen und Leser,

Die Fraunhofer-Gesellschaft und ihre Forschungsinstitute haben sich wie keine andere öffentlich geförderte Forschungsgesellschaft der Translationsforschung verschrieben, d. h. der Umsetzung von Forschungsergebnissen und frühen Prototypen in wirtschaftlich erfolgreiche und gesellschaftspolitisch anerkannte Innovationen.

Das Fraunhofer ITEM beschäftigt sich seit ca. 15 Jahren sehr intensiv und konsequent mit der Anwendung und Weiterentwicklung einer Translationsplattform für den Pharma- und Chemieproduktesektor; für Medizinprodukte und Implantate sind diese Aktivitäten bisher nur randständig im Forschungs- und Leistungsportfolio enthalten, werden aber zurzeit bedingt durch Bedarf und Nachfrage verstärkt ausgebaut.

Die Translationsplattform des Fraunhofer ITEM für Medikamente, Medizinprodukte und Implantate sowie Chemikalien und chemische Produkte ist einerseits geprägt durch die Durchführung von festgeschriebenen Guideline-Studien, wie sie für die Zertifizierung, Registrierung und Zulassung landläufig benötigt werden; andererseits hat diese Plattform den Anspruch, neue kosten-, zeit- und aussageoptimierte Test- und Prüfverfahren und validierte Modelle für die Markteinführung von Produktkandidaten zu entwickeln und in Auftragsforschungs- und Kooperationsprojekten anzuwenden.

Die Herausforderungen sind groß, sei es auf dem Gebiet der innovativen Behandlungen mit rekombinanten humanen Antikörpern oder der Zell- und auch Stammzelltherapien in der regenerativen Medizin oder der Gentherapie als ultimativem therapeutischem Ansatz, der nicht nur die Symptome, sondern die Krankheitsursache am Ursprungsort, an den Genen, angeht. Dies gilt auch für neue Implantatmaterialien und die Untersuchung von aktiven Implantaten sowie von Medizinprodukten, die mit einem pharmakologischen Wirkprinzip ver-

bunden sind. Bei Produkten der chemischen Industrie geht es darum, verstärkt validierte In-vitro-/Ex-vivo-Verfahren für die gesundheitlichen Gefährdungs- und Risikoabschätzungen im Herstellungs-, Verarbeitungs-, Anwendungs- und auch Entsorgungs- oder Recyclingbereich zu entwickeln und die Tierversuche auf ein Minimum zu reduzieren.

Besonders im Medikamenten- und Medizinproduktebereich wird von Forschungsseite oft unterschätzt, welches umfangreiche rechtliche Regelwerk für Medikamente und Medizinprodukte für eine Zulassung zur Anwendung am Menschen zu befolgen ist und welche großen zeitlichen und finanziellen Aufwendungen geleistet werden müssen, allein schon, um eine klinische Proof-of-Concept-Studie mit dem neuen Produktkandidaten durchführen zu können. Hier gilt es, Zeit und Kosten bis zur ersten Anwendung beim Menschen zu reduzieren – bei gleichzeitig hoher Erfolgswahrscheinlichkeit in der klinischen Proof-of-Concept-Studie.

Das Fraunhofer ITEM hat vielfältige technische, chemisch-analytische, biologisch-medizinische, biotechnologische und klinische Laboratorien aufgebaut und mit wissenschaftlicher und klinischer Kompetenz und einer international anerkannten Qualitätssicherung ausgestattet, um Produktkandidaten besonders auch aus dem öffentlich geförderten Forschungsbereich, aus Spin-offs und aus der Biotechnologiebranche und jungen Pharmaunternehmen bei der Marktentwicklung zu unterstützen.

Die Entwicklung und die Validierung produktspezifischer biologischer und klinischer Testsysteme ist im Fraunhofer ITEM gleichermaßen Forschungs- und Arbeitsschwerpunkt wie auch die Durchführung von zulassungsrelevanten Untersuchungen entsprechend den GXP-Qualitätsstandards.

Wichtig für die Planung eines Entwicklungsprojekts im Pharmabereich ist neben der pharmakökonomischen Evaluierung besonders auch das frühe Gespräch mit den Zulassungsbehörden



(»Scientific Advice«). Die dafür notwendige Kompetenz in der regulatorischen Forschung wird im Fraunhofer ITEM kontinuierlich ausgebaut.

Mit dieser Translationsforschung im Life-Science-Bereich, die auch die Durchführung von frühen klinische Studien unter dem Dach eines Forschungsinstituts mit einschließt, hat sich das Fraunhofer ITEM in der öffentlich geförderten Forschungslandschaft in Deutschland und Europa ein Alleinstellungsmerkmal geschaffen.

Besonders ist dabei das Clinical Research Center Hannover mit Imaging-Center, Biobank und verschiedensten klinischen Diagnostiklabors zu erwähnen, mit dem das Fraunhofer ITEM seine klinische Forschung und die Möglichkeiten für Proof-of-Concept-Studien in Kooperation unter einem Dach mit der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung ganz wesentlich ausgebaut hat.

Wir freuen uns, dass wir diese Translationsplattform aufbauen konnten und ständig weiter entwickeln können. Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts, ohne deren Engagement diese Fortschritte nicht möglich gewesen wären.

Unser besonderer Dank gilt unseren Auftraggebern und Kooperationspartnern – auch zukünftig unterstützen wir sie gern tatkräftig bei ihren marktrelevanten Forschungs- und Entwicklungsaufgaben.

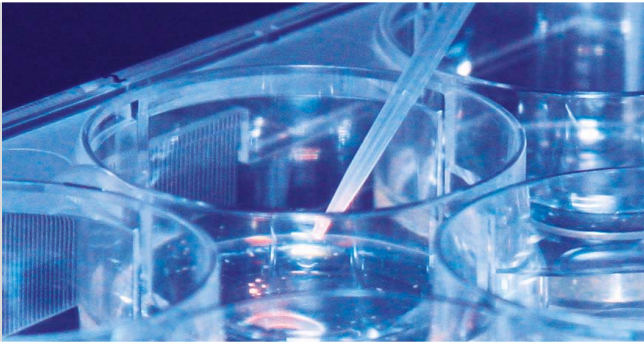
A handwritten signature in black ink, which appears to read 'U. Heinrich'.

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich
Geschäftsführender Institutsleiter

DAS INSTITUT IM PROFIL

Die Gesundheit des Menschen steht im Mittelpunkt der Forschungen am Fraunhofer ITEM. Der Fokus liegt dabei auf zwei Aspekten, einerseits auf dem Schutz der Gesundheit vor potenziell schädlichen, insbesondere luftgetragenen Substanzen – seien es Gase, Aerosole, Partikel, Fasern oder Nanomaterialien –, und andererseits auf der Forschung und Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Ansätzen auf dem Gebiet der entzündlichen und allergischen Lungenerkrankungen. Bereits seit über 30 Jahren hat das Fraunhofer ITEM seine Expertise auf dem Gebiet der Inhalationstoxikologie und präklinischen Atemwegsforschung auf- und ausgebaut und seit mehr als 10 Jahren führt ein klinischer Bereich auch klinische Proof-of-Concept-Studien durch. Daher liegen Atemwegserkrankungen, Inhalationstoxikologie und inhalierbare Substanzen im Zentrum der Forschung – die Forschungen und Dienstleistungen des Instituts sind jedoch nicht ausschließlich auf diese Gebiete begrenzt.





Schutz der Gesundheit

Zum Schutz der Gesundheit gehören der Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz. Das Fraunhofer ITEM unterstützt die Industrie und die öffentliche Hand darin, mögliche Gefahren für die Gesundheit, die sich durch neue Produkte und Prozesse ergeben, frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden und damit den Wirtschaftsstandort Deutschland in seiner nachhaltigen Entwicklung zu fördern.

Dafür untersuchen Fraunhofer-Wissenschaftler neuartige Produkte und Prozesse, deren gesundheitliches Gefahrenpotenzial noch nicht bekannt ist, wie z. B. das verschiedener Nanomaterialien. Sie prüfen, inwieweit der Mensch gegenüber diesen exponiert wird und entwickeln Vorschläge zur Vermeidung oder Reduzierung solcher Gefährdungen. Für den experimentellen Teil der Risikoabschätzung verfügt das Fraunhofer ITEM über das wissenschaftliche Know-how und die toxikologischen Untersuchungsmethoden, insbesondere auf dem Gebiet der Inhalationstoxikologie. Dafür können am Institut komplexe Atmosphären und Testaerosole im Labormaßstab erzeugt und das Expositionsszenario für In-vitro- oder In-vivo-Studien nachgestellt werden. Es werden auch computergestützte mathematische Expositionsmodelle eigens entwickelt und eingesetzt.

Expositions- und Risikoabschätzungen nehmen die Wissenschaftler im Auftrag der Kunden auf der Grundlage von eigenen experimentellen Studien, von Literaturrecherchen und von Daten der Auftraggeber vor. Sie erstellen Berichte über zu prüfende Substanzen und unterstützen die Kunden bei der Registrierung von Chemikalien und komplexen Gemischen sowie bei der Bewertung von Stoffen, die der Regulation durch die europäische Chemikalienverordnung REACH unterliegen.

Präklinische Forschung und Entwicklung

Für entzündliche und allergische Erkrankungen bietet das Fraunhofer ITEM Forschungs- und Entwicklungsarbeiten an: vom Molekül bis hin zur klinischen Prüfung. Mit zell- und molekularbiologischen Methoden werden neue Zielstrukturen für Diagnostik und Therapie validiert und während der frühen Entwicklungsphase optimiert. Sind mögliche Arzneimittelkandidaten erkannt, werden Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Die toxikologischen und sicherheitspharmakologischen Zulassungsprüfungen werden nach GLP-Richtlinien durchgeführt.

Das Institut bietet ein breites Spektrum an Studien zur Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit an und nutzt verschiedene In-vitro-Testsysteme und Entzündungs-, Asthma- und Lungeninfektionsmodelle. In einem mehrstufigen Ansatz führen die Wissenschaftler zunächst Untersuchungen an Zellkulturmodellen durch und erlangen über komplexe Gewebekulturen bis hin zum Tiermodell weitere Erkenntnisse. Insbesondere durch die Nutzung von Humangewebe gewinnen sie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt Daten vom Menschen, die gerade für die Prüfungen von Biopharmaka essenziell sind.

Dabei folgt das Fraunhofer ITEM dem 3R-Konzept («reduce, refine, replace») und richtet seine Forschungen darauf, weniger Tiere in der Forschung einzusetzen, Forschungsmethoden zu verbessern und Tierversuche durch alternative Methoden zu ersetzen.



Herstellung von Biopharmaka: von der Zelllinie bis zum Prüfpräparat

Am Standort Braunschweig unterstützt und begleitet ein Team aus Wissenschaftlern, Ingenieuren und Technikern Kunden und Kooperationspartner bei der Entwicklung von neuen biopharmazeutischen Wirkstoffen – angefangen von der Entwicklung rekombinanter Produktionszelllinien über die Herstellung von Master- und Working-Zellbanken, die Bioprozessentwicklung und das Scale-Up bis hin zur Herstellung von Pilotchargen dieser Wirkstoffe und der Sterilherstellung klinischer Prüfpräparate als Infusionslösungen oder abgefüllt in Vials bzw. Ampullen (entsprechend den GMP-Richtlinien).

Therapie von Erkrankungen des Respirationstrakts: klinische Studien

Für die Zulassung von Arzneimitteln für die Indikationen Allergie, Asthma und COPD führt das Fraunhofer ITEM unter der Leitung von Fachärzten klinische Studien, insbesondere Proof-of-Concept-Studien, nach GCP-Richtlinien durch. Die benötigten Prüfpräparate können bei Bedarf auch vor Ort GMP-gerecht hergestellt werden.

Mit den Fraunhofer Environmental Challenge Chambers (kurz Fraunhofer ECC) verfügt das Institut über besondere Expositionsräume, die weltweit zu den wenigen Einrichtungen dieser Art gehören. Hier können kontrolliert Pollen, Hausstaub- und andere Allergene der Raumluft zugefügt werden. Beispielsweise kann so die Wirksamkeit neuer Medikamente gegen Heuschnupfen unter kontrollierter Allergenprovokation getestet werden. Und mithilfe der Provokation mit LPS oder Ozon kann die klinische Wirksamkeit von neuen entzündungshemmenden Arzneimitteln untersucht werden. Mit der kurzzeitigen kontrollierten Inhalation von niedrig konzentriertem Ozon kann bei gesunden Studienteilnehmern vorübergehend eine Atemwegsentzündung hervorgerufen werden, wie sie in ähnlicher Weise bei COPD auftritt.

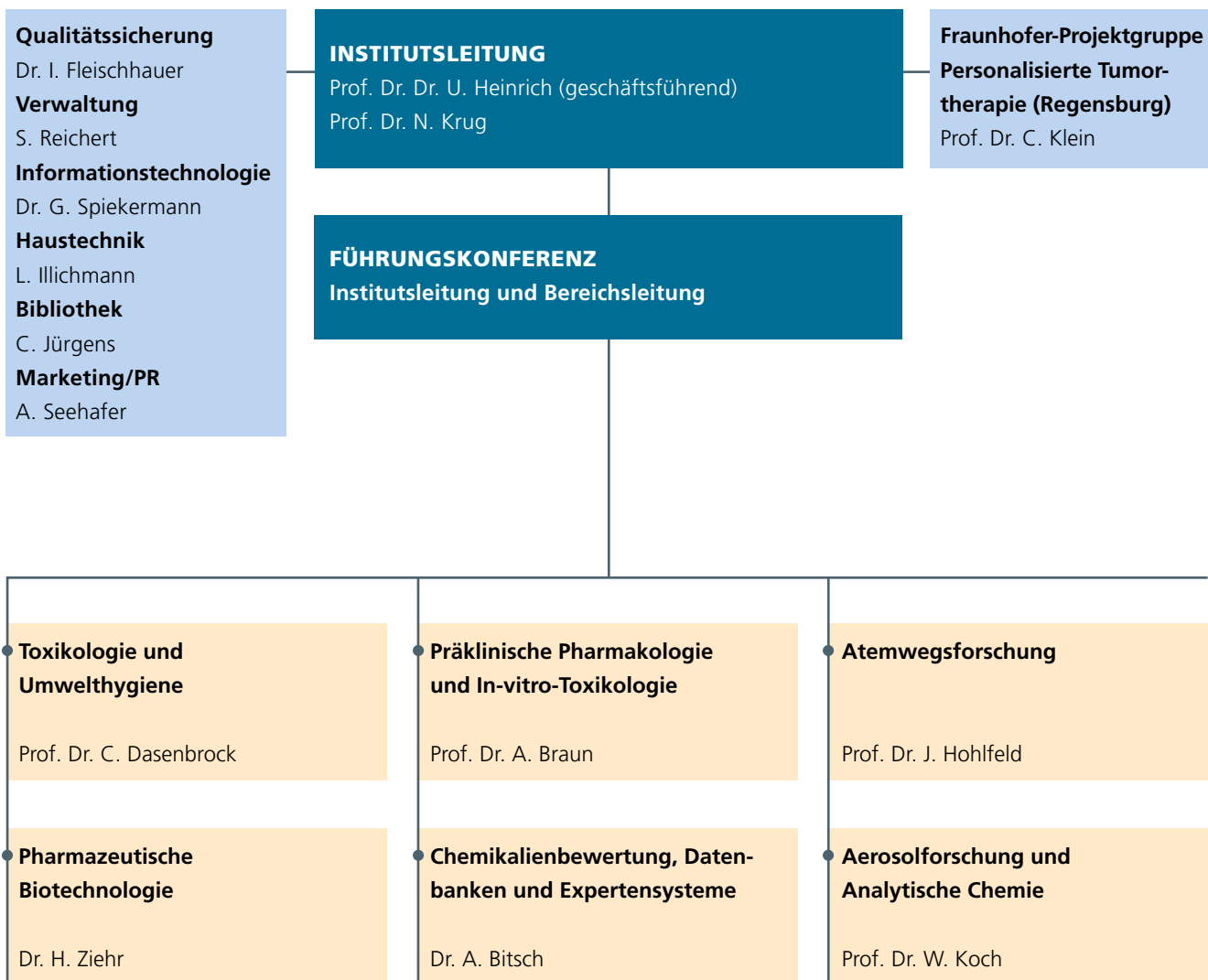
Aerosoltechnologie in der Medizin

Für den Aufbau, die Weiterentwicklung und den Betrieb der Fraunhofer ECC sind das umfassende Fachwissen und die langjährige Erfahrung der Aerosoltechnologien des Instituts eine wesentliche Voraussetzung. Ihr Know-how über die Aerosolisierung von Substanzen sowie über die Deposition und Kinetik von inhalierten Stoffen ist auch von Bedeutung für die Entwicklung medizinischer Aerosole und deren Formulierungen sowie für die Entwicklung neuer Applikationstechnologien zur medizinischen Anwendung von Aerosolen

Frühe klinische Prüfungen im Clinical Research Center Hannover

Gemeinsam mit der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig hat das Fraunhofer ITEM ein neues klinisches Studienzentrum, das »Clinical Research Center Hannover« (CRC Hannover) gegründet. Das CRC Hannover bietet eine optimale Infrastruktur für frühe klinische Studien (Phasen I und II). Hier sind die Voraussetzungen geschaffen, um den wesentlichen Schritt der medizinischen Translationsforschung durchzuführen: die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Medikamente beim Menschen. Im September 2014 eröffneten die drei Partner das CRC Hannover und führten erste klinische Studien durch.

ORGANISATIONSSTRUKTUR



Stand: Dezember 2014

Unter der Institutsleitung und der Führungskonferenz ist das Fraunhofer ITEM in sechs Bereichen organisiert. Hauptsitz ist Hannover, mit Ausnahme des Bereichs »Pharmazeutische Biotechnologie«, der in Braunschweig auf dem Campus des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung ansässig ist.

Die Fraunhofer-Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie« hat ihren Sitz im BioPark Regensburg und ist aufgrund einer gemeinsamen Initiative des Fraunhofer ITEM, der Fraunhofer-Gesellschaft und der Universität Regensburg entstanden.

KOMPETENZEN

Das Fraunhofer ITEM hat seine Kompetenzen aus den Bereichen in Geschäftsfeldern gebündelt. Sie finden hier die Ansprechpartner für einzelne Kompetenzen sowie Arbeitsgruppen und Abteilungen auf einen Blick (Stand: Dezember 2014).

Toxikologie und Umwelthygiene

Inhalationstoxikologie

Dr. O. Creutzenberg
Prof. Dr. C. Dasenbrock

Allgemeine und Regulatorische Toxikologie

Dr. R. Fuhst

Reproduktionstoxikologie

Dr. J. Buschmann

Pathologie

Priv.-Doz. Dr. S. Rittinghausen

Transgene Technologien

Dr. R. Halter

Tierhaus

Dr. T. Tillmann

Präklinische Pharmakologie und In-vitro-Toxikologie

Atemwegspharmakologie

Dr. H.-G. Hoymann

Immunpharmakologie und Immuntoxikologie

Dr. K. Sewald

Experimentelle Immunologie

Prof. Dr. A. Braun

Mikrobiologie und Infektion

Dr. S. Wronski

Genetische Toxikologie und Epigenetik

Dr. C. Ziemann

Präklinische Biomarker und ADME

Dr. T. Hansen

In-vitro-Inhalationstoxikologie

Dr. J. Knebel

Molekulare Toxikologie und Pharmakologie

Dr. M. Niehof

Primatenforschung

Tierarzt S. Knauf, Ph. D.

Atemwegsforschung

Klinische Atemwegsforschung

Prof. Dr. J. Hohlfeld
Dr. P. Badorrek

Klinische Methodenentwicklung

Dr. O. Holz

Klinische Pharmakologie

Prof. Dr. J. Frölich
Dr. P. Badorrek

Biomarkeranalytik und -entwicklung

Dr. M. Müller

Pharmazeutische Biotechnologie

Qualitätskontrolle

Dr. L. Baydoun
Dr. U. Pägelow

Zellkulturtechnik

Dr. S. Duvar
Dr. V. Hecht

Mikrobielle Kultivierung

Dr. A. Roß
Dr. C. Seitz

Aufarbeitungstechnik

Dr. J. Paulsen
Dr. C. Lüer

Aseptische Abfüllung

Dr. J. Paulsen
Dr. L. Baydoun

Chemikalienbewertung, Datenbanken und Expertensysteme

Chemikalien/REACH

Dr. G. Könnecker
Dr. O. Licht

Biozide

Dr. A. Bitsch
A. Zwintscher

Tierarzneimittel

Dr. G. Könnecker
Dr. A. Wibbertmann

Expositionsabschätzungen

Dr. S. Hahn

Teststrategien und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Dr. S. Escher
Dr. M. Batke

Datenbanken und Informationssysteme

Dr. R. Kellner

Risikobewertung von Nanomaterialien

Dr. K. Schröder

Aerosolforschung und Analytische Chemie

Aerosoltechnologie

Prof. Dr. W. Koch
Dr. K. Schwarz

Medizinische Inhalationstechnologie

Dr. G. Pohlmann

Bio- und Umweltanalytik

Dr. S. Schuchardt
Dr. K. Blümlein

Strukturanalytik

Dr. S. Schuchardt

GXP – QUALITÄTSSICHERUNG NACH INTERNATIONALEN STANDARDS

Das Fraunhofer ITEM hat den Anspruch, für seine Dienstleistungen und Produkte hohe Qualitätsanforderungen zu erfüllen und den bestmöglichen Schutz für die Teilnehmer an intern durchgeführten klinischen Studien zu gewährleisten. Es werden nicht nur die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen strikt eingehalten, sondern auch die regulatorischen Anforderungen, die den aktuellen »Stand von Wissenschaft und Technik« darstellen, konsequent berücksichtigt. Um sicherzustellen, dass die Arbeit des Fraunhofer ITEM in Übereinstimmung mit international anerkannten Qualitätsstandards erfolgt, hat das Institut die GXP-Qualitätssicherungssysteme implementiert. Sie umfassen die »Gute Laborpraxis« (Good Laboratory Practice, GLP), die »Gute Klinische Praxis« (Good Clinical Practice, GCP) und die »Gute Herstellungspraxis« (Good Manufacturing Practice, GMP). Mit ihrem jeweils spezifischen Geltungsbereich decken diese Qualitätssicherungssysteme den translationalen Ansatz im Tätigkeitsspektrum des Instituts ab. Die zentrale Service-Einheit »Qualitätssicherung« ist für die Umsetzung des entsprechenden Qualitätssicherungsprogramms zuständig.

GLP-Konformität für nicht-klinische Sicherheitsprüfungen

Um die Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit von Daten, die aus nicht-klinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen resultieren, sicherzustellen, fordern die GLP-Grundsätze u. a.:

- klare Zuordnung von Verantwortlichkeiten innerhalb der Prüfeinrichtung,
- sorgfältige Planung und qualifizierte Durchführung jeder Prüfung sowie
- vollständige Dokumentation aller Arbeitsschritte und umfassende Berichterstattung.

Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« überprüft durch prüfungs- und einrichtungsbezogene Audits kontinuierlich die Einhaltung dieser Prinzipien in den toxikologischen, sicherheitspharmakologischen und analytischen Fachbereichen des Instituts. Die zuständige Überwachungsbehörde hat im Rahmen von Regelinspektionen während der letzten zwei Jahrzehnte die GLP-Konformität des Fraunhofer ITEM für ein breites Prüfungsspektrum bescheinigt. Bei der jüngsten Inspektion im Dezember 2014 wurde die Integrität der durchgeführten GLP-Prüfungen ein weiteres Mal bestätigt. Das etablierte Qualitätssicherungssystem gewährleistet somit allen Auftraggebern einen anerkannten Qualitätsstandard in den nicht-klinischen Einrichtungen des Instituts.

GCP-Standard für klinische Prüfungen

Die in der Deklaration von Helsinki festgelegten ethischen Prinzipien für die biomedizinische Forschung bilden die Basis für die GCP-Grundsätze, die die Qualitätsanforderungen an klinische Prüfungen beschreiben. Im Fraunhofer ITEM wird durch umfangreiche Maßnahmen sichergestellt, dass diese Anforderungen sowohl bei Prüfungen, die in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes fallen und im Auftrag von internationalen Sponsoren durchgeführt werden, als auch bei klinischen Forschungsvorhaben erfüllt werden können. Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« unterstützt die Prüfer bei der Wahrnehmung ihrer Pflichten, indem sie die Implementierung der qualitätsrelevanten Prozesse unter GCP-Gesichtspunkten engmaschig begleitet und die entsprechenden Dokumentationen regelmäßig überprüft. Sowohl die Überwachungsbehörde als auch Auftraggeber bewerteten das erreichte Qualitätsniveau als GCP-konform.

Mit der Etablierung des Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover), das als Fraunhofer-Einrichtung gemeinsam vom Fraunhofer ITEM, der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) genutzt wird, hat die Service-Einheit »Qualitätssicherung« erfolgreich die Federführung beim Aufbau eines gemeinsamen

Mit der Inbetriebnahme der halbautomatischen Abfüllanlage am Standort Braunschweig kann das Fraunhofer ITEM den gesamten Prozess von der Idee bis hin zum biopharmazeutischen Prüf Arzneimittel als Dienstleistung anbieten – die Herstellungserlaubnis dafür wurde von den zuständigen Behörden im Januar 2015 erteilt.



Qualitätssicherungssystem für die Nutzungsbereiche der Kooperationspartner übernommen, die klinische Prüfungen gemäß GCP durchführen. Im laufenden Betrieb des CRC Hannover erfüllt die Service-Einheit »Qualitätssicherung« projektübergreifende und koordinative Qualitätssicherungsaufgaben und trägt damit zur Aufrechterhaltung hoher und einheitlicher Qualitätsstandards in den Einrichtungen des CRC Hannover bei. Die Synergien in der fachlichen Zusammenarbeit der CRC-Kooperationspartner gehen somit einher mit der Sicherstellung des bestmöglichen Schutzes aller Prüfungsteilnehmer und der Erfüllung der Qualitätsansprüche der Auftraggeber.

GMP-Einrichtungen am Standort Hannover

Alle Herstellungs- und Qualitätskontrollschritte für die in klinischen Prüfungen eingesetzten Prüfpräparate – dazu zählen auch Provokationsagenzien – unterliegen strengen GMP-Anforderungen. Um eine patientenspezifische Verdünnung und aseptische Abfüllung von Prüfpräparaten (flüssige Darreichungsformen) in räumlicher Nähe zu den klinischen Einrichtungen zu ermöglichen, wurde am Fraunhofer ITEM in Hannover vor einigen Jahren eine entsprechende GMP-Einrichtung erfolgreich etabliert. Außerdem bietet der Standort die behördlicherseits anerkannte Möglichkeit, Ozon als Provokationssubstanz für klinische Inhalationsstudien gemäß GMP herzustellen. Die durch die zuständige Überwachungsbehörde erteilte GMP-Herstellungserlaubnis ruht zurzeit. Die Service-Einheit »Qualitätssicherung« sorgt dafür, dass bei entsprechendem Bedarf die regulatorischen Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Herstellertätigkeiten gegeben sind.

GMP-Einrichtungen am Standort Braunschweig

Der Bereich Pharmazeutische Biotechnologie am Standort Braunschweig entwickelt GMP-konforme Prozesse zur Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen und klinischen Prüfpräparaten. Der Bereich hat langjährige Erfahrung und umfangreiches Know-how mit einer breiten Palette von Pro-

dukten, zu denen natürlich vorkommende und rekombinante Proteine, DNA, Virus-like Particles sowie Allergene zählen. Darüber hinaus werden Zellbanken nach EU-GMP-Leitfaden, Annex 2, hergestellt. Um kleinvolumige flüssige Prüfpräparate aseptisch abzufüllen, wurde eine automatisierte Abfüllanlage für Vials und Ampullen in einem gemeinsamen Projekt mit der Packaging Technology-Gruppe der Robert Bosch GmbH installiert. 2014 wurde die aseptische Abfüllung in Vials etabliert und durch Media-Fill-Studien erfolgreich validiert. Eine Herstellungserlaubnis für die Betriebsstätte Braunschweig besteht seit 1998 und wurde im Verlauf der Jahre mehrfach erweitert. Die letzte behördliche Inspektion fand im Januar 2015 statt. Die Herstellungserlaubnis wurde jetzt um die aseptische Abfüllung ergänzt.



KONTAKT

Dr. Ilona Fleischhauer
Leiterin Qualitätssicherung am
Standort Hannover
Telefon +49 511 5350-304
ilona.fleischhauer@item.fraunhofer.de



Dr. Neophytos Papamichael
Leiter Qualitätssicherung am
Standort Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6200
neophytos.papamichael@item.fraunhofer.de

PERSONAL UND BETRIEBSHAUSHALT

Am Jahresende 2014 waren am Fraunhofer ITEM 299 Personen tätig. Das Personal gliedert sich nach verschiedenen Beschäftigungsgruppen wie folgt:

- 87 Wissenschaftler
- 106 graduierte Mitarbeiter
- 53 technische Mitarbeiter
- 10 Doktoranden
- 22 wissenschaftliche Hilfskräfte
- 12 sonstige Hilfskräfte
- 9 Auszubildende

Der Betriebshaushalt hat im Jahr 2014 ein Volumen von 23,9 Millionen Euro erreicht. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 83,3 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 41 Prozent – bezogen auf den Standort Hannover waren es 64,2 Prozent. Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf rund 1 Million Euro.

Das Personal des Fraunhofer ITEM

Anzahl der Mitarbeiter



Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM

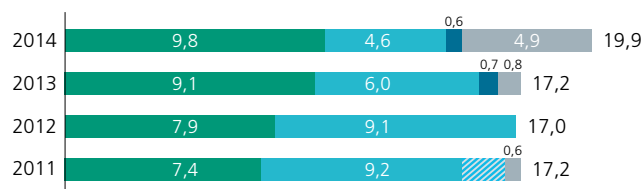
in Mio. €



- Betriebshaushalt
- Investitionen

Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM

in Mio. €



- Industrie und Wirtschaftsverbände
- Öffentliche Auftraggeber
- EU
- Sonstige
- ▨ Projektgebundene Investitionen des Braunschweiger Institutsteils

KURATORIUM

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen der Institutsleitung beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen aus Wissenschaft, Wirtschaft und der öffentlichen Hand an. Mitglieder des Kuratoriums des Fraunhofer ITEM waren im Jahr 2014:

Dr. Eckhard von Keutz

Kuratoriumsvorsitzender
Senior Vice President, Global Head Early Development,
Bayer HealthCare AG

Professor Dr. Christopher Baum

Präsident und Präsidiumsmitglied für das
Ressort Forschung und Lehre,
Medizinische Hochschule Hannover

Professor Dr. Dieter Bitter-Suermann

Stellvertretender Kuratoriumsvorsitzender (bis 30.06.2014)
Ehemals: Präsident und Präsidiumsmitglied für das
Ressort Forschung und Lehre,
Medizinische Hochschule Hannover

Professor Dr. Helmut Blome

Direktor, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen
Gesetzlichen Unfallversicherung (bis 30.06.2014)

Professor Dr. Ulrich Deschl

Leiter Nichtklinische Arzneimittelsicherheit,
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Professor Dr. Paul-Georg Germann

Head Preclinical Safety Germany, AbbVie Deutschland GmbH

Professor Dr. Thomas Jung

Chief Medical Officer, Delenex Therapeutics AG, Schweiz

Dr. Günther Karmann

Geschäftsführer, Karmann Consulting GmbH

Professor Dr. Hillel S. Koren

Managing Director, Environmental Health, LLC;
ehemals: Director Human Studies Division,
United States Environmental Protection Agency;
Research Professor Carolina Environmental Program,
The University of Carolina at Chapel Hill, USA

Dr. Edgar Leibold

Vice President Product Stewardship, BASF SE

Professor Dr. Reinhard Pabst

Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Professor Dr. Klaus F. Rabe

Chefarzt Pneumologie, LungenClinic Großhansdorf;
Stiftungsprofessur für Innere Medizin/Pneumologie,
Medizinische Fakultät, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Professor Dr. Gerhard Schlüter

Consultant in Toxicology,
ehemals: Global Head Toxicology, Bayer HealthCare AG

Ministerialrat Dr. Hans Schroeder

Leiter Referat Wissenschaft und Wirtschaft, EU-Strukturfonds,
Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur
(bis 30.06.2014)

Dr. Thor A. Voigt

Head of Global Clinical Operations, Biometrics &
Data Management, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &
Co. KG

CLINICAL RESEARCH CENTER HANNOVER – DAS »PROOF-OF-CONCEPT CENTER« STARTET DURCH



CRC HANNOVER

Das Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover) wurde am 8. September 2014 offiziell eingeweiht – eine hochrangig besetzte Feier, bei der der niedersächsische Ministerpräsident Stephan Weil, Hannovers Oberbürgermeister Stefan Schostok, das Vorstandsmitglied der Fraunhofer-Gesellschaft Prof. Alfred Gossner und der Vorsitzende der Unternehmensleitung von Boehringer Ingelheim Andreas Barner die Bedeutung des CRC Hannover für die Region und die Entwicklung des Wissenschaftsstandorts Hannover deutlich machten. Seitdem etabliert sich das CRC Hannover als »Proof-of-Concept Center« im Bereich früher klinischer Studien. Im Fokus des Zentrums steht die Entwicklung neuer medizinischer Verfahren, Arzneimittel





und Diagnostika in einem akademischen Umfeld. Die gebündelte Expertise am Standort Hannover-Braunschweig sowie die einmalige technische Infrastruktur des Zentrums ermöglichen neue Ansätze bei der Entwicklung von Studienkonzepten und -methoden.

Das Fraunhofer ITEM betreibt das CRC Hannover in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig (HZI). Es ist eine Plattform für Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen auf dem Weg zur Zulassung neuer Medikamente und Verfahren. Die intensive Verknüpfung der Partner in einem gemeinsamen Zentrum verbindet auf einmalige Weise das akademische Know-how dreier auf ihrem Gebiet etablierter Forschungseinrichtungen mit den infrastrukturellen Möglichkeiten des CRC Hannover. Damit ist das CRC Hannover besonders prädestiniert für die Durchführung forschungsintensiver Studien. Für die Durchführung von Phase-I-Studien, in denen die Sicherheit von Medikamenten erstmals an menschlichen Probanden getestet wird, und Phase-II-Studien, die die Wirkung neuer Wirkstoffe und Therapien beim Menschen nachweisen müssen, stehen insgesamt 50 Betten zur Verfügung, von denen 30 intensivmedizinisch überwacht werden können. Die technische Ausstattung des Gebäudes erlaubt eine umfassende Diagnostik, die durch die Infrastrukturen der Partner noch ergänzt wird.

Auch die Verlagerung des Forschungsbereichs Atemwegsforschung des Fraunhofer ITEM in das CRC Hannover ist vollzogen – im Juli 2014 kamen die ersten Probanden für eine

Arzneimittelstudie in das neue Zentrum, um an einer Phase-I-Studie teilzunehmen. Seit dem Auftakt wurden acht weitere Studien im Bereich Atemwegsforschung gestartet. Mit dem im April 2014 aufgestellten neuen Magnetresonanztomographen der Firma Siemens, der ausschließlich Forschungszwecken dient, und einem Xenon-Polarisator steht den Wissenschaftlern des Fraunhofer ITEM und der MHH für die Studien eine in Deutschland einmalige Technologie zur Verfügung. Über diese sowohl besonders genaue als auch für die Probanden besonders schonende diagnostische Methode können die für Atemwegserkrankungen charakteristischen Entzündungsreaktionen in der Lunge quantitativ analysiert werden. Zusammen mit der Möglichkeit, Herzveränderungen zu erfassen, eröffnet dies neue Möglichkeiten für die Entwicklung innovativer Studienkonzepte – ein wichtiger Schritt für den Ausbau der Studienaktivitäten des Fraunhofer ITEM. Eine erste Phase-IV-Studie zur Erfassung von Veränderungen von Lunge und Herz mittels Kernspintomographie wurde bereits gestartet.

Auch die Studienaktivitäten der anderen Partner im CRC Hannover entwickelten – und entwickeln – sich rasant. Die MHH führte 2014 erste klinische Phase-I-Studien durch und seit Mai 2014 untersucht das Studienteam des HZI im neu errichteten Zentrum Teilnehmer der »Nationalen Kohorte«, Deutschlands größter epidemiologischer Bevölkerungsstudie.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Norbert Krug
Telefon +49 511 5350-8100
norbert.krug@item.fraunhofer.de

Infrastruktur

- 30 Intensivüberwachungsbetten (für klinische Studien Phase I und IIa)
- 20 Betten für Studienteilnehmer mit geringem Überwachungsbedarf
- Ambulanzbereich für Voruntersuchungen
- Infrastruktur für Probanden wie Kino, Fitnessraum und Cafeteria
- 15 Räume für Spezialdiagnostik
- Bildgebung (MRT)
- Biomarker-Labor
- Biobank

PROJEKTGRUPPE REGENSBURG

Die Regensburger Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie« gehört seit 2011 zum Fraunhofer ITEM. Ihr Schwerpunkt liegt auf der Diagnostik von Tumoren, insbesondere von einzelnen gestreuten Tumorzellen und der Entwicklung von neuen Tumorthérapien. Geleitet wird die Gruppe, die mittlerweile aus zwölf Wissenschaftlern und sieben technischen Assistenten besteht, von Prof. Dr. Christoph Klein, der auch den Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren an der Universität Regensburg führt. Prof. Dr. Christoph Klein hat im Februar 2014 den renommierten Deutschen Krebspreis für seine herausragenden experimentellen Forschungen zur Metastasierung von Krebszellen erhalten. Die Forschungsschwerpunkte der Projektgruppe lagen im Jahr 2014 auf der Entwicklung neuer Technologien zur Analyse einzelner Zellen, der molekularen Charakterisierung einzelner zirkulierender Tumorzellen und auf der Entwicklung neuer präklinischer Modelle für die adjuvante Krebstherapie.

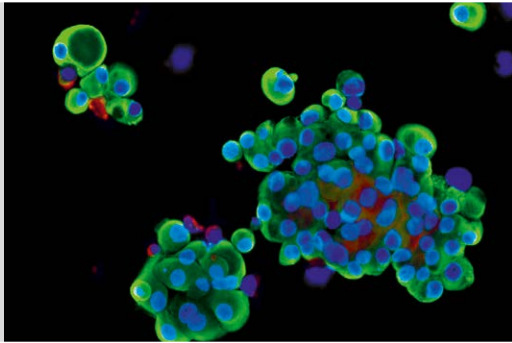
Genom und Transkriptom gestreuter Tumorzellen kombiniert und hochauflösend analysieren

Im Laufe der letzten Jahre wurden zahlreiche Technologien zur Detektion und zur Isolation zirkulierender (CTCs) und disseminierter (DCCs) Tumorzellen entwickelt und bereits in der klinischen Diagnostik getestet. Um allerdings die biologischen Eigenschaften dieser gestreuten Tumorzellen besser zu verstehen, sind zuverlässige molekulare Methoden unerlässlich, insbesondere im Hinblick auf neueste klinische Studien, welche die klinische Verwendung von CTCs als »flüssige Biopsie« zum Ersatz von Gewebebiopsien metastatischer Tumoren möglich scheinen lassen.

Ein Team von Wissenschaftlern der Fraunhofer-Projektgruppe »Personalisierte Tumorthérapie« hat ein Verfahren zur kombinierten hochauflösenden molekularen Analyse gestreuter Tumorzellen entwickelt, das auf der parallelen Durchführung der Vervielfältigung der Nukleinsäuren einer Einzelzelle basiert. Dieser Ansatz erlaubt zum ersten Mal, vielfältige Analysen der verschiedenen Nukleinsäuren einer Einzelzelle auszuführen. Dadurch wird es möglich, das komplexe Bild somatischer Veränderungen gestreuter Tumorzellen durch unabhängige Vervielfältigungsmethoden für Nukleinsäuren abzugleichen und

zu validieren. Das Risiko, mögliche technische Fehler fälschlicherweise als Mutationen zu bewerten, wird somit minimiert. Parallele RNA-Sequenzanalysen einzelner Zellen einer gut charakterisierten Prostatakrebszelllinie wurden auf den Hochdurchsatz-Sequenzierungsplattformen »Roche 454 GS FLX+« und »Illumina HiSeq 1000« durchgeführt. Hochauflösende Array-CGH (vergleichende Genomhybridisierung auf Microarrays) der gleichen Zellen zeigte dann, dass die kombinierte hochauflösende molekulare Analyse mit dem entwickelten Verfahren technisch umsetzbar ist. Die untersuchten Einzelzellen der Prostatakrebszelllinie zeigten eine hochgradige Vervielfältigung einer Subregion des menschlichen Chromosoms 11 und eine starke Expression der in dieser Region lokalisierten Gene.

Die entwickelten Verfahren wurden zur umfassenden Analyse von Genom und Transkriptom gestreuter Tumorzellen aus dem Knochenmark von Prostatakrebspatienten mit Metastasen eingesetzt. Die Analyse der Sequenzdaten erlaubte die Identifizierung von etwa 8000 exprimierten Genen und einer starken Expression von Genen in der Subregion des menschlichen Chromosoms 11, welche in der Prostatakrebszelllinie hochgradig vervielfältigt ist. Neben den für Prostatakrebszellen charakteristischen somatischen Veränderungen wurde keine hochgradige Vervielfältigung einer Subregion des menschlichen Chromosoms 11 festgestellt. Durch die bioinformatische Evaluierung der generierten Sequenzen und weitere Validierungs-



Zur funktionellen Analyse gestreuter Tumorzellen werden diese in vitro unter Stammzellbedingungen kultiviert. Hier dargestellt sind die daraus resultierenden, mit Tumormarkern gefärbten Sphären.

experimente wurde in den gestreuten Tumorzellen eines Prostatakrebspatienten eine unbekannte Genfusion detektiert.

Das entwickelte Verfahren wird es in Zukunft erlauben, gestreute Tumorzellen einzeln umfassend auf molekularer Ebene zu charakterisieren und wird helfen, die Heterogenität der systemischen Krebserkrankung besser zu verstehen.



KONTAKT

Dr. Stefan Kirsch

Telefon +49 941 298480-53

stefan.kirsch@item.fraunhofer.de

Entwicklung neuer präklinischer Modelle für die adjuvante Krebstherapie

Die Evolution einer individuellen Krebserkrankung ist geprägt durch die Heterogenität der einzelnen Tumorzellen. Insbesondere im Frühstadium ist die molekulare Diversität sehr hoch, sodass bereits die frühe Streuung von wenigen Melanomzellen einen quantitativen Risikofaktor bei dieser Erkrankung darstellt. Die Identifizierung, Isolierung und Charakterisierung von disseminierten Krebszellen (DCC = disseminated cancer cells) könnte daher wichtige Informationen liefern, um solche metastatischen Vorläuferzellen in Zukunft besser behandeln zu können. Aufgrund der geringen Anzahl erweist sich die Analyse von DCC jedoch als äußerst schwierig. Hinzu kommt, dass es für die Testung von Arzneimitteln für die frühe systemische Krebserkrankung keine In-vitro-/In-vivo-Modelle gibt, die auf DCC basieren.

Wissenschaftlern der Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie« ist es nun gelungen, Protokolle zur Expansion einzelner DCC von Melanom-Patienten sowie neue präklinische Therapie-Modelle für die systemische Erkrankung zu entwickeln. Dazu

wurden zunächst Teile der Lymphknoten von Melanom-Patienten, die keine Anzeichen von Fernmetastasen zeigten, auf die Anwesenheit von DCC untersucht. Anschließend wurden DCC unter spezifischen Stammzell-Kulturbedingungen in vitro vor-kultiviert (siehe Abb.), mittels Transplantation in immundefiziente Mäuse expandiert und schließlich aus den resultierenden Tumoren adhärente Zelllinien etabliert. Mithilfe dieses Protokolls konnten bereits DCC von 20 % der untersuchten Melanom-Patienten erfolgreich expandiert werden. Die Herkunft der expandierten DCC wurde durch Fingerprints bestätigt sowie die Genomstabilität während der verschiedenen Passagen der Zellkultivierung untersucht. Zusätzlich wurde ein neues präklinisches Mausmodell basierend auf expandierten Melanom-DCC entwickelt. Dazu wurde zunächst ein humanes Immunsystem mittels Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen in immundefiziente Mäuse, welche das humane Leukozyten-Antigen-A2 (HLA-A2) exprimieren, generiert. Zusätzlich wurde eine Krebserkrankung durch Injektion der expandierten Melanom-DCC-Zellen in den humanisierten Tieren etabliert. Interessanterweise werden das Tumorstadium sowie die Streuung der Melanom-DCC-Zellen in Lunge und Knochenmark der Tiere durch das HLA-A2-positive humane Immunsystem im Vergleich zu Tieren ohne humanes Immunsystem signifikant induziert.

Die Entwicklung von präklinischen In-vitro-/In-vivo-Modellen basierend auf DCC ermöglicht nun erstmalig die funktionelle Charakterisierung sowie die Testung von Therapien an den tatsächlichen Zielzellen der adjuvanten Krebsbehandlung in Anwesenheit eines humanen Immunsystems. Mithilfe dieser Modelle können neue adjuvante Therapiekonzepte getestet sowie Resistenzmechanismen derzeit angewendeter Therapien untersucht werden.



KONTAKT

Dr. Christian Werno

Telefon +49 941 298480-51

christian.werno@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELDER DES FRAUNHOFER ITEM

Kompetenz gebündelt in sechs Geschäftsfeldern


Das Fraunhofer ITEM hat sein breites Spektrum an Kompetenzen (siehe Seite 10/11) in sechs Geschäftsfeldern gebündelt und ist so in der Lage, im Auftrag von Kunden aus Industrie, Industrieverbänden, Berufsgenossenschaften und Behörden und auch gemeinsam mit Kooperationspartnern an Fragestellungen zur Gesundheit des Menschen zu forschen und, wenn es gewünscht ist, auch Komplettlösungen anzubieten.

Einblicke in das Leistungsangebot und in ausgewählte Projekte der einzelnen Geschäftsfelder finden Sie in dem vorliegenden Jahresbericht.


 **Präklinische Pharmakologie**

 **Toxikologische Prüfung**

 **Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung**

 **Frühe klinische Prüfung**

 **Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz**

 **Registrierung und Risikobewertung**

GESCHÄFTSFELD PRÄKLINISCHE PHARMAKOLOGIE

Das Geschäftsfeld »Präklinische Pharmakologie« bündelt die Kompetenzen des Fraunhofer ITEM auf dem Gebiet der Wirksamkeitsprüfung von Pharmaka, insbesondere auch von Biopharmaka. Die Bewertung von Biopharmaka erfolgt entsprechend den Prüfrichtlinien, wie z. B. EMA S6. Wir begleiten unsere Partner und Auftraggeber von der Konzeption des Studiendesigns bis zur Analyse und Bewertung der gewonnenen Ergebnisse.

Um den gesetzlichen und gesellschaftlichen Anforderungen an den Tierschutz nachzukommen und auch um die Vorhersagekraft der Modelle zu erhöhen, bieten wir ein abgestuftes Modell an: Beginnend mit In-vitro-Versuchen werden Wirksubstanzen charakterisiert und dann in aufwendiger werdenden Ex-vivo- und In-vivo-Versuchen bis hin zum Proof-of-Concept im Menschen entwickelt. Mit diesem Vorgehen können bereits frühzeitig Daten vom Menschen gewonnen und diese mit anderen Spezies verglichen werden.

Das Geschäftsfeld bietet verschiedene In-vitro- und In-vivo-Entzündungsmodelle, Asthma- und Lungeninfektionsmodelle sowie Ex-vivo-Modelle wie die standardisierten vitalen Lungenschnitte, die Precision-Cut Lung Slices (PCLS). Die PCLS eignen sich für Wirksamkeitsprüfungen an vitalem Gewebe von Maus, Ratte, Affe und Mensch. Auch luftgetragene Stoffe wie Gase und Aerosole

Schwerpunkte im Jahr 2014

Für die präklinische Pharmakologie und die Toxikologie gewinnen alternative Testmethoden zunehmend an Bedeutung, möchte man doch Tierversuche im Allgemeinen reduzieren, verfeinern oder nach Möglichkeit ersetzen. Für solche Untersuchungen, insbesondere in der Inhalationstoxikologie und Pharmakologie, hat sich ein Ex-vivo-Modell als besonders nützlich erwiesen, nämlich die Präzisionslungenschnitte. Als Schwerpunktthema stellen wir dieses Modell und seine Verwendung im Folgenden vor.

Präzisionslungenschnitte als Modell für Atemwegserkrankungen und Toxizität

Organtypische Gewebemodelle der Lunge sind in der Grundlagen- und angewandten Forschung weit verbreitet. Präzisionschnitte der Lunge sind ein solches organtypisches Gewebemodell. Jedoch muss die Verwendung solcher Gewebemodelle hohen Qualitätsansprüchen und Standards genügen, um in Forschung und Entwicklung in großem Umfang zum Einsatz zu kommen. Am Fraunhofer ITEM haben wir über viele Jahre Expertise im Umgang mit derartigen anspruchsvollen Modellen aufgebaut. In unseren Labors werden Präzisionslungenschnitte (PCLS) in erster Linie als Modell für Lungenerkrankungen und Lungenschäden eingesetzt.



können mithilfe der PCLS untersucht werden, nämlich in dem von Fraunhofer patentierten P.R.I.T.[®]-ALI-Kultur- und Expositionssystem. Den Fragestellungen unserer Kunden entsprechend können unsere Modelle zur Wirksamkeitsprüfung angepasst oder weiterentwickelt werden.

Viele Neuentwicklungen sind humanspezifische Biopharmaka, deren Effizienz und Sicherheit mit den bisher üblichen Nagermodellen nicht ausreichend geprüft werden können. Präklinische Krankheitsmodelle in Primaten – mit ihrer hohen Homologie in Anatomie und Immunologie zum Menschen – sind oft die einzige Möglichkeit, diese neuartigen pharmazeutischen Wirkstoffe zu testen. Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM haben gemeinsam mit dem Deutschen Primatenzentrum in Göttingen eine Arbeitsgruppe aufgebaut, die translationale Tiermodelle im Weißbüschelaffen der Gattung Marmosetten entwickelt. Ziel ist es, zukünftig translationale Primatenmodelle zur präklinischen Testung humanspezifischer Biopharmaka zur Therapie von COPD und Asthma anzubieten. Um die Anzahl der Tiere auf ein Minimum zu begrenzen, verlaufen unsere Testsysteme stufenweise. Erst nach erfolgreich abgeschlossenen In-vitro- und Ex-vivo-Versuchen werden auf Grundlage der erzeugten Daten die In-vivo-Versuche geplant und durchgeführt.

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Prof. Dr. Armin Braun
Telefon +49 511 5350-263
armin.braun@item.fraunhofer.de

Dr. Tanja Hansen
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

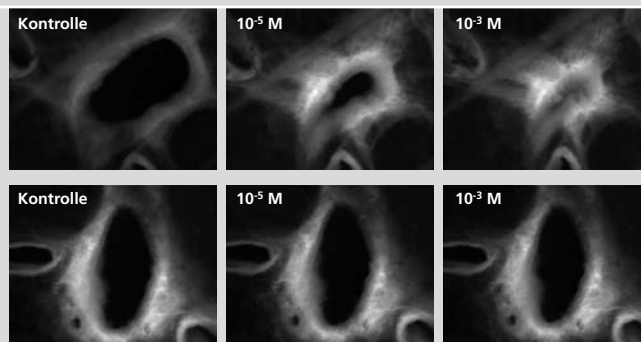
PCLS sind lebende, dreidimensionale Lungengewebeschnitte. Sie werden beispielsweise aus Lungenlappen von Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, nichtmenschlichen Primaten und Menschen hergestellt. Die Lungenlappen werden mit einem Mikrotom in etwa 250 µm dicke Gewebeschnitte zerlegt. Nahezu alle normalerweise in der Lunge vorkommenden Zellen sind somit in diesen Lungenschnitten vorhanden. Sie enthalten z. B. Epithelzellen, Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Fibroblasten, Mastzellen und Nervenfasern. Nach der Herstellung können die Lungengewebeschnitte unter normalen Zellkulturbedingungen über mehrere Tage kultiviert werden. In dieser Zeit werden sie mit schädlichen Chemikalien, neuen Arzneimitteln, mitogenen Substanzen (also Substanzen, die das angeborene Immunsystem anregen) und Proteinen wie etwa Antikörpern inkubiert.

Mithilfe von PCLS Konstriktion der Bronchien darstellen

Mehrere Anwendungen von PCLS sind am Fraunhofer ITEM etabliert. Zu den häufigsten Anwendungen zählt die Untersuchung der mikroskopischen Anatomie der Zellen in ihrer natürlichen Umgebung. Aufgrund der dreidimensionalen Struktur des Gewebes kann die Anordnung von Zellen in Relation zu benachbarten Zelltypen mit dem konfokalen Mikroskop betrachtet werden. Dadurch ist eine Entdeckung seltener Ereignisse möglich, die in den sonst üblicherweise verwendeten Dünnschnittpräparaten normalerweise schwer erkennbar sind.

Eine weitere sehr interessante Anwendung ist der Einsatz von PCLS zur Darstellung der Bronchokonstriktion. Dafür werden Lungenschnitte so präpariert, dass in der Mitte Atemwege

Acetylcholin-induzierte Bronchokonstriktion in PCLS. Steigende Konzentrationen von Acetylcholin bewirken eine Verengung der Bronchien (obere Bildreihe). Tiotropium – ein Wirkstoff zur Erweiterung der Bronchien – verhindert die Verengung bei gleichen Acetylcholinkonzentrationen (untere Bildreihe).



liegen. Diese können dann unter einem Mikroskop beobachtet werden, um dort Veränderungen im Durchmesser der Atemwege zu untersuchen. Durch Zugabe von bronchienverengenden Substanzen (z. B. Methacholin oder Allergene) oder durch Stimulation von Nervenfasern lässt sich dann eine Verengung der Atemwege herbeiführen (siehe Abb.). Insbesondere der Einsatz von Allergenen spielt in der Asthmaforschung eine bedeutende Rolle. Dafür wird das Gewebe mit IgE-haltigem Serum von allergischen Spendern sensibilisiert. Das IgE bindet dann an die im Lungengewebe vorhandenen Mastzellen. Eine nachfolgende Exposition gegenüber dem entsprechenden Allergen bewirkt eine Aktivierung und Degranulierung der Mastzellen. Die Mastzellen schütten daraufhin Histamin aus, wodurch es zur Verengung der Atemwege kommt. Dieser Vorgang ist auch als frühe allergische Reaktion bekannt. Die so hervorgerufene Kontraktion der Atemwege kann dann wie oben beschrieben über ein Videomikroskop verfolgt werden. So kann in Lungenschnitten die Wirkung neuer Arzneimittel untersucht werden, die eine Verengung der Atemwege, wie sie beispielsweise durch Allergene hervorgerufen wird, verhindern sollen.

PCLS als Ex-vivo-Modell für Asthma

Des Weiteren können PCLS verwendet werden, um Immunreaktionen im Lungengewebe zu modellieren. Ein sehr einfaches Beispiel ist die Aktivierung von PCLS durch Moleküle, die nur auf Krankheitserregern vorkommen. Dazu zählen Endotoxine. Sie werden von den Zellen des Immunsystems, beispielsweise von Makrophagen erkannt. In PCLS bewirken Endotoxine folglich eine Aktivierung von Makrophagen, erkennbar an der Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine – also Proteine, die in der Lage sind, Fieber zu erzeugen sowie Zellmigration und Abwehrmechanismen in Gang zu setzen. Doch auch für andere Moleküle, wie zum Beispiel IL-13 (ein Zytokin mit einer Schlüsselrolle beim Asthma), wurde nachgewiesen, dass sie eine akute Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine und eine erhöhte Sensibilität der Atemwege gegenüber normalen Stimuli verursachen (auch Atemwegs-

13. Workshop »Models of Asthma and COPD«

Zum 13. Workshop dieser Veranstaltungsreihe reisten rund 90 in- und ausländische Teilnehmer aus Industrie und Forschung an und erlebten ein breit gefächertes Programm mit hochkarätigen Rednern, die neben interessanten Übersichtsvorträgen auch spannende neue Ergebnisse präsentierten. Top-Themen waren: Biomarker für entzündliche Lungenerkrankungen; In-vitro- und Ex-vivo-Verfahren zur Modellierung von Lungenerkrankungen; holistische Methoden zur Erforschung von Atemwegserkrankungen; neue therapeutische Targets und Technologien; sowie ein Sondervortrag zum Thema »Look back in anger – what clinical studies tell us about pre-clinical research«. Veranstaltet wurde

hyperreagibilität genannt). Dadurch steht ein Modell zur Verfügung, das die typischen Eigenschaften von Asthma aufweist, obwohl der Spender kein Asthmatiker war.

Mit PCLS Tierversuche verringern

Auch schädliche Chemikalien können mithilfe von PCLS getestet werden. In Studien zur akuten Inhalationstoxizität atmen Tiere eine genau definierte Konzentration einer Substanz ein. Ohne zusätzliche Daten ist es allerdings schwierig, eine geeignete Anfangskonzentration für In-vivo-Inhalationsstudien zu bestimmen. Das Fraunhofer ITEM war an der Standardisierung und Prävalidierung von PCLS als alternative Ex-vivo-Methode zur Verringerung von Tierversuchen in der Inhalationstoxikologie beteiligt. Zu diesem Zweck wurde Lungengewebe gegenüber 20 Industriechemikalien exponiert. Die Chemikalien wurden danach eingeordnet, inwieweit sie ex vivo im Lungengewebe Zelltod und Entzündung verursachen können. Es konnte gezeigt werden, dass die Wirkung der



Dr. Thomas Hartung von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore, USA, hielt den interessanten und unterhaltenden Gastvortrag mit dem Titel: »Look back in anger – what clinical studies tell us about pre-clinical research«.

der Workshop vom Fraunhofer ITEM in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

Einen Bericht zur Veranstaltung finden Sie auf der Webseite: <http://www.item.fraunhofer.de/lungws2014>

Chemikalien sehr gut mit den Ergebnissen von In-vivo-Inhalationsstudien übereinstimmen.

PCLS als translationales Modell geeignet

Insgesamt sind PCLS als translationales Modell zu sehen, um diverse Aspekte von Lungenschäden, COPD und Asthma ex vivo zu untersuchen. Die verschiedenen Gewebereaktionen ermöglichen es, Organschäden, Atemwegssensibilisierung, Reaktionen der Atemwege und Entzündungen vorherzusagen. Dadurch lässt sich die mitunter zwischen Grundlagenforschung im Tier und angewandter Wissenschaft im Menschen bestehende Kluft überbrücken.



KONTAKT

Dr. Katherina Sewald
Telefon +49 511 5350-323
katherina.sewald@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

- Anlagen zur inhalativen Arzneimittelapplikation in Kombination mit Lungenfunktionsmessung und Feedback-Dosiskontrollsystem (im Tiermodell)
- Messplätze zur repetitiven Lungenfunktionsmessung (an Mäusen, Ratten und Primaten)
- S2-Labors mit integrierter Tierhaltung für bakterielle, fungale und virale Infektionsmodelle der Lunge (Maus und Ratte)
- P.R.I.T.[®]-Air/Liquid-Interface-Kultur- und Expositionssystem zur In-vitro-Untersuchung luftgetragener Prüfsubstanzen
- Geräte für die Multiplex-Messung von Biomarkern
- Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop und 2-Photonenmikroskop für immunhistochemische und -zytochemische Analysen
- Ausstattung für genomweite Transkriptomanalysen, Pathway-spezifische Arrays und Real-Time-PCR (zur Analyse von CYPs, proinflammatorischen Genen, Zytokinen, oxidativem Stress sowie Proliferation, Apoptose, Transkriptionsfaktoren)

PROJEKTE

Biofilme zur Antibiotikatestung

Biofilme sind Lebensgemeinschaften von Mikroorganismen, z. B. bakteriellen Erregern, die von einer selbstproduzierten extrazellulären Matrix umgeben sind. Diese wirkt wie eine Schutzhülle gegenüber Angriffen des Immunsystems oder Antibiotika.

Pseudomonas aeruginosa ist der häufigste Erreger chronischer Infektionen der Lunge bei Mukoviszidose-Patienten und sehr schwer zu therapieren, da dieser Keim Biofilme ausbildet und so weitestgehend resistent gegen antibiotische Therapien wird. Neue Therapeutika, welche nicht nur per se antibakteriell, sondern darüber hinaus gegen Biofilmstrukturen wirken, sind deshalb dringend gefordert.

Die Arbeitsgruppe Mikrobiologie und Infektion entwickelt deshalb Biofilm-Modelle, um neue therapeutische Strategien präklinisch zu prüfen. *P. aeruginosa*-Biofilme lassen sich erfolg-

reich in vitro anzüchten und weisen eine deutlich erhöhte Resistenz gegen Antibiotika, wie z. B. Tobramycin, im Vergleich zur planktonischen Lebensform von *P. aeruginosa* auf. Zusammen mit der Abteilung Medizinische Inhalationstechnologie wurde weiterhin ein System zur Exposition der Biofilme gegenüber aerosolisierten Antibiotika aufgebaut. Diese neuen Modelle ermöglichen eine präklinische In-vitro-Prüfung neuer Therapeutika, vor allem für die inhalative Applikation. Im Hinblick auf deren Wirksamkeit gegen die äußerst resistenten Biofilme geben diese neuen Modelle ein prädiktiveres Bild als klassische antimikrobielle Prüfungen für die In-vivo-Situation bei chronischen Infektionen.



KONTAKT

Dr. Sabine Wronski
Telefon +49 511 5350-444
sabine.wronski@item.fraunhofer.de

Präklinische Wirkungsprüfungen in Lungenfibrosemodellen

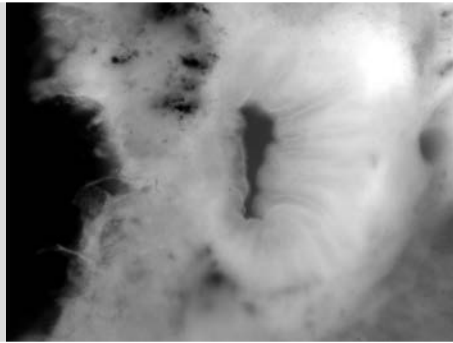
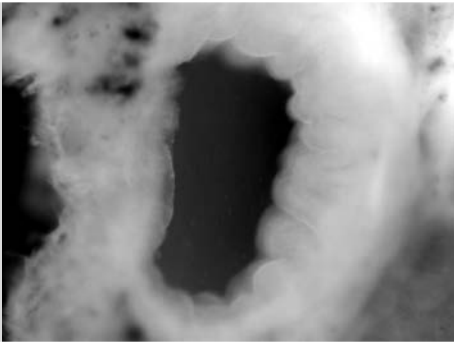
Das Standardmodell für Wirkungsprüfungen von Medikamenten für die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose in Nagern. Am Fraunhofer ITEM wurden Bleomycin-Modelle in drei Spezies etabliert. Wistar-Ratten oder syrische Goldhamster wurden mithilfe eines MicroSprayers® mit zwei kontralateral applizierten Dosen Bleomycin-Aerosol behandelt. C57Bl/6-Mäusen wurde Bleomycin mittels oropharyngealer Aspiration appliziert. Von Tag 7 an wurden die Tiere mit den Prüfsubstanzen versus Placebo intraperitoneal bzw. oral behandelt. Am Tag 21 wurden invasive, aber wiederholbare Lungenfunktionstests an narkotisierten, spontan atmen- den Ratten oder Mäusen durchgeführt. Dabei wurden u. a. die dynamische Lungencompliance und die Lungenresistance gemessen. Unmittelbar danach, im Hamstermodell am Tag 28,

wurden die Lungen lavagiert und das Lungengewebe fixiert. Histologisch zeigte sich in den Bleomycin-Gruppen eine ausgeprägte alveoläre/interstitielle Fibrose mit erhöhtem Kollagenanteil (histomorphometrische Analyse), erhöhte Hydroxyprolin-konzentrationen in Gewebe und Lavage sowie erhöhte Werte für Makrophagen, Neutrophile und Lymphozyten. Die Lungen-funktionsmessungen zeigten eine verringerte Dehnbarkeit der Lunge und einen erhöhten Gewebe- und/oder Atemwegswiderstand. Die drei Bleomycin-Modelle mit der Kombination aus Lungenfunktionstests und verschiedenen pathologischen und biochemischen Analysemethoden haben sich bewährt in präklinischen Wirkungsprüfungen zur Entwicklung neuer Medikamente gegen IPF.



KONTAKT

Dr. Heinz-Gerd Hoymann
Telefon +49 511 5350-404
heinz-gerd.hoymann@item.fraunhofer.de



Die peripheren Atemwege kontrahieren sich (v. l. n. r.) nach Gabe von Capsaicin als Stimulus für sensorische Nerven in sensibilisierten humanen Präzisionslungen-schnitten (PCLS).

Sensorisches Nervensystem beeinflusst allergisches Asthma

Die menschliche Lunge ist mit einem dichten Netzwerk aus Nervenfasern durchzogen. Inwieweit diese Nerven mit ebenfalls vorkommenden Mastzellen kommunizieren und welche Auswirkung dies auf die Kontraktion der peripheren Atemwege hat, wird derzeit im DFG-Prioritätsprojekt »Mastzellen« untersucht. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM haben anhand von Präzisionslungenschnitten (PCLS) gezeigt, dass eine Aktivierung sensorischer C-Fasern eine Kontraktion der peripheren Atemwege auslöst (siehe Abb.). Eine passive Sensibilisierung des humanen Lungengewebes führt zu einer verstärkten Kontraktion der Atemwege. Der Einsatz von verschiedenen Inhibitoren sollte helfen, den Wirkmechanismus der neuronal ausgelösten Bronchokonstriktion aufzuklären. Die Studie ergab, dass humanes IgE sowie Rezeptoren für Histamin und das

Neuropeptid Substanz P an diesem Prozess beteiligt sind. Der funktionale Kontakt zwischen Nerven und Mastzellen wurde damit nachgewiesen. Konfokale Immunfluoreszenzanalysen konnten zeigen, dass ein anatomisch enger Kontakt zwischen Mastzellen und Nervenfasern besteht und dass die Aktivierung nahe gelegener sensorischer Nerven die Ausschüttung von Mediatoren aus Mastzellen bewirkt. Diese Ergebnisse geben tiefe Einblicke in den Prozess einer allergischen Sensibilisierung und zeigen, dass auch neuroimmunologische Prozesse in das komplexe Bild des allergischen Asthmas einbezogen werden müssen.



KONTAKT

Dr. Susann Schindler
Telefon +49 511 5350-235
susann.schindler@item.fraunhofer.de

Kohlenstoff-Nanoröhren als Carrier für Krebsmedikamente

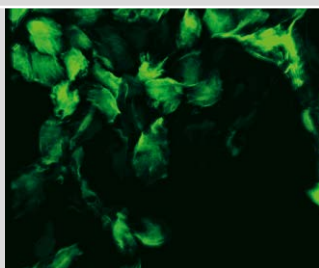
Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM haben das Ziel, mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren als multifunktionelles System einzusetzen, mit dem pharmakologisch wirksame Substanzen durch den menschlichen Organismus transportiert werden können – also ein multifunktionelles Drug-Delivery-Carrier-System zu entwickeln. Das Ziel von Drug-Delivery-Systemen ist es, schwerlösliche Substanzen zu mobilisieren und den Transport zum Wirkort zu ermöglichen. Durch die verstärkte Anreicherung der pharmakologisch wirksamen Substanzen in den gewünschten Zielgeweben werden unspezifische Reaktionen zwischen Medikament und Gewebe verringert und damit die Nebenwirkungen minimiert. Am Fraunhofer ITEM erforschen die Wissenschaftler die Möglichkeit, modifizierte mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren (Multi-Walled Carbon Nanotubes,

MWCNT) zu nutzen, um mit ihrer Hilfe Zytostatika (oder andere Krebsmedikamente) »sicher« durch ein biologisches System hin zum Zielort, dem Tumor, zu transportieren. Die MWCNT wurden am Leibniz-Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung in Dresden hergestellt. Für die Synthese der Nanoröhren ist ein Eisenkatalysator notwendig, der als Kern in den Nanoröhren erhalten bleibt. Dieser kann genutzt werden, um mithilfe einer externen Anregung, z. B. durch Anlegen eines Magnetfelds, im Tumor Hitze zu erzeugen (Hyperthermie) und damit das Tumorgewebe zusätzlich zu schädigen. Die Kopplung an tumorspezifische Antikörper soll außerdem die Präsenz der Carrier-Moleküle am Wirkort erhöhen.

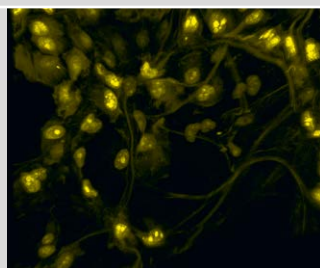


KONTAKT

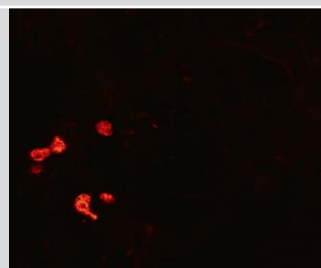
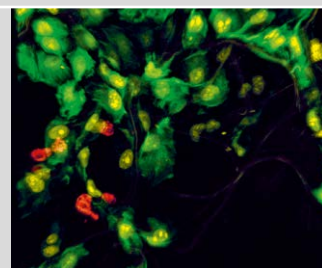
Dr. Tanja Hansen
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de



Krebszellen



Proliferation

CD68⁺-Immunezellen

Merge

Neues humanes 3D-Tumormodell entwickelt

Die Wissenschaft steht vor der Herausforderung, translationale, tierversuchsfreie Modelle zur Untersuchung molekularer Grundlagen der Krebsentwicklung zu schaffen. Solche Modelle sollen darüber hinaus auch der Testung von Pharmaka dienen. Am Fraunhofer ITEM wird derzeit ein humanes Ex-vivo-Tumormodell der Lunge entwickelt. Dabei lassen die Wissenschaftler GFP-Fluoreszenz-markierte Krebszellen auf lebenden humanen Lungenschnitten, sogenannten PCLS anwachsen. Durch die GFP-Markierung unterscheiden sich Krebszellen spezifisch von allen anderen Zellen im Lungengewebe. Somit können Wachstumsverhalten, Proliferation und Dynamik der Tumorzellen in einer nahezu natürlichen Umgebung untersucht werden. Die

Zusammensetzung gebildeter Mikrometastasen wurde mittels konfokaler Fluoreszenzmikroskopie analysiert (siehe Abb.). Zudem wurden ausgeschüttete Signalmoleküle, sogenannte Zytokine, gemessen. Das erlaubt einen Rückschluss auf sezernierte Tumormarker und immunologische Abwehrreaktionen des Lungengewebes. Derartige Analysen vermitteln ein tieferes Verständnis der initialen Aspekte des Tumorwachstums und sollen helfen, gezielte Therapieansätze zu finden. Das Modell wird für die Anwendung in der Grundlagenforschung und für die Testung von neuen Krebstherapeutika entwickelt.



KONTAKT

Dr. Susann Schindler
Telefon +49 511 5350-235
susann.schindler@item.fraunhofer.de

Transkriptomanalysen aus PCLS im viralen Infektionsmodell

Das EU-Projekt U-BIOPRED untersucht, wie virale Infektionen, z. B. mit dem Schnupfenvirus HRV (humanes Rhinovirus), bei Asthmatikern eine Verschlimmerung der Symptome, sogenannte Exazerbationen, auslösen. Da Mausmodelle diese Symptomatik nicht abbilden können (Rochlitzer et al., 2014), liegt der Fokus auf der Entwicklung neuer, translationaler Modelle. Das am Fraunhofer ITEM etablierte Modell der Präzisionslungenschnitte (PCLS) wird aktuell zur Untersuchung viraler Infektionen weiterentwickelt. In ersten Versuchen wurden humane und murine PCLS in vitro mit HRV infiziert und die Immunantwort analysiert. Transkriptomanalysen sollen einen detaillierten Vergleich mit klinischen Proben HRV-infizierter Patienten ermöglichen. Dazu wurde in der Abteilung In-vitro- und Mechanistische Toxikologie unter der Leitung von

Dr. Monika Niehof die RNA-Isolierung aus PCLS verschiedener Spezies etabliert. Dadurch kann jetzt ausreichend RNA gewonnen werden, die die Qualitätsanforderungen für nachfolgende Untersuchungen erfüllt. Die von einem beteiligten Projektpartner durchgeführten Transkriptomanalysen zeigen, dass HRV in humanen PCLS wichtige Signalwege der antiviralen Immunantwort spezifisch induziert. Die Etablierung der Aufarbeitung der PCLS für molekularbiologische Untersuchungen wie Transkriptomanalysen, die auch inhouse durchgeführt werden können, ermöglicht zukünftig detaillierte Vergleiche der Immunregulation zwischen Mensch und Prüfspezies, nicht nur für virale Infektionen, sondern z. B. auch bei der Immunmodulation durch Prüfsubstanzen.



KONTAKT

Dr. Sabine Wronski
Telefon +49 511 5350-444
sabine.wronski@item.fraunhofer.de

Mikrometastase im humanen Lungengewebe: Wachsende Krebszellen sind im ersten Bild grün dargestellt. Die Proliferation ist im zweiten Bild in Gelb gezeigt. Die Krebszellen bilden im humanen Gewebe ein Netzwerk mit lokal ansässigen Immunzellen (Zelloberflächenmolekül CD68 in Rot gezeigt). Alle Einzelbilder übereinandergelegt ergeben ein komplettes Bild der Mikrometastase.

Translationales Modell für Asthma etabliert

Nicht-humane Primaten weisen eine große genetische Verwandtschaft zum Menschen auf. Daher eignen sie sich als Modelltiere für immunologische Erkrankungen des Menschen, wenn die Aussagekraft von Nagetiermodellen begrenzt ist. Asthma ist gekennzeichnet durch eine überschießende Immunantwort, die die körperliche Leistungsfähigkeit stark beeinträchtigen kann und eine dauerhafte Therapie erfordert. Im Rahmen eines EU-Projekts hat das Fraunhofer ITEM ein Modell im Weißbüschelaffen entwickelt, das in der Lage ist, humanes Asthma nachzustellen. Asthma wurde mithilfe von Hausstaubmilbenextrakt (HDM) während einer Sensibilisierungs- und einer Challengephase in den Tieren induziert. Im Anschluss daran erfolgte eine therapeutische Intervention mit einem Glukokortikoid oder einer Vehikelsubstanz als Kontrolle. Nach

der Sensibilisierung konnte ein Anstieg von Interleukin-13 in mit HDM stimulierten peripheren Lymphozyten nachgewiesen werden. Die therapeutische Intervention war gekennzeichnet durch eine spezifische Erhöhung der eosinophilen Granulozyten in Kontrolltieren. Ebenso konnten an einem eigens dafür konzipierten Messplatz Lungenfunktionsparameter aufgezeichnet werden, die ergänzt wurden durch Messungen der Bronchokonstriktion in Precision-Cut Lung Slices. Die Ergebnisse zeigen, dass der Weißbüschelaffe als Modell zur Untersuchung von Asthma geeignet ist. Zukünftig soll es durch ein Modell im Javaneraffen ergänzt werden, um die Entwicklung human-spezifischer Asthmatherapeutika zu verbessern.



KONTAKT

Dr. Franziska Dahlmann

Telefon +49 551 3851-278

franziska.dahlmann@item-extern.fraunhofer.de

Stammzellen in der regenerativen Medizin

Die Möglichkeit, adulte ausgereifte Zellen in vitro in ihren unreifen Stammzellzustand zu reprogrammieren, revolutionierte das Gebiet der regenerativen Wissenschaft und Medizin. Solche reprogrammierten Zellen, auch induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) genannt, haben die Fähigkeit, in jeden Zelltyp der drei Keimblätter auszudifferenzieren. Wenngleich iPSC in ihren Wachstumseigenschaften und ihrer Morphologie embryonalen Stammzellen ähneln, sind sie nicht mit den ethischen Bedenken behaftet, die bei der embryonalen Stammzellforschung vorhanden sind. Somit bieten iPSC eine alternative Stammzellquelle für Zelltherapien. Im Rahmen des Exzellenz-Clusters REBIRTH (»Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie«) untersucht das Fraunhofer ITEM gemeinsam mit dem Institut für experimentelle Hämatologie und dem Institut für Versuchstierkunde der Medizinischen Hochschule

Hannover die Möglichkeiten, die iPSC in der regenerativen Medizin bieten. Schwerpunkte des Projekts liegen auf der Charakterisierung der komplexen hämatopoetischen Differenzierung und auf der Entwicklung transplantierbarer menschlicher Blutstammzellen aus iPSC in einem xenotransplantierten murinen Tiermodell. Dabei wurden Teratome mit humanen iPSC induziert und die zelluläre Zusammensetzung der Teratome charakterisiert. Durch die Charakterisierung der verschiedenen beteiligten Zelltypen und Faktoren wollen die Wissenschaftler die zugrundeliegenden Mechanismen aufdecken und In-vitro-Differenzierungsprotokolle für transplantierbare Blutstammzellen verbessern.



KONTAKT

Dr. Vanessa Neuhaus

Telefon +49 511 5350-277

vanessa.neuhaus@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG

Das Geschäftsfeld »Toxikologische Prüfung« bietet ein breites Spektrum an toxikologischen Prüfungen an, mit denen potenzielle Risiken für die Gesundheit des Menschen bewertet werden können. Untersucht werden Pharmaka, Biopharmaka, Chemikalien, Partikel, komplexe Gemische und auch Nanomaterialien. Der Schwerpunkt liegt auf der Charakterisierung inhalierbarer Substanzen. Unser Know-how reicht von der Entwicklung der Tests bis hin zur Zulassungsbegleitung bei Unternehmen. Eine solide Basis bilden die im Institut vorhandenen Kernkompetenzen »Inhalations-, Faser- und Partikeltoxikologie« und »Aerosolforschung und Chemische Analytik«.

Zur Risikoabschätzung und Zulassung bieten wir toxikologische, toxiko- und pharmakokinetische sowie sicherheitspharmakologische Studien sowie In-vitro-Studien an. Diese Studien werden gemäß den internationalen Zulassungsrichtlinien unter GLP-Bedingungen durchgeführt. Wir unterstützen Sie außerdem bei der Zulassung von Pharmaka, Biopharmaka und Phytopharmaka, indem wir die Anforderungen der Behörden umsetzen und die notwendigen Dokumentationen zusammenstellen. Ein besonderer Vorteil für Sie als Kunde ist die enge Verbindung zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung. Damit können Richtlinienstudien jederzeit durch weitergehende Untersuchungen mit neuen toxikologischen und molekultoxikologischen Methoden ergänzt werden.

Schwerpunkte im Jahr 2014

Im Jahr 2014 war im Geschäftsfeld »Toxikologische Prüfung« die Toxikologie von Nanomaterialien Gegenstand zahlreicher Projekte sowie auch In-vitro- und Ex-vivo-Tests, die wichtige Untersuchungsmethoden für die Toxikologen sind. Als Schwerpunktthema stellen wir hier ein Projekt vor, das von alltäglicher Bedeutung ist, nämlich Untersuchungen zum Mykotoxin Alternariol. Ziel der Studie war es, Datenlücken für eine Bewertung des Toxins zu schließen.

Toxikokinetik und Gentoxizität von Alternariol

Alternariol ist ein Schimmelpilzgift (Mykotoxin), das von Pilzen der Gattung *Alternaria* produziert wird und ubiquitär in vielen Lebensmitteln vorkommt. Das Mykotoxin steht im Verdacht, erbgutverändernd und möglicherweise auch krebserregend zu wirken. Die experimentellen Daten, die dies belegen, wurden bisher ausschließlich in vitro in Bakterien und in Zellkulturen erhoben. Das Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittel-



Seit mehr als 20 Jahren führen wir Inhalationsstudien bei Nagern durch und sind damit erfahren auch in komplexen Studien. Dank der apparativen Ausstattung können neben gängigen Faser- und (Nano-)Partikel-Aerosolen anspruchsvolle Expositionsatmosphären (z. B. arbeitsplatzrelevante Bitumenaerosole) erzeugt werden. In den letzten Jahren sind neben den feinen Partikeln die technisch synthetisierten Nanopartikel ($< 0,1 \mu\text{m}$) aufgrund ihrer vielfältigen Verwendungen in den Fokus der Toxikologie gerückt. Am Institut wurden daher abteilungsübergreifend Pilotprojekte initiiert, mit denen robuste, validierte Screening-Assays zur Abschätzung des toxischen Potenzials dieser Partikelklasse etabliert werden. Aktuell bearbeitete Substanzklassen sind Kohlenstoff-Nanoröhren und Graphen, eine Modifikation des Kohlenstoffs mit zweidimensionaler Struktur, bei der sich ein bienenwabenförmiges Muster ausbildet.

Zu unserem Angebot zählt auch eine breite Palette an In-vitro-Testverfahren für präklinische Untersuchungen pharmakologisch wirksamer Substanzen sowie für toxikologische Bewertungen des zyto- und gentoxischen Potenzials umwelt- und arbeitsplatzrelevanter Substanzen. Dazu gehören auch alternative Prüfmethode im Sinne der aktuellen Chemikalienverordnung (REACH). Die Auswahl der zellulären Prüfsysteme und die Erstellung des Studiendesigns erfolgen nach Gesichtspunkten wie Spezies-, Organ- und Wirkstoff-Relevanz, Auswahl der zu analysierenden Endpunkte, Konformität mit OECD-Richtlinien und anderen Vorgaben in Absprache mit dem Auftraggeber.

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr. Jochen Buschmann
Telefon +49 511 5350-462
jochen.buschmann@item.fraunhofer.de

Dr. Tanja Hansen
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

kette (CONTAM) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) veröffentlichte im Jahr 2011 ein Gutachten zu Risiken von *Alternaria*-Toxinen. Darin wurde empfohlen, weitere Untersuchungen zur Toxikokinetik und Gentoxizität in vivo durchzuführen, um die bestehenden Datenlücken zu schließen. Ob Alternariol auch in vivo eine mutagene Wirkung zeigt, war bis dahin noch nicht bekannt. Ebenso gab es keine Daten dazu, ob Alternariol nach oraler Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert wird. Diese Fragen sollten am Fraunhofer ITEM geklärt werden.

Alternariol in ausreichender Menge herstellen

Die erste Herausforderung war die Bereitstellung von Alternariol in ausreichender Menge für die Tierversuche, da Alternariol im Gramm-Maßstab kommerziell nicht erhältlich ist. Die chemische Synthese von Alternariol wurde am Karlsruher Institut für Technologie von Prof. Joachim Podlech durchgeführt. Dieses Material wurde am Fraunhofer ITEM mittels präparativer HPLC weiter aufgereinigt, bis zu einer Reinheit von über 98 %.



Schimmelpilze kommen ubiquitär auf Lebensmitteln vor, z. B. auf Getreideähren. Manche Toxine wie das Alternariol stehen im Verdacht, mutagen oder auch kanzerogen zu sein.

Um die Aufnahme und Verteilung von Alternariol im Organismus zu untersuchen, wurden Mäuse oral mit ^{14}C -markiertem Alternariol behandelt. Die Radioaktivität wurde dann in Blut, Organen und Geweben analysiert. Zusätzlich wurde die Ausscheidung von ^{14}C -Alternariol über eine Woche in Urin und Faeces kontrolliert. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass nur sehr wenig Alternariol aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen und 90 % der applizierten Dosis mit den Faeces wieder ausgeschieden wurden. Die Messung der Radioaktivität in Geweben und Organen zeigte zudem, dass die Absorption von Alternariol nach oraler Gabe sehr gering ist: 24 Stunden nach der Applikation wurde insgesamt weniger als 1 % der verabreichten Dosis im Körper wiedergefunden, wobei die höchsten Radioaktivitätswerte im Verdauungstrakt gemessen wurden. Nach 7 Tagen war nur noch weniger als 0,01 % der Gesamtdosis in Organen und Geweben messbar.

Metabolite untersucht

Die Muttersubstanz Alternariol wird im Organismus abgebaut, was beispielsweise durch das Einfügen von Hydroxylgruppen an verschiedenen Positionen erfolgen kann. Am Fraunhofer ITEM wurden verschiedene analytische Methoden etabliert, um auch diese Abbauprodukte (Metabolite) bestimmen zu können. Alternariol und seine Metabolite im Blut wurden mittels LC-MS/MS gemessen, während für Urinuntersuchungen eine GC-MS-Methode eingesetzt wurde. Metabolite von Alternariol zur Verwendung als analytische Standards wurden durch Inkubation mit Rattenmikrosomen hergestellt. Insgesamt wurden vier hydroxylierte Metabolite von Alternariol in Blut und Urin gefunden, bei denen die Position der OH-Gruppe mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Massenspektrometrie zweifelsfrei bestimmt werden konnte. Die Alternariol-Blutspiegel in den ersten 3 bis 6 Stunden nach der Applikation bewegten sich im zweistelligen ng/ml-Bereich.

Zulassung von Biopharmazeutika: Fraunhofer ITEM unterstützt mit »Scientific Advice«

Für die Zulassung von Biopharmaka gelten im Unterschied zu chemischen Substanzen weniger starre Richtlinien. Es wird vielmehr ein Richtlinien-System verwendet, welches die Untersuchungsschwerpunkte definiert, dabei aber ein flexibleres, von Fall zu Fall unterschiedliches Herangehen erlaubt. Das Fraunhofer ITEM bietet kompetente Unterstützung in diesem komplexen Prozess an.

Die wichtigsten Richtlinien für den präklinischen Prüfprozess werden von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) festgelegt. Diese Richtlinien gelten speziell für Substanzen wie Zytokine, Plasminogen-Aktivatoren, rekombinante Plasmafaktoren, Wachstumsfaktoren, Fusionsproteine, Enzyme,

Alternariol ohne toxische oder gentoxische Wirkung

Zur Untersuchung des gentoxischen Potenzials von Alternariol wurde als nächster Schritt ein Mikrokerntest gemäß OECD-Richtlinie 474 in Kombination mit dem alkalischen Comet-Assay in Magen, Darm und Leber durchgeführt. Dazu wurden die Mäuse dreimal mit 2000 mg/kg Alternariol behandelt. Die Mäuse tolerierten die Behandlung mit Alternariol in dieser Dosis ohne jeden Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Der Mikrokerntest erbrachte keinen Hinweis auf eine toxische oder gentoxische Wirkung von Alternariol im Knochenmark. Das Ergebnis des alkalischen Comet-Assays war ebenfalls negativ, d. h. es konnte kein Hinweis auf ein gentoxisches Potenzial in den untersuchten Geweben gefunden werden.

Rezeptoren, Hormone, monoklonale Antikörper, rekombinante DNA-Protein-Impfstoffe, synthetische Peptide, aus Plasma gewonnene Produkte, endogene Proteine aus menschlichem Gewebe und Oligonukleotide. Laut Richtlinien soll die Prüfstrategie wissenschaftlich begründet und auf der Basis einer Fallentscheidung ausgewählt werden. Innerhalb des Richtlinien-systems sind für präklinische Studien die Auswahl des relevanten Tiermodells, Alter, physiologischer Status, Art der Verabreichung, Dosis, Applikationsroute, Behandlungsregime, Stabilität des zu untersuchenden Materials und die generellen GLP-Richtlinien einzubeziehen. Dieses Verfahren stellt eine Herausforderung sowohl für die Firmen, die Biopharmazeutika entwickeln, als auch für die entsprechenden Prüfeinrichtungen dar, gemeinsam die Grundlage für erste klinische Untersuchungen am Menschen (»first in man«) zu schaffen. Die dazu benötigte Teststrategie kann mit der entsprechenden Zulassungsbehörde im Rahmen einer wissenschaftlichen Empfehlung, eines so-



nannten »Scientific Advice«, diskutiert und abgestimmt werden, wodurch Unternehmen die Sicherheit bekommen, dass sie die Untersuchungen nach der von den Behörden akzeptierten Strategie durchführen.



KONTAKT

Dr. Jochen Buschmann
Telefon +49 511 5350-462
jochen.buschmann@item.fraunhofer.de

Zusammenfassung

Das gentoxische Potenzial von Alternariol, welches in vitro in der Literatur beschrieben wurde, konnte durch die In-vivo-Experimente in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darüber hinaus auf eine sehr geringe Bioverfügbarkeit von Alternariol (< 0,1 %)

nach oraler Aufnahme hin, sodass die systemische Toxizität als gering eingeschätzt werden kann.



KONTAKT

Dr. Tanja Hansen
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

- Rasterelektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System
- Transmissionselektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System
- Hochauflösendes Dunkelfeldmikroskop mit Hyperspektalmikroskopie
- Durchlicht-Diskussionsmikroskop für 21 Beobachter mit Digitalkamera und Projektionseinrichtung
- Slide-Scanner mit Bildanalyse-Software
- Zetasizer® zur Messung von Partikeln im Submikrometerbereich mittels dynamischer Lichtstreuung
- Elektronenspinresonanz-Spektrometer

PROJEKTE

Risiken durch Inhalation von Graphen

In dem von der EU geförderten Forschungsprogramm ERA-NET untersucht das Fraunhofer ITEM gemeinsam mit anderen Partnern die potenziellen Risiken nach Inhalation von Graphen. Als Graphen wird eine Modifikation des Kohlenstoffs mit zweidimensionaler Struktur bezeichnet, in der jedes Kohlenstoffatom im Winkel von 120° von drei weiteren umgeben ist, so dass sich ein bienenwabeförmiges Muster ausbildet. Graphen-Nanoplättchen sind in einer Dimension nanoskalig, während die anderen zwei Dimensionen im mikroskaligen Bereich liegen. Aufgrund ihrer Dicke im Nanometerbereich hat Graphen besondere aerodynamische Eigenschaften: Trotz ihrer relativen Größe (bis 20 µm) können die Partikel bis in die Alveolen der Lunge gelangen, was eine überproportionale Gefährdung der Lunge zur Folge haben kann. Die toxikologische Charakterisierung von Graphen ist derzeit unvollständig. Im vorliegenden

Projekt werden daher verschiedene Graphentypen (Graphen, Graphenoxid, Graphitoxid, Carboxy-Graphen) in einem Toxizitäts-Screening verglichen. Zunächst wird eine Auswahl von kommerziellen Graphenen in einem In-vitro-Screening mit zelltoxischen und gentoxischen Endpunkten untersucht und die Substanzen mit der stärksten bzw. geringsten toxischen Wirkung bestimmt. Zur Validierung der In-vitro-Ergebnisse und als Ergänzung zu den vorhandenen In-vivo-Daten zu Graphen wird eine 28-Tage-Inhalationsstudie mit Betrachtung entzündlicher, gentoxischer und histopathologischer Endpunkte durchgeführt. Anhand der erhaltenen Daten wird schließlich eine graphenspezifische Risikobewertung vorgenommen.



KONTAKT

Dr. Otto Creutzenberg
Telefon +49 511 5350-461
otto.creutzenberg@item.fraunhofer.de

Synthetische Carbon-Black-Nanopartikel: Prädiktion humantoxikologischer Wirkung

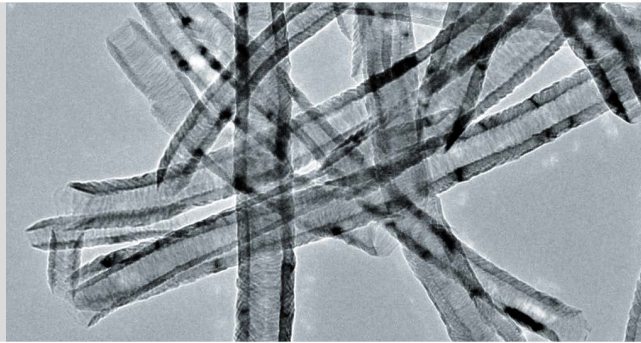
Die Internationale Agentur für Krebsforschung, kurz IARC, der WHO stufte Carbon-Black als potenziell karzinogen (Gruppe 2B) für den Menschen ein. Dabei ist unklar, inwieweit das Gefährdungspotenzial von der Oberflächenchemie der Partikel abhängt. Das Verbundvorhaben »CarbonBlack« zielte darauf ab, ein Prüfsystem mit Testmodellen zunehmender Komplexität zu etablieren, um die toxikologische Wirkung von modifizierten und gut charakterisierten Carbon-Black-Nanopartikeln (CBNP) in den Atemwegen und der Lunge zu überprüfen. Das Teilprojekt 2 (Fraunhofer ITEM) fokussierte insbesondere darauf, Zusammenhänge zwischen den Eigenschaften industriell hergestellter CBNP und deren toxischer Wirkung auf humane Lungenzelllinien und Precision-Cut Lung Slices (PCLS) aufzuklä-

ren sowie die in diesen In-vitro-Systemen gewonnenen Ergebnisse in einer Nose-only-Inhalationsstudie an der Ratte gemäß OECD-Richtlinie 412 zu verifizieren. Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieses Teilprojekts, dass die akute Toxizität von CBNP gering ist. Die Inhalationsstudie wurde mit Printex 90® als Referenzpartikel sowie Acetylenruß und mit Benzo[a]pyren beschichtetem Printex 90® durchgeführt. Acetylenruß zeigte in vitro und in vivo eine stärkere toxische Wirkung im Vergleich zu Printex 90® und Printex 90® mit Benzo[a]pyren. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Oberflächenchemie, insbesondere die Absorption von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, für die akute Toxizität von Bedeutung ist.



KONTAKT

Dr. Tanja Hansen
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de



*Kohlenstoff-Nanoröhren
im Elektronenmikroskop.
Copyright: Leonhardt,
Leibniz-Institut Dresden.*

Mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren im Kanzerogenitätstest

Im Verbundprojekt »CarboTox« war ein Themenschwerpunkt, das kanzerogene Potenzial von mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren (MWCNT) unterschiedlicher Länge (L.) und Durchmesser (D.)¹ in einem zweijährigen Kanzerogenitätstest zu untersuchen. Als Positivkontrolle diente Amosit (10⁸ WHO-Fasern mit 13,95 µm L. / 0,394 µm D.). Insgesamt wurden 500 männlichen Ratten (50 pro Gruppe) einmalig MWCNT in zwei Dosisgruppen (1 x 10⁹ und 5 x 10⁹ WHO-Fasern), welche in künstlichem Lungenmedium suspendiert wurden (Negativkontrolle), intraperitoneal injiziert. Moribunde Tiere wurden histopathologisch sowie immunhistochemisch untersucht. Alle getesteten MWCNT induzierten in allen Dosisgruppen Tumore, welche in den meisten Fällen als Mesotheliome klassifiziert wurden. Die höchste Frequenz und das früheste Auftreten von Tumoren wurden bei nadelförmigen MWCNT (8,57 µm L./ 0,085 µm D. bzw. 9,30 µm L. / 0,062 µm D.) beobachtet. Kurze

Zeit später traten Mesotheliome bei MWCNT mit 10,24 µm Länge und 0,04 µm Durchmesser und im Verlauf der Studie bei den stark gewundenen MWCNT (7,91 µm L. / 0,037 µm D.) auf. Zusammenfassend: Bösartige Mesotheliome konnten durch alle getesteten MWCNT induziert werden. Neben dem Verhältnis von Faserdurchmesser zu -länge scheint die Morphologie einen entscheidenden Einfluss auf das kanzerogene Potenzial zu haben (Rittinghausen et al., 2014). Diese Ergebnisse konnten noch nicht in der neuesten Evaluation der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) für Kohlenstoff-Nanoröhren berücksichtigt werden.



KONTAKT

Anja Hackbarth
Telefon +49 511 5350-409
anja.hackbarth@item.fraunhofer.de

¹ Alle Längen- und Durchmesserangaben beziehen sich auf die WHO-Faserfraktion (Länge > 5 µm, Durchmesser < 3 µm, Verhältnis Länge/Durchmesser > 3/1).

Mehr Sicherheit für Arbeiter in der Keramikindustrie

Ziel des EU-Projekts SILICOAT war es, durch Oberflächenmodifikation das gesundheitsschädliche Potenzial von quarzhaltigen Materialien in der Keramikindustrie (Kacheln, Tischkeramik, Sanitärkeramik) zu minimieren, ohne die entsprechenden keramischen Produktionszyklen und die Produktqualität zu beeinträchtigen. Für Beschäftigte in der Keramikindustrie besteht theoretisch das Risiko, durch Quarzexposition gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Lungenentzündungen, Silikosen oder sogar Tumoren zu entwickeln, wobei bestimmte inhalierbare Quarz-Stäube 1997 von der IARC als humankanzerogen eingestuft wurden. Im Rahmen des SILICOAT-Projekts ist es nun gelungen, entsprechende kostengünstige, maßgeschneiderte Coating-Technologien zu entwickeln, die auf einer kovalenten

Abstättigung von reaktiven chemischen Gruppen auf der Quarzoberfläche beruhen. Als Projektpartner entwickelte das Fraunhofer ITEM eine aussagekräftige In-vitro- und In-vivo-Testbatterie, die es erlaubt, quarzabhängige biologische Effekte reproduzierbar abzubilden und quantitativ zu vergleichen. Die gewählten Endpunkte waren Zytotoxizität, Gentoxizität und das entzündungsauslösende Potenzial von Quarz. Nach einem Screening von Rohmaterialien zur Identifizierung besonders aktiver Quarzspezies diente die Testbatterie weiterführend der Beurteilung von Effektivität und Stabilität aussichtsreicher Coating-Ansätze. Die erhaltenen toxikologischen Daten waren dabei essenziell und richtungsweisend für den Entwicklungsprozess.



KONTAKT

Dr. Christina Ziemann
Telefon +49 511 5350-203
christina.ziemann@item.fraunhofer.de

CYP-Induktionen durch Arzneimittel mit In-vitro-Modellen vorhersagen

Zur Klärung, ob ein neues Medikament die Fähigkeit besitzt, CYP-Enzyme durch Aktivierung von nuklearen Rezeptoren zu induzieren, müssen als eine Voraussetzung für die Zulassung CYP-Induktionsstudien durchgeführt werden. Diese sollten gemäß der Richtlinie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zunächst in vitro durchgeführt werden, bevor die Medikamente in vivo im Tier getestet werden. Für die In-vitro-Studien sollten hierbei primäre humane Hepatozyten eingesetzt und Daten aus Studien mit Zelllinien nur als unterstützende Daten verwendet werden. Aufgrund hoher interindividueller Unterschiede primärer humaner Hepatozyten zwischen Spendern und einer begrenzten Verfügbarkeit der Zellen besteht ein großer Bedarf an alternativen Zellmodellen. Daher wurden in einer Studie am Fraunhofer ITEM drei Hepatozyten-ähnliche

Zellsysteme, HepaRG™, Upcyte® und HepG2, auf ihre Eignung als Induktionssystem im Vergleich zu primären humanen Hepatozyten untersucht. Die Zellen wurden mit prototypischen Induktoren behandelt und die Induktion der wichtigsten CYP450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) mittels qPCR untersucht. In der Hepatom-Zelllinie HepaRG™ wurden alle untersuchten CYP450-Gene ähnlich stark wie in den primären humanen Hepatozyten induziert. Diese Ergebnisse zeigen, dass in diesen Zellen alle notwendigen nuklearen Rezeptoren exprimiert werden. HepaRG™-Zellen scheinen deshalb ein gutes alternatives Zellmodell zu sein, um CYP-Induktionen von Arzneimitteln abschätzen zu können.



KONTAKT

Dr. Monika Niehof
Telefon +49 511 5350-570
monika.niehof@item.fraunhofer.de

Alternative Ex-vivo-Methode zur Aktivitätsbestimmung von Lungensurfactant

Das Rattenlungen-Lavage-Modell (RLL) wird oft verwendet, um die In-vivo-Aktivität von Lungensurfactant-Formulierungen zu bestimmen, die zur Behandlung des Atemnotsyndroms (RDS) bei Frühgeborenen eingesetzt werden. Nach Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch Lavagen wird die Wiederherstellung der Lungenfunktion durch die Darreichung von künstlichem Surfactant überprüft. Ein Nachteil dieses Modells besteht in der hohen Schwankungsbreite der gemessenen Parameter. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM testen in diesem Zusammenhang die isoliert perfundierte Rattenlunge (IPL) als Ex-vivo-Alternativmodell für die Bewertung der Wirkung von oberflächenaktiven Substanzen. Dabei wird die isolierte Lunge mittels Lavagen in einen RDS-ähnlichen Zustand mit verminderter Atmungsaktivität gebracht, bevor ihr schließlich artifi-

zielles Surfactant verabreicht wird. Dieses bewirkt eine Verbesserung der Lungencompliance und einen Anstieg des partiellen Sauerstoffdrucks, was makroskopisch zu einer Öffnung der Lungenlappen führt. Diese Methode trägt aufgrund der raschen Organentnahme dazu bei, dass die Belastung der eingesetzten Tiere geringer ist und entspricht damit den internationalen 3R-Leitlinien zur Reduzierung der Versuchstierzahlen und der Belastungen für Versuchstiere. Die fortlaufende Erfassung von Daten während des Tests ermöglicht zudem einen erheblichen Wissenszuwachs über die Wirkung von Lavagen und die Wirksamkeit von Surfactant-Formulierungen oder anderen oberflächenaktiven Substanzen in der Lunge.



KONTAKT

Dorothee Walter
Telefon +49 511 5350-409
dorothee.walter@item.fraunhofer.de



Mit dem am Fraunhofer ITEM entwickelten P.R.I.T.-ExpoCube® können luftgetragene und inhalierbare Substanzen an Zellen oder Geweben an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht getestet werden.

Standardisierte In-vitro-Prüfung von Aerosolen mit dem P.R.I.T.-ExpoCube®

In-vitro- und Ex-vivo-Testsysteme werden für Untersuchungen luftgetragener Substanzen aus Verbraucherprodukten, Arzneimitteln oder der Umwelt immer bedeutender, nicht zuletzt durch zunehmend verschärfte Vorgaben zu Tierexperimenten durch den Gesetzgeber. Im Vergleich zur üblichen Substanzprüfung in einem Liquid-System stellt die Prüfung von luftgetragenen Prüfsubstanzen (Gasen, Aerosolen, Partikeln) in einem Air-Liquid-System aufgrund der höheren Komplexität größere Anforderungen an das gesamte Prüfverfahren. Zwingend erforderlich sind insbesondere eine standardisierte Erzeugung der Prüfatmosfera und die Abstimmung des biologischen Testsystems auf die Exposition an der Luft-Flüssigkeitsgrenze. Mit dem am Fraunhofer ITEM entwickelten P.R.I.T.-ExpoCube®

(siehe Abb.) steht für diese Art von In-vitro-Untersuchungen bereits ein gerätebasiertes Verfahren zur Verfügung. Es erlaubt, in einem unterbrechungsfreien Ablauf sowohl Zielzellsysteme wie Zelllinien oder Primärzellkulturen als auch Gewebe, z. B. Precision-Cut Lung Slices, auf konventionellen 12-Well-Plattensystemen mit kompatiblen Membranen gegenüber einer zuvor erzeugten Prüfatmosfera zu exponieren. Das kompakte System erlaubt die unproblematische Verbindung zu kommerziell erhältlichen Generierungssystemen, wie z. B. dem Aeroneb®-System. In einer Studie wurde ein in jedem Labor umsetzbarer, standardisierbarer Aufbau entwickelt und seine Eignung zur Untersuchung von Aerosolen gezeigt.



KONTAKT

Dr. Jan Knebel
Telefon +49 511 5350-273
jan.knebel@item.fraunhofer.de

Zigarettenrauch bewirkt Zelltod und Entzündungssignale in lebenden Lungenschnitten

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine schwere Lungenkrankheit mit weltweit hohen Erkrankungs- und Sterblichkeitsraten. Zu ihren typischen Merkmalen zählen chronische Bronchitis, Entzündung und Lungenemphysem, die hauptsächlich durch Zigarettenrauchen entstehen. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob sich mit Zigarettenrauchkondensat (ZRK) die typischen Merkmale der COPD in Präzisionslungenschnitten (PCLS) unterschiedlicher Spezies einschließlich des Menschen hervorrufen lassen. Bei PCLS handelt es sich um lebende, dreidimensionale Lungengewebeschnitte. Sie enthalten verschiedene relevante Zelltypen wie Epithel- und Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Fibroblasten und Makrophagen.

PCLS wurden präpariert und gegenüber ZRK exponiert. Anschließend wurde die durch das Kondensat hervorgerufene Toxizität und Entzündung beurteilt. In allen Spezies bewirkte ZRK eine Schädigung des Gewebes. Die mittlere effektive Wirkkonzentration (EC_{50}) lag zwischen 85 $\mu\text{g/ml}$ bei PCLS von Mäusen und 194 $\mu\text{g/ml}$ bei PCLS von Ratten. In menschlichen Gewebeschnitten wurde ein EC_{50} von 121 $\mu\text{g/ml}$ ermittelt. Darüber hinaus induzierte ZRK in PCLS von Mäusen Entzündungsmarker, wohingegen PCLS von Menschen und Ratten auf ZRK nur zu einem geringeren Grad reagierten. Insgesamt stellen PCLS von verschiedenen Spezies ein vielversprechendes Modell dar, um die durch ZRK hervorgerufenen toxischen und entzündungsfördernden Einflüsse von Zigarettenrauch darzustellen. Das Modell wird somit künftig bei der Medikamentenentwicklung zum Einsatz kommen.



KONTAKT

Dr. Katherina Sewald
Telefon +49 511 5350-323
katherina.sewald@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD HERSTELLUNG VON BIOPHARMAKA FÜR DIE KLINISCHE FORSCHUNG

Auf dem Gebiet der Prozessentwicklung und der GMP-Herstellung von Biopharmaka hat das Fraunhofer-ITEM-Team am Standort Braunschweig seit 20 Jahren umfassendes Know-how. Partner aus der Pharma- und Biotech-Branche sowie akademische Einrichtungen schätzen diesen Erfahrungsschatz, der schon viele Male zur erfolgreichen Umsetzung ihrer Projekte geführt hat. Für Qualität und Erfahrung steht ein multidisziplinäres Team aus Wissenschaftlern, Ingenieuren und Technikern, das Projekte von der Zelllinienentwicklung bis zur Herstellung des klinischen Prüfpräparats unterstützt und begleitet.

Der erste und wichtigste Teil eines biopharmazeutischen Wirkstoffprojekts ist eine hinreichend leistungsfähige Produktionszelllinie auf Basis rekombinanter mikrobieller oder tierischer Zellsysteme. Diese ist durch Rückverfolgbarkeit sowie Robustheit und Stabilität gekennzeichnet. An die Zelllinienentwicklung schließt sich die Herstellung einer GMP-Zellbank an, die den Startpunkt für jede Charge eines späteren biotechnologischen Wirkstoffherstellungsprozesses darstellt. In der Pharmazeutischen Biotechnologie des Fraunhofer ITEM werden Master- und Working-Zellbanken von Bakterien, Hefen, Pilzen und Säugerzellen bis zur Sicherheitsstufe S2 GMP-gerecht hergestellt.

Schwerpunkte im Jahr 2014

Im Jahr 2014 gehörten zu den Schwerpunktthemen des Geschäftsfelds »Herstellung von Biopharmaka für die klinische Forschung« unter anderem die Herstellung von GMP-Zellbanken, die Entwicklung von Zelllinien für die Produktion von rekombinanten Proteinen und der Einsatz eines hochmodernen Robotiksystems für das Selektionieren von Klonen, das sogenannte Klonpicken.

Zellbanken GMP-gerecht herstellen: erster Meilenstein im Produktionszyklus von Biopharmaka

Für die Herstellung von Zellbanken wird seit Februar 2013 im Annex 2 des EU-Leitfadens eine arzneimittelrechtliche Herstellungserlaubnis gefordert. Die Pharmazeutische Biotechnologie in Braunschweig hat mehr als 15 Jahre Erfahrung in der GMP-konformen Herstellung und Lagerung von Zellbanken und gehörte zu den ersten Einrichtungen, die noch im Sommer 2013 eine Erlaubnis für die GMP-gerechte Herstellung von Zellbanken nach dem Arzneimittelgesetz erhalten haben.



Seit mehr als 20 Jahren ist die Entwicklung von Prozessen für verschiedenste biopharmazeutische Wirkstoffe das Kerngeschäft der Pharmazeutischen Biotechnologie: Antikörper, Antikörper-Fragmente, Virus-like Particles, Bakteriophagen, Glykoproteine, Nukleinsäuren, insbesondere Plasmide. Zunächst muss der Prozess umfassend verstanden werden, und zwar über alle Phasen der Prozessentwicklung. Schon während der Prozessentwicklung fließen sukzessive GMP-Elemente mit ein, sodass am Ende ein transferierbarer GMP-Prozess nebst zugehöriger Analytik steht, der von der Behörde anerkannt wird. Speziell für Antikörper und Plasmide wurden Herstellungsplattformen entwickelt, die aus weitgehend vorentwickelten und vorvalidierten Basis-Prozess-Sequenzen und der entsprechenden Analytik bestehen, die nur noch an die jeweiligen Besonderheiten der Wirkstoffe angepasst werden müssen.

Die GMP-Herstellung von Pilotchargen biopharmazeutischer Wirkstoffe und deren Weiterverarbeitung zu Prüfmustern für klinische Prüfungen gemäß den regulatorischen Anforderungen erfolgt in einer GMP-Anlage in Reinräumen der Klassen C und D, die aus USP- und DSP-Suiten bestehen. Die anschließende Sterilherstellung klinischer Prüfmuster in Ampullen und Vials geschieht in einem Klasse-B-Reinraum in einem Klasse-A-RABS (Restricted-Access-Barrier-System) mit einer automatischen Abfüllmaschine.

Die Herstellung von Zellbanken ist der erste Meilenstein im Produktionszyklus von Biopharmaka. Sie ist eine Grundvoraussetzung für die konsistente Produktion von biopharmazeutischen Wirkstoffen. Da wiederholte Subkultivierungen oder mehrere Generationszyklen zu unerwünschten Änderungen der Eigenschaften und der Integrität führen, sollte jeder biopharmazeutische Wirkstoff in Zellen produziert werden, die aus einer Zellbank mit einer niedrigen Generationszahl stammen. Ein zweistufiges Zellbanksystem, bestehend aus einer Master- (MCB) und einer Working-Zellbank (WCB), ist Garant für eine stabile Versorgung mit Starterkulturen über den Produktionszyklus des Biopharmakons. Eine MCB besteht in der Regel aus 200 bis 300 Rückstellproben in Röhrchen und wird

aus einem geeigneten Zellklon hergestellt. Sie wird vor ihrem Einsatz wie jeder andere pharmazeutische Rohstoff auf Reinheit, Identität, Gehalt und auf Viabilität getestet. Bei tierischen Zellen wird zudem besonderer Wert auf die Virussicherheit gelegt. Ein Röhrchen der MCB wird in Wachstumsmedium expandiert und aliquotiert als WCB mit mehr als 300 Röhrchen, die wie die Röhrchen der MCB dann in der Gasphase über flüssigem Stickstoff kryokonserviert werden. Ebenso wie die MCB wird die WCB charakterisiert und auf Reinheit, Identität, Gehalt und Viabilität getestet. Die Herstellung findet in Reinräumen statt. Die GMP-konforme Lagerung der Zellbanken erfolgt in einem sicheren, kontrollierten und überwachten Zellbanksystem bei Temperaturen unter minus 150 °C.

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr. Kathrin Bohle
Telefon +49 531 6181-6347
kathrin.bohle@item.fraunhofer.de

Dr. Holger Ziehr
Telefon +49 531 6181-6000
holger.ziehr@item.fraunhofer.de



In Zellbanken werden die Zellen bei Temperaturen unter minus 150 °C in der Gasphase über flüssigem Stickstoff gelagert.

Geeignete Produktionszelllinien entwickeln

Die Herstellung von rekombinanten Proteinen im Industriemaßstab erfordert leistungsfähige und robuste Produktionszelllinien, die zu hohen Zelldichten wachsen und reproduzierbar eine hohe Fremdgenexpression zeigen. Die Biotechnologen des Fraunhofer ITEM haben langjährige Erfahrung in der Entwicklung von geeigneten Produktionszelllinien. Zur Etablierung von CHO-Zelllinien für die heterologe Genexpression nutzen sie das bewährte CHO-DHFR-Expressionssystem, das eine schnelle und robuste Generierung von Produktionsklonen ermöglicht. Dieses seit langem etablierte System wird von den Behörden akzeptiert und liefert hohe Produktausbeuten, insbesondere bei monoklonalen Antikörpern und bispezifischen Antikörperfragmenten und auch bei anderen rekombinanten Glykoproteinen. Der Selektionsprozess zur Identifizierung eines CHO-Klons mit hoher sowie stabiler Proteinexpression aus heterogenen Transfektionszellpools erfordert ein umfangreiches Screening einer großen Anzahl von Klonen. Weiterhin muss die Historie der etablierten Zelllinie belegt sein: die Wirtszelllinie, das Labor, in dem die Wirtszelllinie ursprünglich isoliert wurde, oder die Kultursammlung, von der die Zelllinie bezogen wurde. Die Dokumentation der Passagen, der Kontakt zu Medien und Medium-Komponenten, insbesondere deren Materialzertifikate sind ebenfalls notwendig. Auch die Quellen des rekombinanten Gens, des Expressionssystems und die Klonierung müssen hinreichend dokumentiert sein. Am Ende einer Zelllinienentwicklung werden dann die rekombinanten Zellklone auf Robustheit hinsichtlich der Expressionshöhe, Expressionsstabilität und der molekularen Qualität (Glykosylierung) der exprimierten Fremdgene überprüft.

Leistungsfähigkeit RMCE-basierter Zelllinien

Parallel zur konventionellen Entwicklung von Produktionszelllinien untersuchten die Forscher am Fraunhofer ITEM die Leistungsfähigkeit von Produktionszelllinien, die mittels Rekombinase-vermitteltem Kassettenaustausch (RMCE) erzeugt wurden. Konventionelle Methoden zur Erzeugung von Produktionszelllinien wie das CHO-DHFR-Expressionssystem basieren auf der zufälligen Integration vieler Transgenkopien in das Wirtsgenom. Der Vorteil hierbei sind die großen Erfahrungswerte mit diesem etablierten System sowie die hohe Produktivität. Nachteilig aber ist der zeit- und arbeitsintensive Selektionsprozess zur Identifizierung eines hochproduzierenden CHO-Klons sowie eine für jeden Klon neu zu entwickelnde Kultivierungsstrategie.

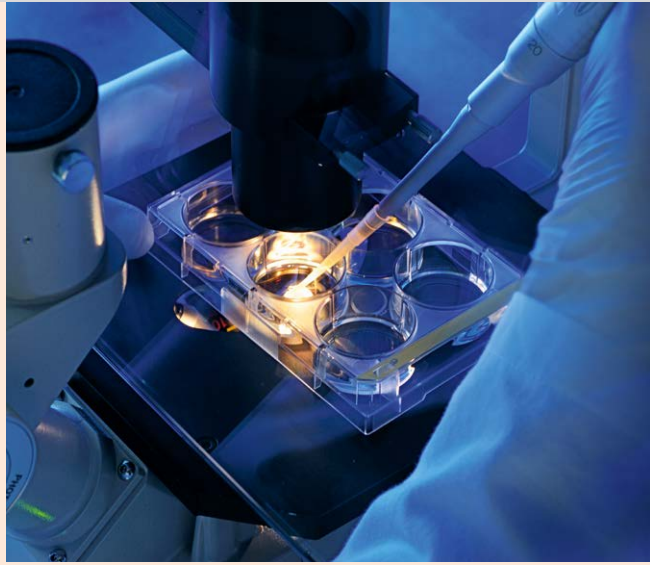
Die bisher im Rahmen von Kundenprojekten erzeugten Einzelklone wiesen eine konforme Expression des Zielgens auf – es wurden in Fed-Batch-Produktionsprozessen Produktkonzentrationen bis zu 3,5 g/l erreicht.

Roboter für das Klonpicken

Um möglichst große Kollektive von Klonen zu untersuchen, verfügt das Fraunhofer ITEM über modernste Technologie und Equipment. Für eine schnelle und effektive Erfassung von geeigneten Klonen erfolgt das Screening von Zellklonen für die Produktion von biopharmazeutischen Medikamenten mit einem Robotiksystem. Das System kombiniert hochpräzise Robotiktechnologie mit einer anspruchsvollen Bildbearbeitungssoftware und einem integrierten Inversmikroskop für die direkte Bildverarbeitung, spezifische Selektion und eine vollständige Dokumentation durch die Nutzung von Hellfeld- und Fluores-

Im Gegensatz zu den konventionellen Methoden wird bei der RMCE-vermittelten Zelllinienentwicklung das Transgen gezielt in einen genau identifizierten und charakterisierten Locus integriert. Bei vergleichenden Versuchen verschiedener Einflussfaktoren während der Kultivierung zeigte sich, dass mittels konventioneller Methoden erzeugte Klone innerhalb der variierten Parameter unterschiedlich signifikant beeinflusst werden. Mittels RMCE erzeugte Klone wiesen jedoch vergleichbare Wachstums- und Produktionseigenschaften auf.

Die Forscher am Fraunhofer ITEM konnten daher erstmals zeigen, dass RMCE-basierte Zelllinien vorhersagbare und homogene Wachstums- und Produktionseigenschaften in einem Kultivierungsprozess aufweisen und so einen Vorteil gegenüber konventionell entwickelten Zelllinien bieten.



zenz-Beleuchtung. Das Hochdurchsatz-System ermöglicht das »Picken« von mehr als 1000 Klonen in kürzester Zeit und gewährleistet eine vollständige Dokumentation zur Nachvollziehbarkeit der Historie der einzelnen Klone, ohne die eine Zulassung des Pharmakons später nicht möglich ist.



KONTAKT

Dr. Sevim Duvar
Telefon +49 531 6181-6341
sevim.duvar@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

- 2000 m² Laborfläche zur Entwicklung biopharmazeutischer Prozesse
- 600 m² Reinräume (Klassen A, B, C und D) zur GMP-Produktion
- Herstellungserlaubnis seit 1997

USP:

- Edelstahl: 50 l STR (Batch, Fed-Batch und Perfusion) und 400 l STR (Batch und Fed-Batch)
- Single use: 20 l WAVE-Bioreaktor

DSP:

- Chromatographiesysteme (GE Healthcare) bis 180 l/h
- Präparative HPLC bis 150 ml/min
- Crossflow-Filtrationsanlage (Sartorius) bis 6 m²

Abfüllanlage ARF 1010 (Bosch):

- Halbautomatische Abfüllmaschine für Ampullen (1-30 ml) und Vials (2-50 ml)
- Schutzbegasung mit Stickstoff
- Chargengröße bis ca. 3500 Stück

PROJEKTE

Internationale Zusammenarbeit zur GMP-Produktion eines Biosimilars

Auch über die Grenzen Deutschlands hinaus wird die bioverfahrenstechnische Kompetenz des Fraunhofer ITEM in Braunschweig geschätzt. Als besonderen Vorteil sehen neue Projektpartner aus Ägypten dabei, dass die klinischen Prüfpräparate direkt nach der Herstellung in der neuen Abfüllanlage steril abgefüllt werden können. Zurzeit arbeitet das Braunschweiger Team daran, den vom Projektpartner teilweise bereits entwickelten Herstellungsprozess für einen Biosimilar-Wirkstoff – ein Nachahmerprodukt eines Biopharmazeutikums – an die vorhandenen technischen Gegebenheiten anzupassen, zu validie-

ren und so »fit für die GMP-Produktion« zu machen. Im Anschluss daran ist vorgesehen, den Wirkstoff (Purified Bulk) GMP-gerecht herzustellen sowie Stabilitätsstudien für Wirkstoff und Darreichungsform durchzuführen, um dann abschließend Prüfmedikation (engl. »Investigational Medicinal Product«, kurz IMP) nach GMP-Richtlinien herzustellen, dezidiert für die klinische Prüfung zu kennzeichnen (GCP-Labeling) und final freizugeben.



KONTAKT

Dr. Corinna Luer
Telefon +49 531 6181-6402
corinna.lueer@item.fraunhofer.de

Abfüllung nach Maß: Aseptische Abfüllung von Kleinstchargen

Das Fraunhofer ITEM besitzt seit 1997 eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für die GMP-konforme Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe. Inzwischen wurde die Herstellungserlaubnis mehrmals um die Herstellung verschiedener neuer Wirkstoffe und Prüfpräparate sowie die aseptische Herstellung von Prüfpräparaten auf Basis von Infusionsbeuteln erweitert. Zur noch fehlenden aseptischen Abfüllung kleinvolumiger Prüfpräparate hat die Firma Bosch Packaging Technology (Crailsheim) eine halbautomatische Abfüllmaschine für Stückzahlen von bis zu 3000 Vials und Ampullen entwickelt. Die Maschine wurde 2011 in ein Restricted-Access-Barrier-System (RABS) eingehaust und in einem neu etablierten Klasse B-Reinraum aufgestellt und qualifiziert. Im Jahr 2014 wurde die Sterilabfüllung erfolgreich über Probeabfüllungen (Media Fills) validiert. Prozess und Anlage sind mittlerweile erfolgreich behördlich inspiziert. Die Herstellungserlaubnis wird im März 2015 erteilt werden.

Mit diesem Schritt ist jetzt am Fraunhofer ITEM die Prozesskette von der Idee bis zum neuen biopharmazeutischen Prüfpräparat mit dem letzten noch fehlenden Glied geschlossen, d. h. die Entwicklung und Validierung von der Zelllinie über den Prozess und die Analytik, Wirkstoffherstellung, Formulierung bis hin zur Sterilabfüllung einschließlich der Freigabe des klinischen Prüfmaterials. Der immer häufiger aufgetretenen Nachfrage aus akademischen Forschungseinrichtungen und der Industrie nach sterilen Prüfpräparaten in kleinen Volumina kann vom Fraunhofer ITEM jetzt aktiv entsprochen werden. Für interessierte Besucher ist die Anlage über einen eigens dafür geschaffenen Gang zu besichtigen.

KONTAKT

Dr. Luma Baydoun
Telefon +49 531 6181-6502
luma.baydoun@item.fraunhofer.de

Für die rekombinante Herstellung von Tierarzneimitteln werden hochproduktive Zelllinien entwickelt.



Zelllinienentwicklung für rekombinant hergestellte Tierarzneimittel

Im Bereich der Tierarzneimittel ist in den letzten Jahren ein steigendes Interesse an rekombinant hergestellten Biopharmaka zu beobachten. Rekombinant hergestellte Tierarzneimittel haben gegenüber solchen, die direkt aus biologischem Ausgangsmaterial gewonnen werden, verschiedene Vorteile: Es kommt zu keinen Limitationen des Ausgangsmaterials, die gleichbleibende Qualität kann einfacher sichergestellt werden und bei erfolgreicher Entwicklung einer hochproduktiven Zelllinie können Produktionskosten eingespart werden. Die pharmazeutischen Biotechnologen in Braunschweig arbeiten derzeit für einen Industriepartner an der Entwicklung einer dieser hochproduktiven Zelllinien. Ausgangspunkt zur Zelllinienentwicklung war die Gensequenz des Proteins, die zunächst für

den Produktionsorganismus optimiert wurde. Anschließend wurden unterschiedliche Strategien zur bestmöglichen Produktion des Proteins entwickelt, die dazu notwendigen Vektoren kloniert und die Transfektion der Zellen durchgeführt. Nach erfolgreicher Entwicklung einer hochproduktiven Zelllinie ist im weiteren Projektverlauf geplant, die entsprechenden Kultivierungs- und Aufarbeitungsprozesse zu entwickeln und den Wirkstoff (Purified Bulk) GMP-gerecht herzustellen.



KONTAKT

Dr. Markus Heine
Telefon +49 531 6181-6307
markus.heine@item.fraunhofer.de

Maßgeschneiderte Proteinexpression

Protein-basierte biopharmazeutische Therapeutika werden in ihren Eigenschaften zunehmend diverser. Um dieser Diversität gerecht zu werden, bedarf es flexibler Expressionssysteme, die sich ähnlich einem Baukasten hinsichtlich ihrer Eigenschaften zusammensetzen lassen, um maßgeschneiderte Lösungen für die individuelle Proteinexpression zu ermöglichen. Die Idee, an der die Forscher der Pharmazeutischen Biotechnologie gemeinsam mit Prof. Fleißner vom Institut für Genetik der TU Braunschweig tüfteln, besteht in der Entwicklung eines pilzlichen Expressionssystems, das dieses Potenzial bietet. Der rote Brotschimmel *Neurospora crassa* wird seit Jahrzehnten als eukaryotischer Modellorganismus in der Grundlagenforschung eingesetzt. In den letzten zwei Jahren wurde ein breites Spek-

trum an potenziellen Produktionsstämmen generiert, in welchen verschiedene Promotoren, zusätzliche Deletionen und Produkte miteinander kombiniert wurden. Nach der Auswahl von erfolgversprechenden Zielstämmen konnte erstmals das Wachstums- und Produktionsverhalten von *N. crassa* in Laborreaktoren untersucht werden. Kern dieser Projektphase ist dabei die Anpassung von zahlreichen Kultivierungsparametern bei der Übertragung vom Labor- in den Pilotmaßstab und somit die Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung auf anwendungsbezogene Lösungen.



KONTAKT

David Havlik
Telefon +49 531 6181-6314
david.havlik@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD FRÜHE KLINISCHE PRÜFUNG

Im Geschäftsfeld »Frühe klinische Prüfung« führen die Wissenschaftler klinische Studien zur Prüfung neuer Medikamente, zur Entwicklung neuer Biomarker und zur Beurteilung des Gefährdungspotenzials durch Luftschadstoffe durch. Das Fraunhofer ITEM kooperiert dabei eng mit der Medizinischen Hochschule Hannover und arbeitet mit Industrieunternehmen und verschiedenen Forschungseinrichtungen zusammen.

Im Fokus stehen klinisch-pharmakologische Probanden- und Patientenstudien – insbesondere der Phasen I und II – zu Fragen der Wirksamkeit und Sicherheit neuer antientzündlicher, antiobstruktiver und antiallergischer Medikamente. Sie werden nach den Qualitätsstandards der »Good Clinical Practice« durchgeführt.

Ein Schwerpunkt liegt auf dem Design und der Durchführung von Proof-of-Concept-Studien zu den Indikationen Asthma, allergische Rhinitis, COPD und Lungenfibrose. Um unter kontrollierter Allergenprovokation die Wirksamkeit von neuen Antiallergika bei Patienten mit allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) zu überprüfen, wird in Zusammenarbeit mit der Abteilung Aerosoltechnologie ein Gräserpollen-Inhalationsraum betrieben, die sogenannte Fraunhofer Environmental Challenge Chamber, kurz Fraunhofer ECC. Dieser Raum wird auch mit Birkenpollen und Hausstaub-Allergenen betrieben, um die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie zu prüfen. Durch das universelle, patentierte Aerosolverfahren können zukünftig weitere Allergene eingesetzt werden, wie Katzenhaare oder andere Pollensorten.

Schwerpunkte im Jahr 2014

Im Jahr 2014 stand im Geschäftsfeld »Frühe klinische Prüfung« die Inbetriebnahme des neuen Zentrums für frühe klinische Forschung, des CRC Hannover, im Vordergrund. Bereits vor der offiziellen Eröffnung des CRC Hannover lief die erste Phase-I-Studie in den neuen Räumen. Es ging um die Untersuchung eines Wirkstoffs zu Behandlung von Depressionen, der nasal verabreicht wird. Näheres zu dieser Studie finden Sie im Folgenden.

Erste Phase-I-Studie erfolgreich im neuen Clinical Research Center Hannover

Mit Fertigstellung des Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover) im Jahr 2014 steht den Partnern des neuen Studienzentrums eine innovative Infrastruktur für die Durchführung von klinischen Prüfungen zur Verfügung. Insbesondere die neu geschaffenen Betten auf zwei Forschungsstationen zur Durchführung von Phase-I-Studien sind aus Sicht des Fraunhofer ITEM eine wichtige Erweiterung der vorhandenen



Bronchoskopische Untersuchungen nach Inhalation oder Instillation von Allergenen, Endotoxin oder Medikamenten sind weitere klinische Forschungsthemen. Ein gut ausgestattetes immunologisches Labor ermöglicht eine umfangreiche Biomarker-Analyse in verschiedenen Patientenproben, z. B. in Blut, Sputum sowie bronchoalveolärer und nasaler Lavage.

Weltweit verfügen nur wenige Institutionen über ein vergleichbares Know-how und die technischen Möglichkeiten. Die bereits bestehende Infrastruktur wird durch das neue Clinical Research Center Hannover noch erweitert. Mehr Betten und Aufenthaltsräume ermöglichen es, vermehrt Phase-I-Studien durchzuführen. Des Weiteren stehen zahlreiche Spezialuntersuchungsräume, eine Biobank und moderne Imaging-Verfahren für klinische Studien zur Verfügung.

Als Partner im Deutschen Zentrum für Lungenforschung bearbeiten wir klinische Forschungsprojekte, die sich mit Pathomechanismen der allergischen Entzündung in der Lunge und der Entwicklung neuer Biomarker befassen.

Das Geschäftsfeld bietet einen hohen Qualitätsstandard, innovative Technik und Fachkompetenz mit akademischem Hintergrund und stützt sich auf die Kernkompetenzen »Respiratorische Proof-of-Concept-Studien«, »Aerosolforschung und Chemische Analytik« sowie »Verfahrensentwicklung und GMP-Herstellung von Biopharmaka«.

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr. med. Dipl.-Kfm. Philipp Badorrek
Telefon +49 511 5350-8130
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-8101
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Möglichkeiten. Neben der klassischen Durchführung von Phase-I-Studien zur Erstanwendung von Medikamenten bei Gesunden lassen sich darüber hinaus innovative Studienkonzepte entwickeln, die bereits etablierte Provokationsmodelle in frühen Phasen der Medikamentenentwicklung mit Übernachtungen zur Bestimmung der Medikamentenspiegel im zeitlichen Verlauf kombinieren. Eine solche Studie konnte bereits im Juli 2014 kurz nach dem Einzug der Mitarbeiter in das CRC Hannover und noch vor der offiziellen Eröffnung des Gebäudes in den neuen Räumlichkeiten durchgeführt werden.

Probanden werden intensiv betreut und überwacht

In der Studie wurde die nasale Verabreichung eines Wirkstoffs zur Behandlung von Depressionen untersucht. Wie bei Phase-I-Studien üblich, nahmen an einem ersten Studienteil nicht Patienten, sondern gesunde Freiwillige teil. Im Vordergrund standen die Untersuchung der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Wirkstoffs sowie das Auftreten von potenziellen Nebenwirkungen. Zu diesem Zweck wurde den 24 teilnehmenden Probanden der Wirkstoff einmalig in die Nase gesprüht und anschließend für die nächsten 30 Stunden regelmäßig Blut

Die Studienärzte besprechen den Ablauf der Studie ausführlich mit den Probanden.



abgenommen, um die Konzentration an aufgenommenem Wirkstoff zu messen. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wurden die teilnehmenden Probanden nach Anwendung des Nasensprays intensiv betreut und überwacht.

Auswirkung von Heuschnupfen auf die nasale Aufnahme getestet

Ein weiteres Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Aufnahme des Wirkstoffs über die Nasenschleimhaut verändert ist, wenn das Nasenspray bei (allergischem) Schnupfen verabreicht wird. Üblicherweise kommt es im Rahmen eines allergi-

schen Schupfens zu einer Schwellung der Nasenschleimhaut, sodass die Gefahr besteht, dass die Aufnahme von Medikamenten über die geschwollene Nasenschleimhaut verändert ist. Für diese Untersuchung wurde die Fraunhofer Environmental Challenge Chamber (Fraunhofer ECC) eingesetzt, in der eine Gräserpollenatmosphäre wie auf einer Sommerwiese erzeugt werden kann. 24 Studienteilnehmer mit Gräserpollenallergie wurden in kleinen Gruppen von jeweils 4 Personen in die Fraunhofer ECC gesetzt, um Heuschnupfensymptome mit Schwellung der Nasenschleimhaut zu induzieren. Eine Stunde nach Betreten der Fraunhofer ECC und mit deutlichen Heuschnupfensymptomen erhielten die Studienteilnehmer das

»Fraunhofer Attract«: Klinische und translationale Fibroseforschung

Im Jahr 2014 startete am Fraunhofer ITEM eine Attract-Forscherguppe unter der Leitung von Prof. Dr. Antje Prasse, um neue Therapien für die Lungenfibrose zu erforschen. Das Förderprogramm »Fraunhofer Attract« bietet hervorragenden externen Wissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Ideen innerhalb eines optimal ausgestatteten Fraunhofer-Instituts marktnah in Richtung Anwendung voranzutreiben.

Ziel des Teams um Prof. Prasse ist es, klinische und translationale Forschung zu fibrosierenden Lungenerkrankungen zu etablieren und damit ein neues Indikations- und Forschungsgebiet zu eröffnen, in das derzeit auch die Pharmaindustrie weltweit investiert. Die Lungenfibrose ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Neueste Daten gehen von einer Prävalenz von 2 % der Normalbevölkerung der über 50-Jährigen und ca. 100 000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland aus. Bei der Lungenfibrose kommt es zu einer zunehmenden Vernarbung und Zerstörung des Lungengewebes.

Eines der Projektziele ist es, In-vitro- und In-vivo-Assays zur Testung anti-fibrotischer Substanzen in Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie zu entwickeln. Mehrere In-vitro-Assays zur Testung neuer anti-fibrotischer Substanzen, die auf humanen, primären Zellen basieren, welche von Lungenfibrose-Patienten gewonnen werden, stehen bereits jetzt am Fraunhofer ITEM zur Verfügung. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von Biomarkern und Read-out-Systemen zum Einsatz in frühen klinischen Studien zur Lungenfibrose sowie deren Durchführung im CRC Hannover. Durch die Imaging-Facility im CRC Hannover eröffnet sich die Perspektive, mittels bildgebender Verfahren Read-out-Systeme für das Therapieansprechen auf anti-fibrotische Medikamente zu entwickeln.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Antje Prasse
Telefon +49 511 5350-8151
antje.prasse@item.fraunhofer.de

Neues Therapieprinzip beim Asthma erfolgreich getestet

Ein neues Therapieprinzip der Firma Sterna Biologicals GmbH & Co KG besteht in der Hemmung des Transkriptionsfaktors GATA-3 durch ein sogenanntes DNAzyme. Die grundsätzliche Wirksamkeit wurde jetzt bei Patienten mit Asthma bronchiale in einer vierwöchigen Proof-of-Concept-Studie

untersucht. Nach standardisierter inhalativer Allergenprovokation fand sich eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion. Die klinische Studie fand multizentrisch unter der wissenschaftlichen Leitung des Fraunhofer ITEM statt, welches auch Biomarker und Pharmakokinetik zentral analysierte. Die Ergebnisse der klinischen Prüfung werden auf dem Jahreskongress der »American Thoracic Society« präsentiert und zeitgleich im »New England Journal of Medicine« publiziert.

Nasenspray. Nach einer weiteren Stunde konnten sie den Provokationsraum verlassen. Auch bei diesen Studienteilnehmern wurde für 30 Stunden nach der Dosierung regelmäßig Blut abgenommen. Die Ergebnisse der klinischen Prüfung liegen noch nicht vor, weil die Auswertung der Studienergebnisse zurzeit noch andauert.

Das CRC Hannover hat sich bewährt

Mit dieser ersten Studie wurden die Möglichkeiten des CRC Hannover und die Funktionalität der Infrastruktur eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch

die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben sich in den neuen Räumen sehr wohl gefühlt. Zum Erfolg wesentlich beigetragen haben die kompetente Zusammenarbeit und der große Einsatz zahlreicher Abteilungen des Fraunhofer ITEM, wie z. B. der Haustechnik, der Informationstechnologie, der Qualitätssicherung und der Verwaltung, und nicht zuletzt die große Flexibilität und Motivation aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.



KONTAKT

Dr. med. Dipl.-Kfm. Philipp Badorrek
Telefon +49 511 5350-8130
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

Ausstattungs-Highlights

- Provokationsräume (Allergene, Ozon)
- Phase-I-Einheit mit 25 Betten
- GMP-Labor
- Bildgebende Verfahren (MRT, PET, CT)
- Studienzentren-Netzwerk für inhalative Allergenprovokation
- Bronchoskopie mit segmentaler Applikation
- Belastungsuntersuchungen (Spiroergometrie)
- Analyse von Biomarkern und Biobank
- Patienten-/Probanden-Datenbank

PROJEKTE

Allergenprovokation in der Fraunhofer ECC: eine zentrale Untersuchungsmethode in Multicenter-Studien

Die Allergenprovokation in der Fraunhofer Environmental Challenge Chamber (Fraunhofer ECC) wird für die klinische Entwicklung der spezifischen Immuntherapie (SIT) häufig im Rahmen der Dosisfindung eingesetzt, da dieses Provokationsverfahren sehr gut standardisiert ist. Ein zusätzlicher Bedarf an Dosisfindungsstudien resultiert aus der Therapieallergenverordnung des Paul-Ehrlich-Instituts. Denn für bereits zugelassene SIT-Präparate ist bei fehlender Dosisfindung eine Nachuntersuchung vorgeschrieben, um die Zulassung aufrecht zu erhalten. Da Patienten nach durchgeführter spezifischer Immuntherapie nicht für weitere SIT-Studien zur Verfügung stehen, kann das Fraunhofer ITEM diese Prüfungen nicht monozentrisch durch-

führen, sondern benötigt die Zuweisung von Patienten aus weiteren Studienzentren, an denen Patienten therapiert werden. Die Allergenprovokation in der Fraunhofer ECC geschieht in solchen multizentrischen Studien als zentrale Methodik, um im Rahmen der Allergenprovokation Aussagen zur Dosis-Wirkungsbeziehung abzuleiten. Die Patienten der über Deutschland verteilten Studienzentren reisen dafür eigens zur Untersuchung in der Fraunhofer ECC nach Hannover. Nachdem im Jahr 2014 zwei Studien mit deutschen Zentren durchgeführt wurden, werden das Konzept der zentralen Untersuchung in der Fraunhofer ECC und das Einzugsgebiet dieser Multicenter-Studien im kommenden Jahr auf weitere europäische Länder ausgeweitet.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-8101
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Analyse der Ausatemluft bei COPD

Die Ausatemluft eines Menschen enthält eine Vielzahl von flüchtigen Kohlenwasserstoffverbindungen (VOCs, volatile organic compounds), deren Zusammensetzung von körpereigenen Stoffwechselprozessen und von Umweltfaktoren bestimmt wird. Ziel eines vom Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) geförderten Projekts ist es, ein spezifisches VOC-Muster für die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) zu finden. Dafür wurde die Ausatemluft von 60 Patienten mit COPD und von 60 Kontrollprobanden gesammelt und am Fraunhofer ITEM von der Abteilung Bio- und Umweltanalytik analysiert. Um den Einfluss des Rauchens zu berücksichtigen, waren jeweils 50 % der beiden Gruppen aktive Raucher. Der Raucherstatus konnte eindeutig durch Verbrennungsprodukte wie Furane von Nicht- bzw. Ex-Rauchern unterschieden werden. Auch wurden VOCs identifiziert, die sowohl vermehrt bei

gesunden Rauchern als auch bei Rauchern und Ex-Rauchern mit COPD auftreten. Durch eine Kooperation im DZL wurde für diese Studie zusätzlich eine identische Gruppe von 120 Probanden in Marburg rekrutiert. Die mit einer am Institut entwickelten Vorrichtung gesammelten Atemproben wurden zur GC/MS-Analyse nach Hannover geschickt. Nach Abschluss der Untersuchungen werden für die statistische Analyse unabhängige Proben zur Verfügung stehen, mit denen die bisherigen Studienergebnisse überprüft und der Einfluss lokaler Umweltfaktoren untersucht werden können. Der aktuelle Datensatz wird darüber hinaus noch durch weitere Analysen mit hochsensitiven Verfahren im Rahmen einer Kooperation mit der Leibniz Universität Hannover ergänzt werden.



KONTAKT

Dr. Olaf Holz
Telefon +49 511 5350-8141
olaf.holz@item.fraunhofer.de

Moderne Bildgebung im CRC Hannover: Durch hyperpolarisiertes Xenon lassen sich im MRT die lufthaltigen Atemwege darstellen. Hierfür wurde ein Xenon-Polarisator installiert.



Kontrastierung der Atemwege durch hyperpolarisiertes Xenon

Die Darstellung der lufthaltigen Atemwege durch Magnetresonanztomographie (MRT) als strahlenfreie Bildgebung ist ohne Kontrastmittel nicht möglich, weil das eigentliche Resonanzverfahren die Eigenschaften von Wassermolekülen nutzt. Da die anatomische Darstellung der Atemwege einschließlich Funktionsdarstellung wertvolle Informationen enthält, werden technische Erweiterungen der MRT gesucht, die die Darstellung der Atemwege erlauben. Eine Möglichkeit besteht in der Einatmung von hyperpolarisiertem $^3\text{Helium}$ oder $^{129}\text{Xenon}$ als gasförmigem Kontrastmittel. Aus Kostengründen steht $^3\text{Helium}$ nicht in ausreichender Menge zur Verfügung. Xenon hingegen kann aus natürlichen Quellen gewonnen werden. Am Fraunhofer ITEM wurde aus strategischen Investitionsmitteln ein Xenon-Polarisator (Polarean, Inc., USA) beschafft und im CRC Hannover in der Imaging-Einheit in unmittelbarer

Nachbarschaft zum MRT installiert. Dadurch sind ideale Voraussetzungen für die Weiterentwicklung der MRT-Bildgebung geschaffen. Erste Pilotversuche haben die Kontrastierung der Atemwege bereits zeigen können. Aktuell wird in Vorversuchen an der Etablierung und Optimierung von MRT-Sequenzen gearbeitet, die neben der Gasphase auch die gelöste Phase des Xenons erfassen. Hierbei geht nach Xenon-Inhalation ein gewisser Teil in die Atemwegsschleimhaut und nachfolgend ins Blut über, woraus sich weitere Informationen ableiten lassen, z. B. über den Entzündungsgrad der Atemwege. Im Jahr 2015 wird ein klinisches Forschungsvorhaben starten, in dem der Grad der lokalen Entzündung in der Lunge mittels Xenon-verstärkter MRT-Bildgebung quantifiziert werden soll.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-8101
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Etablierung der Birkenpollen-Provokation in der Fraunhofer ECC

Seit vielen Jahren ist am Institut die Gräserpollen-Provokation im Pollenprovokationsraum etabliert. In den vergangenen Jahren wurde dieser Raum vielfach eingesetzt, um die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Heuschnupfen zu prüfen. Für die Prüfung der Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie ist allerdings eine allergenspezifische Atmosphäre erforderlich. Aus diesem Grund besteht ein Bedarf, neben Gräserpollen auch eine Birkenpollen-Provokation zu etablieren.

Für die Etablierung der Birkenpollen-Provokation in der Fraunhofer ECC wurden 18 Patienten mit Heuschnupfen und Sensibilisierung gegenüber Birkenpollen fünfmal für je vier Stunden gegenüber aufsteigenden Konzentrationen von

natürlichen Birkenpollen exponiert. Während der Exposition wurden die nasalen Symptome, der nasale Fluss, die nasale Sekretbildung und die Lungenfunktion gemessen. Aufsteigende Konzentrationen an Birkenpollen führten zu einer dosisabhängigen Steigerung der Symptome. Alle Expositionen waren sicher und eine Birkenpollen-Konzentration von 4000 Pollen pro Kubikmeter Luft wurde darüber hinaus auf Reproduzierbarkeit geprüft. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass neben Gräserpollen auch Birkenpollen reproduzierbar und sicher eingesetzt werden können, um die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie zu prüfen.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-8101
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD UMWELT-, ARBEITS- UND VERBRAUCHERSCHUTZ

Im Geschäftsfeld »Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz« stehen potenziell kritische Substanzen aus der Umwelt, am Arbeitsplatz und in Verbraucherprodukten im Mittelpunkt. Der Schwerpunkt liegt auf der inhalativen Belastung durch Chemikalien, Fasern und Partikel – insbesondere auch Nanopartikel – sowie komplexe Gemische. Für unsere Partner aus Industrie, Verbänden und Behörden bieten wir ein breites Spektrum an Methoden und Dienstleistungen an.

Unsere Wissenschaftler erstellen unter Einbeziehung der relevanten gesetzlichen Vorschriften maßgeschneiderte Konzepte für die Bewertung potenzieller Gesundheitsrisiken, erarbeiten gegebenenfalls Prüfstrategien und unterstützen bei Fragestellungen bezüglich Produktsicherheit und Produktverbesserung. Darüber hinaus entwickeln sie kundenspezifische Verfahren für die chemische Analytik und Aerosolmesstechnik.

Potenziell toxische Effekte bzw. Eigenschaften von Substanzen nach inhalativer Exposition können mithilfe von verschiedenen validierten In-vitro-Modellen oder Tiermodellen überprüft werden. Umfangreiche In-vitro-Testverfahren und In-silico-Modelle sind für Abschätzungen am Institut etabliert – auch, um die Zahl der Tierversuche zu reduzieren. Für die Durchführung von experimentellen Studien können unterschiedlichste Aerosole, Gasatmosphären und komplexe

Schwerpunkte im Jahr 2014

Es gibt zunehmend Produkte auf dem Markt, die in Form von Aerosolen angewendet werden. Für die Charakterisierung der relevanten Prozesse bei den Aerosolapplikationen sowie zur Expositionsermittlung ist die Entwicklung neuer maßgeschneiderter Mess- und Analyseverfahren notwendig.

In diesem Zusammenhang lag ein Schwerpunkt des Geschäftsfelds »Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz« auf der infrarot-optischen Diagnostik von organischen Aerosolen. Entsprechende Entwicklungen erfolgten im Rahmen eines internen, institutsübergreifenden Vorlaufforschungsprojekts unter Verwendung von Quantenkaskadenlasern sowie eines Industrieprojekts zur Online-Charakterisierung der Aerosole von E-Zigaretten.

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf dem Ausbau des Leistungsspektrums für die Ermittlung der Exposition gegenüber Sprayprodukten, insbesondere für kosmetische Anwendungen. Hierzu zählen die stoffspezifische Charakterisierung freigesetzter



Stoffsysteme generiert werden und es stehen Verfahren für die kontrollierte Exposition zur Verfügung.

Zur Ermittlung der Exposition gibt es am Fraunhofer ITEM standardisierte Verfahren, Testaufbauten und Modellräume, in denen Schadstofffreisetzungsprozesse realitätsnah nachgebildet werden und die Quellstärke quantifiziert werden kann. Ein Schwerpunkt liegt auf der Methodenentwicklung zur Messung luftgetragener Substanzen bis hin zur Etablierung von Prototypen für Aerosolmessgeräte. Physikalisch-chemische Modelle helfen, Schadstoffe und deren Freisetzung aus Baumaterialien, Innenausstattungen und Verbraucherprodukten zu ermitteln. Weiterhin werden Expositionsszenarien entworfen und mathematische Simulationsmodelle zur Expositionsabschätzung (Innenraum, Umwelt) entwickelt.

In enger Kooperation mit den Geschäftsfeldern »Toxikologische Prüfung« und »Registrierung und Risikobewertung« bieten wir unseren Kunden ein umfassendes Leistungspaket für die Bewertung und Charakterisierung von Stoffen und Produkten an. Die notwendigen Untersuchungen werden in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Prüfvorschriften sowie nach den Grundsätzen der »Good Laboratory Practice« (GLP) durchgeführt.

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr.-Ing. Katharina Schwarz
Telefon +49 511 5350-139
katharina.schwarz@item.fraunhofer.de

Dr. Stefan Hahn
Telefon +49 511 5350-326
stefan.hahn@item.fraunhofer.de

lungengängiger Aerosole und die Etablierung eines Verfahrens zur Ermittlung der Emission von Nanopartikeln, z. B. bei der Verwendung von Sonnensprays.

Wichtige Themen des Geschäftsfelds waren auch die Validierung von Tier-1-Modellen zur Berechnung der Exposition am Arbeitsplatz (u. a. ETEAM-Projekt) und die Berücksichtigung von Maßnahmen zur Risikominderung in den Modellen und Berechnungen. Die dazu erforderlichen Messdaten stammen aus externen Datenquellen und aus Messungen im Fraunhofer ITEM.

Ausstattungs-Highlights

- State-of-the-Art-Analytik: LC-NMR, LC-MS, ICP-MS (Non-Target-, Rückstands- und Spurenanalytik, Bioverfügbarkeit)
- Aerosolmesstechnik, Verfahren zur Aerosolerzeugung (Zerstäubungstechnik, Trockendispergierung)
- Rasterelektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenanalyse-System zur Elementaranalyse
- Expositionsermittlung von Sprayprodukten
- Batterie-Teststand zur Störfallsimulation und Quantifizierung der Energiefreisetzung und der Gas- und Partikelemissionen
- Modellräume zur Expositionscharakterisierung

PROJEKTE

Sicherer Umgang mit Lösemitteln auf dem Prüfstand

Zur Bewertung der Chemikalien- und Lösemittlexposition am Arbeitsplatz unter REACH wird vielfach das Modell ECETOC TRA (Targeted Risk Assessment) eingesetzt. Dieses Modell kann bei dem Umgang mit erhöhten Expositionswerten nur auf eine begrenzte und bisweilen praxisuntypische Palette von Schutzmaßnahmen zur Risikominderung (RMM) zurückgreifen. Der Europäische Verband der Lösemittelindustrie (ESIG) hat daher zusätzliche, praxisnahe RMMs bestimmt, wie z. B. die Verwendung von Fasspumpen bei Abfüllprozessen. Ob diese TRA-untypischen Maßnahmen wie erwartet zu einer Verringerung der Exposition führen, soll in einem Projekt am Fraunhofer ITEM geklärt werden. Für die Expositionsberechnungen sind Informationen über die Wirksamkeit dieser zusätzlichen RMMs erforderlich, weshalb am Institut zunächst Daten aus der Lite-

ratur und anderen Quellen wie etwa von Industriekontakten zusammengetragen wurden. Die Datenrecherche wurde 2014 abgeschlossen und ergab, dass für die meisten RMMs nur ungenügend Daten zur Verfügung standen. In einem zweiten Teil des Projekts werden nun experimentelle Simulationen durchgeführt, die eine Reihe von Modellszenarien untersuchen, in denen Lösemitteltransferprozesse mit verschiedenen Graden der Expositionsbegrenzung (z. B. lokale Belüftung, Einsatz von Fasspumpen) dargestellt werden. Die Simulationen werden voraussichtlich im Jahr 2015 abgeschlossen. Die Ergebnisse sollen zur Verbesserung der Expositionsabschätzung und damit zu mehr Sicherheit am Arbeitsplatz beitragen.



KONTAKT

Dr. Katharina Blümlein
Telefon +49 511 5350-213
katharina.bluemlein@item.fraunhofer.de

Beryllium an europäischen Arbeitsplätzen: ein Vergleich zweier Messverfahren

Einatembare Beryllium (Be)-haltige Stäube können eine Gesundheitsgefährdung am Arbeitsplatz darstellen. Die überwiegende Zahl von Expositionsdaten in epidemiologischen Studien, die zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten herangezogen wurden, basieren auf dem in den USA verwendeten sogenannten »total dust«-Verfahren (TS), das sich von dem in Deutschland und Europa gültigen Standard zur Messung des »einatembaren« Staubes (ES) unterscheidet. In einer einjährigen Feldstudie des Fraunhofer ITEM wurde mit Parallelmessungen ein Datensatz von Be-Konzentrationen erhoben und daraus ein Umrechnungsfaktor zwischen den beiden Messverfahren abgeleitet. An insgesamt 40 industriellen Arbeitsplätzen in Deutschland und Europa, gekennzeichnet durch unterschiedliche Bearbeitungsprozesse von Be-Legierungen, wurden dazu personenbezo-

gene Messungen der Be-Konzentration in der Atemluft nach dem TS- und dem ES-Verfahren durchgeführt. Über alle Arbeitsplätze gemittelt wurden mit dem ES-Verfahren etwa dreifach höhere Be-Konzentrationen gemessen als mit der TS-Methode. Die für die einzelnen Arbeitsplätze bestimmten Umrechnungsfaktoren liegen zwischen 1 und 17. Dies ist auf arbeitsprozessbedingte Unterschiede sowohl in den Korngrößenverteilungen der arbeitsplatzspezifischen Atmosphären als auch in der Partikelgrößenabhängigkeit der Erfassungseffizienz der jeweiligen Probenahmeverfahren (TS, ES) zurückzuführen. Die Ergebnisse des Vorhabens fließen unmittelbar in die aktuelle Diskussion über die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwerts für Be in Deutschland ein.



KONTAKT

Prof. Dr. Wolfgang Koch
Telefon +49 511 5350-117
wolfgang.koch@item.fraunhofer.de

Mit einem am Fraunhofer ITEM entwickelten optischen Sensor kann der Dampf, der beim Genuss von E-Zigaretten entsteht, online vermessen werden.



E-Zigaretten: den dichten Dampf online vermessen

E-Zigaretten erfreuen sich immer größerer Beliebtheit. Beim sogenannten Dampfen atmet der Verbraucher dabei einen Nebel aus sehr feinen Tröpfchen ein, die hauptsächlich aus Glycerin und Propylenglykol bestehen. Konzentration und Partikelgröße dieses Aerosols sind für die Charakterisierung der Produkteigenschaften und die Aufnahme der Substanzen über die Lunge von großer Bedeutung. Ein im Fraunhofer ITEM entwickelter optischer Sensor erlaubt die Messung dieser Parameter mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung, sodass detaillierte Informationen über den zeitlichen Verlauf von Tröpfchengröße und Massenkonzentration während eines Atemzugs gewonnen werden können. Das Messprinzip basiert auf der Messung der Lichtabsorption an drei unterschiedlichen Wellenlängen im nahen und mittleren infraroten Frequenz-

bereich. Hierbei wird die Absorptionsbande der beiden chemischen Hauptkomponenten des Aerosols bei einer Wellenlänge von 3,42 μm zur Messung der Massenkonzentration ausgenutzt. Partikelgrößeninformation erhält man über die Messung der Lichtabschwächung an zwei kleineren Wellenlängen von 2,0 und 1,65 μm außerhalb der Absorptionsbande, wo die Lichtschwächung nur durch die von der Tropfengröße abhängige Lichtstreuung an den Aerosolteilchen bewirkt wird. Ein kostengünstiger, sehr kleiner Sensor konnte erst entwickelt werden, als auf dem Markt schmalbandige Leuchtdioden mit den besagten Frequenzen erhältlich waren. Der Sensor kann generell in Prozessen verwendet werden, in denen Kohlenwasserstoffnebel entstehen und überwacht werden müssen.



KONTAKT

Dipl.-Ing. Wilhelm Dunkhorst
Telefon +49 511 5350-190
wilhelm.dunkhorst@item.fraunhofer.de

Mit Biomonitoring Antibiotika-Exposition in Tierhaltungsbetrieben erfassen

Durch den Einsatz von Antibiotika können Beschäftigte in Tierhaltungsbetrieben über den Stallmist oder bei der Zubereitung und Verabreichung der Tiermedikamente belastet werden. Unerwünschte Antibiotikabelastungen können zu Gesundheitsgefährdungen durch toxische oder sensibilisierende Eigenschaften führen und die Entwicklung von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen im Menschen begünstigen. Die Abteilung Bio- und Umweltanalytik bearbeitet im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Fachgruppe »Biomarker«) das Biomonitoring und die zugehörigen Arbeitsplatzmessungen. Ob mit einem Biomonitoring die Exposition am Arbeitsplatz erfasst und beurteilt werden kann, soll die Untersuchung von Urinproben der Beschäftigten in Tierhaltungsbetrieben auf tiermedizinisch eingesetzte Antibiotika

zeigen. Neben der inhalativen Aufnahme über den Stallstaub ist auch eine orale oder dermale Aufnahme vorstellbar. Ergänzend zum Biomonitoring werden deshalb Arbeitsplatzmessungen durchgeführt und der Stallstaub auf Antibiotika untersucht. Das Projekt soll dazu beitragen, Zusammenhänge zwischen innerer und äußerer Belastung herzustellen und mögliche Risiken für Beschäftigte in der Tierhaltung zu erkennen und zu beurteilen. In der ersten Projektphase werden die analytischen Methoden am Fraunhofer ITEM der Fragestellung angepasst und validiert. Zeitgleich werden erste Staub- und Urinproben aus Geflügelmastbetrieben gewonnen. In Kooperation mit der Tierärztlichen Hochschule Hannover werden die analytischen Grenzen des geplanten Biomonitorings erforscht.



KONTAKT

Dr. Sven Schuchardt
Telefon +49 511 5350-218
sven.schuchardt@item.fraunhofer.de

GESCHÄFTSFELD REGISTRIERUNG UND RISIKOBEWERTUNG

Im Geschäftsfeld »Registrierung und Risikobewertung« bieten wir die notwendigen Untersuchungen und Dienstleistungen an, um chemische Stoffe in Bezug auf mögliche Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu bewerten und sie entsprechend des jeweiligen Einsatzzwecks zu registrieren. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um (Industrie-)Chemikalien, Biozide und Tierarzneimittel. Schwerpunkte des Geschäftsfelds sind die Erstellung der Registrierungsdokumente für Industriekunden und Forschungsaufträge für Behörden und Verbände. Für verschiedene Stoffe und Einsatzgebiete werden auch toxikologische Gutachten erstellt, z. B. um Rückstände oder Kontaminationen zu bewerten.

Im Fokus stehen die für den Stoff und seinen Einsatzzweck gültigen gesetzlichen Anforderungen und die dafür notwendigen Informationen. Diese Informationen werden zusammen mit den Kunden erarbeitet. Zu dem breiten Leistungsspektrum gehören die Recherche der Literatur, die Identifizierung von Datenlücken sowie die Entwicklung einer Prüfstrategie, einschließlich der Beauftragung und des Monitorings der Prüfungen. Weiterhin werden die Daten zur Exposition von Mensch und Umwelt ermittelt und mit den jeweiligen Grenzwerten verglichen. Alle diese Schritte werden in notwendigen Registrierungs- und Stoff-Dossiers dokumentiert.

Schwerpunkte im Jahr 2014

Im Jahr 2014 war ein Schwerpunkt des Geschäftsfelds »Registrierung und Risikobewertung«, die Methoden zur Bewertung von Stoffen zu verbessern, z. B. mittels integrierter Teststrategien. Als Beispiel präsentieren wir hier Forschungen zum Thema Read-Across, einem Verfahren, mit dem die unbekannte Toxizität einer Substanz ausgehend von einer oder mehreren Quellsubstanzen extrapoliert wird.

Read-Across – Weiterentwicklung von Gruppierungskonzepten für die Risikobewertung

In der Risikobewertung werden Gruppierungsansätze, wie z. B. Read-Across (RAX), eingesetzt, um Datenlücken zu füllen. Hierbei wird von der Toxizität einer oder mehrerer Quellsubstanzen die unbekannte Toxizität einer Zielsubstanz extrapoliert; qualitative sowie quantitative Vorhersagen sind dadurch möglich. RAX wird vorwiegend für komplexe Endpunkte wie systemische Toxizität nach wiederholter Verabreichung und Reproduktionstoxizität eingesetzt. Für diese Endpunkte existieren



Unseren Kunden bieten wir ein maßgeschneidertes Angebot, indem wir das oben genannte Leistungsspektrum in enger Kooperation mit den Geschäftsfeldern »Toxikologische Prüfung« und »Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz« ergänzen. Die notwendigen Untersuchungen können wir am Fraunhofer ITEM nach internationalen Prüfvorschriften sowie den Grundsätzen der »Good Laboratory Practice« (GLP) durchführen. Bei Bedarf beziehen wir neben anderen Fraunhofer-Instituten auch externe Auftragslabors ein, zu denen schon langjährige Kontakte bestehen.

Für die Bewertung von Chemikalien sollen in Zukunft auch in erhöhtem Maße tierversuchsfreie und alternative Methoden sowie integrierte Teststrategien angewendet werden, um den Testumfang auf das notwendige Maß zu beschränken. Hierzu erarbeiten wir in öffentlich geförderten Projekten die wissenschaftlichen Grundlagen und erproben ihre regulatorische Umsetzung. Darüber hinaus ergeben sich aus der umfassenden Bewertungspraxis immer wieder Anregungen für wissenschaftliche Fragestellungen, die helfen können, die Bewertung von Stoffen in der Zukunft zu verbessern. Für die Projekte zur Entwicklung alternativer Bewertungskonzepte, z. B. des TTC-Konzepts, können wir auf umfangreiche Datenbanken zu toxikologischen Endpunkten aus Nagetierstudien zurückgreifen, die im Geschäftsfeld über die letzten Jahre aufgebaut und erweitert wurden.

GESCHÄFTSFELDSPRECHER

Dr. Oliver Licht
Telefon +49 511 5350-334
oliver.licht@item.fraunhofer.de

Dr. Annette Bitsch
Telefon +49 511 5350-302
annette.bitsch@item.fraunhofer.de

tieren bisher kaum alternative Methoden wie In-vitro-Testsysteme oder In-silico-Methoden¹. RAX ist zudem insbesondere für Inhaltsstoffe von Kosmetika interessant, deren Toxizität seit Inkrafttreten der Kosmetikverordnung nicht mehr im Tierversuch untersucht werden darf.

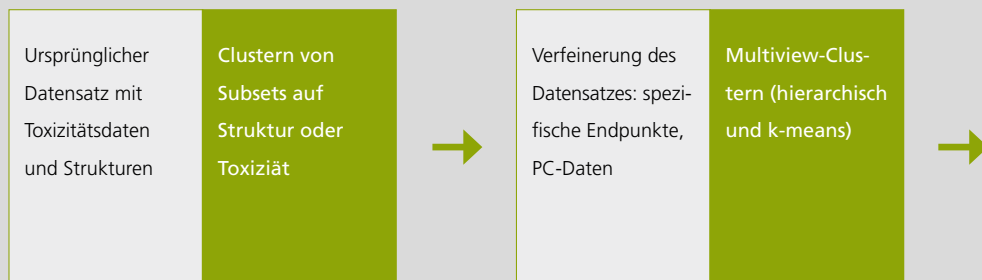
Eine große Herausforderung des RAX-Ansatzes besteht darin, neben der chemischen Verwandtschaft der Quell- und Zielstoffe ihre biologische Ähnlichkeit zu belegen. Die biologische Ähnlichkeit kann auf gemeinsamen Wirkmechanismen beruhen, z. B. auf einem Adverse-Outcome-Pathway (AOP), oder auf ähnlichen Abbauwegen wie gemeinsamen kritischen Metaboliten und deren Kinetik. Die zur Beurteilung der bio-

logischen Ähnlichkeit notwendigen, umfassenden mechanistischen Daten zur Toxikodynamik und Daten zur Verstoffwechselung (ADME) liegen jedoch meist nicht für alle Stoffe der RAX-Gruppe vor.

Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM entwickeln zurzeit im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Projekte in enger Zusammenarbeit mit Partnern neue Konzepte, um die »Ähnlichkeit« der RAX-Stoffe besser zu definieren. Diese sollen zu einer besseren regulatorischen Akzeptanz der RAX-Extrapolation beitragen und somit zu einer unmittelbaren Einsparung von Tierversuchen. Zwei der Projekte – ein BMBF- und ein EU-Projekt – sind im Folgenden dargestellt.

¹ http://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2014_summary_en.pdf

Iterativer Prozess der Verfeinerung des Datensatzes und der Identifikation der besten Clusteringmethodik zur Gruppierung der strukturellen und toxikologischen Daten.



Beispiel: BMBF-Projekt

Im BMBF-Verbundprojekt »Entwicklung einer Strategie zur Bildung von Kategorien und Definitionen neuer Kategorien für die Endpunkte subakute, subchronische und chronische Toxizität zur Minimierung von Tierversuchen unter REACH« wurde ein Gruppierungskonzept unter Berücksichtigung der chemischen Ähnlichkeit und des toxikologischen Profils entwickelt. Der finale Datensatz, basierend auf der RepDose- und ELINCS-Datenbank, umfasst 1022 Verbindungen, deren Toxizität vorwiegend in In-vivo-Studien mit wiederholter Verabreichung (RDT) dokumentiert ist. Zur Erlangung einer bestmöglichen Gruppierung der Substanzen wurde folgende inhaltliche und methodische Auswahl getroffen:

- Toxikologische Endpunkte: 28 organspezifische Effekte, gruppiert nach inhaltlicher Zusammengehörigkeit und zeitlicher Abfolge in Studien mit wiederholter Verabreichung in Ratten
- Toxikologische Potenz: Kategorisierung der Effektdosen (LOELs) pro Endpunkt mittels »Equal Frequency«-Quantisierung
- Bestes Verfahren zum Umgang mit Nullstellen: statistische Imputation
- Strukturinformation: SMILES-Codes für Fragmente und reaktive Gruppen
- Physikalisch-chemische Parameter: Auswahl weniger Parameter, die einen signifikanten Beitrag zum Clustering leisteten
- Cluster-Verfahren: Predictive Clustering Tree (PCT)

Ergebnis des Projekts: Toxikologisch sinnvolle Gruppierungen wurden auf Basis eines mit toxikologischem Expertenwissen verfeinerten Datensatzes sowie einer begleitenden manuellen Clusterüberprüfung während der Modellentwicklung erreicht. Hinsichtlich der Modellbildung erwies sich »Ensemble of Classifier Chains« als beste Methode (www.mlc-reach.informatik.uni-mainz.de).

Fraunhofer-Wissenschaftler in Kommissionen berufen

Zusammen mit Experten aus Bundes- und Landesbehörden, aus Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen beraten Experten des Fraunhofer ITEM als externe, unabhängige Sachverständige das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

Wiederberufen für den Zeitraum 2014 bis 2017 wurden vom Fraunhofer ITEM Dr. Annette Bitsch in die BfR-Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfen sowie Dr. Katrin Schröder in die BfR-Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung. Neu dabei ist Dr. Oliver Licht, der in die BfR-Kommission für Kontaminanten und andere gesundheitlich unerwünschte Stoffe in der Lebensmittelkette berufen wurde.

Beispiel: EU-Projekt DETECTIVE

Ziel des EU-Projekts DETECTIVE des SEURAT-Verbunds ist es, das Wissen um mechanistische Zusammenhänge bei toxischen Prozessen im Menschen zu vergrößern. Hierzu werden prädiktive Biomarker entwickelt, z. B. durch Kombination verschiedener Omik-Technologien. Vor dem Einsatz in der Risikobewertung müssen diese Biomarker, die Schlüssel- oder Zwischenschritte dieser Mechanismen abbilden, validiert werden. Anhand einer RAX-Fallstudie mit Valproinsäure (VPA) wird hierzu zurzeit ein Konzept entwickelt.

In der Datenbank TG-Gates wurden zunächst Biomarker-Kandidaten basierend auf Transkriptomveränderungen identifiziert, die im Zusammenhang mit dem Fett- und Energie-

- Vergrößerung des Datensatzes
- Entwicklung von Methoden zum Umgang mit Fehlstellen
- Endpunkte: spezifische Organ-Effekt-Beziehungen

Vorhersagemodelle:

- Testung der Vorhersagbarkeit der Endpunkte
- Methoden zum Umgang mit Potenz: »Equal-Frequency«-Verteilung der Toxizitätsdaten



- Finaler Datensatz basierend auf RepDose und Neustoff DB
- Toxizitätsprofil basierend auf vorher-sagbaren Endpunkten
- Strukturdaten, logP_{ow} und Molekulargewicht

Predictive Clustering Tree, Korrelationen und Vorhersagemodelle



Dr. Kathrin Schröder, Dr. Annette Bitsch und Dr. Oliver Licht wurden 2014 als unabhängige Sachverständige in Kommissionen des Bundesinstituts für Risikobewertung berufen.

Analogon wurde als »Grenzfall« definiert, da die beobachteten Effekte keinen eindeutigen Rückschluss auf eine Deregulierung des Fettmetabolismus erlauben. Zurzeit werden die Biomarker über quantitative RT-PCR in verschiedenen Zellen in vitro getestet: in primären humanen sowie Ratten-Hepatozyten und in HepG2-Zellen. Mithilfe dieser RAX-Fallstudie soll ein Konzept zur Integration der resultierenden Biomarker entwickelt werden – qualitative im Rahmen eines RAX-Ansatzes bzw. quantitative in der Risikobewertung von Stoffen ohne Einbeziehung strukturell verwandter Stoffe.



KONTAKT

Dr. Sylvia Escher
Telefon +49 511 5350-330
sylvia.escher@item.fraunhofer.de

stoffwechsel stehen. In dieser Datenbank ist VPA ein potenter Induktor dieser Genveränderungen. Zudem konnte ein Kausalzusammenhang mit beobachteten Effekten in RDT-Studien hergestellt werden. VPA induzierte nach oraler Exposition Effekte wie Leberverfettung, Lipidosis und Vakuolisierung von Hepatozyten.

Um die Prädiktivität der Biomarker-Kandidaten zu testen, wurden zehn strukturell ähnliche Stoffe, bestehend aus (un-)verzweigten Carbonsäuren, identifiziert, für die auch RDT-Studien vorlagen. Die In-vivo-Daten wurden in den Datenbanken RepDose, IMI eTOX, ECHA CHEM, Cosmos, Leadscope und Nedo sowie durch Literaturrecherchen gefunden. Vier VPA-Analoga wurden aufgrund der in diesen Studien beobachteten Effekte als »in vivo positiv«, fünf als »in vivo negativ« klassifiziert. Ein

Ausstattungs-Highlights

Datenbanken

- RepDose (enthält Daten zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung von Chemikalien)
- FeDTeX (enthält Daten zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Chemikalien)
- PaFtox (enthält Daten zur Toxizität von Nanopartikeln nach wiederholter Verabreichung)

Modelle

- Modellierungssoftware zur Abschätzung der Exposition von Mensch und Umwelt

Dokumentation

- Literaturverwaltung mit über 100 000 Einträgen zu 500 Sachgebieten, Recherche und Zugriff auf 150 Zeitschriften

PROJEKTE

Mit Fraunhofer-Expertise von der Draft zur Final Decision

Die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) evaluiert regelmäßig mindestens fünf Prozent zufällig ausgewählte Dossiers und prüft diese. Bei diesem sogenannten Compliance Check werden diese Dossiers vor allem auf Konsistenz und ausreichende Qualität der verwendeten Daten sowie Testvorschläge und Begründungen für den Einsatz alternativer Methoden (QSAR, Waiving oder Read-across) geprüft. Von den Mitgliedsstaaten werden zudem Dossiers gezielt ausgewählt, in der Regel von potenziell besorgniserregenden Stoffen, um sie innerhalb einer Stoffevaluation zu prüfen. Generell fordert die ECHA die betroffenen Hersteller in einer Draft Decision auf, das Dossier zu aktualisieren, wobei häufig zusätzliche experimentelle Studien gefordert sind. Die Registranten können innerhalb einer einmonatigen Frist Stellung nehmen und diese, im günstigen Fall,

auch direkt mit der Behörde diskutieren. Nach einer optionalen Überarbeitung durch die ECHA und der Zustimmung der EU-Länderbehörden sind die Nachforderungen (Final Decision) abzuarbeiten und das Dossier entsprechend zu aktualisieren.

Die Abteilung Chemikalienbewertung war bisher in drei Compliance Checks der ECHA involviert und hat die Forderungen im Interesse der Kunden intensiv mit der Behörde diskutiert. Dabei hat sich die nachhaltige, durch zahlreiche erfolgreiche Registrierungen ausgewiesene Expertise der Fraunhofer-Wissenschaftler als außerordentlich hilfreich erwiesen, der Fachbehörde eine Verbesserung der Dossierqualität bei ökonomisch akzeptablem Aufwand vorzuschlagen.



KONTAKT

Dr. Gustav Könnecker
Telefon +49 511 53 50-328
gustav.koennecker@item.fraunhofer.de

Verfeinerung des Emissionsszenarios Umwelt für Metallbearbeitungsflüssigkeiten

Im Auftrag der TEGEWA-Fachgruppe »Metal Working Additives« hat das Fraunhofer ITEM die Handhabung und Entsorgung von Metallbearbeitungsflüssigkeiten (Kühlschmierstoffen, PT13) untersucht. Dafür wurden verschiedene Aspekte der Umweltextposition gegenüber Bioziden bei der Aufbereitung von Metallbearbeitungsflüssigkeiten analysiert. Berücksichtigt wurden relevante regulatorische Informationen und der Stand der Technik gemäß öffentlich zugänglichen Dokumenten und Richtlinien. Darüber hinaus wurde die Anwendbarkeit aktueller Emissionsszenario-Dokumente bewertet. Hinzugezogen wurden außerdem Informationen aus europäischen metallverarbeitenden Industriebetrieben und aus Entsorgungsfirmen, die sich mit der Handhabung und Auf-

bereitung gebrauchter Metallbearbeitungsflüssigkeiten befassen. Nach der Vorstellung erster Projektergebnisse auf dem zweiten »Biocides Technical Meeting« im Jahr 2013 wurde eine Arbeitsgruppe mit Industriemitgliedern und Vertretern der zuständigen Behörden gebildet. Diese Arbeitsgruppe hat weitere Daten von Industrievertretern und aus anderen Informationsquellen zusammengetragen und in einem aktualisierten Expositionsalgorithmus zusammengefasst, der zurzeit mit den Behörden diskutiert wird. Mithilfe der Ergebnisse sollen die alten Emissionsszenario-Dokumente für die Freisetzung von Bioziden aus wassermischbaren Metallbearbeitungsflüssigkeiten in die Umwelt ersetzt werden.



KONTAKT

Dr. Susanne Hesse
Telefon +49 511 5350-366
susanne.hesse@item.fraunhofer.de



Zebrabärblinge werden in ökotoxikologischen Studien wie dem FELS-Test zur Bewertung von Chemikalien eingesetzt.

Empfindlichkeitsvergleich akuter Ökotoxizitätsdaten unter REACH

Der FELS-Test (Fish early-life stage toxicity test) wird in der Ökotoxikologie als eine Langzeitstudie an Fischen zur Bewertung von Chemikalien eingesetzt (siehe Abb.). Der Test gilt in der EU als Tierversuch und unterliegt damit dem Gebot, Wirbeltierversuche für regulatorische Anforderungen auf das unerlässliche Maß zu beschränken. Daher ist es erforderlich, den Nutzen einer Studie für die Sicherheitsbewertung und Risikoabschätzung gegenüber dem Tierschutz abzuwägen. Im Rahmen eines Forschungsprojekts für das Umweltbundesamt wurden am Fraunhofer ITEM akute und chronische Toxizitätsdaten von Fischen und Wasserflöhen von 240 Stoffen mit unterschiedlichen chemischen Strukturen ausgewertet, um zu untersuchen, unter welchen Voraussetzungen auf den chronischen Fischtest verzichtet werden könnte. Das Ergebnis zeigt,

dass auf Basis der chronischen Daten von Wasserflöhen für viele chemische Substanzen die Ableitung von Grenzwerten auch ohne den FELS-Test möglich ist. Allerdings wird deutlich, dass unter bestimmten Bedingungen auf den FELS-Test nicht verzichtet werden kann, z. B. dann, wenn Fische im Vergleich zu Wasserflöhen bereits in akuten Tests eine hohe Sensitivität gegenüber einer Substanz zeigen. In der Studie wurde ein Klassifizierungsschema für den Empfindlichkeitsvergleich beider Spezies auf Basis von Testdaten aus Kurzzeitstudien entwickelt. Die vorgeschlagene Methode soll als Grundlage für eine Anpassung der integrierten Teststrategie in der REACH-Leitlinie zur Ökotoxikologie dienen und die Abschätzung des Bedarfs von chronischen Fischtests verbessern.



KONTAKT

Dr. Martin May
Telefon +49 511 53 50-360
martin.may@item.fraunhofer.de

Tierversuche unter REACH durch Anwendung von QSAR-Methoden vermeiden

Die Anwendung von alternativen Methoden in der Risikobewertung mit dem Ziel, Tierversuche weitestgehend zu vermeiden und bestehendes Wissen optimal zu nutzen, wird in verschiedenen regulatorischen Kontexten gefordert, z. B. REACH Anhang XI. In einem vom Umweltbundesamt geförderten Projekt sollen vorwiegend kleine und mittelständische Unternehmen bei der Nutzung von QSAR-Methoden unterstützt werden mit dem Ziel, QSAR-Methoden in Zukunft vermehrt und im Einklang mit den Anforderungen der Zulassungsbehörden bei der Registrierung von Stoffen zu nutzen. Dazu werden in den Jahren 2015 und 2016 Fachworkshops mit Anwendern, Modellentwicklern und Vertretern von Behörden durchgeführt. Der Fokus liegt auf QSAR-Modellen und ihrer Anwendung unter REACH. Dabei werden Vorschläge erarbei-

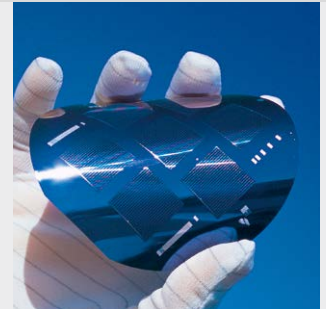
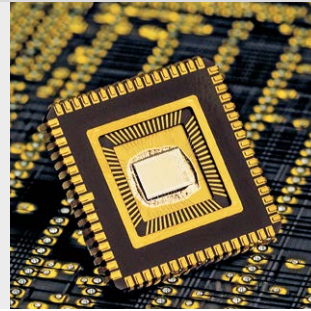
tet, wie die Anwendung der Modelle verbessert werden kann, z. B. durch eine Beurteilung der Qualität und Relevanz der Modelle, durch die Entwicklung von Kriterien für eine Validierung der generierten Daten und durch eine transparente und effiziente Dokumentation der Modelle und der erhaltenen Vorhersagen. Dadurch soll die Qualität von Registrierungs dossiers bei der Nutzung von QSARs unter REACH verbessert werden, um bei den Behörden letztlich eine bessere Akzeptanz berechneter Daten zu erreichen. Die Gesamtergebnisse dieses Projekts werden abschließend in einem übersichtlichen und pragmatischen Leitfaden speziell für kleine und mittelständische Unternehmen zusammengefasst.



KONTAKT

Dr. Axel Wibbertmann
Telefon +49 511 5350-301
axel.wibbertmann@item.fraunhofer.de

DIE FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT



Forschen für die Praxis ist die zentrale Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 1949 gegründete Forschungsorganisation betreibt anwendungsorientierte Forschung zum Nutzen der Wirtschaft und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 66 Institute und Forschungseinrichtungen. Knapp 24.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von mehr als 2 Milliarden Euro. Davon fallen rund 1,7 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 Prozent werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen entwickeln können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Internationale Kooperationen mit exzellenten Forschungspartnern und innovativen Unternehmen weltweit sorgen für einen direkten Zugang zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

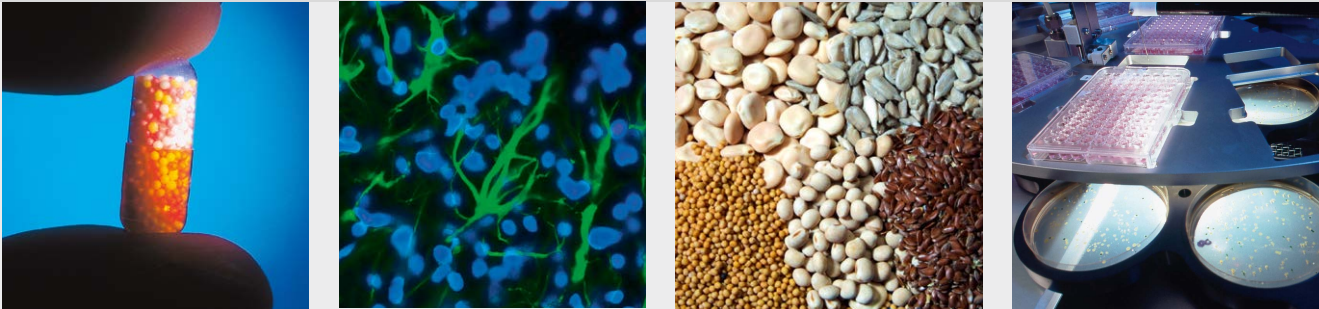
Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Leistungsfähigkeit, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen für Aus- und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.

Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft die Möglichkeit zur fachlichen und persönlichen Entwicklung für anspruchsvolle Positionen in ihren Instituten, an Hochschulen, in Wirtschaft und Gesellschaft. Studierenden eröffnen sich aufgrund der praxisnahen Ausbildung und Erfahrung an Fraunhofer-Instituten 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.

www.fraunhofer.de

FRAUNHOFER-VERBUND LIFE SCIENCES



Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences bündeln und potenzieren sechs Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung ihre komplementären Kompetenzen in den Lebenswissenschaften. Mit mehr als 1700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern stellt der Verbund einen wichtigen FuE-Partner für die Pharma- und Biotechnologiebranche sowie für die Chemieindustrie und Medizintechnikunternehmen dar.

Die Fraunhofer-Institute für Biomedizinische Technik IBMT, Grenzflächen und Bioverfahrenstechnik IGB, Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Zelltherapie und Immunologie IZI sowie Verfahrenstechnik und Verpackung IVV und die Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB können mit ihrem konzentrierten Know-how und einer großen Bandbreite an Methoden und Ausstattung auch übergreifende Projekte erfolgreich durchführen. Forschung und Entwicklung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences umfasst sowohl die präventiven Bereiche Umweltschutz und Verbraucherschutz als auch die regenerativen Bereiche medizinische Therapie und Umweltsanierung.

Die Forschung im Fraunhofer-Verbund Life Sciences ist durch Anwendungsnähe zur Industrie gekennzeichnet, um bedarfsorientierte Lösungen zu entwickeln. Immer im Blick stehen dabei die Aspekte Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit. Zudem

forschen die Institute auch an den Grundlagen, um so die Basis für zukünftige Anwendungen in der Industrie zu schaffen. Die internationale Ausrichtung des Verbunds trägt der Globalisierung dieses Wissenschafts- und Wirtschaftsbereichs Rechnung.

Die Geschäftsfelder des Verbunds umfassen die medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik, regenerative Medizin, gesunde Lebensmittel, Biotechnologie für die industrielle Nutzung sowie die Forschung für Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln. Es werden Wege aufgezeigt, Gesundheit und Umwelt in einer industrialisierten Welt zu erhalten und Möglichkeiten entwickelt, Krankheiten im Rahmen einer stärker personalisierten Medizin zu diagnostizieren und zu therapieren sowie die Umwelt zu sanieren.

KONTAKT

Fraunhofer-Verbund Life Sciences
Prof. Dr. Thomas Hirth
(Vorsitzender)

Geschäftsstelle
Dr. Claus-Dieter Kroggel
(Leiter der Geschäftsstelle)
Telefon +49 511 5466-440
Fax +49 511 5466-445
claus.kroggel@vls.fraunhofer.de

www.lifesciences.fraunhofer.de

Publikationen

- Alarcon, P.; Bohn, B.; Zetzsch, C.; Rayez, M. T.; Rayez, J. C.
Reversible addition of the OH radical to p-cymene in the gas phase: multiple adduct formation. Part 2.
In: Physical Chemistry Chemical Physics 16 (2014), Nr. 32, S. 17315-17326.
doi: 10.1039/c4cp02073a
- Basma, H.; Gunji, Y.; Iwasawa, S.; Nelson, A.; Farid, M.; Ikari, J.; Liu, X.; Wang, X.; Michalski, J.; Smith, L.; Iqbal, J.; El Behery, R.; West, W.; Yelamanchili, S.; Rennard, D.; Holz, O.; Mueller, K. C.; Magnussen, H.; Rabe, K.; Castaldi, P. J.; Rennard, S. I.
Reprogramming of COPD lung fibroblasts through formation of induced pluripotent stem cells.
In: American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology 306 (2014), Nr. 6, S. L552-L565.
doi: 10.1152/ajplung.00255.2013
- Batke, M.; Bitsch, A.; Gundert-Remy, U.; Gütlein, M.; Helma, C.; Kramer, S.; Maunz, A.; Partosch, F.; Seeland, M.; Stahlmann, R.
Development of chemical categories by optimized clustering strategies.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S73, Abstract 295.
- Batke, M.; Bitsch, A.; Gundert-Remy, U.; Gütlein, M.; Helma, C.; Kramer, S.; Maunz, A.; Partosch, F.; Seeland, M.; Stahlmann, R.
Multi-label classification to predict repeated dose toxicity in the context of REACH.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S45, Abstract 178.
- Batke, M.; Bitsch, A.; Gundert-Remy, U.; Gütlein, M.; Kramer, S.; Partosch, F.; Seeland, M.; Stahlmann, R.
Correlations between different endpoints in repeated dose toxicity studies: occurrence of dependent and independent effects at equal dose levels in the RepDose and the »ELINCS« database.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S28, Abstract 108.
- Bernstein, D. M.; Rogers, R. A.; Ernst, H.; Phillips, J. I.
The evaluation of the biopersistence, pathological response, and pleural translocation of chrysotile containing brake dust in comparison to crocidolite asbestos following short-term inhalation exposure.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 322, Abstract PS 1215.
- Bernstein, D. M.; Rogers, R.; Sepulveda, R.; Kunzendorf, P.; Bellmann, B.; Ernst, H.; Phillips, J. I.
Evaluation of the deposition, translocation and pathological response of brake dust with and without added chrysotile in comparison to crocidolite asbestos following short-term inhalation: Interim results.
In: Toxicology and Applied Pharmacology 276 (2014), Nr. 1, S. 28-46.
doi: 10.1016/j.taap.2014.01.016
- Bitsch, A.; Schwarz, K.; Hahn, S.; Ehni, M.; Holthenrich, D.; Koch, W.
Does foam application reduce aerosol formation?
In: SETAC Abstract book (2014), S. 7, Abstract 24.
- Bratu, V. A.; Erpenbeck, V. J.; Fehrenbach, A.; Rausch, T.; Rittinghausen, S.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Fehrenbach, H.
Cell counting in human endobronchial biopsies – disagreement of 2D versus 3D morphometry.
In: PloS One 9 (2014), Nr. 3, S. e92510.
doi: 10.1371/journal.pone.0092510
- Braun, A.
Biotechnologie statt Tierversuche.
In: Biospektrum 20 (2014), S. 694.
- Braun, A.; Danov, O.; Kopf, J.; Stroebele, M.; Hansen, T.; Fehrenbach, H.; Sewald, K.
Lung tissue culture model for assessment of cytotoxicity and inflammation induced by inhalable carbon black nanoparticles.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 514, Abstract PS 1953.
- Burg, B. v. d.; Wedebye, E. B.; Dietrich, D. R.; Jaworska, J.; Mangelsdorf, I.; Paune, E.; Schwarz, M.; Piersma, A. H.; Kroese, E. D.
The ChemScreen project to design a pragmatic alternative approach to predict reproductive toxicity of chemicals.
In: ALTEX Proceedings 3 (2014), Nr. 1, S. 90, Abstract II-7-902.
- Buschmann, J.; Lewin, G.; Creutzenberg, O. H.
CEFIC-LRI N1 project: oral toxicity of a synthetic amorphous silica (SAS) in rats.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 157-158, Abstract PS 599.

- Chung, K. F.; Gibeon, D.; Sousa, A. R.; Corfield, J.; Shaw, D. E.; Fowler, S. J.; Fleming, L. J.; Riley, J.; Jeyasingham, E.; Rowe, A.; Fichtner, K.; Roberts, G.; Bakke, P.; Garnier, C. V.; Horvath, I.; Riccardo, P.; Dahlen, B.; Musial, J.; Pahu, L.; Myles, D.; Compton, C.; Higenbottam, T. W.; Montuschi, P.; Larsson, L.; Sandstrom, T.; Wagers, S. S.; Howarth, P. H.; Bel, E.; Bansal, A. T.; Djukanovic, R.; Sterk, P. J.
Severe asthma patients on oral corticosteroid therapy as a distinct phenotype: the European U-Biopred Cohort.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 189 (2014), Meeting Abstracts, 4 S., Abstract A2424.
- Creutzenberg, O.; Voss, J.-U.; Mangelsdorf, I.; Tillmann, T.; Pohlmann, G.; Hansen, T.; Kock, H.; Schaudien, D.
Toxic effects of various modifications of a nanoparticle following inhalation.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S6, Abstract 017.
- Creutzenberg, O. H.; Pohlmann, G.; Hansen, T.; Schuchardt, S.; Ernst, H.
CEFIC-LRI N1 project: inhalation toxicity of a synthetic amorphous silica (SAS) in rats.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 158, Abstract PS 600.
- Curths, C.; Wichmann, J.; Becker, T.; Kaup, F.-J.; Hohlfeld, J. M.; Windt, H.; Dunker, S.; Hoymann, H. G.; Braun, A.; Knauf, S.
Lung function assessment in nonhuman primate models of obstructive pulmonary diseases.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A4214.
- Curths, C.; Wichmann, J.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Hohlfeld, J. M.; Windt, H.; Dunker, S.; Hoymann, H. G.; Braun, A.; Knauf, S.
Lung function assessment in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) for the evaluation of translational nonhuman primate models of lung inflammation.
In: Pneumologie 68 (2014), Nr. 2, Abstract A24.
doi: 10.1055/s-0033-1363117
- Curths, C.; Wichmann, J.; Dunker, S.; Windt, H.; Hoymann, H. G.; Lauenstein, H. D.; Hohlfeld, J.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Braun, A.; Knauf, S.
Airway hyper-responsiveness in lipopolysaccharide-challenged common marmosets (*Callithrix jacchus*).
In: Clinical Science 126 (2014), Nr. 2, S. 155-162.
doi: 10.1042/CS20130101
- Czyż, Z. T.; Hoffmann, M.; Schlimok, G.; Polzer, B.; Klein, C. A.
Reliable single cell array CGH for clinical samples.
In: PloS One 9 (2014), Nr. 1, S. e85907.
doi: 10.1371/journal.pone.0085907
- Danov, O.; Delgado, S. M. J.; Drake, H.; Pfennig, O.; Forster, C.; Hohlbaum, A.; Audoly, L.; Braun, A.; Sewald, K.
Biomarker for eosinophil and T-cell recruitment induced by interleukin-13 as a therapeutic target for allergic asthma tested in human precision-cut lung slices.
In: Allergy 69 (2014), Suppl. 99, S. 530, Abstract 1478.
- Danov, O.; Delgado, S. M. J.; Drake, H.; Seehase, S.; Hohlbaum, A. M.; Bersch, C.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Braun, A.; Sewald, K.
IL-13 induced asthma model in human precision-cut lung slices.
In: ALTEX Proceedings 3 (2014), Nr. 1, S. 208, Abstract VI-1a-442.
- Danov, O.; Jimenez Delgado, S. M.; Drake, H.; Schindler, S.; Pfennig, O.; Förster, C.; Braun, A.; Sewald, K.
Species comparison of interleukin-13 induced airway hyperreactivity in precision-cut lung slices.
In: Pneumologie 68 (2014), Nr. 6, S. 407, Abstract A1.
doi: 10.1055/s-0034-1376770
- Danov, O.; Jimenez, S.; Pfennig, O.; Forster, C.; Hohlbaum, A.; Audoly, L.; Braun, A.; Sewald, K.
Interleukin-13 as a therapeutic target for allergic asthma tested in human precision-cut lung slices.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A5665.
- Danov, O.; Kopf, J.; Ströbele, M.; Bockhorn, H.; Fehrenbach, H.; Braun, A.; Sewald, K.; Hansen, T.
Biological impact of modified inhalable carbon black nanoparticles assessed in cell and tissue culture models.
In: ALTEX Proceedings 3 (2014), Nr. 1, S. 71, Abstract II-4a-455.
- Dasenbrock, C.; Fischer, M.; Windt, H.; Koch, W.
Refinement of acute inhalation toxicity studies: the isolated perfused rat lung as a screening tool for surface-active substances.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 324, Abstract PS 1226.
- Dijkstra, D.; Hennig, C.; Hansen, G.; Biller, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.
Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge.
In: Cytometry A 85 (2014), Nr. 7, S. 580-587.
doi: 10.1002/cyto.a.22472
- Dinh, Q. T.; Quarcoo, D.; Braun, A.; Welte, T.; Bals, R.; Fischer, A.
Neuronale Plastizität in NGF-transgenen Mäusen bei allergischen Atemwegentzündungen.
In: Pneumologie 68 (2014), Nr. S 01, S. 17, Abstract P466.
doi: 10.1055/s-0034-1367791
- Escher, S.; Tluczkiewicz, I.; Batke, M.; Kühne, R.; Ebert, R.; Schüürmann, G.; Mangelsdorf, I.
TTC: a new concept for inhalation exposure.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 167, Abstract PS 631.
- Fischer, M.; Dasenbrock, C.; Windt, H.; Koch, W.
Refinement of acute inhalation toxicity studies: the isolated perfused rat lung as a screening tool for surface-active substances.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S39-40, Abstract 154.
- Funck, U.; Le, D. D.; Rochlitzer, S.; Heck, S.; Bals, R.; Braun, A.; Welte, T.; Dinh, Q. T.
Veränderung von MHC-II positiven Zellen der Atemwegganglien bei chronischem Hausstaubmilben-Mausmodell und HRV1B Infektion.
In: Pneumologie 68 (2014), Nr. S 01, S. 134, Abstract A4.
doi: 10.1055/s-0034-1367785
- Gadaleta, D.; Pizzo, F.; Lombardo, A.; Carotti, A.; Escher, S. E.; Nicolotti, O.; Benfenati, E.
A k-NN algorithm for predicting the oral sub-chronic toxicity in the rat.
In: Altex 31 (2014), Nr. 4, S. 423-432.
doi: 10.14573/altex.1405091
- Grinberg, M.; Stober, R. M.; Edlund, K.; Rempel, E.; Godoy, P.; Reif, R.; Widera, A.; Madjar, K.; Schmidt-Heck, W.; Marchan, R.; Sachinidis, A.; Spitkovsky, D.; Hescheler, J.; Carmo, H.; Arbo, M. D.; van de Water, B.; Wink, S.; Vincken, M.; Rogiers, V.; Escher, S.; Hardy, B.; Mitic, D.; Myatt, G.; Waldmann, T.; Mardinoglu, A.; Damm, G.; Seehofer, D.; Nussler, A.; Weiss, T. S.; Oberemm, A.; Lampen, A.; Schaap, M. M.; Luijten, M.; van Steeg, H.; Thasler, W. E.; Kleinjans, J. C.; Stierum, R. H.; Leist, M.; Rahnenfuhrer, J.; Hengstler, J. G.
Toxicogenomics directory of chemically exposed human hepatocytes.
In: Archives of Toxicology 88 (2014), Nr. 12, S. 2261-2287.
doi: 10.1007/s00204-014-1400-x
- Guérard, M.; Baum, M.; Bitsch, A.; Eisenbrand, G.; Elhajouji, A.; Epe, B.; Habermeyer, M.; Kaina, B.; Martus, H. J.; Pfuhrer, S.; Schmitz, C.; Sutter, A.; Thomas, A. D.; Ziemann, C.; Froetschl, R.
Assessment of mechanisms driving non-linear dose-response relationships in genotoxicity testing.
In: Mutation Research/Reviews in Mutation Research (2014) [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1016/j.mrrev.2014.11.001
- Gužvić, M.; Braun, B.; Ganzer, R.; Burger, M.; Nerlich, M.; Winkler, S.; Werner-Klein, M.; Czyż, Z. T.; Polzer, B.; Klein, C. A.
Combined genome and transcriptome analysis of single disseminated cancer cells from bone marrow of prostate cancer patients reveals unexpected transcriptomes.
In: Cancer Research 74 (2014), Nr. 24, S. 7383-94.
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0934
- Hackbarth, A.; Schaudien, D.; Bellmann, B.; Ernst, H.; Leonhardt, A.; Heinrich, U.; Rittinghausen, S.
BrdU screening – a short-time test for reliable prediction of carcinogenicity for MWCNT.
In: The Toxicologist 53 (2014), Nr. 1, S. 527-528, Abstract PS 2003.
- Hackbarth, A.; Schaudien, D.; Bellmann, B.; Ernst, H.; Leonhardt, A.; Steinberg, P.; Rittinghausen, S.
BrdU screening – short-time test for reliable prediction of carcinogenicity for MWCNT.
In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S46, Abstract 180.
- Hahn, T.; Diamond, J.; Dobson, S.; Howe, P.; Kielhorn, J.; Koennecker, G.; Lee-Steere, C.; Mangelsdorf, I.; Schneider, U.; Sugaya, Y.; Taylor, K.; Dam, R. V.; Stauber, J. L.
Predicted no effect concentration derivation as a significant source of variability in environmental hazard assessments of chemicals in aquatic systems: an international analysis.
In: Integrated Environmental Assessment and Management 10 (2014), Nr. 1, S. 30-36.
doi: 10.1002/ieam.1473
- Hansen, T.; Chougule, A.; Borlak, J.
Isolation and cultivation of metabolically competent alveolar epithelial cells from A/J mice.
In: Toxicology in Vitro 28 (2014), Nr. 5, S. 812-821.
doi: 10.1016/j.tiv.2014.03.009

- Hansen, T.; Niehof, M.; Knebel, J.
Cytochrome P450 monooxygenases expression in human bronchial epithelial calu-3 cells under different culture conditions.
In: *The Toxicologist* 53 (2014), Nr. 1, S. 133, Abstract PS 512.
- Hecht, V.; Duvar, S.; Ziehr, H.; Burg, J.; Jockwer, A.
Efficiency improvement of an antibody production process by increasing the inoculum density.
In: *Biotechnology Progress* 30 (2014), Nr. 3, S. 607-615.
doi: 10.1002/btpr.1887
- Hekking, P.-P.; Wagener, A. H.; Sousa, A. R.; Fowler, S. J.; Bakke, P.; Frey, U.; Krug, N.; Hashimoto, S.; Woodcock, A.; Chanez, P.; Montuschi, P.; Bisgaard, H.; Corfield, J.; Howarth, P. H.; Djukanovic, R.; Chung, K.; Fleming, L.; Riley, J.; Jeyasingham, E.; Fichtner, K.; Rowe, A.; Roberts, G.; Singer, F.; Geiser, T.; Horvath, I.; Polosa, R.; Vissing, N.; Dahlen, B.; Musial, J.; Murray, C.; Myles, D.; Compton, C.; Higenbottam, T. W.; Vestbo, J.; Pahu, L.; Larsson, L.; Sandstrom, T.; Shaw, D.; Wagers, S. S.; Sterk, P. J.; Bansal, A. T.; Bel, E.
Prevalence and phenotypic characteristics of severe adult-onset asthma in the U-Biopred Cohort.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, 2 S., Abstract A3697.
- Hennes, C.; Batke, M.; Bomann, W.; Duhayon, S.; Kosemund, K.; Politano, V.; Stinchcombe, S.; Doe, J.
Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity.
In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70 (2014), Nr. 2, S. 457-67.
doi: 10.1016/j.yrtph.2014.07.022
- Heratizadeh, A.; Badorrek, P.; Niebuhr, M.; Erpenbeck, V. J.; Loesche, C.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Werfel, T.
The effect of controlled exposure to grass pollen in an environmental challenge chamber on dermal symptoms in patients with atopic dermatitis.
In: *British Journal of Dermatology* 170 (2014), Nr. 6, S. e2-e3.
- Hinrichs, J.; Schaumann, F.; Renne, J.; Schonfeld, C.; Faulenbach, C.; Winkler, C.; Gutberlet, M.; Krug, N.; Wacker, F.; Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.
Phase-contrast MRI for detection of mild systemic hemodynamic response after segmental allergen challenge in asthmatic patients.
In: *Academic Radiology* 21 (2014), Nr. 8, S. 994-1001.
doi: 10.1016/j.acra.2014.03.003
- Hoffmann, R.; Braun, A.; Knauf, S.; Kaup, F. J.; Bleyer, M.
Distribution of ciliated epithelial cells in the trachea of common marmosets (*Callithrix jacchus*).
In: *Journal of Medical Primatology* 43 (2014), Nr. 1, S. 55-58.
- Hohlfeld, J. M.; Furtwaengler, A.; Könen-Bergmann, M.; Wallenstein, G.; Walter, B.; Bateman, E. D.
Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: a combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials.
In: *International Journal of Clinical Practice* (2014), 9 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1111/ijcp.12596
- Hohlfeld, J. M.; Sharma, A.; van Noord, J. A.; Cornelissen, P. J.; Derom, E.; Towse, L.; Peterkin, V.; Disse, B.
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease.
In: *Journal of Clinical Pharmacology* 54 (2014), Nr. 4, S. 405-414.
doi: 10.1002/jcph.215
- Holz, O.; Biller, H.; Mueller, M.; Kane, K.; Rosano, M.; Hanrahan, J.; Hava, D. L.; Hohlfeld, J. M.
Safety and efficacy of Pur118 in the ozone challenge model.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A5994.
- Holz, O.; Gaida, A.; Schuchardt, S.; Langejuergen, J.; Zimmermann, S.; Hohlfeld, J. M.
The effect of flow rate on the level of volatile organic compounds (voc) in exhaled breath.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A4254.
- Holz, O.; Hansen, T.; Homburg, U.; Garn, H.; Hohlfeld, J. M.; Niehof, M.
Optimizing gene-expression analysis for induced sputum.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A4253.
- Holz, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Witte, L.; Hohlfeld, J. M.
Diamide does not improve the analysis of IL1b and TNFa in dithiothreitol-treated sputum supernatants.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A5641.
- Holz, O.; Muller, M.; Ignatenko, S.; Kappeler, D.; Buhl, R.; Beeh, K.-M.; Kornmann, O.; Kirsten, A.; Homburg, U.; Garn, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.
Effect of sample processing on the analysis of IL4, IL5, and IL13 in sputum supernatants.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A4255.
- Holz, O.; Pedersen, F.; Kannies, F.; Zielen, S.; Gillissen, A.; Berg, A. V.; Berdel, D.; Schnoor, M.; Magnusson, H.
Longitudinal measurement of airway inflammation over one year in children and adults with intermittent asthma.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A1338.
- Holz, O.; Roepcke, S.; Lauer, G.; Elmlinger, M.; Lahu, G.; Hohlfeld, J. M.
Exercise challenge amplifies differences in metabolomic signals between healthy smokers and smokers with COPD (gold2).
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A5952.
- Holz, O.; Waschki, B.; Roepcke, S.; Watz, H.; Lauer, G.; Faulenbach, C.; Hohlfeld, J. M.
Potential prognostic value of biomarkers in lavage, sputum and serum in a five-year clinical follow-up of smokers with and without COPD.
In: *BMC Pulmonary Medicine* 14 (2014), 9 S.
doi: 10.1186/1471-2466-14-30
- Hoymann, H. G.; Ernst, H.; Creutzenberg, O.; Schaudien, D.; Müller, M.; Knudsen, L.; Braun, A.
Invasive but repetitive lung function measurements in a rodent model of pulmonary fibrosis.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A1952.
- Jalava, P.; Ritter, D.; Knebel, J.
Building up a co-culture and surfactant model for routine use in ALI exposures.
In: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 115 (2014), Nr. 1, S. 156.
doi: 10.1111/bcpt.12236
- Keenan, C. M.; Baker, J.; Bradley, A.; Goodman, D. G.; Harada, T.; Herbert, R.; Kaufmann, W.; Kellner, R.; Mahler, B.; Meseck, E.; Nolte, T.; Rittinghausen, S.; Vahle, J.; Yoshizawa, K.
International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): progress to date and future plans.
In: *Toxicologic Pathology* (2014), 3 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1177/0192623314560031
- Kirsch, S.; Polzer, B.; Klein, C. A.
Analysis of nucleic acids in single cells.
In: *Nucleic acid as molecular diagnostics*. Weinheim: Wiley-VCH, 2014, S. 291-308.
ISBN: 978-3-527-33556-5
doi: 10.1002/9783527672165.ch13
- Knebel, J.; Ritter, D.; Brodbeck, C.
Fundamental improvements of the air-liquid interface technique for use in vitro inhalation toxicology.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 148, Abstract II-16-302.
- Knebel, J.; Ziemann, C.; Creutzenberg, O. H.
CEFiC-LRI N1 project: genotoxicity of a synthetic amorphous silica (SAS) in rats.
In: *The Toxicologist* 53 (2014), Nr. 1, S. 158, Abstract PS 601.
- Koch, A.; Saran, S.; Tran, D.; Klebba-Färber, S.; Thiesler, H.; Sewald, K.; Schindler, S.; Braun, A.; Klopffleisch, R.; Tamura, T.
Murine precision-cut liver slices (PCLS): a new tool for studying tumor micro-environments and cell signaling ex vivo.
In: *Journal of Cell Communication and Signaling* 12(1) (2014), Nr. 73, 13 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1186/PREACCEPT-8059489851417820
- Könnecker, G.; Krome, K.
Environmental risk assessment of veterinary pharmaceuticals.
In: *Regulatory Rapporteur* 11(1) (2014), S. 30-33.
- Konzok, S.; Schindler, S.; Braun, A.; Sewald, K.
Human organotypic cancer model.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 214, Abstract VI-1-571.
- Konzok, S.; Schindler, S.; Braun, A.; Sewald, K.
Interaction of MDA-MB-231 cells with tissue-resident macrophages in a human organotypic tumor invasion model using Precision Cut Lung Slices (PCLS).
In: *Förster & Borries* 1 (2014), S. 128, Abstract 666.
- Kornmann, O.; Watz, H.; Fuhr, R.; Krug, N.; Erpenbeck, V. J.; Kaiser, G.
Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table.
In: *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 28 (2014), Nr. 2, S. 149-153.
doi: 10.1016/j.pupt.2014.03.003

- Kroese, E. D.; Bosgra, S.; Buist, H. E.; Lewin, G.; van der Linden, S. C.; Man, H. Y.; Piersma, A. H.; Rorije, E.; Schulpen, S. H.; Schwarz, M.; Uibel, F.; Vugt-Lussenburg, B. M.; Wolterbeek, A. P.; van der Burg, B.
Evaluation of an alternative in vitro test battery for detecting reproductive toxicants in a grouping context.
In: *Reproductive Toxicology* (2014), 9 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.003
- Krome, K.; Hahn, S.; Schwonbeck, S.; Könnecker, G.; Licht, O.
Human medicinal products: environmental risk assessment for volatile anaesthetics.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S63, Abstract 250.
- Krug, N.; Gupta, A.; Badorrek, P.; Koenen, R.; Mueller, M.; Pivovarova, A.; Hilbert, J.; Wetzel, K.; Hohlfeld, J. M.; Wood, C.
Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on TH2 cells antagonist BI 671800 in patients with seasonal allergic rhinitis.
In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133 (2014), Nr. 2, S. 414-419.
doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.013
- Kuper, C. F.; Schaudien, D.; Parker, G.
Lymph Nodes.
In: *Encyclopedia of immunotoxicology*. Berlin: Springer, 2013, S. 1-5.
ISBN: 978-3-642-27786-3
doi: 10.1007/978-3-642-27786-3_910-2
- Lauenstein, L.; Switalla, S.; Prenzler, F.; Seehase, S.; Pfennig, O.; Forster, C.; Fieguth, H.; Braun, A.; Sewald, K.
Assessment of immunotoxicity induced by chemicals in human precision-cut lung slices (PCLS).
In: *Toxicology in Vitro* 28 (2014), Nr. 4, S. 588-599.
doi: 10.1016/j.tiv.2013.12.016
- Le, D. D.; Rochlitzer, S.; Fischer, A.; Heck, S.; Tschernig, T.; Sester, M.; Bals, R.; Welte, T.; Braun, A.; Dinh, Q. T.
Allergic airway inflammation induces the migration of dendritic cells into airway sensory ganglia.
In: *Respiratory Research* 15 (2014), Nr. 73, 12 S.
doi: 10.1186/1465-9921-15-73
- Le, D. D.; Rochlitzer, S.; Heck, S.; Bals, R.; Braun, A.; Welte, T.; Dinh, Q. T.
Allergische Atemwegsentszündung induziert eine Zunahme von dendritischen Zellen in den Atemwegsganglien der Maus.
In: *Pneumologie* 68 (2014), Nr. S 01, Abstract V543.
doi: 10.1055/s-0034-1367922
- Lehmbecker, A.; Rittinghausen, S.; Rohn, K.; Baumgartner, W.; Schaudien, D.
Nanoparticles and pop-off technique for electron microscopy: a known technique for a new purpose.
In: *Toxicologic Pathology* 42 (2014), Nr. 6, S. 1041-1046.
doi: 10.1177/0192623313509906
- Lewin, G.; Escher, S. E.; van der Burg, B.; Simetska, N.; Mangelsdorf, I.
Structural features of endocrine active chemicals – a comparison of in vivo and in vitro data.
In: *Reproductive Toxicology* (2014), 14 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.009
- Lewin, G.; van der Burg, B.; Batke, M.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Development of an in silico pre-screen for reproductive toxicity within the EU project ChemScreen.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S62, Abstract 248.
- Liebig, M.; Floeter, C.; Hahn, T.; Koch, W.; Wenzel, A.; Römbke, J.
Risk mitigation measures: an important aspect of the environmental risk assessment of pharmaceuticals.
In: *Toxics* 2 (2014), Nr. 1, S. 35-49.
doi: 10.3390/toxics2010035
- Liebsch, M.; Pirow, R.; Smirnova, L.; Tharmann, J.; Linsel, G.; Troeller, S.; Huettig, N.; Bauer, M.; Graebisch, C.; Berger-Preiß, E.; Kock, H.; Oertel, A.; Ritter, D.; Knebel, J.
Validation requirements for alternative methods in inhalation toxicology – case study of a German two-phase prevalidation project.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 146, Abstract II-16b-557.
- Mangelsdorf, I.; Schröder, K.; Pinheiro, N. C.
Dermal exposure.
In: *International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 242*, Geneva: WHO, 2014, S. xviii, 503 S.
ISBN: 978-92-4-157242-2
- May, M.; Drost, W.; Germer, S.; Juffernholz, T.; Hahn, S.
Sensitivity comparison of fish and daphnia toxicity – evaluation of ecotoxicological testing strategies and chronic fish testing.
In: *SETAC Abstract book* (2014), S. 333, Abstract WE285.
- McInnes, E. F.; Ernst, H.; Germann, P. G.
Spontaneous non-neoplastic lesions in control Syrian hamsters in three 24-month long-term carcinogenicity studies.
In: *Toxicologic Pathology* (2014), 10 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1177/0192623314532569
- Müller, M.; Schaumann, F.; Braun, A.
A human in vitro allergy model showing allergen-specific immune responses using house dust mite or grass pollen allergen.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 211, Abstract VI-1b-639.
- Neuhaus, V.; Braun, A.; Sewald, K.
Use of rat precision-cut lung slices for long-term functional evaluation.
In: *The Toxicologist* 53 (2014), Nr. 1, S. 273, Abstract PS 1051.
- Neuhaus, V.; Chichester, J. A.; Ebensen, T.; Schwarz, K.; Hartman, C. E.; Shoji, Y.; Guzman, C. A.; Yusibov, V.; Sewald, K.; Braun, A.
A new adjuvanted nanoparticle-based H1N1 influenza vaccine induced antigen-specific local mucosal and systemic immune responses after administration into the lung.
In: *Vaccine* 32 (2014), Nr. 26, S. 3216-3222.
doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.011
- Neuhaus, V.; Danov, O.; Witte, J.; Romberg, S.; Escher, S.; Schaudien, D.; Braun, A.; Sewald, K.
Alternative model for repeated-dose inhalation toxicity using precision-cut lung slices.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 112, Abstract II-11-610.
- Neuhaus, V.; Schaudien, D.; Sewald, K.; Braun, A.
Precision-cut lung slices as alternative to mimic inflammation, lung injury and bronchoconstriction after short and long-term maintenance in culture.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A5737.
- Neves, R. P.; Raba, K.; Schmidt, O.; Honisch, E.; Meier-Stiegen, F.; Behrens, B.; Mohlendick, B.; Fehm, T.; Neubauer, H.; Klein, C. A.; Polzer, B.; Sproll, C.; Fischer, J. C.; Niederacher, D.; Stoecklein, N. H.
Genomic high-resolution profiling of single CK^{POS}/CD45^{NEG} flow-sorting purified circulating tumor cells from patients with metastatic breast cancer.
In: *Clinical Chemistry* 60 (2014), Nr. 10, S. 1290-1297.
doi: 10.1373/clinchem.2014.222331
- Niehof, M.; Augustin, C.; Hansen, T.
Establishment of pathway-specific gene expression analysis using the example of the paraquat action on human lung epithelial cells.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S71, Abstract 284.
- Paranjpe, M.; Neuhaus, V.; Braun, A.; Mueller-Goymann, C. C.
Toxicity testing of sildenafil base-loaded liposomes in in vitro and ex vivo models for pulmonary application.
In: *European Journal of Lipid Science and Technology* 116 (2014), Nr. 9, S. 1129-1136.
doi: 10.1002/ejlt.201300406
- Pedersen, F.; Holz, O.; Lauer, G.; Quintini, G.; Kiwull-Schöne, H.; Kirsten, A. M.; Magnussen, H.; Rabe, K. F.; Goldmann, T.; Watz, H.
Multi-analyte profiling of inflammatory mediators in COPD sputum – The effects of processing.
In: *Cytokine* (2014), 4 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.008
- Pohler, P.; Müller, M.; Winkler, C.; Schaudien, D.; Sewald, K.; Müller, T. H.; Seltsam, A.
Pathogen reduction by ultraviolet C light effectively inactivates human white blood cells in platelet products.
In: *Transfusion* (2014), 11 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1111/trf.12836
- Polzer, B.; Medoro, G.; Pasch, S.; Fontana, F.; Zorzino, L.; Pestka, A.; Andergassen, U.; Meier-Stiegen, F.; Czyż, Z. T.; Alberter, B.; Treitschke, S.; Schamberger, T.; Sergio, M.; Bregola, G.; Doffini, A.; Gianni, S.; Calanca, A.; Signorini, G.; Bolognesi, C.; Hartmann, A.; Fasching, P. A.; Sandri, M. T.; Rack, B.; Fehm, T.; Giorgini, G.; Manaresi, N.; Klein, C. A.
Molecular profiling of single circulating tumor cells with diagnostic intention.
In: *EMBO Molecular Medicine* 6 (2014), Nr. 11, S. 1371-1386.
doi: 10.15252/emmm.201404033
- Preiss, A.; Godejohann, M.
Applications of NMR techniques for the identification and structure elucidation of emerging organic and other xenobiotic organic contaminants.
In: *Lambropoulou, D. A.; Nollet, L. M. L. (Hrsg). Transformation products of emerging contaminants in the environment: analysis, processes, occurrence, effects and risks. Vol. 1. Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd., 2014, S. 353-383.*
ISBN: 978-1-118-33959-6

- Reamon-Buettner, S. M.; Bellmann, B.; Hackbarth, A.; Leonhardt, A.; Niehof, M.; Ziemann, C.
Multiwalled carbon nanotubes (MWCNT) induce DNA damage and cellular senescence in human peritoneal mesothelial LP9 cells.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S23, Abstract 087.
- Reamon-Buettner, S. M.; Buschmann, J.; Lewin, G.
Identifying placental epigenetic alterations in an intrauterine growth restriction (IUGR) rat model induced by gestational protein deficiency.
In: *Reproductive Toxicology* 45 (2014), S. 117-124.
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.02.009
- Reither, G.; Heath, N.; Holz, O.; Kahn, N.; Hohlfeld, J.; Schultz, C.; Mall, M. A.
Evaluation of small molecule FRET reporter for the diagnosis and monitoring of proteolytic activity in a chronic obstructive lung disease model.
In: *Pneumologie* 68 (2014), Nr. 6, S. 410, Abstract A14.
doi: 10.1055/s-0034-1376783
- Renne, J.; Hinrichs, J.; Schonfeld, C.; Gutberlet, M.; Winkler, C.; Faulenbach, C.; Jakob, P.; Schaumann, F.; Krug, N.; Wacker, F.; Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.
Noninvasive quantification of airway inflammation following segmental allergen challenge with functional MR imaging: a proof of concept study.
In: *Radiology* (2014), 9 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1148/radiol.14132607
- Ritter, D.; Arndt, H.; Knebel, J.
Biological effects of inhalable substances – development of a concept to standardize in vitro studies using aerosols.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S78, Abstract 315.
- Ritter, D.; Knebel, J.
Investigations of the biological effects of airborne and inhalable substances by cell-based in vitro methods: fundamental improvements to the ALI concept.
In: *Advances in Toxicology 2014* (2014), Article ID 185201, 11 S.
doi: 10.1155/2014/185201
- Ritter, D.; Knebel, J.; Brodbeck, C.
Improvements of the ALI in vitro testing method for inhalable compounds.
In: *The Toxicologist* 53 (2014), Nr. 1, S. 272-273, Abstract PS 1050.
- Ritter, D.; Knebel, J.; Brodbeck, C.; Javala, P.
Biological effects of inhalable compounds. Improvements of the in vitro testing method.
In: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 115 (2014), Nr. 1, S. 157.
doi: 10.1111/bcpt.12236
- Rittinghausen, S.; Bellmann, B.; Hackbarth, A.; Ernst, H.; Heinrich, U.; Leonhardt, A.; Schaudien, D.
Histopathological analysis of malignant tumors induced by intraperitoneal injection of carbon nanotubes.
In: *The Toxicologist* 53 (2014), Nr. 1, S. 525, Abstract PS 1990.
- Rittinghausen, S.; Hackbarth, A.; Creutzenberg, O.; Ernst, H.; Heinrich, U.; Leonhardt, A.; Schaudien, D.
The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats.
In: *Particle and Fibre Toxicology* 11 (2014), Nr. 59, 11 S.
doi: 10.1186/s12989-014-0059-z
- Rochlitz, S.; Hoymann, H. G.; Muller, M.; Braun, A.; U-BIOPRED Consortium
No exacerbation but impaired anti-viral mechanisms in a rhinovirus-chronic allergic asthma mouse model.
In: *Clinical Science* 126 (2014), Nr. 1-2, S. 55-65.
doi: 10.1042/Cs20130174
- Rochlitz, S.; Muller, M.; Sewald, K.; Braun, A.
Rhinovirus infection in human and mouse precision cut lung slices.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (2014), Meeting Abstracts, Abstract A1712.
- Rosenberger, W.; Wrbitzky, R.; Elend, M.; Schuchardt, S.
Untersuchungen zur Emission organischer Verbindungen in der Kabinenluft nach dem Enteisen von Verkehrsflugzeugen.
In: *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 74 (2014), Nr. 11/12, S. 467-475.
- Schäfer, D.; Dressen, P.; Brettner, S.; Rath, N. F.; Molderings, G. J.; Jensen, K.; Ziemann, C.
Prostaglandin D₂-supplemented »functional eicosanoid testing and typing« assay with peripheral blood leukocytes as a new tool in the diagnosis of systemic mast cell activation disease.
In: *Journal of Translational Medicine* 12 (2014), Nr. 1: 213, 14 S.
doi: 10.1186/s12967-014-0213-2
- Schaudien, D.; Harleman, H.; Bouallala, F.; Kuper, C. F.
Lymphoid tissue and pathological influences of toxicants.
In: *Reference module in biomedical sciences. Elsevier Science*, 2014, 22 S.
doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.01990-5
- Schaumann, F.; Fromke, C.; Dijkstra, D.; Alessandrini, F.; Windt, H.; Karg, E.; Muller, M.; Winkler, C.; Braun, A.; Koch, A.; Hohlfeld, J.; Behrendt, H.; Schmid, O.; Koch, W.; Schulz, H.; Krug, N.
Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study.
In: *Particle and Fibre Toxicology* 11 (2014), Nr. 39, 11 S.
doi: 10.1186/s12989-014-0039-3
- Schindler, S.; Jimenez-Delgado, S. M.; Braun, A.; Sewald, K.
A model of neuronal hyperreactivity in passively sensitized human organotypic tissue.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 214, Abstract VI-1-568.
- Scholz, R.; Hahn, S.; Bitsch, A.
Analyzing dermal absorption data of chemicals.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S86, Abstract 347.
- Schröder, K.; Hoffmann-Dörr, S.; Mangelsdorf, I.; Escher, S.
Comparison of two different application routes of nanosilver in rats – a toxicokinetic study.
In: *Toxicology Letters* 229 (2014), Suppl., S. 194, Abstract P-3.146.
- Schröder, K.; Hoffmann-Dörr, S.; Mangelsdorf, I.; Escher, S.
Route to route extrapolation factors for regulatory risk assessment – a probabilistic approach.
In: *Toxicology Letters* 229 (2014), Suppl., S. 118, Abstract P-2.80.
- Schröder, K.; Pohlenz-Michel, C.; Simetska, N.; Voss, J.-U.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Carcinogenicity and mutagenicity of nanoparticles – assessment of current knowledge as basis for regulation.
In: *Texte/Umweltbundesamt* 50 (2014), S. 165.
- Schröder, K.; Simetska, N.; Escher, S.; Mangelsdorf, I.
Toxicological databases: modern tools to reduce, refine and replace animal testing.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S87, Abstract 352.
- Schulz, F.; Batke, M.; Mangelsdorf, I.; Pohlenz-Michel, C.; Simetska, N.; Lewin, G.
Sensitivity of different generations and developmental stages in studies on reproductive toxicity.
In: *Toxicology Letters* 226 (2014), Nr. 2, S. 245-255.
doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.045
- Schulz, F.; Lewin, G.; Mangelsdorf, I.; Batke, M.; Escher, S.
Analysing reproductive toxicity studies using the FeDTeX Database – Does an F2-generation provide an additional benefit?
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387 (2014), Suppl. 1, S89, Abstract 357.
- Schwarz, K.; Biller, H.; Windt, H.; Koch, W.; Hohlfeld, J. M.
Characterization of exhaled particles from the human lungs in airway obstruction.
In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* (2014), 7 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
doi: 10.1089/jamp.2013.1104
- Sewald, K.; Braun, A.
Ex vivo models for asthma, COPD and lung injury in precision cut lung slices (PCLS).
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 209, Abstract VI-1a-466.
- Sewald, K.; Hess, A.; Lauenstein, L.; Schneider, X.; Vogel, S.; Steinfath, M.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Kolle, S.; Ma-Hock, L.; Landsiedel, R.; Martin, C.; Braun, A.
Prevalidation of the ex vivo model PCLS for the prediction of acute inhalation toxicity.
In: *The Toxicologist* 53 (2014), Nr. 1, S. 274, Abstract PS 1057.
- Sewald, K.; Lauenstein, L.; Schneider, X.; Pirow, R.; Steinfath, M.; Ma-Hock, L.; Liebsch, M.; Landsiedel, R.; Braun, A.; Martin, C.
Pre-validation of the ex vivo model precision-cut lung slices (PCLS) for prediction of acute inhalation toxicity.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 146, Abstract II-16b-464.
- Sullivan, K.; Cochrane, S.; Enoch, S.; Kimber, I.; Patlewicz, G.; Roggen, E.; Sewald, K.; Ezendam, J.
Promises and challenges in constructing an adverse outcome pathway for chemical sensitization of the respiratory tract.
In: *ALTEX Proceedings* 3 (2014), Nr. 1, S. 55-56, Abstract II-1b-499.

Gluczkiewicz, I.; Batke, M.; Kühne, R.; Schüürmann, G.; Mangelsdorf, I.; Escher, S. TTC: A new concept for inhalation exposure. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S37, Abstract 144.

Ulmer, A.; Dietz, K.; Hodak, I.; Polzer, B.; Scheitler, S.; Yildiz, M.; Czyn, Z.; Lehnert, P.; Fehm, T.; Hafner, C.; Schanz, S.; Rocken, M.; Garbe, C.; Breuninger, H.; Fierlbeck, G.; Klein, C. A. Quantitative measurement of melanoma spread in sentinel lymph nodes and survival. In: PLoS Medicine 11 (2014), Nr. 2, S. e1001604. doi: 10.1371/journal.pmed.1001604

van der Burg, B.; Pieterse, B.; Buist, H.; Lewin, G.; van der Linden, S. C.; Man, H.; Rorije, E.; Piersma, A. H.; Mangelsdorf, I.; Wolterbeek, A. P.; Kroese, E. D.; van Vugt-Lussenburg, B. A high throughput screening system for predicting chemically-induced reproductive organ deformities. In: Reproductive Toxicology (2014), 9 S. [Online-Veröffentlichung vor Druck]. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.011

Vogel-Claussen, J.; Renne, J.; Hinrichs, J.; Schonfeld, C.; Gutberlet, M.; Schaumann, F.; Winkler, C.; Faulenbach, C.; Krug, N.; Wacker, F. K.; Hohlfeld, J. M. Quantification of pulmonary inflammation after segmental allergen challenge using turbo-inversion recovery-magnitude magnetic resonance imaging. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 189 (2014), Nr. 6, S. 650-657. doi: 10.1164/rccm.201310-1825OC

Walter, D.; Fischer, M.; Dasenbrock, C. Establishment of a saline lavage model in the isolated perfused rat lung. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S99, Abstract 397.

Wang, J.; Lu, X.; Sakk, V.; Klein, C. A.; Rudolph, K. L. Senescence and apoptosis block hematopoietic activation of quiescent hematopoietic stem cells with short telomeres. In: Blood 124 (2014), Nr. 22, S. 3237-40. doi: 10.1182/blood-2014-04-568055

Werner-Klein, M.; Proske, J.; Werno, C.; Schneider, K.; Hofmann, H. S.; Rack, B.; Buchholz, S.; Ganzer, R.; Blana, A.; Seelbach-Gobel, B.; Nitsche, U.; Mannel, D. N.; Klein, C. A. Immune humanization of immunodeficient mice using diagnostic bone marrow aspirates from carcinoma patients. In: PLoS One 9 (2014), Nr. 5, S. e97860. doi: 10.1371/journal.pone.0097860

Wichmann, J.; Jimenez-Delgado, S. M.; Curths, C.; Becker, T.; Eggel, A.; Kaup, F.; Braun, A.; Sewald, K.; Knauf, S. Passively sensitized precision-cut lung slices from marmoset monkeys as a preclinical assay to test novel IgE inhibitors. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 189 (2014), Meeting Abstracts, 2 S., Abstract A1063

Wichmann, J.; Jimenez Delgado, S. M.; Curths, C.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Braun, A.; Sewald, K.; Knauf, S. Frühe Phase der Allergen-induzierten Atemwegsreaktion beim Weißbüschelaffen nach passiver Sensibilisierung von Lungengewebe mit humanem Blutplasma. In: Pneumologie 68 (2014), Nr. 2, Abstract A8. doi: 10.1055/s-0033-1363101

Winkler, C.; Bahlmann, O.; Viereck, J.; Knudsen, L.; Wedekind, D.; Hoymann, H. G.; Madsen, J.; Thum, T.; Hohlfeld, J. M.; Ochs, M. Impact of a Met(11)Thr single nucleotide polymorphism of surfactant protein D on allergic airway inflammation in a murine asthma model. In: Experimental Lung Research 40 (2014), Nr. 4, S. 154-163. doi: 10.3109/01902148.2014.891062

Winkler, C.; Witte, L.; Moraw, N.; Faulenbach, C.; Müller, M.; Holz, O.; Schaumann, F.; Hohlfeld, J. M. Impact of endobronchial allergen provocation on macrophage phenotype in asthmatics. In: BMC Immunology 15 (2014), Nr. 12, 11 S. doi: 10.1186/1471-2172-15-12

Zaripova, S.; Koch, W. Numerical study of the RespiCon sampler performance in the calm air. In: Aerosol Science and Technology 48 (2014), Nr. 1, S. 74-80. doi: 10.1080/02786826.2013.859653

Ziemann, C.; Harrison, P. T.; Bellmann, B.; Brown, R. C.; Zoitos, B. K.; Class, P. Lack of marked cyto- and genotoxicity of cristobalite in devitrified (heated) alkaline earth silicate wools in short-term assays with cultured primary rat alveolar macrophages. In: Inhalation Toxicology 26 (2014), Nr. 2, S. 113-127. doi: 10.3109/08958378.2013.863411

Ziemann, C.; Reamon-Buettner, S. M.; Tillmann, T.; Hansen, T.; Ibáñez, M. J.; Monfort, E.; Bonvicini, G.; Escrig, A.; Creutzenberg, O. The SLICOAT project: In vitro and in vivo toxicity screening of quartz varieties from traditional ceramics industry and approaches for an effective quartz surface coating. In: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 387 (2014), Suppl. 1, S104, Abstract 420.

Zwintscher, A.; Hahn, S.; Kühne, R.; Schüürmann, G.; Drost, W.; Ackermann, J.; Joehncke, U.; Schlechtriem, C.; Nendza, M. Gastrointestinal absorption processes of substances: Do they have an impact on bioaccumulation? In: SETAC Abstract book (2014), S. 314, Abstract WE194.

Promotionen

Bludau, Elisabeth

Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit von Zelllinien mit Kassettenaustauschsystem. Technische Universität Braunschweig, 2014

Neuhaus, Vanessa

New treatment strategies for respiratory diseases: ex vivo and in vivo evaluation of pharmacological immunomodulations using a nanoparticle-based drug delivery system. Medizinische Hochschule Hannover; Hannover Biomedical Research School (HBRS), 2014

Gluczkiewicz, Inga

Improvement of the TTC concept for oral and inhalation exposure and its application in an integrated testing strategy (ITS) for the endpoint repeated-dose toxicity. Technische Universität Bergakademie Freiberg, 2014

Masterarbeiten

Baron, Lena

Kinetikanalysen des Aktivierungszustandes von ex vivo stimulierten dendritischen Zellen im murinen PCLS-Modell. Medizinische Hochschule Hannover, 2014

Brandstetter, Ronja Lorena

Characterization of ex vivo immunostimulated dendritic cells in murine lung tissue. Medizinische Hochschule Hannover, 2014

Drake, Helena

Characterization of IL-13- and allergen-induced airway hyperreactivity in precision-cut lung slices of different species. Universität Bonn, 2014

Gessner, Isabel

Inhalation toxicity of nanoparticle-based aerosols. Universität zu Köln, 2014

Konzok, Sebastian

Invasion, proliferation and influence of cancer cell line MDA-MB-231 on organotypic tissue using precision-cut lung slices (PCLS). Medizinische Hochschule Hannover, 2014

Requardt, Hendrik

Toxikologische Untersuchungen von Multiwalled Carbon Nanotubes, mit und ohne Eisenkatalysator, für den Einsatz in der targeted Drug Delivery, durchgeführt an humanen Lungenepithelzellen und Hepatozyten. Fachhochschule Südwestfalen, 2014

Romberg, Susanne

Entwicklung eines Rhinovirus-Infektionsmodells in Precision-Cut Lung Slices. Universität Bielefeld, 2014

Sadlers, Sabine Jennifer

Einzelzell-Heterogenität von Melanomspähren, generiert aus disseminierten Tumorzellen. Universität Regensburg, 2014

Schweiger, Julietta Ursula

1. Welche Auswirkung hat »Hungern« in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung? 2. Prädiktivität von Organgewichten – Organgewicht als Biomarker in der Toxikologie? Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2014

Bachelorarbeiten

Arndt, Hendrik

Etablierung eines Modellsystems mit Aerosolen zur Charakterisierung von Expositionssystemen für die Untersuchung inhalierbarer Substanzen in vitro. Hochschule Emden/Leer, 2014

Donath, Mandy

Etablierung eines *Pseudomonas aeruginosa*-Biofilmassays zur Antibiotikawirksamkeitstestung. Brandenburgische Technische Universität Cottbus-Senftenberg, 2014

Ganser, Iris

Entwicklung eines Assays zu Qualitätskontrolle von Whole Transcriptome Amplifications. Universität Regensburg, 2014

Heiermann, Steffen

Untersuchung der CYP450-Expression in primären humanen Hepatozyten und Hepatozyten-ähnlichen Zellsystemen. Hochschule Emden/Leer, 2014

Leichtling, Karolina

Einfluss von Kultivierungsparametern auf die Produktion eines Antikörperfusionsproteins in *Neurospora crassa*. Technische Universität Braunschweig, 2014

Tautenhahn, Sven

Untersuchungen zum Wirkmechanismus von nanostrukturiertem Carbon Black mit unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit. Hochschule Emden/Leer, 2014

Geladene Vorträge auf Kongressen und Tagungen

Dr. Luma Baydoun

Verpackung von Prüfpräparaten: Case Study Kleinstchargen-Proteinanzneimittel. Verpackung von High Potent APIs, Proteinanzneimittel. Seminar »Verpackungstrends«. Frankfurt/Main
4. Dezember 2014

Dr. Annette Bitsch

Dermal absorption data of chemicals. Sitzung der Arbeitsgruppe »Methodik« des Wissenschaftlichen Ausschusses »Verbrauchersicherheit« (SCCS) der Europäischen Union. Luxemburg (Luxemburg)
8. Juli 2014

Regulation von Bioziden. DGPT-Kurs Regulatorische Toxikologie, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA). Hannover
1.-5. September 2014

Biocides in the present EU-regulation: General aspects and scientific considerations. European Coatings Conference – Novel biocide technology. Düsseldorf
29.-30. September 2014

Dr. Katharina Blümlein und Heiko Kock

Lung burden: Results of a 28-day study. Workshop des Bundesinstituts für Risikobewertung zu Biokinetik und Verbleib in der Umwelt. Berlin
23.-24. Juni 2014

Prof. Dr. Armin Braun

In-vivo- und Semi-in-vivo-Methoden zur Analyse obstruktiver Atemwegserkrankungen in Tiermodellen. 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Advanced Courses in Pharmacology: Lungenpharmakologische Methoden. Hannover
31. März - 3. April 2014

Ist die Zeit der Mäuse vorbei? Asthmademodelle der Gegenwart und Zukunft. DGAKI-Workshop »Allergie im Focus: Asthma«. Berlin
4.-5. April 2014

Strategies to develop new drugs against human airway diseases. Seminar am »Center for Comparative Respiratory Biology and Medicine« (CCRBM) der UC Davis. Davis, Kalifornien (USA)
16. Mai 2014

Neuro-immune mechanisms in lung infections. Gut-Brain-Axis, 2. europäische Konferenz für Mikrobiologie und Immunologie.

Berlin
6.-7. Juni 2014

Neuro-immune mechanisms in viral lung infections. Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI) 2014, Workshop 21: »Mechanisms of viral bronchiolitis«. Kopenhagen (Dänemark)
6.-11. Juni 2014

Neuroimmune interactions in allergic asthma. LISA Summer School, Session »Lung Inflammation, Asthma, Allergy«. Hannover
4. September 2014

Use of precision-cut lung slices to test physiological and pathophysiological lung response. IIVS-Workshop »Assessment of in-vitro COPD Models for Tobacco Regulatory Science«. Bethesda, Maryland (USA)
8.-10. Dezember 2014

Dr. Jochen Buschmann

News in Testing Effects on Fertility and Development, Status of OECD Tests and in vitro Alternatives. 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie. Hannover
31. März - 3. April 2014

Comparative atlas of external malformations in laboratory animals and humans. International Symposium on Developmental Toxicity including the 8th Berlin-Workshop on DevTox Terminology. Berlin
14.-16. Mai 2014

Materno-fetal anomalies: Introduction and overview. International Symposium on Developmental Toxicity including the 8th Berlin-Workshop on DevTox Terminology. Berlin
14.-16. Mai 2014

Developmental effects of glyphosate? Guideline studies in rat and rabbits. International Symposium on Developmental Toxicity including the 8th Berlin-Workshop on DevTox Terminology. Berlin
14.-16. Mai 2014

Dr. Otto Creutzenberg

Biokinetics of CNT following acute inhalation in rats using ⁶⁰Co labeling. OECD-Expertentreffen zur Toxikokinetik von Nanomaterialien. Seoul (Südkorea)
26.-27. Februar 2014

Biokinetics study to compare three TiO₂ (NM-103, NM-104, NM-105) in a 28-day inhalation test in rats. OECD-Expertentreffen zur Toxikokinetik von Nanomaterialien. Seoul (Südkorea)
26.-27. Februar 2014

Biokinetics of nano-ZnO and nano-SiO₂ after inhalation in rats. OECD-Expertentreffen zur Toxikokinetik von Nanomaterialien. Seoul (Südkorea)
26.-27. Februar 2014

Agglomeration status and solubility as determinants for the translocation potential of nanomaterials. Workshop des Bundesinstituts für Risikobewertung zu Biokinetik und Verbleib in der Umwelt. Berlin
23.-24. Juni 2014

Dr. Sylvia Escher

Toxikologische Datenbanken in der Risikobewertung als Alternative zu Tierversuchen. 85. ZEBET-Seminar, ZEBET – Alternativmethoden zu Tierversuchen. Bundesinstitut für Risikobewertung. Berlin
17. September 2014

Use of alternative methods to support read across – experiences from the Detective project. OpenTox InterAction Meeting: Industrial and Regulatory Application of Predictive Toxicology. Athen (Griechenland)
22.-24. September 2014

Dr. Ilona Fleischhauer

Qualitätssicherung: Audits bei klinischen Studien. Beitrag im MHH-Fortbildungskurs »Qualifikation zum Prüfarzt/Prüfärztin bzw. Assistenz in klinischen Studien (GCP-Grundkurs)«. Hannover
25. Januar, 4. April und 19. Dezember 2014

Einführung in die Gute Laborpraxis. Schulungsveranstaltung für DRK-Blutspendedienst NSTOB GmbH. Springe
6. Mai 2014

Introduction to the Principles of GLP. Workshop on Toxicology of Gene-Modified Hematopoietic Cells.
Hannover
5. Juni 2014

Introduction to GLP and GMP. Fortbildungsseminar für die »Hannover Biomedical Research School« (HBRS).
Hannover
10. Dezember 2014

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

Vom Blockbuster zur personalisierten Arzneimittelentwicklung.
10. Bioethik-Symposium der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft.
Braunschweig
20. Februar 2014

Dr. Susanne Hesse

Uncertainty analysis. The ETEAM Conference – Challenges and Perspectives of Tier 1 Exposure Assessment. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
Dortmund
25.-26. März 2014

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Gefahr vom Extrafeinen? 55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.
Bremen
26.-29. März 2014

Inhalative und bronchoskopische Provokationsverfahren beim Menschen.
80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie.
Hannover
31. März - 3. April 2014

Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten im Allergenprovokationsraum.
Expertenforum Allergologie – Update 2014.
Hannover
14.-15. November 2014

Inhalationstherapie. Update Pneumologie 2014.
Hannover
29. November 2014

Dr. Rupert Kellner

Survey of new terms in Version 2 nomenclatures. International Symposium on Developmental Toxicity including the 8th Berlin-Workshop on DevTox Terminology.
Berlin
14.-16. Mai 2014

Dr. Stefan Kirsch

High-resolution analysis of genome and transcriptome of a single cell.
25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik.
Essen
19. März 2014

Next-generation sequencing – perspectives for precision medicine. MEDICA EDUCATION 2014.
Düsseldorf
13. November 2014

Prof. Dr. Christoph Klein

Selection and adaptation during metastatic cancer progression. ISREC-SYMPOSIUM 2014.
Crans-Montana (Schweiz)
22.-25. Januar 2014

Molecular profiling of single circulating tumor cells: Impact for therapy selection and the understanding of cancer evolution. Microgenomics 2014.
Paris (Frankreich)
14.-15. Mai 2014

The dynamics of systemic melanoma progression. From Omics to Novel Therapies in Cancer. Molekulares Krebsforschungszentrum (MKFZ) der Charité Universitätsmedizin.
Berlin
23.-24. Mai 2014

Early Dissemination and Metastasis in Breast Cancer: Insights from Mouse Models and Patient-Derived Data. Mammary Gland Biology Gordon Research Conference (GRC) 2014.
Lucca/Barga (Italien)
8.-13. Juni 2014

Mutation and selection during metastatic cancer progression. 23rd Biennial Congress of the European Association for Cancer Research (EACR).
München
5.-8. Juli 2014

Untersuchungen zur frühen Disseminierung von Melanomzellen. 24. Deutscher Hautkrebekongress.
Frankfurt/Main
11.-13. September 2014

Methoden zu Nachweis und Charakterisierung von MRD/Selektion und Adaptation bei der Metastasierung solider Tumore. 1. Deutscher Kongress für Laboratoriumsmedizin.
Mannheim

24.-27. September 2014

Ectopic evolution of disseminated cancer cells. 2. internationales Symposium »Advances in Circulating Tumor Cells« (ACTC 2014).
Rethymnon, Kreta (Griechenland)
8.-11. Oktober 2014

Molecular profiling of single circulating tumor cells with diagnostic intention. 10th NCRI Cancer Conference 2014.
Liverpool (Großbritannien)
2.-5. November 2014

Molecular Profiling of single circulating tumor cells with diagnostics intention. Erste Jahrestagung der DEPArray-Anwender.
Bologna (Italien)
2. Dezember 2014

The dynamics of systemic melanoma progression. 2. internationales Symposium »Trends in Melanoma Research«.
Regensburg
11.-13. Dezember 2014

Sascha Knauf, Ph. D.

Translational non-human primate models for human airway diseases. Seminar am »Center for Comparative Respiratory Biology and Medicine« (CCRBM) der UC Davis.
Davis, Kalifornien (USA)
16. Mai 2014

Prof. Dr. Wolfgang Koch

Ultrafine and nanoparticles: health-related physical properties. KFU Development Program. Universität Kazan.
Kazan (Russland)
23. Juni 2014

Modern principles of monitoring fine particles in the environment. KFU Development Program. Universität Kazan.
Kazan (Russland)
24. Juni 2014

Interactions of aerosol particles with the human lung. KFU Development Program. Universität Kazan.
Kazan (Russland)
25. Juni 2014

Dr. Gustav Könecker

REACH-Erfahrungen aus der wissenschaftlichen Beratung: Probleme von KMU mit Registrierung, Zulassung, ECHA-Vorgaben. 5. Sitzung des Arbeitskreises »Europäische Chemikalienpolitik« der Niedersächsischen Regierungskommission.
Hannover
27. Oktober 2014

REACH 2014 – Einschätzungen von (Markt-)Akteuren: Bewertung von Stoffen, Erstellung von Dossiers. REACH-Kongress 2014 – Dialog. Verantwortung. Perspektiven. Umweltbundesamt.
Dessau
1.-2. Dezember 2014

Prof. Dr. Nobert Krug

Das Konzept des Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover) als Teil des TRAIN-Verbundes. BVMed-Sonderveranstaltung »Translation: Wissenschaft und Ökonomie – ein Widerspruch?«
Hannover
27. Mai 2014

The proof-of-concept center for early-phase clinical development and medical devices. Fraunhofer Life Science – Biopharmaceuticals and Biotechnology.
Istanbul (Türkei)
23. September 2014

A rhinovirus challenge model in asthmatic patients to study asthma exacerbation and potential therapeutic interventions. 6. TWINCORE-Symposium »Principles of pathogen control and implications for preventive and therapeutic strategies«.
Hannover
25.-26. September 2014

Dr. Oliver Licht

Stoffbewertung und Risikoabschätzung. DGPT-Kurs Regulatorische Toxikologie, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA).
Hannover
1.-5. September 2014

Aktuelle Entwicklungen und Herausforderungen in der Toxikologie. Inlandsakademie 2014 »Verantwortung in Forschung und Entwicklung« des Arbeitskreises Innovation und Umwelt der Stipendiaten der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit.
Hannover
22. September 2014

Dr. Bernhard Polzer

CTCs und liquid biopsies – Rolle im onkologischen Diagnostik- und Behandlungskonzept. Deutscher Krebskongress 2014.

Berlin

19. Februar 2014

Moving molecular single cell analysis towards clinical diagnostics. Tumor Immunology Symposium 2014.

München

26. Mai 2014

Molekulare Analyse einzelner zirkulierender Tumorzellen – Chancen für Forschung, Diagnostik und Therapie. MEDICA EDUCATION 2014.

Düsseldorf

13. November 2014

Molecular characterization of disseminated and circulating tumor cells – Insights into metastasis and diagnostic consequences. 12. Kongress der »European Society for Diseases of the Esophagus«.

Bologna (Italien)

21. November 2014

Molecular profiling of single circulating tumor cells. 4. Münchener Biomarker-Konferenz.

München

26. November 2014

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

INHAND Nomenclature: Non-proliferative and proliferative lesions of the pituitary gland and pineal gland in rodents. 12th European Congress of Toxicologic Pathology, Cutting Edge Pathology, Joint 32nd Meeting of the European Society of Veterinary Pathology.

Berlin

27. August 2014

Dr. Katrin Schröder

Conceptual evaluation. The ETEAM Conference – Challenges and Perspectives of Tier 1 Exposure Assessment. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.

Dortmund

25.-26. März 2014

Dr. Katharina Schwarz

Formation, characterization and diagnostic usability of exhaled aerosols endogenously generated in the human lung. BMT 2014 – 48. Jahreskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT).

Hannover

8.-10. Oktober 2014

Dr. Susanne Schwonbeck

Environmental risk assessments – strategies for a successful registration of veterinary medicinal products. CIR Informa.

Barcelona (Spanien)

11. September 2014

Umweltbewertung von Tierarzneimitteln. Forum-Seminar »Generika-Zulassung von Tierarzneimitteln«.

Hamburg

23. Oktober 2014

Dr. Katherina Sewald

Basic concepts of respiratory sensitization by proteins and chemicals.

EU Technical Session, Workshop »Respiratory sensitization, asthma, and diisocyanates«.

Rotterdam (Niederlande)

15. Juli 2014

Dr. Christian Werno

Mechanismen der Disseminierung beim Bronchialkarzinom.

Fortbildungsveranstaltung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II 2014.

Regensburg

5. Mai 2014

Molekulare Charakterisierung disseminierter und zirkulierender Tumorzellen (DTC/CTC). »Treffpunkt In-vitro-Diagnostik« – Onkologie 2014.

Berlin

27. November 2014

Dr. Holger Ziehr

Bioprocess development and early-stage GMP manufacturing of biopharmaceutical and biosimilar APIs. Fraunhofer Life Science – Biopharmaceuticals and Biotechnology.

Istanbul (Türkei)

23. September 2014

Beiträge zu Kongressen und Tagungen

Blazejewska, P.; Wichmann, J.; Curths, C.; Schmitt, A.; Knauf, S.; Bertram, S.; Zmora, P.; Nehlmeier, I.; Pöhlmann, S.

Activation of influenza virus by type II transmembrane serine proteases from non-human primates. 24. Jahrestagung der »Society for Virology«.

Alpbach, Tirol (Österreich)

26.-29. März 2014

Bludau, E.; Hecht, V.; Ziehr, H.

RMCE-based cell line development – towards predictable and reproducible transgene expression? Konferenz »Cell Culture Engineering XIV« (CCE XIV).

Quebec (Kanada)

4.-9. Mai 2014

Calverley, P.; Könen-Bergmann, M.; Metzendorf, N.; Bell, S.; Hohlfeld, J. M. Tiotropium respimat: Comparison of bronchodilator efficacy of 5 and 2.5 µg doses. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«.

München

6.-10. September 2014

Creutzenberg, O.

Biodistribution of ⁶⁰Co-labeled carbon nanotubes (CNT) following acute inhalation in rats. Advances and Controversies in Fibre Toxicology.

Cranfield (Großbritannien)

3.-4. Juni 2014

Creutzenberg O., Kock, H.; Blümlein, K.

The TiO₂ triple – Do crystal and surface modifications influence toxicokinetics and exhibited toxicity? BNASS/TraceSpec Tandem Conference.

Aberdeen (Großbritannien)

31. August - 4. September 2014

Curths, C.; Wichmann, J.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Hohlfeld, J. M.; Hoymann, H. G.; Windt, H.; Dunker, S.; Braun, A.; Knauf, S.

Measuring lung function in marmoset models of lung inflammation. 3. Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL).

Heidelberg

21.-22. Januar 2014

Czyż, Z. T.; Hoffmann, M.; Schlimok, G.; Polzer, B.; Klein, C. A.

Reliable single cell array CGH for clinical samples. 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik.

Essen

19.-23. März 2014

Danov, O.; Jiménez Delgado, S.; Drake, H.; Pfenning, O.; Förster, C.; Braun, A.; Sewald, K.

Species comparison of interleukin-13-induced airway hyperreactivity in precision-cut lung slices. 3. Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL).

Heidelberg

21.-22. Januar 2014

Danov, O.; Jiménez Delgado, S.; Drake, H.; Jonigk, D.; Braubach, P.; Pfenning, O.; Förster, C.; Braun, A.; Sewald, K.

Species comparison of interleukin-13-induced airway hyperreactivity as model for allergic asthma. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«.

München

6.-10. September 2014

Ernst, H.; Schaudien, D.; Rittinghausen, S.

Proliferative lesions of the endocrine system in 600 control Han:AURA Syrian hamsters from four 24-month toxicity/carcinogenicity studies conducted at Fraunhofer ITEM during the period 1988-2009.

Cutting Edge Pathology 2014, gemeinsamer europäischer Kongress von ESTP, ESPV und ECVF.

Berlin

27.-30. August 2014

Fenner, K.; Hahn, S.; Honti, M.; Junker, T.; Hennecke, D.

Developing improved strategies to assess chemical persistence at the water-sediment interface. CEFIC LRI-ECO18. 16th Annual CEFIC-LRI Workshop.

Brüssel (Belgien)

19.-20. November 2014

Gaida, A.; Holz, O.; Schuchardt, S.; Langejuergen, J.; Zimmermann, S.;

Heusser, K.; Jordan, J.; Tank, J.; Schindler, C.; Hohlfeld, J. M.

Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath of healthy volunteers exposed to ozone and ultrafine particles. Breath Analysis 2014 – 8th International Conference on Breath Research & Cancer Diagnosis.

Toruń (Polen)

6.-9. Juli 2014

- Garn, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Kirsten, A. M.; Kornmann, O.; Beeh, K.; Kappeler, D.; Korn, S.; Ignatenko, S.; Rogon, C.; Bille, J.; Homburg, U.; Turowska, A.; Buhl, R.; Renz, J.; Renz, H.
Attenuation of allergen-induced asthmatic responses by inhaled GATA-3 specific DNase. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«. München
6.-10. September 2014
- Gužvić, M.; Braun, B.; Ganzer, R.; Burger, M.; Nerlich, M.; Winkler, S.; Werner-Klein, M.; Czyż, Z. T.; Polzer, B.; Klein, C. A.
Targeted expression profiling of single disseminated cancer cells isolated from bone marrow of prostate cancer patients. 15th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society.
Heidelberg
28. Juni – 1. Juli 2014
- Hahn, S.; May, M.; Drost, W.; Germer, S.; Juffernholz, T.
Comparison of acute to chronic ratios for daphnia and fish. 6. gemeinsame Tagung von SETAC GLB und der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der GDCh.
Gießen und Homberg (Ohm)
6.-7. September 2014
- Haunschild, G.; Rack, B.; Polzer, B.; Appel, I.; Hoffmann, M.; Gužvić, M.; Blankenstein, T.; Maak, M.; Buchholz, S.; Schlimok, G.; Klein, C. A.
Comprehensive gene expression profiling of single EpCAM-positive cells isolated from bone marrow of breast cancer patients. Metastatic Colonization: Micro-environments, Mechanisms, and Therapeutic Targeting.
Crans-Montana (Schweiz)
22.-25. Januar 2014
- Havlik, D.; Bohle, K.; Fleißner, A.
Engineering of *Neurospora crassa* for the production of heterologous proteins. ECFG12 – 12. Europäische Konferenz zu Pilzgenetik.
Sevilla (Spanien)
23.-27. März 2014
- Havlik, D.; Bohle, K.; Fleißner, A.
Engineering of *Neurospora crassa* for the production of heterologous proteins. Satelliten-Konferenz »European Neurospora Meeting« im Rahmen der 12. Europäischen Konferenz zu Pilzgenetik ECFG12.
Sevilla (Spanien)
23. März 2014
- Heinrich, U.; Sewald, K.; Braun, A.
Ex vivo models for acute lung injury and inflammation in precision-cut lung slices. Translational Research Excellence (TRX) 2014.
Brisbane (Australien)
24. Oktober 2014
- Hohlfeld, J. M.; Furtwaengler, A.; Könen-Bergmann, M.; Wallenstein, G.; Walter, B.; Bateman, E. D.
Evaluating cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: combined analysis of Holter-ECG data from four trials. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«. München
6.-10. September 2014
- Holz, O.
Exhaled breath diagnostics. 13. Fraunhofer-Seminar Translational Airway Research »Models of Asthma and COPD«. Hannover
24.-25. Januar 2014
- Holz, O.; Roepcke, S.; Watz, H.; Lahu, G.; Hohlfeld, J. M.
Effect of exercise challenge on systemic inflammatory markers in healthy smokers and smokers with COPD. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«. München
6.-10. September 2014
- Hoymann, H. G.; Ernst, H.; Creutzenberg, O.; Schaudien, D.; Müller, M.; Knudson, L.; Braun, A.
Invasive but repetitive lung function measurements in rodent models of pulmonary fibrosis. 13. Fraunhofer-Seminar »Models of Asthma and COPD«. Hannover
24.-25. Januar 2014
- Jiménez Delgado, S. M.; Schindler, S.; Braun, A.; Sewald, K.
Airway hyperresponsiveness (AHR) is mediated by neuropeptide-induced degranulation of mast cells in passively sensitized human precision-cut lung slices. 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) 2014.
Bonn
17.-20. September 2014
- Jiménez Delgado, S. M.; Schindler, S.; Sewald, K.; Braun, A.
Capsaicin-induced bronchoconstriction in passively sensitized human precision-cut lung slices is mast cell dependent. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«. München
6.-10. September 2014
- Kirsch, S.; Feliciello, G.; Gužvić, M.; Czyż, Z. T.; Lahrmann, U.; Polzer, B.; Klein, C. A.
High-resolution analysis of genome and transcriptome of a single cell. 6. Kongress »Next-Generation Sequencing« und 2. Kongress »Single-Cell Analysis«. London (Großbritannien)
20.-21. November 2014
- Knebel, J.; Ritter, D.
Echtzeitmessung der Toxizität inhalierbarer Noxen mit in-vitro zellbasierten Systemen. Angewandte Forschung für Verteidigung und Sicherheit in Deutschland. Berlin
3.-5. Februar 2014
- Knebel, J.; Ritter, D.; Brodbeck, C.; Gessner, I.
Developments for a fundamental improvement of the prevalidated air-liquid interface technique for testing inhalable compounds in vitro. 18th International Congress on In vitro Toxicology, ESTIV 2014.
Egmond aan Zee (Niederlande)
10.-13. Juni 2014
- Knebel, J.; Ritter, D.; Gessner, I.
Optimization and standardization of the workflow for testing of airborne substances in vitro. 10th International Conference and Workshop on Biological Barriers. Saarbrücken
16.-21. Februar 2014
- Koch, W.
Charakterisierung und Bewertung luftgetragener Gefahrstoffe. Angewandte Forschung für Verteidigung und Sicherheit in Deutschland. Berlin
3.-5. Februar 2014
- Koch, W.; Lödding, H.; Lange, F.
Resuspension rates of particles from surfaces: A phenomenological study on the influencing parameters. Aerosol Technology 2014.
Karlsruhe
15.-17. Juni 2014
- Konzok, S.; Schindler, S.; Braun, A.; Sewald, K.
Interaction of MDA-MB-231 cells with tissue-resident macrophages in a human organotypic tumor invasion model. 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) 2014.
Bonn
17.-20. September 2014
- Köstler, C.; Schamberger, T.; Fehm, T.; Janni, W.; Rack, B.; Klein, C. A.; Polzer, B.
Sample processing logistics, genome integrity index and targeted molecular characterization of single CTCs. 2. internationales Symposium »Advances in Circulating Tumor Cells« (ACTC 2014). Rethymnon, Kreta (Griechenland)
8.-11. Oktober 2014
- Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Kirsten, A. M.; Kornmann, O.; Beeh, K. M.; Kappeler, D.; Korn, S.; Ignatenko, S.; Timmer, W.; Rogon, C.; Bille, J.; Homburg, U.; Turowska, A.; Buhl, R.; Renz, J.; Garn, H.; Renz, H.
Attenuation of allergen induced asthmatic responses by inhaled GATA 3 specific DNase. BPS James Black Meeting – British Pharmacological Society. Cambridge (Großbritannien)
18. September 2014
- Kunz, S.; Rittinghausen, S.; Hoffmann, D.; Schambach, A.; Müller, T.; Glage, S.; Bleich, A.
Immunohistochemical characterization of teratomas induced by pluripotent stem cells. »Lung regeneration and beyond«, 3. internationale Konferenz BREATH – DZL. Hannover
8.-10. Mai 2014
- Lödding, H.; Pohlmann, G.; Schwarz, K.; Koch, W.
A traceable standard for the number concentration of submicron particles. Aerosol Technology 2014.
Karlsruhe
15.-17. Juni 2014

- Lüer, K.; Windt, H.; Schwarz, K.; Badorrek, P.; Sebastian, R.; Haefner, D.; Koch, W.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.
Dose-range finding of natural birch pollen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis in the Fraunhofer Environmental Challenge Chamber. Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI) 2014. Kopenhagen (Dänemark) 7.-11. Juni 2014
- Müller, M.
Use of a human in-vitro allergy model based on dendritic cells to test anti-allergic drugs. 13. Fraunhofer-Seminar Translational Airway Research »Models of Asthma and COPD«. Hannover 24.-25. Januar 2014
- Müller, M.; Donath, M.; Pankalla, J.; Braun, A.; Pohlmann, G.; Rochlitzer, S.
Development of an in-vitro test system for nebulized antimicrobial treatment efficacy using *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Microbiology & Infectious Diseases Congress. London (Großbritannien) 29.-30. September 2014
- Philipp, F.; Rittinghausen, S.; Daudert, J.; Hoffmann, D.; Glage, S.; Sewald, K.; Neuhaus, V.; Rothe, M.; Braun, A.; Schambach, A.
Immunohistochemical analysis of cell populations in teratomas generated by induced pluripotent stem cells in NSG mice. »Lung regeneration and beyond«, 3. internationale Konferenz BREATH – DZL. Hannover 8.-10. Mai 2014
- Philipp, F.; Rittinghausen, S.; Daudert, J.; Hoffmann, D.; Glage, S.; Sewald, K.; Neuhaus, V.; Rothe, M.; Braun, A.; Schambach, A.
Identification of hematopoietic cells in teratomas generated in mouse by human induced pluripotent stem cells. Fraunhofer Life Science Symposium. Leipzig 9.-10. Oktober 2014
- Philipp, F.; Rittinghausen, S.; Daudert, J.; Hoffmann, D.; Glage, S.; Sewald, K.; Neuhaus, V.; Rothe, M.; Braun, A.; Schambach, A.
Characterization of hematopoietic progenitor cells generated with human induced pluripotent stem cells in a teratoma-based model. 2. internationale GSCN-Jahreskonferenz. Heidelberg 3.-5. November 2014
- Polzer, B.; Gužvić, M.; Ganzer, R.; Weckermann, D.; Braun, B.; Appel, I.; Obradović, M.; Huppert, V.; Klein, C. A.
Identification and molecular characterization of different subpopulations of EpCAM-positive single disseminated cancer cells in prostate cancer. 15th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society. Heidelberg 28. Juni – 1. Juli 2014
- Polzer, B.; Köstler, C.; Pütz, K.; Schamberger, T.; Patwary, N.; Czyz, Z.; Sandri, M. T.; Rack, B.; Fehm, T.; Janni, W.; Klein, C. A.
TP53 microheterogeneity in circulating tumor cells of breast cancer patients. 2. internationales Symposium »Advances in Circulating Tumor Cells« (ACTC 2014). Rethymnon, Kreta (Griechenland) 8.-11. Oktober 2014
- Ritter, D.
Current developments in the field of testing inhalable compounds in vitro based on the air-liquid interface (ALI) technique. Advancing Aerosol Dosimetry Research – Emerging Issues, Research Needs and Opportunities for Modeling Inhaled Particles, Gases and Vapors. Irvine, Kalifornien (USA) 24.-25. Oktober 2014
- Ritter, D.; Knebel, J.; Brodbeck C.
Biological monitoring of inhalable substances in vitro – development of an improved exposure process based on the air-liquid interface (ALI) cell culture technique. 8th International Symposium on Modern Principles of Air Monitoring and Biomonitoring (AIRMON 2014). Marseille (Frankreich) 15.-19. Juni 2014
- Rittinghausen, S.
Induction of malignant mesotheliomas by intraperitoneal injection of multi-walled carbon nanotubes in rats. Advances and Controversies in Fibre Toxicology. Cranfield (Großbritannien) 3.-4. Juni 2014
- Rittinghausen, S.; Hackbarth, A.; Ernst, H.; Heinrich, U.; Leonhardt, A.; Schaudien, D.
Immunohistochemical characterization of carbon nanotube-induced malignant mesotheliomas in rats. 33. Jahreskonferenz der »Society of Toxicologic Pathology«. Washington, District of Columbia (USA) 22.-26. Juni 2014
- Rittinghausen, S.; Hackbarth, A.; Ernst, H.; Heinrich, U.; Leonhardt, A.; Schaudien, D.
Induction of malignant mesotheliomas by intraperitoneal injection of carbon nanotubes in rats. Cutting Edge Pathology 2014, gemeinsamer europäischer Kongress von ESTP, ESVP und ECVF. Berlin 27.-30. August 2014
- Rochlitzer, S.; Danov, O.; Jiménez, S.; Pfennig, O.; Förster, C.; Müller, M.; Sewald, K.; Braun, A. als Vertreter des U-BIOPRED-Konsortiums.
Rhinovirus infection in human and mouse precision-cut lung slices. Keystone Symposium Innate Immunity to Viral Infections. Keystone, Colorado (USA) 19.-24. Januar 2014
- Rochlitzer, S.; Romberg, S.; Danov, O.; Jiménez, S.; Pfennig, O.; Förster, C.; Müller, M.; Sewald, K.; Braun, A. als Vertreter des U-BIOPRED-Konsortiums.
Rhinovirus infection in human and mouse precision-cut lung slices. Microbiology & Infectious Diseases Congress. London (Großbritannien) 29.-30. September 2014
- Schäfer, D.; Rath, N.-F.; Molderings, G. J.; Jensen, K.; Ziemann C.
Eicosanoid-Imbalance bei systemischer Mastozytose. Jahrestagung 2014, Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Berlin 10.-11. Oktober 2014
- Schaudien, D.; Hackbarth, A.; Ernst, H.; Leonhardt, A.; Heinrich, U.; Rittinghausen, S.
Cell proliferation measurement as early detection method of carcinogenic potential of carbon nanotubes. Advances and Controversies in Fibre Toxicology. Cranfield (Großbritannien) 3.-4. Juni 2014
- Schaudien, D.; Hackbarth, A.; Ernst, H.; Leonhardt, A.; Heinrich, U.; Rittinghausen, S.
The value of cell proliferation measurement for early detection of carcinogenic potential of carbon nanotubes after intraperitoneal injection in rats. Cutting Edge Pathology 2014, gemeinsamer europäischer Kongress von ESTP, ESVP und ECVF. Berlin 27.-30. August 2014
- Schaudien, D.; Kellner, R.; Rinke, M.
The RITA database – The value of incidences of tumors in young animals. 33. Jahreskonferenz der »Society of Toxicologic Pathology«. Washington, District of Columbia (USA) 22.-26. Juni 2014
- Schaudien, D.; Kellner, R.; Rinke, M.
The RITA database – Incidences of preneoplastic and neoplastic lesions in young animals. Cutting Edge Pathology 2014, gemeinsamer europäischer Kongress von ESTP, ESVP und ECVF. Berlin 27.-30. August 2014
- Schindler, S.; Jiménez Delgado, S. M.; Braun, A.; Sewald, K.
A comparative study of peripheral C-fiber microanatomy, neuropeptide release and bronchoconstriction in response to the neuropeptide Substance P using precision-cut lung slices of monkeys and humans. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«. München 6.-10. September 2014
- Schindler, S.; Jiménez Delgado, S. M.; Sewald, K.; Braun, A.
A comparative study of mast cell and sensory nerve fiber interactions concerning histological anatomy, mast cell activation, neuropeptide release and bronchoconstriction in response to capsaicin using precision-cut lung slices of monkeys and humans. EMBRN-COST International Mast Cell and Basophil Meeting 2014. München 11.-12. Dezember 2014
- Schindler, S.; Jiménez Delgado, S. M.; Sewald, K.; Braun, A.
The role of neuronal-induced mast cell degranulation in bronchoconstriction in a human organotypic lung tissue model of allergic asthma. EMBRN-COST International Mast Cell and Basophil Meeting 2014. München 11.-12. Dezember 2014

Schmidt, O.; Dobliger, E.; Haunschild, G.; Pasch, S.; Polzer, B.; Rack, B.; Schamberger, T.; Treitschke, S.; Weidele, K.; Klein, C. A.
Detection of ERBB2-amplified DCC in non-metastatic breast cancer patients with ERBB2-negative primary tumors by single cell qPCR. 2. internationales Symposium »Advances in Circulating Tumor Cells« (ACTC 2014). Rethymnon, Kreta (Griechenland)
8.-11. Oktober 2014

Schwarz, K.; Koch, W.
Universal method for exposure assessment of spray applications. Aerosol Technology 2014. Karlsruhe
15.-17. Juni 2014

Schwarz, K.; Koch, W.
Universal method for inhalation exposure assessment of foam and droplet spray applications. The ETEAM Conference – Challenges and Perspectives of Tier 1 Exposure Assessment. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Dortmund
25.-26. März 2014

Schwarz, K.; Bitsch, A.; Hahn, S.; Bissantz, K.; Koch, W.; Holthenrich, D.
Does foam application reduce aerosol formation? The ETEAM Conference – Challenges and Perspectives of Tier 1 Exposure Assessment. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Dortmund
25.-26. März 2014

Sewald, K.
Development of a translational model of the human precision-cut lung slice technique for testing biopharmaceuticals against asthma. 13. Fraunhofer-Seminar Translational Airway Research »Models of Asthma and COPD«. Hannover
24.-25. Januar 2014

Weidele, K.; Werno, C.; Treitschke, S.; Botteron, C.; Werner-Klein, M.; Klein, C. A.
Development of preclinical in-vitro/in-vivo models from rare patient-derived disseminated cancer cells. Fraunhofer Life Science Symposium. Leipzig
9.-10. Oktober 2014

Wichmann, J.; Jiménez Delgado, S. M.; Curth, C.; Becker, T.; Kaup, F. J.; Braun, A.; Sewald, K.; Knauf, S.
Frühe Phase der Allergen-induzierten Atemwegsreaktion beim Weißbüschelaffen nach passiver Sensibilisierung von Lungengewebe mit humanem Blutplasma. Herbsttagung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Sektion Zellbiologie und Sektion Infektiologie und Tuberkulose. Lübeck
14.-15. November 2014

Wilson, S.; Ward, J.; Sousa, A.; Corfield, J.; Bansal, A.; Sterk, P.; Chung, F.; Djukanovic, R.; Dahlen, S. E.; Chanez, P.; Shaw, D.; Krug, N.; Sandström, T.; Howarth, P.
The U-BIOPRED severe asthma study: Immunopathological characterization. 24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«. München
6.-10. September 2014

Ziemann, C.; Bellmann, B.; Hackbarth, A.; Leonhardt, A.; Niehof, M.; Rittinghausen, S.; Reamon-Buettner, S. M.
Multiwalled carbon nanotubes induce DNA damage and cellular senescence in human peritoneal mesothelial LP9 cells. Advances and Controversies in Fibre Toxicology. Cranfield (Großbritannien)
3.-4. Juni 2014

Ziemann, C.; Dreßen, P.; Brettner, S.; Rath, N.-F.; Molderings, G. J.; Jensen, K.; Schäfer, D.
Prostaglandin D₂-supplemented »functional eicosanoid testing and typing« assay with peripheral blood leukocytes as a new tool in the diagnosis of systemic mast cell activation disease: an explorative diagnostic study. EMBRN-COST International Mast Cell and Basophil Meeting 2014. München
11.-12. Dezember 2014

Ziemann, C.; Harrison, P. T. C.; Bellmann, B.; Brown, R. C.; Zoitos, B. K.; Class, P.
Cristobalite in heated alkaline earth silicate wools does not cause increased cyto- and genotoxicity in short-term in-vitro assays. Advances and Controversies in Fibre Toxicology. Cranfield (Großbritannien)
3.-4. Juni 2014

Zwintscher, A.
Gastrointestinal adsorption processes. Workshop »Bioaccumulation«, Fraunhofer ITEM und Umweltbundesamt. Dessau
27. Juni 2014

Mitarbeit in Gremien

Dr. Luma Baydoun
GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Dr. Edith Berger-Preiß
DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«
Gutachterin für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Analytik und Biomonitoring

Dr. Annette Bitsch
BfR-Kommission »Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfen«
Sachverständigenausschuss des Deutschen Instituts für Bautechnik (DIBt) zu Holzschutzmitteln im Holzbau
Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«
Arbeitsgruppe der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM) zu Schwellenmechanismen genotoxischer Substanzen

Dr. Katharina Blümlein
DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«

Prof. Dr. Armin Braun
Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pneumologie und Immunologie (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine« und »Journal of Allergy and Clinical Immunology«)
Gutachter für internationale Stiftungen (u. a. Boehringer Ingelheim Stiftung)
Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
Promotionskommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung e. V. (DZL)

Dr. Jochen Buschmann
Arbeitskreis »Reproduktionstoxizität« des Beraterkreises »Toxikologie« im Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)
ECHA-Expertengruppe für Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoff-sicherheitsbeurteilung, Kapitel R.7a, Abschnitt R.7.6 »Reproduktionstoxizität«

Dr. Otto Creutzenberg
Gutachter für internationale Zeitschriften im Fachgebiet der Partikel- und Faser-toxikologie (»Particle and Fibre Toxicology«, »Inhalation Toxicology«)

Prof. Dr. Clemens Dasenbrock
Ausschuss »Nichtionisierende Strahlen« der Strahlenschutzkommission (SSK)
Wissenschaftlicher Beirat für elektromagnetische Felder der schwedischen Strahlenschutzbehörde (SSM)
Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«
Wissenschaftliche Expertengruppe (SEG) der Internationalen Kommission für den Schutz vor nichtionisierender Strahlung (ICNIRP)

Uta Dörfel
Arbeitsgruppe »GLP-Analytik« der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis e. V.

Dr. Heinrich Ernst
Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«
»Guess What«-Kommission der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP)
INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppen zu den Organsystemen »Soft Tissue« (Weichteilgewebe) und »Skeletal System« (Skelett)
Gutachter für die internationale Zeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Sylvia Escher
Ko-Vorsitzende der Taskforce »Threshold of Toxicological Concern«, ILSI Europe

Dr. Ilona Fleischhauer
Arbeitsgruppen »GLP: Qualitätssicherung/Überwachung« und »GCP-Qualitätsmanagement« der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis e. V.

Dr. Stefan Hahn
Arbeitskreis »Chemikalienbewertung« (stellvertretender Vorsitzender) der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V.

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

Forschungskommission des »Health Effects Institute« (HEI), Boston, USA

Geladenes Mitglied in den IARC-Arbeitsgruppen zu Partikeln, Fasern, Dieselabgasen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Metallen, Reizgasen und Luftverschmutzung für die Erstellung von IARC-Monographien zur Bewertung von Krebsrisiken für den Menschen

Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission): Arbeitskreis »Festlegung von Grenzwerten für Stäube«; Arbeitskreis »Aufstellung von MAK-Werten«; Arbeitskreis »Einstufung von Kanzerogenen«; Ad-hoc-Arbeitsgruppe »Schwermetalle«

Ausschuss für Gefahrstoffe beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (AGS); Unterausschuss III des AGS (UA III); UA III: Arbeitskreis »Metalle« (Vorsitzender), Arbeitskreis »Fasern/Staub«

Wissenschaftlicher Beirat des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

IPA-Ausschuss – beratendes Gremium des Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV)

Tierschutzkommission

Herausgebergremium der Zeitschrift »Umweltmedizin in Forschung und Praxis«

Herausgebergremium der Zeitschrift »International Journal of Hygiene and Environmental Health«

Mitherausgeber des Handbuchs »Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen«

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Gutachter für internationale Fachzeitschriften (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »European Respiratory Journal« und »Journal of Allergy and Clinical Immunology«)

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Steering-Committee des Forschungsnetzwerks »Biomedical Research in Endstage And Obstructive Lung Disease Hannover« (BREATH) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Wissenschaftliches Beratergremium der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Dr. Olaf Holz

Gutachter für internationale Fachzeitschriften (u. a. »European Respiratory Journal«, »PloS One«, »Respiratory Research« und »BMC Pulmonary Medicine«)

Taskforce »Exhaled biomarkers in lung disease« (TF-2012-11) der europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen ERS

Dr. Heinz-Gerd Hoymann

Arbeitskreis deutscher Sicherheitspharmakologen

Michéla Kaisler

Arbeitsgruppe »Archivierung« der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis e. V.

Dr. Rupert Kellner

Vorstandsmitglied der europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP): Berater für elektronische Kommunikation

Führungskommission (»Global Editorial and Steering Committee«, GESC) des Projekts »International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice« (INHAND)

Tierarzt Sascha Knauf, Ph. D.

Gutachter für internationalen Fachzeitschriften (u. a. »Journal of Zoo and Wildlife Medicine«, »PloS One«, »International Journal of Primatology« und »International Scholarly Research Notices«)

Expertengruppe Primaten, Bereich Afrika der Arterhaltungskommission (SSC) in der Weltnaturschutzunion IUCN

Prof. Dr. Wolfgang Koch

Vorlesungen an der Technischen Universität Clausthal über Schadstoffausbreitung in der Atmosphäre und über Aerosole in der Umwelt

Taskforce »Lung Overload« der ECETOC

Gutachter für internationale Zeitschriften im Fachgebiet Aerosolphysik und -technik (u. a. »Journal of Aerosol Science«, »Aerosol Science and Technology« und »Annals of Occupational Hygiene«)

Dr. Gustav Könnecker

Arbeitskreis »Europäische Chemikalienpolitik« der 6. Niedersächsischen Regierungskommission zur »Energie- und Ressourceneffizienz«

Integriertes Projekt-Team REACH, Bundesamt für Ausrüstung, Informationstechnik und Nutzung der Bundeswehr

Prof. Dr. Norbert Krug

Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pneumologie und Allergologie (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »Thorax«, »European Respiratory Journal«, »Journal of Allergy and Clinical Immunology«, »Allergy« und »Clinical and Experimental Allergy«)

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Vorstandsmitglied im Forschungsnetzwerk »Biomedical Research in Endstage And Obstructive Lung Disease Hannover« (BREATH) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

Wissenschaftlicher Beirat des Kompetenznetzes »Asthma und COPD«

Wissenschaftliches Gremium des Projekts U-BIOPRED in der »Innovative Medicines Initiative« (IMI)

Dr. Oliver Licht

BfR-Kommission »Kontaminanten und andere gesundheitlich unerwünschte Stoffe in der Lebensmittelkette«

Arbeitskreis »Regulatorische Toxikologie« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Beauftragter für Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Vorlesungen an der RWTH Aachen über Toxikologie und Risikobewertung

Dr. Norbert Lütke

Arbeitsgruppe »EDV« der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis e. V. Fraunhofer-Netzwerk Qualitätsmanagement

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

Vorstandsmitglied der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP): Beauftragte für Nomenklatur und RITA

»Guess What«-Kommission der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP)

Führungskommission (»Global Editorial and Steering Committee«, GESC) des Projekts »International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice« (INHAND)

INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppen zu den Organsystemen »Respiratory System« (Atmungsorgane), »Endocrine System« (Drüsen), »Soft Tissue« (Weichteilgewebe), »Special Senses« (Sinnesorgane) und -Arbeitsgruppe »Apoptosis« (Apoptose)

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Anton Roß

Mitglied des Fachgruppen-Beirats der DECHEMA/GVC-Fachgruppe »Bioprozesstechnik«

Dirk Schaudien, Ph.D.

INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppe zu »Non-rodents: Minipig« (Nicht-Nager: Minischwein)

»Pathology 2.0«-Kommission der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP)

»Webinar«-Kommission der Internationalen Vereinigung der Gesellschaften für Toxikologische Pathologie (IFSTP)

Dr. Katrin Schröder

Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«

BfR-Kommission »Expositionsschätzung und -standardisierung«

Dr. Sven Schuchardt

GBM – Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e. V.

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e. V.

Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Biochemie und Analytik (u. a. »Journal of Proteome Research«, »Proteomics«, »Electrophoresis« und »Talanta«)

Dr. Katherina Sewald

Gutachterin für die internationalen Zeitschriften »Toxicology Letters«, »Toxicology in vitro« und »Nanotoxicology« sowie für die Vergabe internationaler Forschungsstipendien

Lenkungsausschuss des Workshops »Respiratory Toxicity«

Dr. Holger Ziehr

VDI-Gremium 6305: Technische Good-Manufacturing-Practice

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik an der Technischen Universität Braunschweig

BioPharma-Translationsinstitut e. V.

Dr. Christina Ziemann

Arbeitskreis Gentoxizität im DIN-Normenausschuss Wasserwesen
(NA 119-01-03-07-03 AK)

Arbeitsgruppe der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM) zu Schwellenmechanismen genotoxischer Substanzen

Arbeitsgruppe »Carcinogenese« der Gesellschaft für Toxikologie (GT)

Forschungsprojekte

National

BMBF-Programm »Auswirkungen synthetischer Nanomaterialien auf den Menschen« (NanoCare)**Projekt: CarbonBlack**

Prädiktion humantoxikologischer Wirkung synthetischer Carbon-Black-Nanopartikel

Projekt: CarboTox

Entwicklung von Screening-Verfahren zur Untersuchung eines möglichen kanzerogenen Potenzials von Carbon-Nanotubes

Projekt: InHALT90

90-Tage-Inhalationstest mit CeO₂ bei der Ratte und anschließender Analyse von Genexpressionsprofilen zur frühen Erkennung toxischer/kanzerogener Wirkungen

Projekt: NanoCOLT

Langzeitwirkung modifizierter Carbon-Black-Nanopartikel auf gesunde und vorgeschädigte Lungen

BMBF-Programm »Ersatz und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch«

Entwicklung einer Strategie zur Bildung von Kategorien und Definition neuer Kategorien für die Endpunkte der subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität zur Minimierung von Tierversuchen unter REACH

ExtTox – Explain Inhalation Toxicity. Entwicklung einer integrierten Prüfstrategie zur Vorhersage der Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition: ein Machbarkeitsnachweis

BMBF-Programm »Vermeidung von Tierversuchen«

Validierung des Ex-vivo-Modells PCLS zur Prädiktion respirationstoxikologischer Effekte

BMBF-Verbundprojekt »IntegITEM«

Integration der Bioverfahrenstechnik in das ITEM (IBI)

Bundesamt für Strahlenschutz

Experimentell gestützte Entwicklung einfacher Maßnahmen zur Minimierung einer Verschleppung von Oberflächenkontamination bei Ereignissen mit offenen resuspendierbaren radioaktiven Stoffen

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

Validierung von Modellen zur Einstiegsbewertung von Arbeitsplatzexpositionen (Tier 1) in der Stoffsicherheitsbeurteilung unter REACH. Forschungsvorhaben F 2303

Histopathologische Untersuchung von Proben aus einer Langzeitinhalationsstudie. Forschungsvorhaben F 2325

Methodik zur Identifizierung von granulären biobeständigen Stäuben an Arbeitsplätzen. Forschungsvorhaben F 2336

Aerosolfreisetzung beim Ausbringen von Biozidschäumen

Expositionsmuster bei der Anwendung von Holzschutzmitteln im Sprühtunnelverfahren

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Wissenschaftliche Fortentwicklung des DevTox-Projekts

Weiterentwicklung der DevTox-Website und Übersetzung ins Chinesische

Bundesländer

Erstellung von NIS-Stoffdatensätzen (NIS-TOX, NIS-WIRK und NIS-EXPO) für das Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein sowie das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen

Chemie Wirtschaftsförderungs-GmbH

Zusammenstellung von Informationen zur Verfeinerung des Emissionsszenarios Umwelt für Metallbearbeitungsflüssigkeiten (PT13) unter der EU-Biozidverordnung

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Experimentelle Exposition gegenüber Luftschadstoffen und sympathische Nervenaktivitäten beim Menschen

Surfactantdysfunktion, alveoläre Kollapsneigung und deren Rollen für die Entwicklung der Lungenfibrose in zwei Tiermodellen der Ratte

From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy (REBIRTH 2). Exzellenzcluster

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)

Abschätzung der diagnostischen Nutzbarkeit der physikalischen Eigenschaften endogen generierter exhalierter Aerosole bei berufsbedingten Lungenerkrankungen

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Allergie und Asthma

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

DFG-Schwerpunktprogramm 1394: »Mast Cells – Promoters of Health and Modulators of Disease«

Anatomische und funktionelle Charakterisierung von Mastzellen in den Atemwegen von Primaten – Interaktion mit dem Nervensystem. DFG Br2126/3-1

Umweltbundesamt

Kanzerogenität und Mutagenität von Nanopartikeln – Bewertung des bisherigen Wissens als eine Grundlage für eine Regulation. FuE-Vorhaben 3709 61 220

Gutachten: Human-Biomonitoring von »neuen« Schadstoffen – Stoffdossier für Hexabromcyclohexan (HBCD), Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte. Projektnummer 27434

Untersuchung von nicht-lipidbasiertem Bioakkumulationsverhalten von Stoffen. FuE-Vorhaben 3711 63 405/01

Bewertung der chronischen Toxizität/Kanzerogenität ausgewählter Nanomaterialien. FuE-Vorhaben 3712 61 206

Zeitextrapolation der Wirkung lokal reizender Stoffe nach inhalativer Aufnahme. FuE-Vorhaben 40191

Integrierte Bewertung von Quecksilber anhand der Erhebungen der Umweltprobenbank des Bundes (UPB). Projektnummer 32 842

International

CEFIC ERASM

Science-based derivation and refinement of safety factors (SF)

CEFIC-LRI-Projekt: LRI-ECO18

Identifying limitations of the OECD water-sediment test (OECD 308) and developing suitable alternatives to assess persistence

EFSA-Projekt: Combined toxicokinetic and in-vivo genotoxicity study on *Alternaria* toxins

EFSA-Projekt: Preparation of pre-evaluation documents, including toxicological and non-toxicological data, for the re-evaluation of food additives permitted in the European Union

EFSA-Projekt: Testing a procedure for the identification of emerging chemical risks in the food chain

ESIG (European Solvents Industry Group): Verifying the effectiveness of solvent risk management measures

EU-Programm FP7: Primomed

Use of PRimate MOdels to support translational MEDicine and advance disease-modifying therapies for unmet medical needs

EU-Projekt: ACTICOSPACK

Development of antimicrobial packaging materials for cosmetic products

EU-Projekt: ARIMMORA

Advanced research on interaction mechanisms of electromagnetic exposures with organisms for risk assessment

EU-Projekt: CELL-PID

Advanced cell-based therapies for the treatment of primary immunodeficiency

EU-Projekt: Detective

Detection of endpoints and biomarkers for repeated-dose toxicity using in-vitro systems

EU-Projekt: Innovative Medicines Initiative (IMI) – eTOX

Integrating bioinformatics and cheminformatics approaches for the development of expert systems allowing the in silico prediction of toxicities

EU-Projekt: Innovative Medicines Initiative (IMI) – Understanding Severe Asthma

Unbiased biomarkers for the prediction of respiratory disease outcomes (U-BIOPRED)

- WP3 Cross-sectional and longitudinal cohort
- WP4 Bronchoscopy studies
- WP5 Clinical models
- WP6 Pre-clinical laboratory models

EU-Projekt: NANODEVICE

Novel concepts, methods, and technologies for the production of portable, easy-to-use devices for the measurement and analysis of airborne engineered nanoparticles in workplace air

EU-Projekt: PHOENIX

Synergic combination of high-performance flame retardant nanolayered hybrid particles as real alternative to halogen-based flame retardant additives

EU-Projekt: PneumoNP

Nanotherapeutics to treat antibiotic-resistant Gram-negative respiratory infections

EU-Projekt: SILICOAT

Industrial implementation of processes to render RCS safer in manufacturing processes

European Commission Joint Research Centre (JRC), Institute for Health and Consumer Protection (IHCP)

Aktualisierung und Erweiterung der Datenbank »Endocrine Active Substances Information System« (EASIS). JRC/IPR/2013/1.05/0023/NC

Kooperationen mit Institutionen und Hochschulen

National

BioMedVet Research GmbH, Walsrode

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Div. Research Germany

Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Salzgitter

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin und Dortmund

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Charité, Berlin

- Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
- Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie

Charité Research Organisation, Berlin

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ)

Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen

- Abteilung Infektionspathologie
- Abteilung Infektionsbiologie/Virologie
- Abteilung Primatengenetik
- Cost Center Primatenhaltung

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

- Airway Research Center North (ARCN), Borstel/Lübeck/Kiel/Großhansdorf
- Universities Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Gießen und Marburg
- Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC-H), Heidelberg
- Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), München

European Research and Project Office GmbH, Saarbrücken

FOBIG, Forschungs- u. Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH, Freiburg

Forschungszentrum Borstel, Programmbereich (PB) »Asthma & Allergie«, Forschungsgruppe Experimentelle Pneumologie

Freie Universität Berlin, Institut für Tier- und Umwelthygiene

GeneXplain GmbH, Wolfenbüttel

Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit, Köln

Hannover Clinical Trial Center (HCTC), Hannover

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
– Technologieplattform »Durchflusszytometrie und Zellsortierung«
– Technologieplattform »Rekombinante Proteinexpression«

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Leipzig

Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

IDT Biologika GmbH, Dessau-Rosslau

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Institute of Pharmacology and Preclinical Drug Safety (IPAS), Nycomed: a Takeda Company, Barsbüttel

Karlsruher Institut für Technologie Campus Süd, Engler-Bunte-Institut, Bereich Verbrennungstechnik, Karlsruhe

Klinikum Augsburg
– II. Medizinische Klinik
– Urologische Klinik

Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie

Leibniz Institut DSMZ – Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig

Leibniz Universität Hannover
– Institut für Anorganische Chemie
– Institut für Grundlagen der Elektrotechnik, FG Sensorik
– Institut für Mehrphasenströmungen
– Institut für Organische Chemie

LungenClinic Grosshansdorf GmbH

Medizinische Hochschule Hannover
– Abteilung Anatomie
– Abteilung Dermatologie
– Abteilung Diagnostische Radiologie
– Abteilung Experimentelle Pneumologie
– Abteilung Klinische Pharmakologie
– Abteilung Massenspektrometrie/Proteomics
– Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie
– Abteilung Pneumologie
– Abteilung Zahnerhaltung und Paradontologie
– Biobank
– Exzellenzcluster REBIRTH
– Hannover Biomedical Research School
– Institut für experimentelle Hämatologie und Onkologie
– Institut für funktionelle und angewandte Anatomie
– Institut für Immunologie
– Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
– Institut für Pathologie
– Institut für Pharmakologie
– Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung
– Zentrale Forschungseinrichtung Metabolomics
– Zentrales Tierlaboratorium und Institut für Versuchstierkunde, Experimentelle Pathologie

QuoData, Gesellschaft für Qualitätsmanagement und Statistik mbH, Dresden

Robert Bosch GmbH – Packaging Technology, Crailsheim

Robert-Koch-Institut, Zentrum für biologische Sicherheit, Berlin

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
– Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik
– Institut für Pathologie
– Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
– Institut für Tierschutz und Verhalten

Technische Universität Braunschweig
– Institut für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik
– Institut für Bioverfahrenstechnik
– Institut für Genetik
– Institut für Medizinische und Pharmazeutische Chemie
– Institut für Mikrobiologie
– Institut für Pharmazeutische Technologie
– Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ)

Technische Universität Clausthal, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik

Technische Universität München, Chirurgische Klinik und Poliklinik

Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM), Leipzig

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover

Umweltbundesamt, Berlin und Dessau

Uniklinik RWTH Aachen

- Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin
- Institut für Molekulare Herzkreislaufforschung
- Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Universität Bonn, Institut für Humangenetik

Universität Düsseldorf

- Frauenklinik
- Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

Universität Freiburg, Physikalisches Institut

Universität Gießen

- Institut für Anatomie und Zellbiologie
- Klinikum Veterinärmedizin, Abteilung Innere Medizin der Kleintiere

Universität Leipzig, Institut für Medizinische Physik und Biophysik

Universität Marburg, Fachbereich Medizin, Abteilung für Pneumologie, Labor für Zellbiologie der Lunge

Universität München (LMU)

- Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
- Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universität Regensburg

- Abteilung für Unfallchirurgie
- Abteilung für Thoraxchirurgie
- Lehrstuhl für Chirurgie
- Lehrstuhl für Dermatologie und Venerologie
- Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren
- Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Lehrstuhl für Immunologie
- Lehrstuhl für Neurologie
- Lehrstuhl für Pathologie
- Lehrstuhl für Statistische Bioinformatik
- Lehrstuhl für Urologie

Universität Tübingen

- Dermatologische Klinik
- Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie

Universität zu Kiel

- Institut für Organische Chemie
- Institut für Toxikologie

Universität zu Köln, Institut für Anorganische Chemie

Universität zu Lübeck, Institut für Anatomie

Universitätsklinik Essen, Innere Klinik (Tumorforschung)

Universitätsklinik Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Biometrie und Informatik

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsmedizin Göttingen

- Abteilung Diagnostische Radiologie
- Institut für Bioinformatik
- Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Pharmakologie

Universitätsmedizin Mainz, Institut für Toxikologie

Vetter Pharma International GmbH, Ravensburg

Zentrum für Allergie- und Umweltmedizin (ZAUM), München

International

Adenium Biotech, Kopenhagen (Dänemark)

Asociación Centro de Investigación Cooperativa de Biomateriales – CIC Biomagune, San Sebastián (Spanien)

Asociación de Investigación Cooperativa de Materiales Plásticos y Conexas, AIMPLAS, Valencia (Spanien)

Biomedical Primate Research Center, Abteilung Immunologie, Rijswijk (Niederlande)

Centro Ceramico – Bologna, Bologna (Italien)

École Nationale Supérieure de Chimie de Lille (ENSCL), Lille (Frankreich)

Erasmus Medical Centre, Rotterdam (Niederlande)

Española de Nuevos Tratamientos S. A., Alicante (Spanien)

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), Parma (Italien)

Fraunhofer USA – Center for Molecular Biotechnology, Newark, Delaware (USA)

Fundación CIDETEC (CID), San Sebastián (Spanien)

GEPACK – Empresa Transformadora de Plásticos, S. A., Aveiras de Cima (Portugal)

GlaxoSmithKline Research and Development Ltd., Brentford (Großbritannien)

Imperial College of Science, Technology and Medicine, London (Großbritannien)

INDUPLAST S.P.A., Bolgare (Italien)

Ingeniatrics, Sevilla (Spanien)

Institute of Occupational Medicine, Edinburgh (Großbritannien)

Instituto de Tecnología Cerámica, Castellón (Spanien)

Instituto Tecnológico del Plástico, Valencia (Spanien)

IT'IS Foundation for Research on Information Technologies in Society, Zürich (Schweiz)

ITENE Instituto Tecnológico del Embalaje, Transporte y Logística, Paterna/Valencia (Spanien)

Janssen Labs (a Johnson&Johnson company), La Jolla – San Diego (USA)

Laboratorios Almirall S. A., Barcelona (Spanien)

LAMEPLAST S.P.A., Novi di Modena (Italien)

Life Sciences Queensland, Brisbane (Australien)

McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario (Kanada)

National Institute of Occupational Health, Oslo (Norwegen)

Nuova Ompi, Padua (Italien)

OECD QSAR Expert Group (Frankreich)

PathoFinder, Maastricht (Niederlande)

RIVM National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven (Niederlande)

SetLance, Siena (Italien)

TNO Quality of Life, Zeist (Niederlande)

UCB Pharma S. A., Brüssel (Belgien)

Umapi Communication, Paris (Frankreich)

Universität Amsterdam, Klinikum (Academic Medical Center), Amsterdam (Niederlande)

Universität Basel, Institut für Biochemie und Genetik, Basel (Schweiz)

Universität Bern, Institut für Immunologie, Bern (Schweiz)

Universität Kazan (Russland)

Universität Ostfinland, Abteilung Umweltwissenschaften, Kuopio (Finnland)

Universität Southampton, Southampton (Großbritannien)

Universität Utrecht, Utrecht (Niederlande)

Universität Virginia, Charlottesville, Virginia (USA)

US Environmental Protection Agency (EPA), Chapel Hill, North Carolina (USA)

Weltgesundheitsorganisation (WHO), Genf (Schweiz)

Messen, Kongresse und Seminare

Das Fraunhofer ITEM präsentiert sich mit seinen Forschungs- und Dienstleistungsangeboten auf nationalen und internationalen Kongressen und Messen. Außerdem organisiert das Institut eigene Seminare, Workshops und Veranstaltungen.

24.-25. Januar 2014

13. Workshop »Models of Asthma and COPD«

Fraunhofer ITEM
Hannover

28. Februar - 4. März 2014

AAAAI 2014

Jahrestagung der Amerikanischen Akademie für Allergie, Asthma und Immunologie
San Diego, Kalifornien (USA)

23.-24. März 2014

SOT 2014

Jahrestagung der »Society of Toxicology«
Phoenix, Arizona (USA)

31. März - 3. April 2014

80. DGPT-Jahrestagung

Hannover

11.-15. Mai 2014

SETAC Europe

24. europäische Jahrestagung der Gesellschaft für Umwelttoxikologie und -chemie
Basel (Schweiz)

16.-21. Mai 2014

ATS 2014

Internationale Tagung der »American Thoracic Society«
San Diego, Kalifornien (USA)

7.-11. Juni 2014

EAACI 2014

Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie
Kopenhagen (Dänemark)

22.-26. Juni 2014

STP 2014

33. Jahrestagung der »Society of Toxicologic Pathology«
Washington, District of Columbia (USA)

23.-26. Juni 2014

BIO International Convention 2014

San Diego, Kalifornien (USA)

2.-4. Juli 2014

41. Jahrestagung der »Japanese Society of Toxicology«

Kobe (Japan)

6.-9. Juli 2014

Breath Analysis 2014

Toruń (Polen)

24.-28. August 2014

9th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences

Prag (Tschechische Republik)

6.-10. September 2014

ERS-Kongress 2014

24. internationaler Kongress der »European Respiratory Society«
München

29.-31. Oktober 2014

AusBiotech

Australiens Life-Sciences-Konferenz
Brisbane, Queensland (Australien)

3.-5. November 2014

BIO-Europe 2014

Frankfurt/Main

22. November 2014

Tag der offenen Tür am Fraunhofer ITEM

Hannover

IMPRESSUM

Koordination und redaktionelle Bearbeitung
Dr. Cathrin Nastevska

Übersetzung
Karin Schlemminger

Bildmaterial
Africa Studio (Fotolia) – S. 33
Fraunhofer IME – S. 59
Nico Herzog – S. 8 (links)
Leonhardt, Leibniz-Institut, Dresden – S. 35
Rainer Meier/BFF, Nathalie Meier – S. 6, 7, 37, 40, 41, 43
MEV-Verlag – S. 61 (ganz links)
Ralf Mohr – Portraitaufnahmen und S. 7 (rechts)
Niceday (Fotolia) – S. 32
Felix Schmitt – S. 16, 17, 46, 49
Thinkstock – Titel
Tibanna79 (Fotolia) – S. 53
Alle übrigen Bilder und Abbildungen: ©Fraunhofer ITEM,
Fraunhofer-Gesellschaft.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer ITEM.
© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
Hannover 2015



KONTAKT

Dr. Cathrin Nastevska
Public Relations
Telefon +49 511 5350-225
cathrin.nastevska@item.fraunhofer.de



Annegret Seehafer
Marketing
Telefon +49 511 5350-402
annegret.seehafer@item.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Toxikologie und
Experimentelle Medizin ITEM
Nikolai-Fuchs-Straße 1
30625 Hannover
Haupteingang: Stadtfelddamm
Telefon +49 511 5350-0
Fax +49 511 5350-155
info@item.fraunhofer.de
www.item.fraunhofer.de

Fraunhofer ITEM
Pharmazeutische Biotechnologie
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6001
Fax +49 531 6181-6099
info@item.fraunhofer.de
www.item.fraunhofer.de

Weitere Informationen: www.item.fraunhofer.de

