



Fraunhofer

ITEM

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

JAHRESBERICHT

2018

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

LEISTUNGEN UND ERGEBNISSE

JAHRESBERICHT
2018

Inhalt

Vorwort	4
Das Institut im Profil	6
Organisationsstruktur	9
GXP – Qualitätssicherung nach internationalen Standards	10
Personal und Betriebshaushalt	12
Kuratorium	13
Meldungen 2018	14

ARZNEIMITTELENTWICKLUNG

Angebote: Vom Medikamentenkandidaten zum Proof-of-Concept	20
Entwicklung und Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe	22
Regulatorische Forschung und Risikobewertung von Arzneimitteln	22
Präklinische Prüfung	23
Klinische Studien	23
Im Fokus	
Atemwegsinfektionen: Fraunhofer ITEM baut neuen Schwerpunkt auf	24
Projekte	28
Hypoxiekammer als Provokationsmodell für Lungenhochdruck	28
Validierung der Messung löslicher Biomarker in nasalen Proben nach allergischer Reaktion	28
Transkriptom der BAL zeigt Überlebensprognose von IPF-Patienten an	29
Elektronenstrahl-basierte Behandlung von NK-Zellen	29
Fraunhofer iCAIR®: Deutsch-australisches Bündnis gegen Infektionen	30
Wirksamkeit neuer Asthmamedikamente im menschlichen Lungengewebe	30
Alternative zu Antibiotika: Bakteriophagen als zugelassenes Arzneimittel etablieren	31
Kultivierungsstrategie für Säugerzelllinien durch Glukoselimitierung optimiert	31

CHEMIKALIENSICHERHEIT

Angebote: Von der Risikoanalyse zum sicheren Produkt	32
Entwicklung von Test- und Analyseverfahren	34
Toxikologische Prüfung chemischer Substanzen	34
Expositionscharakterisierung	35
Regulatorische Forschung und Risikobewertung von chemischen Substanzen	35
Im Fokus	
Tierversuche ersetzen: Fraunhofer ITEM treibt neue methodische Ansätze voran	36
Projekte	40
Sicherheitsbewertung von Kosmetikprodukten	40
Antibiotika: Toxikokinetische Daten zur Beurteilung von Stoffaufnahmewegen gewinnen	40
Neue In-vitro- und In-silico-Tools für inhalative Aufnahme und Pharmakokinetik	41
Mögliche Risiken unter REACH registrierter Chemikalien in Lebensmitteln identifizieren	41
Wirkung von Phthalaten auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen	42
Validierte Toxizitätsdaten für Graphen-Nanoplättchen	42
Wahrnehmung von ölbedingten »Smell-Events« in der Kabinenluft von Flugzeugen	43
Endokrin wirksame Substanzen und Biozide – neue Leitlinie in Kraft	43

TRANSLATIONALE MEDIZINTECHNIK

Angebote: Von der Idee zum sicheren Medizinprodukt 44

Geräteentwicklung und Fertigungsprozesse 46

Prüfung und Testmethoden 46

Regulatorik 47

Im Fokus

Leistungszentrum Translationale Medizintechnik – ein Leuchtturmprojekt des Fraunhofer ITEM 48

Projekte 52

Inhalative Surfactantgabe in der präklinischen Wirksamkeitsuntersuchung an Ex-vivo-Lungen 52

Online-Vermessung von Inhalatoren: Dosis, Dosisrate und Flüssigwassergehalt 52

Konformitätsbewertung durch Digitalisierung und Datenaustausch vereinfachen 53

Patientenindividuelle Implantate für die Präzisionsmedizin 53

PERSONALISIERTE TUMORTHERAPIE

Angebote: Von der Molekularanalyse zur personalisierten Therapie 54

Einzelzellanalytik 56

Innovative Tumormodelle 56

Mathematische Modellierung und Bioinformatik 57

Projekte 58

Liquor als Quelle für Biomarker zur Überwachung von Hirntumoren bei Kindern 58

Kleinzelliges Bronchialkarzinom: Personalisiertes Wirkstoff-Screening im präklinischen Modell 58

Neuer diagnostischer Ansatz zur Verbesserung personalisierter Therapien bei Tumorerkrankungen 59

Ansprechpartner 60

Die Fraunhofer-Gesellschaft 64

Fraunhofer-intern vernetzt 65

Namen, Daten, Ereignisse 68

Publikationen 68

Hochschulschriften 75

Geladene Vorträge 75

Beiträge zu Kongressen und Tagungen 76

Mitarbeit in Gremien 80

Lehrtätigkeiten 81

Öffentlich geförderte Forschungsprojekte 82

Kooperationen 84

Messen, Kongresse und Seminare 86

Impressum 88

VORWORT

Liebe Leserinnen und Leser,

die Welt ist im Wandel, mehr denn je. Ganz genau weiß niemand, was uns in der Zukunft erwartet. Wir können abwarten, was kommt. Wir können die Zukunft allerdings auch selbst in die Hand nehmen. Genau das macht die Fraunhofer-Gesellschaft, die im Jahr 2019 ihr 70-jähriges Jubiläum feiert. Und das ist auch die Triebfeder der einzelnen Fraunhofer-Institute: Zukunft gestalten!

Um die Märkte von morgen mitgestalten und auch bedienen zu können, ist es notwendig, dass wir kontinuierlich in eine zukunftsorientierte Unternehmensstrategie und -organisation investieren. Mit unserem umfassenden Strategieprozess, in dem wir uns zurzeit am Fraunhofer ITEM befinden, sind wir auf einem guten Weg. Wir erschließen uns neue Themen und Arbeitsgebiete und bauen bestehende Kompetenzen weiter aus oder richten diese neu aus, um Trends und Entwicklungen zu antizipieren. Dazu gehört es auch, interne Arbeitsprozesse zu optimieren, und so haben wir im Jahr 2018 unsere internen Bereichsstrukturen an neue Gegebenheiten angepasst. Die Bereiche am Standort Hannover heißen nun »Chemikaliensicherheit und Toxikologie«, »Präklinische Pharmakologie und Toxikologie«, »Atemwegsforschung« und »Translationale Medizintechnik«. Die Bereiche »Personalisierte Tumorthherapie« in Regensburg und »Pharmazeutische Biotechnologie« in Braunschweig sind unverändert geblieben. Selbstverständlich unterstützen wir unsere Kunden weiterhin mit der bekannten Expertise und entwickeln, darauf aufbauend, neue Kompetenzfelder.

Unser Tun ist angetrieben von unserem Forschergeist und dem Willen, Antworten auf die Fragen zu geben und Lösungen für Probleme zu finden, die die Gesellschaft aktuell in Bezug auf die Gesundheit des Menschen beschäftigt. In dem vorliegenden Jahresbericht haben wir drei Fokusthemen herausgegriffen, die wir in Interviews mit unseren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern etwas tiefer erörtern: Wie wir am Fraunhofer ITEM der brennenden Frage nachgehen, wie Infektionskrankheiten, insbesondere der Atemwege, zukünftig therapiert werden – Stichwort zunehmende Antibiotikaresistenz –, wie wir neue methodische Ansätze in der Toxikologie mit entwickeln, um nachhaltiger mit Tierversuchen umzugehen, und wie der Transfer von Medizinprodukten von der Forschung in die Klinik möglichst reibungslos gelingen kann.

Wir sind ständig bestrebt, noch besser zu werden. Ein Weg ist die Verbundforschung, denn Probleme werden zunehmend in Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unterschiedlicher Disziplinen und verschiedener Institutionen gelöst. Wichtige Verbundstrukturen für uns sind Kooperationen vor Ort, wie hier am Standort Hannover im Leistungszentrum Translationale Medizintechnik, oder auch Forschungsverbünde innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft, in denen sich einzelne Institute für gemeinsame Projekte zeitweise zusammenfinden.

Auch die Fraunhofer-Exzellenzcluster sind Verbundprojekte, so auch das Fraunhofer Cluster for Immune-Mediated Diseases CIMD, an dem auch das Fraunhofer ITEM beteiligt ist. Mit diesem Forschungscluster adressiert die Fraunhofer-Gesellschaft verstärkt die 4D der Gesundheitsforschung, nämlich Drugs, Diagnostics, Data und Devices. In einer Art virtuellem Institut arbeiten die Fraunhofer-Institute ITEM, IZI und IME eng zusammen, um die Translation innovativer Ideen und individualisierter Therapien für Immunerkrankungen zu forcieren und die Lücke zwischen Arzneimittelforschung und der tatsächlichen Patientenversorgung zu schließen. Ziel ist dabei nicht die temporäre

Durchführung eines einzelnen Projekts, sondern vielmehr verfolgen die Akteure eine Roadmap zur langfristigen Entwicklung eines komplexen Technologietrends.

Oft gehen Verbundprojekte aber auch über die Landesgrenzen hinweg, wie in unserem deutsch-australischen Forschungsprojekt iCAIR®. Das australische Institute for Glycomics der Griffith University, die Medizinische Hochschule Hannover und das Fraunhofer ITEM haben das ehrgeizige Ziel, neue Wirkstoffe gegen virale, bakterielle und fungale Krankheitserreger zu entwickeln – mit Fokus auf Atemwegserkrankungen. Langfristig soll iCAIR® als eine präklinische Entwicklungsplattform für neue Antiinfektiva etabliert werden, die auch für externe Partner zugänglich ist. Nur mit einem Netzwerk hat man nachhaltig Erfolg und kann etwas weiterentwickeln und schließlich Exzellenz erreichen.

Um mit den Worten von Aristoteles zu sprechen: »Exzellenz ist eine Kunst, die durch Training und Gewöhnung erlernt wird. Wir handeln nicht richtig, weil wir Tugend oder Exzellenz haben, aber wir nähern uns diesen, wenn wir richtig handeln. Wir sind, was wir wiederholt tun. Exzellenz ist also keine Handlung, sondern eine Gewohnheit.« Wenn Exzellenz eine Gewohnheit ist, wollen wir diese gute Gewohnheit gerne pflegen – gemeinsam mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts, ohne die unsere erfolgreichen Arbeiten nicht möglich wären. Mit unserem Jahresbericht bieten wir Ihnen, liebe Leserin, lieber Leser, ein paar Einblicke in unsere aktuellen Forschungs- und Entwicklungsthemen. Ich wünsche Ihnen angenehme und informative Unterhaltung damit.



A handwritten signature in black ink, consisting of the letters 'N.' followed by a stylized, cursive 'K'.

Norbert Krug
Institutleiter



DAS INSTITUT IM PROFIL

Die Gesundheit des Menschen ist das zentrale Thema der Forschung am Fraunhofer ITEM – mit Fokus auf Atemwege und Lunge. Einerseits geht es um den Schutz der Gesundheit vor potenziell schädlichen, insbesondere luftgetragenen Substanzen – seien es Gase, Aerosole, Partikel, Fasern oder Nanomaterialien – und andererseits werden neue diagnostische und therapeutische Ansätze auf dem Gebiet der entzündlichen und allergischen Lungenerkrankungen erforscht und entwickelt, auf der präklinischen und der klinischen Ebene. Ergänzend zu diesen Schwerpunkten arbeitet das Fraunhofer ITEM auch auf anderen Gebieten wie der Entwicklung und Herstellung von Biopharmazeutika, der Tumorthherapie oder der translationalen Medizintechnik.

Gesundheit schützen

Um die Gesundheit zu schützen, sind Umwelt-, Arbeits- und Verbraucherschutz essenziell. 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. Dafür untersuchen Fraunhofer-Wissenschaftler neuartige Produkte und Prozesse, deren gesundheitsrelevantes 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 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.

Chemikalien im 21. Jahrhundert sicher bewerten

In der Toxikologie gewinnen sogenannte integrierte Ansätze bei der Prüf- und Bewertungsstrategie von Chemikalien zunehmend an Bedeutung. Es werden neue Wege beschritten in Richtung einer Mechanismus-basierten toxikologischen

Bewertung. Dabei spielen humanrelevante In-vitro- und In-silico-Methoden eine entscheidende Rolle. Heutzutage sind computergestützte In-silico-Ansätze nicht mehr darauf beschränkt, die Toxizität eines Stoffes nur ausgehend von seiner Struktur abzuleiten, vielmehr umfassen sie auch Toxizitäts- und Effektprofile.

Medikamentenkandidaten präklinisch prüfen

Als Forscher der Translationsmedizin an der Schnittstelle von Grundlagenforschung, Anwendung und den arzneimittelrechtlichen Rahmenbedingungen sind wir bestrebt, wissenschaftliche Ergebnisse in Patientennutzen zu überführen. Das Institut bietet ein breites Spektrum an Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln an und nutzt verschiedene In-vitro-Testsysteme sowie Modelle für Entzündung, Asthma, Lungeninfektionen und Fibrose. Vor allem durch die Verwendung von Humangewebe in In-vitro- und Ex-vivo-Systemen können zu einem möglichst frühen Zeitpunkt Daten vom Menschen gewonnen werden, die gerade für die Prüfungen von Biopharmaka essenziell sind.

Während des gesamten Forschungs- und Entwicklungsprozesses haben die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Fraunhofer ITEM das ethische 3R-Prinzip im Blick – sie sind sich ihrer großen Verantwortung bewusst, die sie für das Wohlergehen der Versuchstiere tragen. Die drei R stehen für »Replace« – Ersatz von Tierversuchen durch alternative Methoden –, »Reduce« – Verminderung der Zahl benötigter Tiere –



und »Refine« – Verminderung der Belastung und Verbesserung der Lebenssituation der Tiere. Am Fraunhofer ITEM richten wir unsere Forschung darauf, weniger Tiere einzusetzen, Forschungsmethoden konsequent zu verbessern und Tierversuche wann immer möglich durch alternative Methoden zu ersetzen. So engagieren sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in verschiedenen Projekten, in denen es darum geht, tierversuchsfreie Methoden – in vitro, ex vivo und in silico – zu entwickeln und auch als Testsysteme für die Sicherheitsbewertung und für die Zulassung von Arzneimitteln zu validieren.

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Medikamenten klinisch prüfen

Im wesentlichen Schritt der medizinischen Translationsforschung, nämlich der Prüfung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit neuer Medikamente beim Menschen, führt das Fraunhofer ITEM klinische Studien durch – speziell für die Indikationen Allergie, Asthma, COPD und Lungenfibrose. Unter der Leitung von Fachärzten erfolgen insbesondere Proof-of-Concept-Studien nach GCP-Richtlinien. Das klinische Forschungszentrum CRC Hannover (Clinical Research Center Hannover) bietet mit seiner hochmodernen Infrastruktur optimale Bedingungen dafür.

Mit den »Fraunhofer Challenge Chambers« stehen spezielle Expositionsräume zur Verfügung. Hier kann die Wirksamkeit neuer Medikamente gegen Allergien, Asthma oder Entzündungen der Atemwege unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden. Das Institut hat seine diagnostischen Möglichkeiten in der klinischen Forschung erweitert: Ende 2017 wurde auf der Bettenstation im CRC Hannover ein Schlaflabor eingerichtet.

Biopharmaka von der Zelllinie bis zum Prüfpräparat herstellen

Am Standort Braunschweig werden Herstellungsverfahren für biopharmazeutische Wirkstoffe entwickelt: angefangen von rekombinanten Produktionszelllinien über Master- und Working-Zellbanken, Bioprozessentwicklung und Scale-up bis hin zur Herstellung von Pilotchargen dieser Wirkstoffe und der sterilen Herstellung klinischer Prüfpräparate als Infusionslösungen oder abgefüllt in Vials bzw. Ampullen – entsprechend den GMP-Richtlinien.

Medizinprodukte vom Labor in die Klinik bringen

Auf dem Gebiet der translationalen Medizintechnik verfolgen wir das Ziel, Medizinprodukte von der Grundlagenforschung in die erste Phase der klinischen Prüfung zu bringen und Kunden insbesondere bei der Umsetzung der neuen, europaweit reichenden Medizinprodukte-Verordnung, der »Medical Device Regulation«, zu unterstützen. Um die Translation noch effektiver umzusetzen, wurde im Frühjahr 2017 das Leistungszentrum Translationale Medizintechnik gegründet. Hier kooperieren das Fraunhofer ITEM und das Niedersächsische Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE).

Tumore personalisiert diagnostizieren

Schwerpunkt des Bereichs »Personalisierte Tumorthherapie« am Standort Regensburg ist die Entwicklung diagnostischer Tests und innovativer Modelle zur frühzeitigen Entdeckung der Krebszellstreuung und zur Vorhersage des Therapieansprechens der metastatischen Vorläuferzellen. Die Arbeiten erfolgen in enger Kooperation mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren der Universität Regensburg.

ORGANISATIONSSTRUKTUR



Stand: Januar 2019

Die geschäftsführende Institutsleitung hat Prof. Dr. Norbert Krug inne. Unter der Institutsleitung ist das Fraunhofer ITEM in sechs Bereichen organisiert, deren Kompetenzen in drei Geschäftsfeldern gebündelt sind: Arzneimittelentwicklung, Chemikaliensicherheit und Translationale Medizintechnik.

Hauptsitz des Fraunhofer ITEM ist Hannover – der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« ist in Braunschweig auf dem Science Campus Braunschweig-Süd ansässig und der Bereich »Personalisierte Tumorthherapie« hat seinen Sitz im BioPark Regensburg.

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. Der zentrale Servicebereich »Qualitätssicherung« ist für die Umsetzung des entsprechenden Qualitätssicherungsprogramms zuständig.

GLP-Konformität für nichtklinische Sicherheitsprüfungen

Um die Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit von Daten sicherzustellen, die aus nichtklinischen gesundheits- und umweltrelevanten Sicherheitsprüfungen resultieren, 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.

Der Servicebereich »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 Regelinpektionen seit mehr als zwei Jahrzehnten die GLP-Konformität des Fraunhofer ITEM für ein breites Prüfungsspektrum bescheinigt. Auch die jüngste Inspektion im Dezember 2017 verlief erfolgreich. Im Zuge einer sogenannten Nachinspektion im September 2018 wurde zudem die Erweiterung der GLP-Prüfeinrichtung um die Abteilung »Biomarkeranalytik und -entwicklung« behördlicherseits bestätigt. Das etablierte Qualitätssicherungssystem gewährleistet somit allen Auftraggebern einen international anerkannten Qualitätsstandard in den Einrichtungen des Instituts, die nichtklinische Untersuchungen durchführen.

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 seit Langem durch etablierte Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt, dass diese Anforderungen erfüllt werden – sowohl bei Prüfungen, die im Auftrag von internationalen Sponsoren durchgeführt werden, als auch bei klinischen Forschungsvorhaben. Der Servicebereich »Qualitätssicherung« unterstützt die Prüfer bei der Wahrnehmung ihrer Pflichten, indem er die Implementierung der qualitätsrelevanten Prozesse unter GCP-Gesichtspunkten engmaschig begleitet und die entsprechenden Dokumentationen regelmäßig überprüft. Die Auftraggeber bewerten das erreichte Qualitätsniveau als GCP-konform.

Im 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, werden projektübergreifende und koordinative Qualitätssicherungsaufgaben vom Servicebereich »Qualitätssicherung« übernommen, wodurch hohe und einheitliche Qualitätsstandards in den Einrichtungen des CRC Hannover aufrechterhalten werden. 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-Qualitätsstandard

Der Bereich »Pharmazeutische Biotechnologie« am Standort Braunschweig verfügt über langjährige Erfahrung und umfassendes Know-how in der Entwicklung GMP-konformer Prozesse zur Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe und Prüfфарzneimittel. Zu diesem Zweck unterhält der Bereich ein GMP-konformes Qualitätssicherungssystem zur Erfüllung der Vorgaben des Arzneimittelgesetzes, der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung und des GMP-Leitfadens der Europäischen Union. Darüber hinaus werden u. a. die Richtlinien des ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) beachtet.

Der Bereich verfügt über Reinräume der Reinheitsklassen D bis B nach Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens, die in entsprechende Hygiene- und Druckzonen aufgeteilt sind. Die Qualität von Dampf und Wasser entspricht den Vorgaben der Europäischen Pharmakopöe. Alle kritischen Geräte zur Herstellung der Produkte sind nach Vorgaben des Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens qualifiziert. Zur Herstellung steriler Prüfpräparate steht eine automatisierte Abfüllanlage unter einem Restricted-Access-Barrier-System (RABS) mit Reinheitsklasse A in einer Umgebung der Reinheitsklasse B für Kleinchargen zur Verfügung, z. B. für den Einsatz in klinischen Prüfungen oder Stabilitätsuntersuchungen.

Der Bereich wurde von den lokalen und nationalen Behörden mehrfach inspiziert – zuletzt erfolgreich im März 2018 – und besitzt eine gültige Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis für biopharmazeutische Wirkstoffe aus Mikroorganismen oder tierischen Zellen und Prüfфарzneimittel.

Biopharmazeutische Produkte können somit gemeinsam mit industriellen und akademischen Partnern in der erforderlichen Qualität nachhaltig bearbeitet werden – von der Entwicklung der Zelllinie und der Herstellung von Master-Zellbanken über die Optimierung der Herstellungsschritte bis zum freigegebenen Prüfфарzneimittel.



KONTAKT

Dr. Ilona Fleischhauer
Leiterin Qualitätssicherung am
Standort Hannover (bis April 2019)
Telefon +49 511 5350-304
ilona.fleischhauer@item.fraunhofer.de

Dr. Jens Gerdemann
Leiter Qualitätssicherung am
Standort Hannover (ab Mai 2019)
Telefon +49 511 5350-349
jens.gerdemann@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 2018 waren am Fraunhofer ITEM 357 Personen tätig:

7 Auszubildende

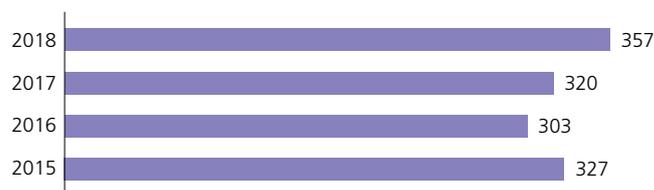
44 Doktoranden und Studierende

306 als wissenschaftliches, technisches und administratives Personal

Der Betriebshaushalt im Jahr 2018 hatte ein Volumen von 28,9 Millionen Euro. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 71 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 50 Prozent. Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf rund 2,2 Millionen Euro.

Das Personal des Fraunhofer ITEM

Anzahl der Mitarbeitenden



Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM

in Mio. €



■ Betriebshaushalt
■ Investitionen

Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM

in Mio. €



■ Industrie und Wirtschaftsverbände
■ Öffentliche Auftraggeber
■ EU
■ Sonstige

KURATORIUM

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen der jeweiligen Institutsleitung beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen aus Wissenschaft, Wirtschaft und der öffentlichen Hand an. Mitglieder des Kuratoriums des Fraunhofer ITEM waren im Jahr 2018:

Dr. Eckhard von Keutz

Kuratoriumsvorsitzender
Senior Vice President, Head Translational Sciences,
Bayer AG

Prof. Dr. Christopher Baum

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

Dr. Marcus Beiner

Stellv. Abteilungsleiter Forschung und Innovation,
Referatsleiter Lebens-, Geistes- und Gesellschafts-
wissenschaften, Nachhaltige Entwicklung,
Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Prof. Dr. Paul-Georg Germann

Head of Global Non-clinical Safety, Merck KGaA

Prof. Dr. Edith M. Hessel

Vice President and Head Refractory Respiratory Inflammation
Discovery Performance Unit,
GlaxoSmithKline UK Stevenage

Prof. Dr. Michael Hildebrand

Geschäftsführer,
Hildebrand Pharma Consulting

Dr. Frank Kalkbrenner

Geschäftsführer, Boehringer Ingelheim
Corporate Venture Fund

Prof. 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

Prof. Prof. h. c. Dr. Thomas Lenarz

Direktor der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
und Direktor Deutsches HörZentrum,
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Reinhard Pabst

Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Klaus F. Rabe

Ärztlicher Direktor und Medizinischer Geschäftsführer,
LungenClinic Grosshansdorf;
Stiftungsprofessur für Innere Medizin/Pneumologie,
Medizinische Fakultät, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Dr. Thor A. Voigt

Medical Director Germany,
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Dr. Torsten Wagner

Senior Vice President, Corporate Technical Operations,
Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

MELDUNGEN 2018

Frühchen mit Lungenerkrankungen schonend behandeln



Frühchen, die vor Abschluss der Lungenreife auf die Welt kommen, leiden oftmals an einem Mangel an Surfactant – einer Substanz, die zur Entfaltung der Lunge benötigt wird. Auch sind sie besonders anfällig für Erkrankungen des Atemorgans, die inhalativ behandelt werden müssen. Doch die zur Verfügung stehenden Inhalationssysteme sind nicht an die Bedürfnisse von Früh- und Neugeborenen angepasst. Forscherinnen und Forscher des Fraunhofer ITEM entwickeln gemeinsam mit Partnern ein System, mit dem sich Medikamente in Form von Aerosolen effizient und atemgetriggert verabreichen lassen. Dies ermöglicht eine kürzere Therapiedauer, die die kleinen Körper weniger belastet.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/pm-fruehchen-mit-lungenerkrankungen.html>

Erfolgreicher Schritt für die COPD-Forschung

Eine klinische Studie am Fraunhofer ITEM konnte durch die Gabe eines Kombinationspräparats der Firma Novartis (Indacaterol/Glycopyrronium) neben der Verbesserung der Lungenfunktion einen deutlich positiven Effekt auf die Herzfunktion von COPD-Patienten nachweisen. Die Ergebnisse der Studie wurden im renommierten Journal »The Lancet Respiratory Medicine« veröffentlicht.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/aktuelle-meldungen/Erfolg-fuer-COPD-Forschung.html>



Medizintechnik: Überarbeitung der »Medical Device Regulation« gefordert

Die Sicherheit von Patienten ist das oberste Ziel der Medizin und Medizintechnik. Um diese zu erhöhen, wurde 2017 auf europäischer Ebene die europäische Medizinprodukteverordnung (MDR) eingeführt. Wie eine Diskussionsveranstaltung des Fraunhofer-Leistungszentrums Translationale Medizintechnik zeigte, erwarten Branchenvertreter bedeutende negative Konsequenzen durch die Verordnung und schlagen konkrete Maßnahmen zur Überarbeitung der Verordnung vor.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/pm-medical-device-regulation.html>

InnoTour 2018: Australische Delegation erkundet die deutsche Gesundheitsforschung

Am 8. November 2018 besuchten 16 australische Forscherinnen und Forscher das Fraunhofer ITEM im Rahmen der InnoTour 2018. Bei Vorträgen zum Thema »Integration menschlichen Gewebes für Forschung und Entwicklung« und bei Führungen durch das klinische Forschungszentrum CRC Hannover bekamen die Australier Einblicke in den neuesten Stand der In-vitro-Toxikologie, insbesondere zu Ex-vivo-Methoden. Die von der Fraunhofer-Gesellschaft geleitete InnoTour durch Deutschland zeigte das große Portfolio der deutschen Forschungs- und Unternehmenslandschaft und konnte zur Vernetzung des deutschen und australischen Gesundheitsbereichs beitragen.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/pm-innotour.html>

Fortsetzung des Exzellenzclusters Hearing4all

Als Partner im Exzellenzcluster Hearing4all zum Thema Hören der Universität Oldenburg sind die Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM stolz, dass dieses nun zum zweiten Mal gefördert wird, wie die Exzellenzkommission am 27. September 2018 in Bonn bekannt gab. Mit der Fortsetzung des Clusters wollen die Hörforscher aus Hannover und Oldenburg ihre Arbeiten in vier Forschungsbereichen bündeln, die einerseits die Entwicklungskette von der Grundlagenforschung zur Hörtechnologie und andererseits den Grad der Schwerhörigkeit abbilden.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/aktuelle-meldungen/Hearing4all.html>



Fraunhofer-Wissenschaftscampus: Sprungbrett in die Forschung für Studentinnen der MINT-Fächer

Der Wissenschaftscampus gehört wie das Karriereprogramm TALENTA zu den zahlreichen Maßnahmen, die dazu beitragen sollen, den Anteil von Wissenschaftlerinnen bei Fraunhofer zu erhöhen. Das Fraunhofer ITEM beteiligte sich daran an den Standorten Braunschweig und Hannover: Die Studentinnen konnten sich im September 2018 über die Herstellung und Testung von Arzneimitteln informieren.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/wissenschaftscampus-2018.html>



Vorhersage der Überlebenschancen von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

In einer Fraunhofer-Studie hat Prof. Dr. Antje Prasse eine Signatur der bronchoalveolären Lavage identifiziert, die die Überlebenschancen von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose vorhersagt. Zudem weisen die Ergebnisse auf eine bisher unbekannte pathogenetische Rolle bronchialer Basalzellen, den Vorläuferzellen des Atemwegsepithels, bei der idiopathischen Lungenfibrose hin.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/aktuelle-meldungen/ipf.html>

Kampf gegen Infektionen und Resistenzen in deutsch-australischer Kooperation

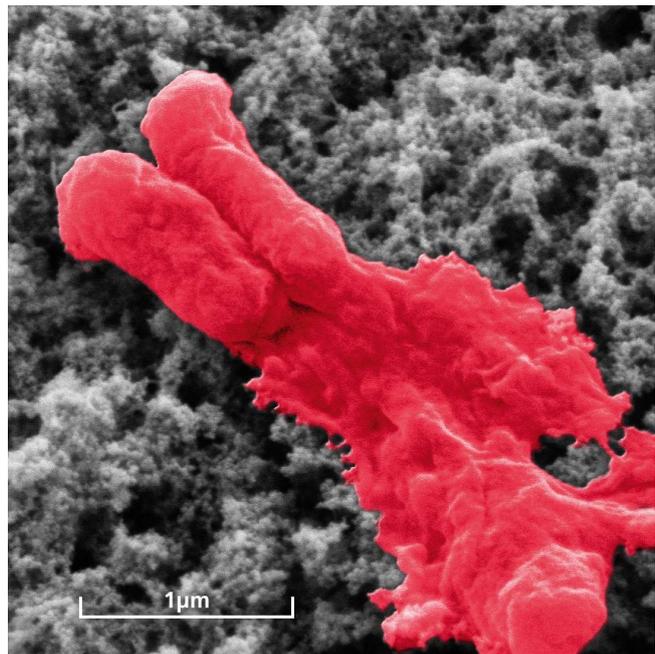
Eine Allianz von Forschenden des Fraunhofer ITEM, der Medizinischen Hochschule Hannover und des Institute for Glycomics der Griffith University in Gold Coast, Australien, hat sich das ehrgeizige Ziel gesetzt, im Projekt »Fraunhofer International Consortium for Anti-Infective Research«, kurz iCAIR®, neuartige Wirkstoffe als Antiinfektiva zu entwickeln. Am Fraunhofer ITEM wurde der offizielle Start dieser wegweisenden Kooperation am 18. Januar 2018 gemeinsam mit Vertretern aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik sowie mit Vertretern der australischen Botschaft gefeiert. Geplant ist, dass auch das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung als Partner seine Expertise in das Konsortium einbringt.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/leuchtturm-projekte/icaire-project.html>

Keine Chance für Keime an Implantaten

Das Einsetzen von Hüft- oder Zahnimplantaten ist eine Routineoperation. Ohne Risiko sind solche Eingriffe dennoch nicht: Es kann beispielsweise eine Infektion auftreten, die sich über Antibiotika per Tabletten oder Infusion nur schwer eindämmen lässt. In einem solchen Fall muss meist ein anderes Implantat eingesetzt werden. Forscherinnen und Forscher der Fraunhofer-Institute IFAM, IME, IZI und ITEM haben im Projekt Synergy-Boost eine Therapie entwickelt, um erneute Infektionen zu vermeiden: Sie bringen das passgenaue Medikament direkt auf das Implantat auf und steigern zudem die Wirksamkeit des Antibiotikums synergistisch über Silberionen um ein Vielfaches.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/synergy-boost.html>



Erste Studie zu neuem Antidepressivum im CRC Hannover

Das Fraunhofer ITEM hat seine diagnostischen Möglichkeiten in der klinischen Forschung erweitert und auf der Bettenstation im CRC Hannover ein Schlaflabor mit vier Betten eingerichtet. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover hat im Februar 2018 eine multizentrische Studie begonnen. Darin soll die Wirkung eines noch nicht zugelassenen Antidepressivums auf die Symptome der Depression, aber auch auf Schlafstörungen und weitere psychosomatische Störungen wie Angst untersucht werden.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/aktuelle-meldungen/schlafstudie.html>



Fraunhofer-Forscher Prof. Dr. Christoph Klein erhält »Fidler Innovation Award«

Prof. Dr. Christoph Klein (links im Bild), Leiter des Bereichs »Personalisierte Tumorthherapie« am Fraunhofer ITEM und Inhaber des Lehrstuhls für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren der Universität Regensburg, wurde mit dem internationalen »I.J. ‚Josh‘ Fidler Innovation in Metastasis Research Award« ausgezeichnet. Klein erhielt den Preis aufgrund seiner innovativen Beiträge zur Metastasierungsforschung.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/pm-fidler-award-christoph-klein.html>

TransPlaMed: Fertigungsplattform für Innovationen in der Medizintechnik

Im Rahmen des Förderprojekts TransPlaMed (NBank) wollen das Institut für Mikrotechnik (IMT) der Technischen Universität Braunschweig, das Niedersächsische Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE), die Hochschule für Angewandte Wissenschaft und Kunst Göttingen (HAWK) und die Fraunhofer-Institute IST und ITEM gemeinsam eine Fertigungsplattform für Innovationen in der Medizintechnik entwickeln.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/aktuelle-meldungen/transplamed.html>

November der Wissenschaft in Hannover: Tag der offenen Tür am Fraunhofer ITEM

Wie die etwa 300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter täglich am Fraunhofer ITEM daran arbeiten, Schadstoffe in der Luft rechtzeitig zu erkennen und ihr Risiko für den Menschen abzuschätzen, Atemwegserkrankungen zu diagnostizieren und an der Entwicklung neuer Medikamente mitzuwirken, konnten am 3. November 2018 Besucherinnen und Besucher erleben.

In einem Minipraktikum durfte sogar der Nachwuchs ins Labor. Der Tag der offenen Tür fand im Rahmen des »November der Wissenschaft« statt, einem Projekt der Initiative Wissenschaft Hannover, in der sich seit Anfang 2007 acht hannoversche Hochschulen und auch das Fraunhofer ITEM engagieren.



Schneller vom Labor zum Patienten

Bei der Entwicklung neuer Medikamente und smarterer Medizintechnik klafft eine Lücke zwischen der Entdeckung potenzieller Wirkstoffe und Produkte und der Weiterentwicklung zu Arzneimitteln und Medizingütern durch die Industrie. Die Fraunhofer-Gesellschaft und die Helmholtz-Gemeinschaft fördern gemeinsam mit der Deutschen Hochschulmedizin die Translation von innovativen Forschungsvorhaben. Bei dieser sogenannten Proof-of-Concept-Initiative ist das Fraunhofer ITEM maßgeblich an dem Projekt »Nanopartikel gegen Lungenhochdruck« beteiligt.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/presseinformationen/proof-of-concept-initiative.html>

»Models of Lung Disease«: Aktuelles aus der Lungenforschung

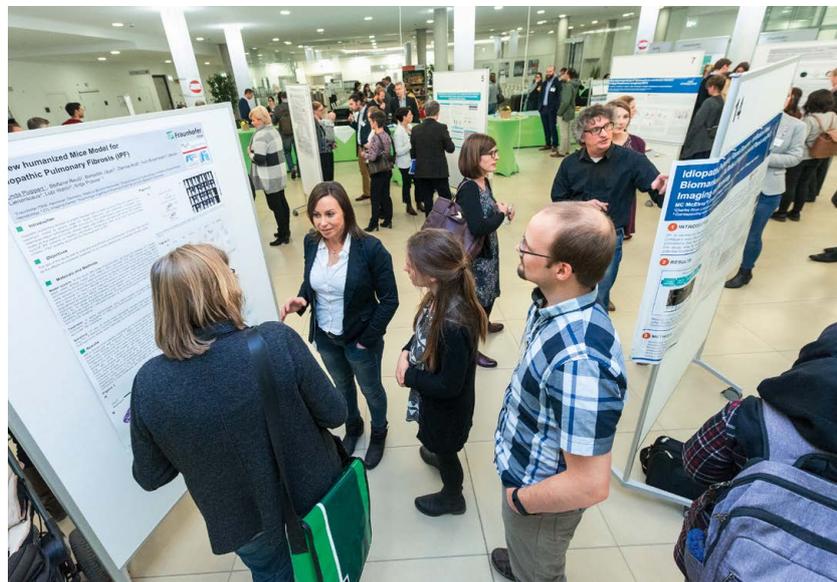
Im Januar 2018 richtete das Fraunhofer ITEM zum 17. Mal das Seminar »Models of Lung Disease« aus. Der Workshop hat sich längst zu einem Aushängeschild des Instituts entwickelt. Exzellente Beiträge zu den Themen COPD, Asthma, Lungeninfektion und -exazerbation, Tumor, Fibrose und neue Technologien beleuchteten die unterschiedlichen Phasen der translationalen Forschung.

https://www.item.fraunhofer.de/de/veranstaltungen/lungws_2019/doku-models-of-lung-disease-2019.html

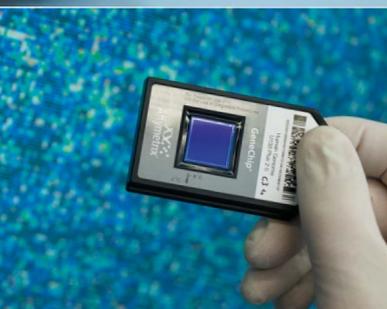
CRACK-IT-Challenge 2017: Förderung für zwei ITEM-Projekte

Zwei Projektteams vom Fraunhofer ITEM haben beim Wettbewerb CRACK IT 2017 Fördergelder für ihre Forschungsprojekte erzielt. Mit CRACK IT reagiert das in England ansässige Nationale Zentrum für Alternativen zu Tierversuchen (NC3Rs) – eine Forschungseinrichtung, die sich für den Ersatz, die Verfeinerung und Verminderung von Tierversuchen zu Forschungs- und Testzwecken einsetzt – auf den Wandel in den Biowissenschaften. Dr. Sylvia Escher ist mit ihrem Projekt »In-silico model for predicting human respiratory irritation« an der Challenge RespiraTox und Dr. Tanja Hansen mit ihrem Projekt »Towards a differential dosing strategy covering diverse chemical classes and different exposure routes« an der Challenge DoCE beteiligt.

<https://www.item.fraunhofer.de/de/presse-medien/aktuelle-meldungen/crack-it-challenge-2017.html>



ARZNEIMITTELENTWICKLUNG



ANGEBOTE: VOM MEDIKAMENTENKANDIDATEN ZUM PROOF-OF-CONCEPT

Innovative Arzneimittelforschung sicher, zuverlässig und effizient in die therapeutische Anwendung zu führen ist unser Ziel – dafür bieten wir auf der Basis unserer wissenschaftlichen Expertise Methoden und Lösungswege. Wir unterstützen mit maßgeschneiderten Strategien bei der Prozessentwicklung und Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen und sterilen Prüfpräparaten, der Präklinik mit den Bereichen Pharmakologie und Toxikologie sowie der frühen klinischen Prüfung von der Erstanwendung beim Menschen bis zum klinischen Proof-of-Concept.

Mit hochmoderner Technik und innovativen Forschungsansätzen entwickeln wir – auch gemeinsam mit unseren Auftraggebern – neue Methoden und Verfahren. Bereits in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung helfen wir als unabhängiger Berater und Vermittler bei dem Dialog zwischen Antragssteller und Zulassungsbehörde. Wir arbeiten nach den regulatorischen und gesetzlichen Arzneimittelvorgaben im Rahmen der Qualitätssicherungssysteme GLP, GMP und GCP.

Für die gesamte Kette der Arzneimittelentwicklung oder auch für die einzelnen Stufen auf dem Weg vom Medikamentenkandidaten bis hin zur klinischen Prüfung bieten wir am Fraunhofer ITEM die entsprechenden Dienstleistungen an.



Entwicklung und Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe

Auf dem Weg von der Idee für ein neues Biopharmakon über die Zelllinienentwicklung bis zur GMP-konformen Herstellung eines für die klinische Prüfung freigegebenen Prüfpräparats steht unseren Auftraggebern ein multidisziplinäres Team aus Biologen, Chemikern, Pharmazeuten, Ingenieuren und Technikern zur Seite. Sie begleiten durch den gesamten Entwicklungsprozess bis hin zur Erstellung und Genehmigung des »Investigational Medicinal Product Dossiers« (IMPD) für das Prüfpräparat. Unsere Kunden profitieren von einem fundierten Know-how, das wir uns in über 25 Jahren mit einer Vielzahl von Biopharmakakandidaten – von einfachen Proteinen bis hin zu komplexen Strukturen wie Viren und Zellen – erworben haben. Zu unserem Angebot gehören:

- Beratung in biopharmazeutischen, technischen und regulatorischen Fragestellungen, insbesondere für rekombinante Proteine und Antikörper
- Entwicklung rekombinanter tierischer und mikrobieller Produktionszelllinien
- GMP-Herstellung sowie Ablage und Lagerung von Master- und Working-Zellbanken
- Entwicklung komplexer Kultivierungs- und Aufbereitungsverfahren mit anschließendem Scale-up
- GMP-konforme Herstellung von Wirkstoffpilotchargen
- Freigabeanalytik für biopharmazeutische Wirkstoffe und Prüfpräparate
- Aseptische Abfüllung und Freigabe nach Qualitätsprüfung von flüssigen Prüfpräparaten

Regulatorische Forschung und Risikobewertung von Arzneimitteln

Das Fraunhofer ITEM hat sein herausragendes Know-how in der Arzneimittelforschung und -entwicklung mit seiner regulatorischen Expertise in der Registrierung und Risikobewertung von Chemikalien verzahnt. Durch die Verbindung dieser Kompetenzen können wir unsere Kunden optimal bei regulatorischen Angelegenheiten in der Arzneimittelentwicklung unterstützen. Unsere Wissenschaftler erforschen, entwickeln und validieren neue Verfahren zur Herstellung, Charakterisierung und Prüfung innovativer Arzneimittelprodukte. Diese stimmen wir mit den zuständigen Behörden ab und bringen sie in der Produktentwicklung in Zusammenarbeit mit dem Kunden zur Anwendung. Zu unserem Angebot gehören:

- Erarbeitung einer Zulassungsstrategie, um Produkte aus dem Labor auf den Markt zu bringen
- Abstimmung mit den Zulassungsbehörden
- Erstellung der erforderlichen Dokumentation
- Risikobewertung
- Regulatorische Forschung



Präklinische Prüfung

Für die präklinische Entwicklung eines Medikamentenkandidaten bieten wir ein breites Spektrum an krankheitsrelevanten und toxikologischen Modellen an. Unsere herausragende Expertise, langjährige Erfahrung mit Partnern aus der Pharma- und Biotechindustrie und hochmodernes Equipment bilden die Basis für unsere wissenschaftlichen Lösungen und maßgeschneiderten Dienstleistungen. Unser Schwerpunkt liegt auf der Inhalations- und Immuntoxikologie.

Für die Wirksamkeitsprüfung von Medikamentenkandidaten bieten wir krankheitsrelevante Modelle für alle therapeutisch wichtigen Erkrankungen des Respirationstrakts wie COPD, Asthma, Fibrose, Infektionen und Tumorerkrankungen. Unser Ziel ist es, die Wirksamkeit von Arzneistoffen verlässlich vorherzusagen – dafür entwickeln wir mit Hochschulen und Forschungszentren ständig neue Methoden. Für toxikologische Prüfungen von Arzneimittelkandidaten bieten wir:

- In-vitro-Untersuchungen (Gentoxizität, molekulare Toxizität, Screeningverfahren)
- Ex-vivo-Untersuchungen (z. B. Präzisionslungenschnitte, kurz PCLS)
- In-vivo-Untersuchungen (relevante Spezies, Toxizität nach einmaliger und wiederholter Verabreichung)
- Sicherheitspharmakologie (Core Battery)
- Prüfstrategien zur Kundenbegleitung bei Scientific-Advice- und Zulassungsverfahren
- Erfahrung auch mit Biopharmaka, Oligonukleotid-basierten Medikamenten und Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP)
- Studiendurchführung bei Bedarf nach OECD-GLP-Richtlinien

Klinische Studien

Das geeignete Modell für den Proof-of-Concept und das passende Studiendesign zu finden ist eine Herausforderung, die wir mit unserem hervorragenden medizinischen Know-how und fundierten akademischen Hintergrund erfolgreich meistern. Wir unterstützen bei der Entwicklung von Arzneimitteln gegen Atemwegs- und allergische Erkrankungen und forschen patientenorientiert, um Menschen mit diesen Erkrankungen zu helfen. Für die Studien zu Atemwegserkrankungen wie Asthma, allergischer Rhinitis, COPD sowie interstitiellen Lungenerkrankungen, insbesondere der idiopathischen Lungenfibrose, steht eine Vielzahl von Provokationsmodellen zur Verfügung. Seit 2018 ergänzt das neu eingerichtete Schlaflabor das Studienspektrum. Unser Sputum-Zentrum – die Fraunhofer Sputum Core Facility – bietet validierte Methoden für die Sputum-Analyse in multizentrischen Studien. Im hochmodernem klinischen Forschungszentrum, dem CRC Hannover, führen wir die Studien mit einem qualifizierten und engagierten Team aus Fachärzten, Study Nurses und medizinischen Dokumentaren durch – begleitet von einer unabhängigen Qualitätssicherung. Dafür stehen uns zur Verfügung:

- Fraunhofer Challenge Chambers: Provokationsräume für Proof-of-Concept-Studien mit anspruchsvollem Studiendesign zur Exposition von Probanden gegenüber natürlichen Pollen, Allergenextrakten oder Ozon sowie zur Hypoxieprovokation
- Inhalative Allergenprovokation
- Segmentale Provokation mittels Bronchoskopie
- Belastungstests (Spiroergometrie)
- Gewinnung und Untersuchung von humanem Probenmaterial und Einlagerung des Materials in der Biobank des CRC Hannover
- Biomarkeranalyse
- Imaging: nicht-invasive MRT-Verfahren
- Institutseigenes GMP-Labor zur Herstellung von Prüfärzneimitteln zur intravenösen Verabreichung
- Probanden-Datenbank

IM FOKUS

ATEMWEGSINFEKTIONEN: FRAUNHOFER ITEM BAUT NEUEN SCHWERPUNKT AUF

Die Atemwegsforschung steht im Fokus des Fraunhofer ITEM. Über Jahrzehnte haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre Expertise in der Erforschung von Atemwegserkrankungen wie Asthma und COPD aufgebaut und erfolgreich Projekte für und mit Kunden bearbeitet. Eine größere Bedeutung gewinnen zunehmend Infektionskrankheiten der Lunge – nicht zuletzt, weil diese besonders bei Asthma- und COPD-Patienten zu akuten Verschlechterungen, sogenannten Exazerbationen führen. Außerdem nehmen Antibiotika-Resistenzen drastisch zu, wodurch bisher gut behandelbare bakterielle Infektionen wieder zu einer ernsthaften Bedrohung werden. Besonders schwierig sind schwer behandelbare chronische, Biofilm-assoziierte und auch virale Lungeninfektionen. Wie sich die Forscherteams am Fraunhofer ITEM den Herausforderungen auf dem Gebiet der Infektionsforschung stellen, darüber gibt Dr. Sabine Wronski, Leiterin der Arbeitsgruppe Infektion und Immunologie, Auskunft.

Frau Dr. Wronski, wir wissen, dass sich Bakterien und Viren permanent verändern und damit an neue Bedingungen anpassen können. Wird es bei einem Wettrennen bleiben, bei dem wir mit der Entwicklung von Therapien der Veränderung der Infektionserreger hinterherlaufen?

Wir denken, dass wir unsere Strategie ändern müssen, um diesen Wettkampf zu gewinnen, oder zumindest dagegenhalten zu können. Zum Beispiel ist es nicht förderlich, unbedingt auf direkt antiviral oder antibakteriell wirkende Therapeutika zu setzen. Denn so erhöhen wir den Selektionsdruck und fördern damit die Entwicklung von Resistenzen. Stattdessen versuchen Forscher jetzt, Wirkstoffe zu entwickeln, die die Ausbreitung der Pathogene im Wirt verhindern oder sie für den Menschen weniger gefährlich machen, zum Beispiel mit Virulenzblockern. Ein anderer Weg ist es, gar nicht die Pathogene an sich ins Visier zu nehmen, sondern das Immunsystem des Menschen bei der Abwehr zu unterstützen.

Und wie sieht hierzu die Forschung am Fraunhofer ITEM aus?

Zunächst müssen wir besser verstehen, wie sich Viren oder Bakterien an uns anpassen und wie sie mit unserem Immunsystem interagieren. In der klassischen Antiinfektiva-Entwicklung wird dies oft nicht berücksichtigt. Genau an dieser Stelle setzen wir an und entwickeln mit unserem Modell der lebenden Lungengewebeschnitte, den sogenannten Precision-Cut Lung Slices, kurz PCLS, Infektionsmodelle mit Bakterien und Viren, um die Infektion direkt im menschlichen Lungengewebe untersuchen zu können. Unser Ziel ist es, die Situation im Patienten so gut wie möglich in unseren Testsystemen darzustellen, um schließlich Ergebnisse beziehungsweise auch Erkenntnisse daraus zu erzielen, die möglichst genau vorherzusagen, was beim Menschen tatsächlich passiert.

Mit den PCLS haben Sie also eine Methode an der Hand, mit der Sie möglichst prädiktive Studien durchführen können. Wo setzen Sie diese Methode ein?

Wir nutzen dieses Modell bereits in Studien mit Pharmafirmen, zum Beispiel um zu prüfen, ob mögliche Wirkstoff-Targets tatsächlich im menschlichen Gewebe bei der Infektion eine Rolle

spielen und ob deren Modulation den Infektionsverlauf beziehungsweise die Immunantwort positiv verändern kann. Und im internationalen Projekt iCAIR® entwickeln unsere Kooperationspartner vom Institute for Glycomics in Australien sehr erfolgreich Wirkstoffe gegen Influenza und Parainfluenza, die wir wiederum direkt in humanen PCLS untersuchen.

Vor allem ist es uns ein großes Anliegen, PCLS-Modelle für Infektionen der Atemwege und der Lunge als echte Alternativmodelle zu Tierstudien zu etablieren.

Bei der Behandlung von Asthma ist es üblich, Therapeutika inhalativ zu verabreichen. Inwiefern spielt dieser Weg eine Rolle bei Infektionskrankheiten der Lunge?

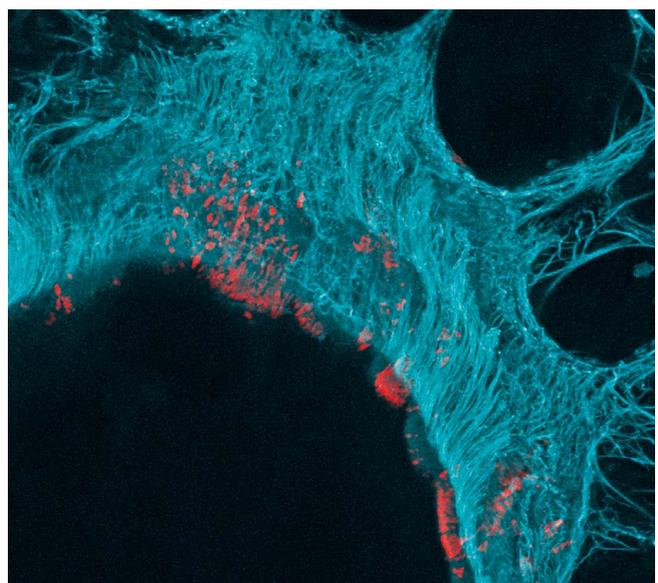
Inhalative Therapien haben den Vorteil, den Wirkstoff direkt an den Ort des Geschehens zu bringen. Man erreicht dadurch höhere Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge, da man die Barrieren durch Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt, Verluste durch mangelnden Transport in die Lunge, Metabolisierung bzw. Abbau des Wirkstoffs umgeht. Damit vermeidet man auch eine systemische Belastung und verringert das Risiko von Nebenwirkungen. Für die Entwicklung inhalativer Therapien muss neben der intakten Gewebezusammensetzung die Expositionsrouten der Inhalation und die Verteilung der Aerosole in der menschlichen Lunge mit einbezogen werden. Dies ist besonders notwendig bei geschädigten und durch Infektion und Entzündung schlecht zugänglichen Lungenarealen. Leider können bisher nur Versuche am Tier diese Aspekte abbilden, sind aber bei Infektionsmodellen mit einer hohen Belastung verbunden und haben wiederum keinen Bezug zum menschlichen Organismus. Daher möchten wir Alternativmodelle zur Testung inhalierbarer Antibiotika entwickeln.

In dem BMBF-Projekt InhalAB entwickeln wir human-basierte In-vitro-Modelle, PCLS und das Ex-vivo-Modell der isoliert perfundierten Rattenlunge als vollständigem und intaktem Organ. Diese Bausteine kombinieren wir dann, um möglichst prädiktive Aussagen zur Wirksamkeit, aber auch Verteilung der Substan-

zen in gesunden versus geschädigten Lungen zu ermöglichen. Wir prüfen anhand bekannter Antibiotika, inwiefern die Kombination dieser Modelle eine prädiktive Aussage für die Wirkung beim Menschen ermöglicht. Wenn wir dies erreichen, können wir diese Alternativmodelle für die zukünftige Testung inhalierbarer Antiinfektiva nutzen und so auch Tierversuche im Sinne der 3R-Richtlinie reduzieren.

In welche Richtung geht die Infektionsforschung aktuell?

Beispielsweise werden neue Wirkstoffe aus Insekten entwickelt, die eine antibakterielle Wirkung zeigen, aber weniger zu Resistenzentwicklung führen. Dadurch haben diese Wirkstoffe ein großes Potenzial als neue Antibiotika. Wir untersuchen in den BMBF-Projekten Triple-IN und 4-IN solche vom Fraunhofer IME entwickelten, Insekten-basierten Wirkstoffe.



Humanes Parainfluenza-Virus (hPIV3), hier in Rot dargestellt, infiziert Atemwegsepithelzellen in Präzisionslungenschnitten, sogenannten PCLS, aus menschlichem Lungengewebe. Das Lungengewebe erscheint blau aufgrund seiner Autofluoreszenz.

Interessanterweise zeichnet sich ein weiterer Trend mit einem ganz anderen Ansatzpunkt ab, nämlich wieder verstärkt traditionelle, pflanzliche Extrakte zu untersuchen. Zum einen finden diese bei Patienten mehr Akzeptanz, insbesondere bei leichten Erkältungen, die dennoch jedes Jahr millionenfach Menschen betreffen und dadurch auch enorme ökonomische Schäden verursachen. Zum anderen können solche pflanzlichen Komplexmittel aber auch durchaus einen Wirkvorteil haben, da sie durch die verschiedenen Bestandteile multifaktoriell wirken und so auch eine Resistenzbildung nahezu unmöglich machen. Wir beobachten ein vermehrtes Interesse von Firmen, die beobachteten Wirkungen der Komplexmittel wissenschaftlich zu untersuchen und die Wirkmechanismen aufzuklären.

Ein weiterer wieder auflebender Trend ist die Phagen-Forschung, die durch die zunehmende Antibiotika-Krise interessant wird. Phagen sind Viren, die gezielt Bakterien infizieren und diese zerstören. Vor allem im osteuropäischen Raum werden Phagen erfolgreich als Alternative und Ergänzung zur klassischen Antibiotikatherapie eingesetzt. Allerdings sind sie in der Europäischen Union bislang nicht als Arzneimittel zugelassen. Gründe sind unter anderem fehlende Qualitätsstandards in der Herstellung, die für eine Zulassung durch die Arzneimittelbehörden unerlässlich sind. Außerdem muss zunächst in systematischen klinischen Studien nachgewiesen werden, dass die Therapie mit Phagen sicher, verträglich und wirksam ist. Unsere Kolleginnen und Kollegen der Pharmazeutischen Biotechnologie am Standort Braunschweig haben das vielbeachtete Projekt Phage4Cure initiiert mit dem Ziel, Bakteriophagen als zugelassenes Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen zu etablieren. Dafür haben sie sich mit dem Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Charité Research Organisation GmbH zusammengetan. Hier in Hannover werden wir die inhalative toxikologische Prüfung durchführen. Dafür entwickeln wir das notwendige Verneblungssystem und prüfen, ob die Aktivität der Phagen erhalten bleibt.

Welche Vision der modernen Infektionsforschung haben Sie und Ihre Forscher-Kolleginnen und -Kollegen?

Wir haben die Vision, durch State-of-the-Art-Methoden in der Infektionsforschung die Entwicklung neuer Antiinfektiva voranzubringen, um Infektionserkrankungen adäquat entgegenzuwirken. Dafür müssen wir über die klassischen Methoden gerade in der Infektionsbiologie hinausdenken und den Wirt bzw. dessen Immunantwort als essenziellen Faktor mit einbeziehen. Mit unserem Ansatz, Infektionen in humanen PCLS zu untersuchen, kommen wir diesem schon deutlich näher. Problematisch sind allerdings vor allem die begrenzte Verfügbarkeit des Materials und der im Vergleich zu anderen Methoden deutlich höhere Aufwand. Wenn wir es schaffen, neue Technologien wie Tissue-on-a-Chip, Organ-on-a-Chip oder künstliche Lymphknoten so weit zu optimieren, dass wir menschliches Gewebe in seiner vollen Komplexität und Funktion nachstellen können, wäre dies ein Quantensprung, der die Entwicklung wirksamer Medikamente maßgeblich voranbringen würde. Und das gilt im Prinzip nicht nur für die Infektionsforschung. Aber das ist noch ein langer Weg, vielleicht 10 bis 20 Jahre wird es wohl noch brauchen, bis wir so weit sind. Das, so hoffen wir, können wir mit unseren starken Partnern erreichen und somit die Entwicklung von neuen – wieder wirksamen – Arzneistoffen entscheidend vorantreiben.

Was sehen Sie als die größten Hürden bei der Entwicklung neuer Therapeutika gegen Infektionserkrankungen?

In den letzten Jahrzehnten befand sich die Antiinfektiva-Forschung durch den Rückzug der großen Pharmafirmen jahrelang in einem Tief, trotz der zunehmenden Bedrohung durch Infektionskrankheiten. So haben besonders Universitäten, Start-ups und KMUs die Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe vorangetrieben. Ihnen fehlen jedoch die finanziellen Mittel, die neuen Wirkstoffe durch teure präklinische toxikologische und vor allem auch klinische Studien zur Marktzulassung zu bringen.

Glücklicherweise hat die Politik die Bedrohung für die Gesellschaft durch Infektionskrankheiten als eines der drängendsten Probleme unserer Zeit erkannt: EU und Bund stellen inzwischen vermehrt Geld für die Infektionsforschung bereit und initiieren zahlreiche Förderprojekte. Und auch die großen Pharma-Firmen haben erkannt, dass ein Schlüssel zum Erfolg die präkompetitive Zusammenarbeit ist. Experten müssen sich zusammenschließen und Ressourcen gemeinsam nutzen, anstatt dass »jeder seine eigene Suppe kocht«. Noch wird dies nur begrenzt umgesetzt, aber aus meiner Sicht können nur so die Hürden überwunden werden, insbesondere wenn man bedenkt, welche massiven Investitionen notwendig sind, um nur ein einziges Medikament auf den Markt zu bringen.

Ein anwendungsorientiertes Forschungsinstitut wie das Fraunhofer ITEM kann sicherlich dazu beitragen, den Transfer von Forschungsergebnissen in die Anwendung zu erleichtern, hat es sich doch die translationale Medizin auf die Fahne geschrieben, oder?

Genau. Wir als Fraunhofer leben die präkompetitive Zusammenarbeit nicht nur durch Mitarbeit in unzähligen EU- und BMBF-Konsortien, sondern vor allem auch durch Eigeninitiative. Mit iCAIR® haben wir uns mit dem australischen Institute for Glycomics als einem führenden Institut in der Entwicklung vor allem antiviraler Medikamente zusammengeschlossen und bündeln dort, gemeinsam mit der Medizinischen Hochschule Hannover, unsere Ressourcen, um neue Antiinfektiva zu entwickeln.

Einen ökonomisch tragbaren Weg zu finden ist besonders bei Antiinfektiva mit deren sehr geringem Return on Investment notwendig. Das finanzielle Ungleichgewicht kann unter anderem durch eine schnellere Entscheidung für oder wider einen Wirkstoffkandidaten verbessert werden. Dafür wollen wir mit anwendungsnahen, auf jede Fragestellung zugeschnittenen Infektionsmodellen eine möglichst schnelle und prädiktive Auswahl von Wirkstoffkandidaten für die weitere Entwicklung ermöglichen und somit den Transfer von der Grundlagenforschung zur Anwendung am Patienten erleichtern.



KONTAKT

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

PROJEKTE

Hypoxiekammer als Provokationsmodell für Lungenhochdruck

Hoher Blutdruck in den Lungenarterien, ein sogenannter Lungenhochdruck, ist eine ernste Erkrankung, für die es noch keine ausreichend guten Therapiemöglichkeiten gibt. Forscher am Fraunhofer ITEM haben mit der Hypoxiekammer ein Provokationsmodell für Lungenhochdruck aufgebaut, um die Wirksamkeit neuer Medikamente für diese Erkrankung zu testen. Bei gesunden Freiwilligen kann hier ein Anstieg des arteriellen Drucks in den Lungengefäßen herbeigeführt werden. Dieser ist eine normale physiologische Reaktion des Körpers auf einen niedrigen Sauerstoffanteil in der Atemluft, wie er auch in großen Höhen zu finden ist. Sinkt der Sauerstoffgehalt, ziehen sich die Blutgefäße in der Lunge zusammen und der Druck steigt – ein vorübergehender Lungenhochdruck wird so hervorgerufen. Zurzeit wird eine erste Medikamentenstudie in der Hypoxiekammer

mit 25 Probanden durchgeführt, die als Studienmedikation Verum oder Placebo erhalten. Der durch die Hypoxiebedingung steigende Druck in den Lungengefäßen wird über die Veränderung im Herzultraschall gemessen. Es nehmen nur Probanden teil, deren Herzklappe zwischen rechter Herzkammer und Lungenarterien nicht vollständig schließt. Dadurch strömt immer etwas Blut aus dem Lungenkreislauf ins Herz zurück und bei einem Druckanstieg ist der Rücklauf erhöht. Diese leichten Unterschiede können im Herzultraschall gemessen werden. Am Ende der Studie soll sich zeigen, ob das Studienmedikament in der Lage ist, den hypoxiebedingten Anstieg des arteriellen Lungendruckes zu verhindern. Dies wäre ein Beweis für seine Wirksamkeit.



KONTAKT

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

Validierung der Messung löslicher Biomarker in nasalen Proben nach allergischer Reaktion

Die Resultate der Messung von löslichen Biomarkern in verschiedenen Probenmaterialien sind nicht ohne Weiteres als richtig anzunehmen. Denn die Messungen können durch störende Interaktionen von löslichen Stoffen wie Proteinen, Lipiden oder Salzen, die in den entsprechenden Proben vorkommen, verfälscht sein. Ein möglicher Störfaktor kann auch die unterschiedlich starke Bindung der gesuchten Proteine an das Filtermaterial und damit verbunden eine verminderte Löslichkeit in das Eluat bei der Aufbereitung der Proben sein. In dem hier beschriebenen Kooperationsprojekt wurden mittels Absorptionsfiltern aus der Nase allergischer Probanden die nach allergischer Provokation in die Nase freigesetzten Flüssigkeiten gesammelt. Mittelfristiges Ziel der Arbeiten ist die

Messung der Konzentration an früh auftretenden Biomarkern der allergischen Antwort und Zytokinen in dieser Matrix, um die Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten zu ermöglichen. Dafür werden die entsprechenden ELISA-Systeme und Multiplexsysteme validiert. Dieses umfasst die Wiederfindung der in die Filter hinein pipettierten Proteine nach Eluation und die Varianz der Messungen. Für die Messung der Biomarker konnten geeignete Messsysteme identifiziert werden, um mit den Endpunkten Tryptase und Histamin die frühe allergische Antwort in der Nase zu charakterisieren und mit verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6, -4 und -5 sowie Eotaxin die zur Untersuchung der fortlaufenden Reaktion in der Nase geeigneten Endpunkte zu messen.



KONTAKT

Dr. Meike Müller
Telefon +49 511 5350-8144
meike.mueller@item.fraunhofer.de



Die Hypoxiekammer als Provokationsmodell für Lungenhochdruck – die Wirksamkeit neuer Medikamente für diese Erkrankung wird hier getestet.

Transkriptom der BAL zeigt Überlebensprognose von IPF-Patienten an

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine tödliche Erkrankung mit unterschiedlichem und nicht vorhersagbarem Verlauf. Unter der Leitung des Fraunhofer ITEM wurde eine Studie durchgeführt, die die Genexpression von Zellen in der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei IPF-Patienten untersuchte. Dafür wurde das Transkriptom der BAL-Zellen von drei unabhängigen IPF-Kohorten in Freiburg (Deutschland), Siena (Italien) und Leuven (Belgien) mit insgesamt 212 Patienten analysiert. BAL-Zellen von 20 gesunden Probanden, 26 Patienten mit Sarkoidose im Stadium III und IV und 29 Patienten mit COPD wurden als Kontrollen verwendet. Es fanden sich 1582 Gentranskripte, die signifikant mit Überleben assoziiert waren. Viele der Gentranskripte, die mit Mortalität bei IPF

assoziiert sind, entstammen den Basalzellen des Bronchialepithels. Basalzellen sind Stammzellen der Atemwege und finden sich im Lungengewebe, wie weitere durchflusszytometrische und immunhistochemische Daten belegen, vermehrt bei IPF-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit COPD oder Sarkoidose. Die Studie zeigt, dass eine aus der BAL generierte Transkriptom-Signatur eine sehr gute Abschätzung der Mortalität im Rahmen der IPF ermöglicht. Zudem weisen die Ergebnisse auf eine bisher unbekannte pathogenetische Rolle bronchialer Basalzellen bei der IPF hin.



KONTAKT

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

Elektronenstrahl-basierte Behandlung von NK-Zellen

Die Gabe von genetisch modifizierten Immunzellen stellt einen innovativen Ansatz in der Tumorthherapie dar. Diese Immunzellen können Tumorzellen gezielt erkennen und vernichten. Neben T-Zellen eignen sich dafür auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Der Vorteil: Sie rufen kaum unerwünschte immunologische Reaktionen hervor. Somit können auch NK-Zellen von nicht verwandten Spendern verabreicht werden. Zudem können NK-Zelllinien eingesetzt werden, die sich unbegrenzt produzieren lassen. Zellen, die Patienten verabreicht werden, dürfen sich nicht unkontrolliert vermehren. Dennoch müssen sie in der Lage sein, Tumorzellen zu vernichten. Derzeit gängige Inaktivierungsmethoden wie Gamma- oder Röntgenbestrahlung sind dafür nur bedingt geeignet. Sie schädigen Zellen so sehr, dass sie nicht mehr funktionieren. Daher ist eine Optimierung

der Bestrahlung notwendig. Eine innovative Alternative zur bisher eingesetzten Technik bietet die Elektronenbestrahlung, die schnell und mit weniger Stress für die Zellen verbunden ist. Das Ergebnis sind Zellen, die voll funktionsfähig sind, sich aber nicht mehr unkontrolliert vermehren können. Die Fraunhofer-Gesellschaft fördert das marktorientierte Vorlaufforschungsprojekt, in dem die Grundlagen für die Inaktivierung von NK-Zellen mit Elektronenbestrahlung und deren Einsatz als Tumortherapeutikum gelegt werden. Am Projekt sind die Fraunhofer-Institute IZI, FEP, IPA und ITEM beteiligt. In den kommenden drei Jahren werden auf diese Weise neue zelluläre Krebsimmuntherapien entwickelt.



KONTAKT

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

Fraunhofer iCAIR®: Deutsch-australisches Bündnis gegen Infektionen

Infektionskrankheiten fordern weltweit jährlich Millionen Todesopfer – existierende antiinfektive Medikamente verlieren durch Resistenzentwicklungen zunehmend ihre Wirksamkeit. Die Entwicklung neuer Therapeutika ist daher dringend notwendig; leider scheitert sie häufig in der präklinischen Phase. Um dem entgegenzuwirken, gründeten im September 2017 drei Partner das internationale Konsortium »iCAIR®«: das Institute for Glycomics (IfG) der Griffith University in Gold Coast, Australien, das Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover und das Fraunhofer ITEM. Zurzeit arbeitet das iCAIR®-Team in fünf Pilotprojekten gemeinsam an der Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen virale, bakterielle und fungale Krankheitserreger mit Fokus auf Atemwegserkrankungen. Langfristig soll iCAIR® als eine präklinische Entwicklungsplatt-

form für neue Antiinfektiva etabliert werden, die auch für externe Partner zugänglich ist. Erste Ergebnisse wurden im Rahmen der am Fraunhofer ITEM traditionellen Workshop-Reihe »Models of Lung Disease« im Januar 2019 präsentiert. Olga Danov vom Fraunhofer ITEM und Patrice Guillon vom IfG zeigten, dass Parainfluenza-Infektionen der unteren Atemwege ex vivo erfolgreich nachgestellt werden können. Dies ermöglicht erstmals die detaillierte Untersuchung der Immunantwort im menschlichen Lungengewebe. Die am IfG entwickelten Wirkstoffe zeigten einen deutlichen Effekt auf die Infektion von Atemwegsepithel und von Präzisionslungenschnitten – sie stellen vielversprechende Wirkstoffkandidaten für die weitere Entwicklung dar.



KONTAKT

Dr. Jana Fühling
Telefon +49 511 5350-202
jana.fuehring@item.fraunhofer.de

Wirksamkeit neuer Asthmamedikamente im menschlichen Lungengewebe

Einige Patientengruppen mit schwerem Asthma sprechen auf inhalative Kortikosteroide nicht an und benötigen zusätzlich zu der medizinischen Standardversorgung neue Therapien. IL-13 gilt als eines der wichtigsten Zytokine bei der Entstehung von Asthma. Um neue Therapieansätze entwickeln zu können, wurde die Wirkung von IL-13 im menschlichen Lungengewebe untersucht. Vergleichend wurde auch das Lungengewebe von nichtmenschlichen Primaten (NHP) und von Nagern untersucht. Dafür wurden Präzisionslungenschnitte (PCLS) angefertigt und die Wirkung von IL-13 beobachtet, und zwar hinsichtlich Entzündung, Induktion von Mucin und einer Verengung der Atemwege. In menschlichen PCLS führte IL-13 zur Freisetzung der entzündungsfördernden Zytokine Eotaxin-3 und TARC. Eine entzündungshem-

mende Behandlung mit verschiedenen Inhibitoren konnte die durch IL-13 induzierte Entzündung signifikant vermindern. Aber IL-13 induzierte keine Atemwegshyperreagibilität (AHR) in PCLS vom Menschen und von NHP, wohl aber in PCLS von Nagern. Insgesamt zeigt diese Studie, dass eine Stimulation mit IL-13 in menschlichem Lungengewebe ex vivo zwar die Produktion von Schleim und von Biomarkern der allergischen Entzündung induziert, aber keine AHR. Die Ergebnisse belegen eine deutlichere Wirkung von IL-13 im menschlichen Lungengewebe, als aus Tiermodellen bekannt ist, und einen klaren Unterschied in der Induktion der AHR.



KONTAKT

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



Neue Wirkstoffe, u.a. gegen Parainfluenza-Infektionen, entwickelt und getestet das iCAIR®-Team. Bei der am Fraunhofer ITEM traditionellen Workshop-Reihe »Models of Lung Disease« kamen im Januar 2019 die deutschen und die australischen Kollegen zusammen: (v. l. n. r.) Carla Seegers (Medizinische Hochschule Hannover), Prof. Dr. Mark von Itzstein (IfG, Australien), Prof. Dr. Armin Braun, Dr. Katherina Sewald, Olga Danov, Dr. Patrice Guillon (IfG, Australien), Dr. Jana Führung (Medizinische Hochschule Hannover/Fraunhofer ITEM) und Dr. Sabine Wronski.

Alternative zu Antibiotika: Bakteriophagen als zugelassenes Arzneimittel etablieren

Mit dem langfristigen Ziel, Bakteriophagen als zugelassenes Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen zu etablieren, kooperieren das Fraunhofer ITEM, das Leibniz-Institut DSMZ, die Charité Berlin und die Charité Research Organisation GmbH in dem Projekt Phage4Cure. Erstes Ziel ist es, drei Phagen gegen das Bakterium *P. aeruginosa* für ein inhalierbares Medikament herzustellen. Das Bakterium wird mit Infektionen im Krankenhaus und mit zystischer Fibrose in Verbindung gebracht. Die Projektpartner bearbeiten jeweils verschiedene Aspekte. Die DSMZ isoliert und wählt zunächst passende Bakteriophagen aus. Am Fraunhofer ITEM werden *P. aeruginosa*-Stämme kultiviert und mit den ausgewählten spezifischen Phagen infiziert. Die so gewonnenen Phagen werden anschließend chromato-

graphisch aufgereinigt. Aktuell liegt der Schwerpunkt am Fraunhofer ITEM darauf, einen Plattform-artigen Herstellungsprozess zu entwickeln, bei dem zur erfolgreichen Aufreinigung unterschiedlicher Phagenarten jeweils nur wenige Parameter angepasst werden müssen. Nach der Etablierung des Aufreinigungsprozesses wird die gesamte Bearbeitungssequenz gemäß den pharmazeutischen Qualitätsanforderungen – GMP-gerecht – ausgeführt. Sobald Phagen als aufgereinigte Wirkstoffe zur Verfügung stehen, erfolgen präklinische Untersuchungen am Fraunhofer ITEM und an der Charité Berlin. Nach Auswertung dieser Untersuchungen und nach der erforderlichen Zulassung durch die Behörden werden die Phagen in ersten klinischen Studien durch die Charité Research Organisation getestet.



KONTAKT

Dr. Sarah Wienecke
Telefon +49 531 6181-6326
sarah.wienecke@item.fraunhofer.de

Kultivierungsstrategie für Säugerzelllinien durch Glukoselimitierung optimiert

Die primäre Energiequelle von Säugerzellkulturen ist das Kohlenhydrat Glukose. Glukose wird in entarteten bzw. Tumorzellen größtenteils mittels Glykolyse in chemische Energie umgewandelt. Durch den sogenannten Warburg-Effekt wird Glukose in Pyruvat und anschließend in Laktat umgesetzt, was zu einer Ansäuerung der Zellumgebung führt. Dieser Effekt tritt auch bei der Kultivierung von Säugerzelllinien auf und bewirkt die Ansäuerung des Kultivierungsmediums. Dem kann durch die Zugabe von Basen wie NaOH oder Na_2CO_3 entgegengewirkt werden, jedoch nur auf Kosten einer für die Zellkultur ungünstigen Steigerung der Osmolalität. Ein weiterer Ansatz ist die Limitierung der Glukoseversorgung der Zellen. Dies wird durch eine kontinuierlich an den aktuellen Bedarf der Zellen angepasste Zufütterung von Glukose

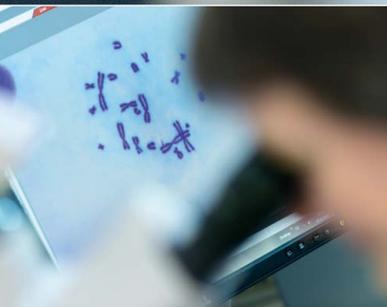
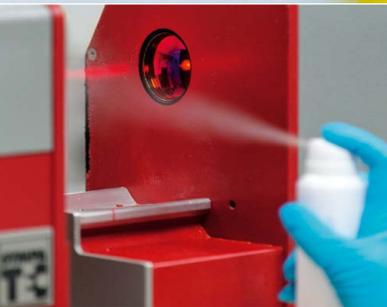
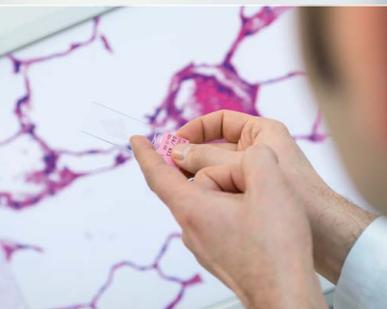
realisiert. Aufgrund der so limitierten Verfügbarkeit sind die Zellen gezwungen, die Glukose komplett für die Energiegewinnung zu verbrauchen, ohne Laktat zu produzieren. Durch diese Art der Prozessführung konnte die Bildung von Laktat verhindert werden, wodurch eine Zugabe von Basen und damit die Erhöhung der Osmolalität vermieden wurde. Infolgedessen zeigten sich ein verlängertes Zellwachstum und eine deutlich höhere Produktivität der Zellen. Diese und weitere Modifikationen des Zellkulturmediums und der Prozessführung führen zu einer erheblichen Verbesserung der Produktausbeuten und einer verlässlichen Vorhersagbarkeit eines Kultivierungsprozesses.



KONTAKT

Michel Evert
Telefon +49 531 6181-6343
michel.evert@item.fraunhofer.de

CHEMIKALIENSICHERHEIT



ANGEBOTE: VON DER RISIKOANALYSE ZUM SICHEREN PRODUKT

Das Risiko von chemischen Stoffen und ihrer Verwendung in spezifischen Produkten zu bewerten ist unser Ziel. Hierfür verfolgen wir einen mehrstufigen Ansatz, die sogenannte »Integrated Testing Strategy«.

Wir bieten 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 dem jeweiligen Einsatzzweck entsprechend zu registrieren – dazu gehören Industriechemikalien, Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe sowie Tier- und Humanarzneimittel. In enger Zusammenarbeit mit unseren Kunden tragen wir anhand der gesetzlichen Anforderungen die für die Registrierung notwendigen Informationen zusammen und beantworten regulatorische Fragestellungen.

Mit eigenen Forschungsprojekten tragen wir zu neuen Bewertungsstrategien bei, die die Methoden der Risikobewertung verbessern und weiterentwickeln, um letztlich die Anzahl der notwendigen Studien, insbesondere Tierstudien, zu minimieren. Beispiele hierfür sind die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ((Q)SAR), Gruppierungsansätze wie Read-Across, der Aufbau von Datenbanken und die Weiterentwicklung des TTC-Konzepts.

Auf dem Weg von der Risikoanalyse hin zum sicheren Produkt bieten wir die entsprechenden Dienstleistungen an.



Entwicklung von Test- und Analyseverfahren

Wir bieten unseren Kunden eine sehr umfassende Beratung und Begutachtung für analytische Fragestellungen an, die oftmals abseits der kommerzialisierten Routineanalytik liegen. Im engen Kontakt mit den Auftraggebern werden maßgeschneiderte analytische Strategien entwickelt. Darüber hinaus bieten wir Forschungs- und Entwicklungsprojekte auf dem Gebiet der Aerosolforschung an, die mit Methoden aus der Physik, Verfahrenstechnik und physikalischen Chemie bearbeitet werden. Für diese zumeist individuellen Problemlösungen bieten wir:

Analytik

- Analytische Methodenentwicklung und Richtlinien-konforme Validierung
- Analytik (mit oder ohne GLP) zur Registrierung und Zulassung
- »Targeted Metabolomics« sowie »targeted« und »non-targeted« Analysen anorganischer und organischer Verbindungen (z. B. Aldehyde/Ketone, Farbstoffe, Pharmaka, BTX, PAKs, Pestizide, VOCs, SVOCs, Metalle und sprengstofftypische Verbindungen)
- Charakterisierung komplexer Gemische aus Umweltproben und biologischen Matrices
- Strukturaufklärung von Arznei- und Naturstoffen und ihren Metaboliten
- Biomonitoring – Ermittlung der Bioverfügbarkeit von Pharmaka und Lebensmittelkontaminanten sowie ggf. deren Metaboliten, (Schwer-)Metallen und anderen Chemikalien und Testsubstanzen aus Produktion und Entwicklung
- Protein-Massenspektrometrie, Strukturaufklärung modifizierter Proteine, De-novo-Sequenzierung

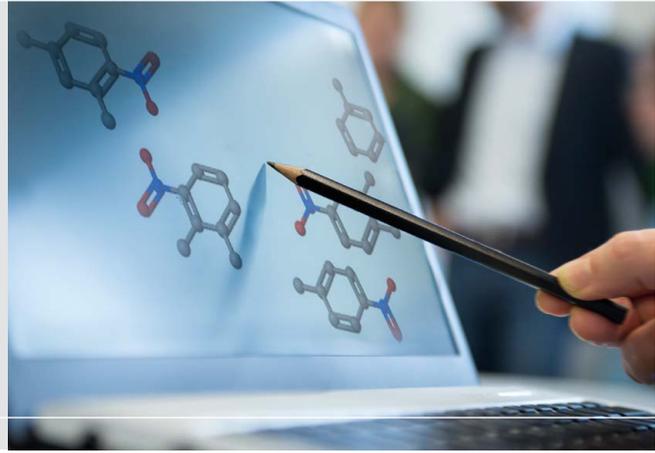
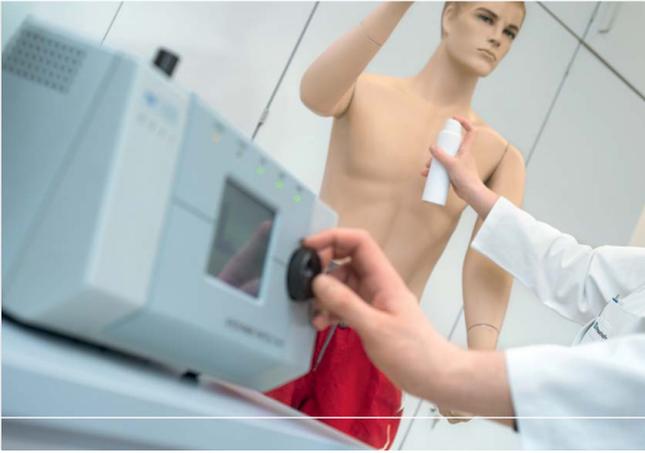
Aerosolforschung

- Entwicklung von Instrumenten und Verfahren für die Messung, Sammlung und Erzeugung von Aerosolen
- Entwicklung von Methoden und Verfahren für die kontrollierte Exposition per Inhalation gegenüber unterschiedlichen Atmosphären

Toxikologische Prüfung chemischer Substanzen

Wir bieten unseren Kunden ein breites Spektrum an toxikologischen Prüfungen an, mit denen potenzielle Risiken von Chemikalien, Partikeln, komplexen Gemischen und Nanomaterialien bewertet werden können. Entsprechend den Anforderungen entwickeln wir passende Teststrategien und führen gegebenenfalls toxikologische Studien mit verschiedenen Applikationswegen durch – mit Schwerpunkt auf der Inhalationstoxikologie und der Charakterisierung inhalierbarer Substanzen. Zu unseren Leistungen zählen:

- Regulatorische Beurteilung durch toxikologische Standardprüfungen gemäß internationalen Richtlinien nach OECD, EU, EPA oder FDA
- Fokus Inhalationstoxikologie:
 - Nose-only- und Ganzkörperexposition von Nagern
 - Toxikokinetik inhalierter Partikel
 - Spezifische Lungentoxizitätsmessungen inkl. bronchoalveoläre Lavage
 - Entzündliche Reaktionen der Lunge
- Fokus (Nano-)Partikel und Fasern:
 - Deposition und Retention
 - Partikel-Clearance mithilfe radioaktiver Tracer
 - Biopersistenz von Fasern
 - Bioverfügbarkeit von Metallen aus Feststoffpartikeln
- P.R.I.T.[®]-Expositionssystem für die In-vitro-Exposition von Zellen oder Geweben an Luft-Flüssigkeits-Grenzschichten mit Applikation luftgetragener, löslicher und partikulärer Prüfsubstanzen
- Charakterisierung molekularer Wirkmechanismen
- Nutzung institutseigener toxikologischer Datenbanken (RITA, goRENI, DevTox)



Expositionscharakterisierung

Für die Charakterisierung insbesondere der inhalativen Exposition gegenüber Gasen oder Aerosolen bzw. Partikeln am Arbeitsplatz, im Innenraum und in der Umwelt kombinieren wir neueste Methoden der Messtechnik mit den Werkzeugen der mathematischen Modellierung. Gegebenenfalls passen wir diese an kundenspezifische Fragestellungen und aktuelle Richtlinien an. Dafür nutzen wir:

- Physikalische und chemische Messung der Emissionen von Aerosolen (u. a. Stäube, (Nano-)Partikel, Sprays, Ölnebel und Dämpfe sowie Mikroorganismen) und Gasen (flüchtige und halbflüchtige organische Verbindungen)
- Modellierung der inhalativen Exposition:
 - Ausbreitung von Schadstoffen (SprayExpo, u. a. für Biozide; Quantifizierung von Partikeldeposition und -resuspension für Innenraummodelle)
 - Lungendeposition und Aufnahme (Interspeziesvergleich; Clearance und Löslichkeit)
- Entwicklung maßgeschneiderter Mess- und Verfahrenstechnik:
 - Messtechnik für Stäube und Aerosole (PM₁₀, PM_{2,5}, Abgase, Nanopartikel)
 - Verfahren zur Aerosolerzeugung (Kalibrier aerosole, Zerstäubungstechnik, Trockendispersierung)
- Verfahrensentwicklung (Entwicklung von Test- und Analyseverfahren)
- Erstellung von relevanten Expositionsszenarien und Expositionsrechnung – auch mit auf dem Markt verfügbaren Modellen
- Entwicklung neuer Expositionsmodelle in Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden bzw. Industriekunden

Regulatorische Forschung und Risikobewertung von chemischen Substanzen

Für die Bewertung des Risikos von chemischen Stoffen – Industriechemikalien, Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe sowie Tier- und Humanarzneimittel – einschließlich ihrer Verwendung in spezifischen Produkten verfolgen wir einen mehrstufigen Ansatz, die sogenannte »Integrated Testing Strategy«. Mit eigenen Forschungsprojekten tragen wir zu neuen Bewertungsstrategien bei, die die Methoden der Risikobewertung verbessern und weiterentwickeln, um letztlich die Anzahl der notwendigen Studien, insbesondere Tierstudien, zu minimieren. Beispiele hierfür sind die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ((Q)SAR), Gruppierungsansätze wie Read-Across, der Aufbau von Datenbanken und die Weiterentwicklung des TTC-Konzepts. Für die Risikobewertung von chemischen Stoffen und für deren Registrierung entsprechend ihres Einsatzzweckes bieten wir:

- Datenlückenanalyse und Literaturrecherche: Wir klären mit den Auftraggebern, welche Daten vorhanden sind, welche Studien notwendig sind und prüfen, ob Informationen zu dem Stoff öffentlich verfügbar sind.
- Erstellung von Dossiers: Eingabe der Studien in IUCLID, Erstellung von Expositions- und Risikobewertung, Stoffsicherheitsbericht (CSR) und Registrierungsdossier.
- Beratung und Betreuung zur Entwicklung der passenden Registrierungsstrategie.
- Experimentelle Untersuchungen, z. B. zur Toxikologie, können direkt am Fraunhofer ITEM durchgeführt werden oder werden an andere Prüfinstitute weitergeben. Bei externen Partnern unterstützen wir bei der Auswahl und dem Monitoring der Studien.
- Risikobewertung und Gutachten: In Form von Gutachten dokumentieren wir die (öko-)toxikologischen Eigenschaften von Stoffen und bewerten das Risiko für Mensch und Umwelt, z. B. für REACH-Anmeldungen, für Biozide und für Kontaminationen oder Rückstände in Produkten und Lebensmitteln.

IM FOKUS

TIERVERSUCHE ERSETZEN: FRAUNHOFER ITEM TREIBT NEUE METHODISCHE ANSÄTZE VORAN

Der Mensch ist sein ganzes Leben lang Chemikalien ausgesetzt, sei es in der Umwelt, am Arbeitsplatz oder durch den Gebrauch von Haushalts- und Pflegeprodukten. Ziel der Sicherheitsbewertung ist es, das Risiko dieser Chemikalien für die menschliche Gesundheit zu untersuchen. Zurzeit geschieht dies auf der Grundlage von Daten aus Tierversuchen. Ein Paradigmenwechsel ist im Gang und die Forschenden am Fraunhofer ITEM bringen auch bei diesem Thema ihre Expertisen ein. Die Wissenschaftlerinnen Dr. Sylvia Escher, Leiterin der Abteilung In-silico-Toxikologie, und Dr. Tanja Hansen, Leiterin der Arbeitsgruppe In-vitro-Testsysteme, geben Antworten auf aktuelle Fragen.

Frau Dr. Escher, in welche Richtung geht der Paradigmenwechsel in der Risikobewertung?

Die Richtung geht eindeutig weg vom Tierversuch und hin zu einer Risikobewertung, die die Mechanismen, die zu ungewollten toxischen Effekten führen, besser verstehen und berücksichtigen wird. Dabei geht man davon aus, dass ein besseres Verständnis dieser Mechanismen die Entwicklung spezifischer, auf den menschlichen Organismus abgestimmter Testsysteme ermöglichen wird, mit denen Tierversuche ersetzt oder zumindest ihre Anzahl reduziert werden könnte.

Frau Dr. Hansen, was können Sie als Wissenschaftlerinnen am Fraunhofer ITEM beitragen?

Wir sind mit unseren Arbeitsgruppen an mehreren Projekten beteiligt, die darauf abzielen, In-vivo-Tierversuche durch neue methodische Ansätze – sogenannte »New Approach Methodologies«, kurz NAMs – zu ersetzen bzw. zu reduzieren. Zu diesen NAMs zählen In-vitro-Testbatterien und computergestützte Modellierungsansätze, sogenannte In-silico-Modelle.

Frau Dr. Escher, können Sie ein Beispielprojekt nennen?

In dem Projekt EU-ToxRisk haben wir kürzlich eine Fallstudie abgeschlossen, in der die systemische Toxizität einer verzweigten Carbonsäure über eine Kombination aus In-vitro- und In-silico-Modellen bewertet wurde. Dies wurde im Rahmen eines Read-Across-Ansatzes mit zehn strukturellen Analoga realisiert. Zu drei strukturell verwandten Stoffen lagen auch Daten vor. Ein Team aus 14 akademischen Instituten war an der Entwicklung der Teststrategie beteiligt. Basierend auf den vorliegenden In-vivo-Daten wurde die folgende Read-Across-Hypothese abgeleitet: Die zu beurteilende Carbonsäure 2-Ethylbuttersäure, 2-EBA, wirkt leberschädigend und kann möglicherweise eine Steatose verursachen. Mithilfe der NAM-Daten konnte gezeigt werden, dass diese Read-Across-Hypothese nicht zutrifft, indem sie innerhalb der gruppierten Chemikalien eine konstante Tendenz in Bezug auf Toxikokinetik und Toxikodynamik zeigten.

Zur Charakterisierung der Toxikodynamik wurden publizierte Signalwege, die zu Steatose führen, aus der Literatur zusammengetragen und in einem AOP-Netzwerk beschrieben. AOP ist aus dem Englischen »Adverse Outcome Pathway« abgeleitet. In zwei Hochdurchsatzmodellen wurden einige der beschriebenen auslösenden Ereignisse auf Molekularebene, kurz MIEs für »Molecular Initiating Events«, gemessen. Weiter wurden



drei Lebermodelle zur Messung von Lipidakkumulation eingesetzt, die als direktes In-vitro-Pendant zur In-vivo-Steatose betrachtet wurden. Es zeigte sich, dass die Anzahl der aktivierten MIEs und die Induktion der Lipidakkumulation mit der Seitenkettenlänge der getesteten Carbonsäure zunimmt, während kurzkettige Analoga wie 2-EBA inaktiv sind. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit den In-vivo-Daten überein.

Die nächste Frage, die sich stellt, ist, wie man basierend auf In-vitro-Versuchen eine Dosis ableitet, unterhalb derer kein Risiko für die menschliche Gesundheit besteht. Hierzu wurde ein auf der menschlichen Physiologie basierendes Modell, also ein

In dem ExpoCube® werden Zell- und Gewebekulturen auf Standard-12-Well-Platten direkt an der Luft-Flüssigkeitsgrenze (ALI-Technologie) exponiert.

PBPK-Modell, im Projekt EU-ToxRisk weiterentwickelt. Das PBPK-Modell erlaubt eine Umrechnung von einer in vitro gefundenen Dosis auf eine im Menschen äquivalente Dosis, besser bekannt unter dem Begriff In-vitro-zu-in-vivo-Extrapolation. Die Ergebnisse dieser erfolgreichen Fallstudie werden zurzeit von Toxikologen verschiedener nationaler und internationaler regulatorischer Behörden überprüft. Eine Veröffentlichung ist für 2019 vorgesehen.

Frau Dr. Hansen, wie können In-vitro-Testsysteme aus Ihrer Arbeitsgruppe zur alternativen Risikobewertung beitragen?

Gemeinsam mit drei Partnern aus Wissenschaft und Industrie entwickeln wir in dem BMBF-Projekt ExITox-2 – Explain Inhalation Toxicology – neue methodische Ansätze, also NAMs, zur Bewertung inhalierbarer Chemikalien. Durch Exposition einer menschlichen Alveolarepithelzelllinie und von Präzisionslungenschnitten an der Luft-Flüssigkeitsgrenze untersuchen wir die Gefährlichkeit von fünf Stoffklassen, die gemeinsame strukturelle Eigenschaften aufweisen und in In-vivo-Studien zu den gleichen spezifischen unerwünschten Wirkungen führten. Zu den in ExITox-2 getesteten Substanzklassen zählen flüchtige organische Verbindungen und Nanopartikel.

Um die Expositionssituation des Epithels in der lebenden Lunge zu simulieren, wird in der Regel die Air-Liquid-Interface-, kurz ALI-Technologie auf der Basis von Zellkulturen auf mikroporösen Membranen eingesetzt. Am Fraunhofer ITEM haben wir ein patentiertes Expositionsgerät entwickelt, den P.R.I.T.® ExpoCube®, mit dem ALI-Kulturen für die Prüfung verschiedener Klassen inhalierbarer Substanzen mit hoher Reproduzierbarkeit und ausreichender Dosiskontrolle verwendet werden können. Der ExpoCube® ermöglicht die Exposition von ALI-

Kulturen aus Zellen oder Geweben direkt in 12-Well-Platten, verhindert Sekundärexpositionen über das Kulturmedium und sorgt für eine effiziente Partikeldeposition durch Thermophorese. Damit schafft er die technologische Basis für neue experimentelle Vorhaben.

In dem Projekt ExITox-2 wurden fünf auf Read-Across basierende Substanzklassen mit dem ExpoCube® an menschlichen A549-Lungenepithelzellen auf Zelltoxizität geprüft. Sekundäre Amine sind dafür bekannt, dass sie in In-vivo-Tierstudien Entzündungen der Lunge hervorrufen. Auch im In-vitro-Modell ließ sich eine Schädigung der Lungenzellen durch diese Stoffe nachweisen.

Wie soll in ExITox-2 eine In-vitro-zu-in-vivo-Extrapolation realisiert werden?

Unter anderem für diese Fragestellung haben wir ein Lungen-PBPK-Modell mit drei Kompartimenten entwickelt. Mit diesem lässt sich die Aufnahme von Substanzen über die Atemwege besser abschätzen.* Der Transport durch das Lungenepithel gilt als wichtiger geschwindigkeitsbegrenzender Schritt in der systemischen Aufnahme von inhalierten Chemikalien. Daher wird der transepitheliale Transport für verschiedene Substanzklassen untersucht und die resultierenden Permeabilitätskoeffizienten werden als Eingangsparameter für das Lungen-PBPK-Modell verwendet.

Frau Dr. Escher, was genau bedeuten diese Arbeiten für die Risikobewertung der Zukunft?

Wir denken, dass wir mithilfe der oben genannten Fallstudien aus dem EU-ToxRisk-Projekt und den Ergebnissen des ExITox-Projekts zu einem besseren Verständnis integrierter Teststrate-

* Anm. d. Red.: Näheres dazu ist in dem Beitrag »Neue In-vitro- und In-silico-Tools für inhalative Aufnahme und Pharmakokinetik« auf Seite 41 beschrieben.



gien und ihrer Anwendung in der Risikobewertung beitragen. Fallstudien wie die hier beschriebenen sind notwendig, um regulatorische Akzeptanz zu erreichen. Natürlich glauben wir, dass wir mit unseren In-vitro-Testsystemen speziell für inhalierbare Chemikalien helfen werden, den Paradigmenwechsel hin zu alternativen Bewertungsmethoden voranzubringen.

KONTAKT

Dr. Tanja Hansen (links im Bild)
Arbeitsgruppenleiterin In-vitro-Testsysteme
Telefon +49 511 5350-226
tanja.hansen@item.fraunhofer.de

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

PROJEKTE

Validierte Toxizitätsdaten für Graphen-Nanoplättchen

Kohlenstoff-basierte Nanoplättchen stellen eine neue Klasse von 2D-Nanomaterialien dar. Um valide Toxizitätsdaten zu erhalten, wurden in dem vom BMBF geförderten Projekt PLATOX zunächst verschiedene Modellsubstanzen in vitro getestet, und zwar ein- und mehrlagige sowie modifizierte Graphene, die kommerziell erhältlich sind. Als Zellmodelle für das In-vitro-Screening wurden primäre Rattenalveolarmakrophagen (AM) und primäre humane Lungenfibroblasten eingesetzt. Endpunkte waren Membranschädigung, metabolische Aktivität, Proliferation, DNA-Schäden, Zytokin- und Eicosanoid-Freisetzung. AM erwiesen sich als das prädiktivere Zellmodell. Die einlagigen Graphene zeigten das höchste (gen)toxische und pro-inflammatorische Potenzial. Für die weitere Datengewinnung wurden zwei Graphene mit dem höchsten, also einlagige, bzw. dem geringsten Toxizitätspoten-

zial, also mehrlagige, in einer 28-Tage-Inhalationsstudie untersucht. Die Analyse der Lungenspülflüssigkeit in der Single-Layer-Hochdosisgruppe ergab eine mäßige Entzündungsreaktion mit noch leichten Effekten vier Wochen nach der Behandlung, während die Werte in den Multi-Layer-Gruppen auf Kontrollniveau lagen. 28 Tage nach der Behandlung zeigten sich im oxidativen Comet-Assay die konzentrationsabhängige Induktion von DNA-Strangbrüchen und die Tendenz zu oxidativen DNA-Schäden bei den einlagigen Graphenen, jedoch nicht bei den mehrlagigen. Histopathologisch wurde entsprechend eine mäßig starke bzw. schwache Entzündungsreaktion beobachtet. Die In-vivo-Ergebnisse bestätigen die Validität und prädiktive Aussagekraft der In-vitro-Daten im primären AM-Modell.



KONTAKT

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

Antibiotika: Toxikokinetische Daten zur Beurteilung von Stoffaufnahmewegen gewinnen

Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) initiierte 2014 das Forschungsprojekt »Pilotprojekt zur Erfassung der Antibiotikaexposition von Beschäftigten in der Tierhaltung mit Biomonitoringmethoden – Teil Analytik«, in dem die Exposition von Arbeitnehmern in Mastbetrieben gegenüber Antibiotika untersucht wurde. Die am Fraunhofer ITEM untersuchten Urin- und Blutproben sowie Stallstaubproben belegten eine Exposition mit den im Mastverlauf eingesetzten Antibiotika. Die gemessenen Werte in Urin und Blut ließen jedoch keine Rückschlüsse auf den Expositionsweg zu. Die Erhebung von toxikokinetischen Daten bei verschiedenen Aufnahmewegen kann dazu beitragen, den Arbeitsschutz zu verbessern, z.B. mit geeigneten Risikominderungsmaßnahmen für Arbeitnehmer. Das von der BAuA konzipierte nachfolgende Projekt »Metabo-

lismus-Studie zur Gewinnung toxikokinetischer Daten für die Beurteilung von Stoffaufnahmewegen am Beispiel von Enrofloxacin« zielte auf die exemplarische Untersuchung der Eliminationskinetiken des im Pilotprojekt eingesetzten Antibiotikums Enrofloxacin nach dermalen, inhalativen und oraler Gabe ab. Die Rekrutierung der Probanden, die Humanexposition, das Biomonitoring auf Enrofloxacin und den Hauptmetaboliten Ciprofloxacin sowie die Auswertung der toxikokinetischen Daten erfolgten am Fraunhofer ITEM. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass ethisch vertretbare Humanexpositionen durch Einsatz subtherapeutischer Dosierung eine schnelle Aufklärung von Expositionswegen mit Hilfe von geeigneten Biomonitoring-Methoden ermöglichen.



KONTAKT

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



Mithilfe der Fraunhofer-P.R.I.T.[®] Air/Liquid-Expositionstechnologie können Stoffe oder Stoffgemische mit validen In-vitro-Testmethoden geprüft werden, auch an menschlichen Zellen. Diese Methode eignet sich zur Testung von luftgetragenen Stoffen, wie sie zum Beispiel in kosmetischen Sprays vorkommen.

Neue In-vitro- und In-silico-Tools für inhalative Aufnahme und Pharmakokinetik

Am Arbeitsplatz und bei der Anwendung von Verbraucherprodukten ist die Inhalation ein wichtiger Expositionsweg. Angesichts fehlender In-vivo-Daten zu bioverfügbaren Konzentrationen im Menschen werden für die Risikobewertung In-silico-Verfahren benötigt. Das Fraunhofer ITEM hat ein allgemeines PBPK-Modell (PBPK steht für Physiological-Based Pharmacokinetics) für verschiedene Arten von luftgetragenen Substanzen mit dem Fokus auf der Inhalation als Eintrittspforte entwickelt. Das Modell simuliert den Stofftransport durch die Lunge in den systemischen Kreislauf und berücksichtigt auch andere relevante Prozesse, mit denen eingeatmete Substanzen aus der Lunge eliminiert werden. Es verwendet In-vitro-Parameter, um interne Dosen im menschlichen Plasma und Gewebe zu simulieren. Permeationswerte unter Luft-Flüssig-

keitsbedingungen werden aus menschlichen Zellen, Gewebemodellen oder Ex-vivo-Modellen abgeleitet. Darüber hinaus wird die Anwendbarkeit anderer, in vitro bestimmter biologischer und physikalischer Parameter untersucht, z. B. intrinsische hepatische Clearance oder Löslichkeitsraten. Das so entwickelte IVIVE (In-vitro-zu-in-vivo-Extrapolation)-Lungen-PBPK-Modell zielt darauf ab, für Gase, flüssige Aerosole und (langsam) lösliche Partikel universell einsetzbar zu sein. Es kann nützliche Daten sowohl für die Sicherheitsbewertung von Chemikalien als auch für präklinische Studien mit inhalierbaren Arzneimitteln, z. B. Antibiotika, liefern. Das Lungen-PBPK-Modell soll im Rahmen des kürzlich begonnenen Projekts Cefic-LRI B21 weiterentwickelt werden.



KONTAKT

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

Mögliche Risiken unter REACH registrierter Chemikalien in Lebensmitteln identifizieren

Im Auftrag der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat das Fraunhofer ITEM in einem gemeinsamen Projekt mit der FoBiG GmbH die in einem Vorläuferprojekt entwickelte Methode auf alle unter REACH registrierten Substanzen angewandt. Dabei wurden folgende Daten ausgewertet: (a) Freisetzung in die Umwelt, (b) Bioabbau, (c) Anreicherung in Nahrungsmitteln und (d) Toxizität, als Einstufung hinsichtlich Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität sowie Toxizität bei wiederholter Verabreichung. Die Chemikalien wurden nach festgelegten Verfahren priorisiert. Für die weiteren Auswertungen wurden 212 von 2336 Stoffen als vorrangige Substanzen identifiziert. Um die Richtigkeit der Auswahl zu bestätigen, wurden 10 Chemikalien detaillierter untersucht, die zuvor von

keiner anderen regulatorischen Behörde gelistet oder bewertet wurden. Zu vier Substanzen wurden Daten zum Vorkommen in der Umwelt oder in Lebens- oder Futtermitteln gefunden. Eine verstärkte Überwachung in Lebens- und Futtermitteln wird empfohlen, um ihre Bedeutung als aufkommende Risiken in der Nahrungskette besser bewerten zu können. Für die übrigen sechs Chemikalien liegen keine oder nur unsichere Daten zum Vorkommen vor, sodass eine Überwachung in den relevanten Umweltkompartimenten empfohlen wird, um die Bedeutung als Kontaminanten besser abschätzen zu können. Weitere 517 Substanzen können in Zukunft relevant sein, wenn zusätzliche toxikologische Daten zu einer Einstufung führen.



KONTAKT

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

Wirkung von Phthalaten auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen

Phthalate gehören zu den schwerflüchtigen organischen Verbindungen. Der überwiegende Teil der in großen Mengen hergestellten Phthalate wird als Weichmacher für Kunststoffe verwendet. Phthalate sind ubiquitär in der Umwelt vorhanden und eine Aufnahme in den Körper ist grundsätzlich über alle Expositionspfade möglich – oral, dermal oder inhalativ. Einige Vertreter dieser Stoffgruppe werden als endokrine Disruptoren bezeichnet, da sie durch eine Veränderung des Hormonsystems die Gesundheit schädigen können. In einem vom Umweltbundesamt initiierten und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekt wurden im Rahmen einer Literaturübersichtsarbeit Studien gesichtet, die mögliche Effekte von Phthalaten auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 21 Jahren untersuchen. Für die

Auswertung der relevanten aktuellen epidemiologischen Studien (meist Kohortenstudien) wurden die beschriebenen möglichen Wirkungen den Kategorien Wachstum und Metabolismus, Sexualentwicklung und Reproduktionsfähigkeit, atopische Erkrankungen, neurokognitive Entwicklung und sonstige gesundheitliche Effekte zugeordnet. Eine quantitative Ergebnissynthese war aufgrund einer ausgeprägten Heterogenität der Studien hinsichtlich der betrachteten Altersgruppen, der ermittelten Exposition und gemessenen Outcomes sowie der Datenanalyseverfahren nicht möglich. Die qualitative Ergebnissynthese der Studien ergab lediglich erste Hinweise für langfristige gesundheitliche Auswirkungen von Phthalaten.



KONTAKT

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

Sicherheitsbewertung von Kosmetikprodukten

Kosmetikprodukte verbleiben entweder auf dem Körper oder werden nach dem Gebrauch wieder abgewaschen. In beiden Fällen kommt es zu einer direkten Exposition des menschlichen Organismus. Die Bandbreite ist groß, von Haarpflegeprodukten über Deodorants, Puder und Lotionen bis hin zu Sonnenschutzprodukten. Die Sicherheit der einzelnen Produkte wird in der Regel unter »normalen« Anwendungsbedingungen bewertet. Dennoch kann es unter extremen Bedingungen oder bei sehr speziellen Anwendungen, wie z. B. beim heißen Duschen oder Haartrocknen bei hohen Temperaturen, zu chemischen Veränderungen kommen. Das Fraunhofer ITEM unterstützt Hersteller und gewerbliche Anwender bei der Entwicklung spezieller Konzepte für die Sicherheitsbewertung

solcher Produkte. Die Fraunhofer-Wissenschaftler bieten dafür eine umfangreiche Charakterisierung der inhalativen Exposition einschließlich Analyse der Tröpfchengröße und Berücksichtigung gealterter Aerosole aus Sprayprodukten sowie die chemische Analyse beliebiger Substanzen in der Aerosol- und Gasphase an. Mithilfe der P.R.I.T.® Air/Liquid-Expositionstechnologie können Stoffe oder Stoffgemische mit validen In-vitro-Testmethoden geprüft werden, auch an menschlichen Zellen. Zusätzlich können In-silico-Methoden wie Read-Across angewendet und eine maßgeschneiderte Risikobewertung unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten erstellt werden.



KONTAKT

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



Messungen zeigen, dass die Qualität der Luft in Flugzeugkabinen weitestgehend mit der in normalen Innenräumen vergleichbar ist.

Wahrnehmung von ölbedingten »Smell-Events« in der Kabinenluft von Flugzeugen

Eine von der Europäischen Agentur für Flugsicherheit EASA beauftragte Studie zur Untersuchung der Kabinenluftqualität wurde 2016 erfolgreich abgeschlossen. Insgesamt wurde während 69 Flügen das Vorkommen luftgetragener Schadstoffe untersucht. Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM und der Medizinischen Hochschule Hannover haben 108 zusätzliche Messflüge, die mit Lufthansa unternommen wurden, in die Auswertung mit einbezogen. Darunter befanden sich auch sogenannte »Smell Event«-Flüge, bei denen das Flugpersonal einen möglicherweise gesundheitsgefährdenden »Ölgeruch« in Cockpit oder Kabine wahrgenommen hatte. Die Ergebnisse bestätigten in keinem Fall die Richtigkeit der olfaktorischen Öldetektion. Vermeintliche Öleinträge, die durch einen erhöhten Organo-

phosphatanteil (z. B. Trikresylphosphat) identifiziert wurden, waren hingegen durchweg geruchsunauffällig. Auch bei erhöhten Werten für Organophosphate blieben die Konzentrationen in der Kabinenluft weit unter den einschlägigen Grenzwerten. Darüber hinaus konnte durch eine systematische quantitative Auswertung der Schadstoffprofile ein reduzierter Luftwechsel in der Startphase bei nahezu allen Verkehrsflugzeugen festgestellt werden. Insgesamt zeigen die Messungen eine wenig belastete Kabinenluft, die weitestgehend mit normalen Innenräumen vergleichbar ist. Die Ergebnisse wurden im November 2018 in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift »Building and Environment« publiziert (Schuchardt et al., Vol. 148, S. 498-507. DOI: 10.1016/j.buildenv.2018.11.028).



KONTAKT

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

Endokrin wirksame Substanzen und Biozide – neue Leitlinie in Kraft

Die endokrine Aktivität von Chemikalien steht in großem öffentlichem Interesse. Bisher fehlten jedoch klare Kriterien für deren Identifizierung. Im Jahr 2018 trat die Leitlinie zur Identifizierung der endokrinen Disruptoren (ED) in Kraft, welche im Rahmen der Biozidprodukte-Verordnung deren Umsetzung regelt. Eine Chemikalie besitzt endokrinschädigende Eigenschaften, wenn sie unerwünschte Wirkungen aufgrund von endokriner Aktivität zeigt. Hierbei werden z. B. östrogene, androgene, thyroide und steroidogenetische (EATS) Wirkungen unterschieden. Die endokrinen Eigenschaften müssen sowohl für den Menschen als auch für Non-Target-Organismen bewertet werden. Zunächst sind alle relevanten Informationen (In-vivo-, In-vitro-, aber auch In-silico-Daten) zu sammeln und in Tabellen zu gruppieren. Die gesammelten Daten werden dann auf EATS-vermittelte

schädliche Wirkungen überprüft. Abschließend muss ein Zusammenhang zwischen endokriner Aktivität und beobachteten Effekten hergestellt werden. Da die neue Leitlinie für alle Biozidanmeldungen gilt und sowohl Wirkstoffe als auch Zusatzstoffe in Biozidprodukten einschließt, muss der Antragsteller einen umfangreichen Datensatz bearbeiten, bevor dieser an die zuständige Behörde übermittelt werden kann. Das Fraunhofer ITEM mit seiner speziellen toxikologischen Expertise unterstützt seine Kunden in allen wissenschaftlichen und regulatorischen Fragen. Dazu gehört auch die Zusammenstellung von Daten für die Bewertung des endokrinen Potenzials von Bioziden.



KONTAKT

Dipl.-Ing. Ariane Zwintscher
Telefon +49 511 5350-312
ariane.zwintscher@item.fraunhofer.de

TRANSLATIONALE MEDIZINTECHNIK



ANGEBOTE: VON DER IDEE ZUM SICHEREN MEDIZINPRODUKT

Die Entwicklung von Medizinprodukten ist ein komplexer Prozess. Spezielles Fachwissen sowie die Kenntnis der einzuhaltenden relevanten Vorschriften sind dafür essenziell. In diesem Umfeld, das durch die EU-Verordnung für Medizinprodukte (Medical Device Regulation, kurz MDR) 2017 verschärft wurde, führen wir Forschungs- und Entwicklungsprojekte durch und testen Produkte in Vorbereitung auf die klinische Prüfung.

Unsere Schwerpunkte in der Geräteentwicklung liegen insbesondere bei Implantaten für neurologische Anwendungen sowie in der Entwicklungsbegleitung und Entwicklung neuer Technologien zur medizinischen Anwendung von Aerosolen in Richtung Smart-Drug-Device-Kombinationsprodukte, einer Kombination aus intelligentem Medizinprodukt und Arzneimittel.

Dank zahlreicher Kooperationen sowohl mit internen als auch externen Entwicklungspartnern aus der Industrie und dem akademischen Bereich werden flexible Antworten auf projektspezifische Erfordernisse schnell gefunden. Dadurch können wir unsere Kunden bei der Entwicklung medizinischer Geräte umfassend unterstützen, inkl. der Bewertung der Biokompatibilität nach ISO 10993. Auf dem Gebiet des Qualitäts- und Risikomanagements (ISO 13485 bzw. ISO 14971) unterstützen wir auch die Qualifizierung externer Sonderprozesse sowie die Sicherheitsbewertung bis hin zur Erstellung von Zulassungsunterlagen.

Auf dem Weg von der Idee bis zum sicheren Medizinprodukt bieten wir die entsprechenden Dienstleistungen an.



Geräteentwicklung und Fertigungsprozesse

Wir ermöglichen unseren Kunden, die Entwicklungshürden innovativer Medizinprodukte und das Risiko, beim Technologietransfer zu scheitern, deutlich zu verringern. Dies geschieht durch Geräteentwicklung im Forschungsauftrag oder die gezielte Unterstützung unserer Kunden bei der Geräteentwicklung mit der zeitgleichen Entwicklung passgenauer Prüfsysteme und Prüfverfahren. Produkte und Prüfgeräte werden am Fraunhofer ITEM so weit entwickelt, dass sie die Anforderungen für den Einsatz in ersten klinischen Prüfungen oder als validierte Messgeräte erfüllen. So leisten wir einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklungskette: von den ersten forschenden Ansätzen über Prototypenherstellung und Verifizierung bis hin zu den ersten klinischen Prüfungen. Insbesondere unterstützen wir damit kleine und mittlere Unternehmen sowie Ausgründungen aus Forschungseinrichtungen bei ihren Entwicklungen.

Kompetenzfeld »Medizinische Inhalationsgeräte«: Die Entwicklung medizinischer Inhalationsgeräte geht zunehmend in Richtung intelligenter, atemgesteuerter Kombinationsprodukte für die inhalative Verabreichung von Arzneimitteln. Dabei ist die Entwicklung neuer Verfahren und Formulierungen zur Erzeugung von Inhalationsmedikamenten hoch komplex und stark reguliert. Zu unseren speziellen Kompetenzen zählt die Unterstützung von Kunden durch eine neuartige Technik zur Verabreichung hochdosierter Wirkstoffe mit der Möglichkeit, hochdosierte Trockenpulver in kontrollierter Dosierung kontinuierlich zu verabreichen.

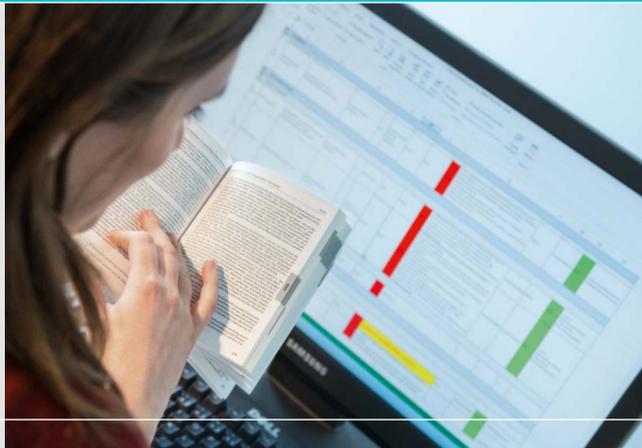
Kompetenzfeld »Implantate«: Neben Cochlea-Implantaten mit hoher Kanalzahl, aktiver Positionierung in der Cochlea und Drug-Delivery-Funktionen entwickeln wir patientenindividuelle EcoG-Arrays mittels additiver Fertigung. Außerdem forschen wir zur beschleunigten Lebensdauerprüfung für aktive Implantate.

Prüfung und Testmethoden

Neben dem Einsatz von Standardverfahren entwickeln wir je nach Anforderung neue Prüfmethoden. Dazu gehören insbesondere Modelle zur beschleunigten Alterung von aktiven Implantaten, um deren notwendige langfristige Haltbarkeit bestimmen zu können.

Die Prüftechnik für Produkte zur Inhalations- und Aerosoltherapie folgt einem Risikomanagementansatz – einschlägige Normen, wie z. B. ISO 20072, schreiben die anzuwendenden Testmethoden nicht fest vor. Deshalb besteht beispielsweise bei der Prüfung neuer Medizinprodukte für Neugeborene die Notwendigkeit, mangels existierender Prüfgeräte neue Prüfverfahren zu entwickeln.

Prüfung medizinischer Inhalatoren: Für die Konformitätsbewertung neuer Medizinprodukte sind die vorhandenen Prüfmethoden oftmals nicht geeignet. Daher räumen die relevanten Normen Handlungsspielräume ein. So schreibt die Norm ISO 20072 kein Prüfverfahren zum Testen von Inhalationsgeräten vor. Ganz im Gegenteil ist es bei neuen



Geräten für Inhalationstherapien oftmals erforderlich, einen risikobasierten Ansatz zu verwenden und entweder vorhandene Prüfverfahren anzupassen oder neue zu entwickeln. Zwar nutzen wir auch Standardverfahren, doch liegt unser Schwerpunkt auf der Prüfung von neuartigen Geräten und insbesondere von Geräten, die in Inhalationskreisläufen für Erwachsene und Neugeborene zum Einsatz kommen. Dazu gehört nicht nur die Bestimmung der Geräteleistung, sondern auch Untersuchungen zu eventuellen Einflüssen der verabreichten Substanz auf den gesamten Beatmungskreislauf, beispielsweise das Verstopfen von Filtern oder anderen luftführenden Kanälen, wie etwa der nasalen Prongs, die bei Neugeborenen Verwendung finden.

Prüfung aktiver Implantate: Moderne aktive Implantate sind dafür ausgelegt, in der frühen Kindheit für eine 100-jährige Nutzungsdauer implantiert zu werden. Um diese Anforderungen bereits in der Entwicklungsphase sicherzustellen, müssen beschleunigte Testverfahren eingesetzt werden. Während die Exposition gegenüber höheren Temperaturen für zahlreiche Anwendungen bisher eine funktionierende Methode darstellte, kommen Polymerimplantate mit Dünnschichten bei einer reinen Temperaturerhöhung an die Grenzen ihrer Zuverlässigkeit. Zur Lösung dieses Problems entwickeln wir neue Prüfmethode, wie ein mehrparametrisches Modell, das mit erhöhtem Druck und hochkonzentrierten künstlichen Körperflüssigkeiten arbeitet. Durch parallele mathematische Modellierung sind wir in der Lage, die gewünschten Langzeitvorhersagen für Implantate, die im menschlichen Körper verbleiben sollen, mit hoher Genauigkeit zu treffen.

Regulatorik

Ein erfolgsbestimmender Faktor bei der Entwicklung von Medizinprodukten ist die regulatorische Strategie. Je eher sie festgelegt wird, desto reibungsfreier kann die notwendige Konformitätsbewertung durchgeführt werden und desto schneller kann das Produkt auf den Markt kommen. Die aktuellen europäischen Richtlinien MDR und IVDR (In Vitro Diagnostic Regulation) enthalten Standards für die Qualität und Sicherheit von Medizinprodukten und sind verpflichtend für einen erfolgreichen Markteintritt bzw. die Zulassung. Hersteller müssen eine technische Dokumentation erstellen, um die allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen nachzuweisen. Ein dokumentiertes Risikomanagement zur Beurteilung und Minimierung potenzieller Risiken sowie die klinische Bewertung entsprechend MEDDEV 2.71 sind detailliert geregelt und für die Einhaltung der Anforderungen essenziell. Während des gesamten Lebenszyklus eines Produkts müssen Prozesse vorhanden sein, die die Bestimmung und Bewertung von technischen, biologischen und chemischen Risiken umfassen.

Das Geschäftsfeld »Translationale Medizintechnik« vereint die Expertise im Bereich Medizinprodukte mit langjähriger Erfahrung mit der Bewertung von Chemikalien, Nanomaterialien und der Biokompatibilität. Hersteller von Medizinprodukten finden hier optimale Unterstützung bei der Entwicklung von medizintechnischen Innovationen oder der Anpassung bereits existierender Produkte an die neuen Anforderungen. Das Risikomanagement gemäß (DIN EN) ISO 14971 wird erarbeitet, eine biologische Beurteilung des Medizinprodukts im Rahmen des Risikomanagementprozesses durchgeführt und relevante In-vitro- und In-vivo-Prüfungen aus der Normenreihe (DIN EN) ISO 10993 identifiziert und angeboten. Die klinische Bewertung erfolgt primär auf der Literaturlösungsbasis und kann gegebenenfalls durch eine klinische Prüfung komplettiert werden.

IM FOKUS

LEISTUNGSZENTRUM TRANSLATIONALE MEDIZINTECHNIK – EIN LEUCHTTURMPROJEKT DES FRAUNHOFER ITEM

Medizinprodukte können die Lebensqualität von Patienten maßgeblich verbessern. Dafür entwickeln zahlreiche Universitäten und Forschungslabors stetig neue und innovative Lösungen, die dann den langen und oft beschwerlichen Weg bis hin zur Zulassung antreten müssen. Mit dem Ziel, Medizinprodukte von der Forschung in die klinische Prüfung zu bringen und dabei die wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Hürden zu meistern, wurde 2017 das Leistungszentrum Translationale Medizintechnik gegründet. Es ist eines der Leuchtturmprojekte des Fraunhofer ITEM. Was genau sich hinter dem Leistungszentrum verbirgt und welchen Mehrwert es bringt, erklärt Prof. Dr. Theodor Doll. Er leitet das Leistungszentrum und hat eine Brückenprofessur inne, die die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) gemeinsam mit dem Fraunhofer ITEM eingerichtet hat.

Prof. Doll, was ist ein Leistungszentrum?

Die Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt als Einrichtung der angewandten Forschung mit den Leistungszentren das Innovationsgeschehen auf regionaler Ebene. Die Leistungszentren organisieren den Schulterschluss der universitären und außeruniversitären Forschung mit der Wirtschaft. Universitäten, Hochschulen, Fraunhofer-Institute und weitere außeruniversitäre Forschungseinrichtungen arbeiten an einem Standort themenspezifisch mit Unternehmen und zivilgesellschaftlichen Akteuren anwendungsnah zusammen, um Innovationen schnell in die Anwendung zu bringen. Leistungszentren stehen für exzellente, organisationsübergreifend nutzbare Infrastruktur, Ausbildungskonzepte und Know-how. Sie führen passende Partner zusammen und begleiten Ideen als Innovationslotsen bis in den Markt. Dieses Konzept der Kooperation in transferorientierten Leistungszentren wurde bisher bereits an 17 Standorten in 11 Bundesländern etabliert.

Mit dem Leistungszentrum Translationale Medizintechnik unterstützt die Fraunhofer-Gesellschaft an der Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Wirtschaft das Innovationsgeschehen in der

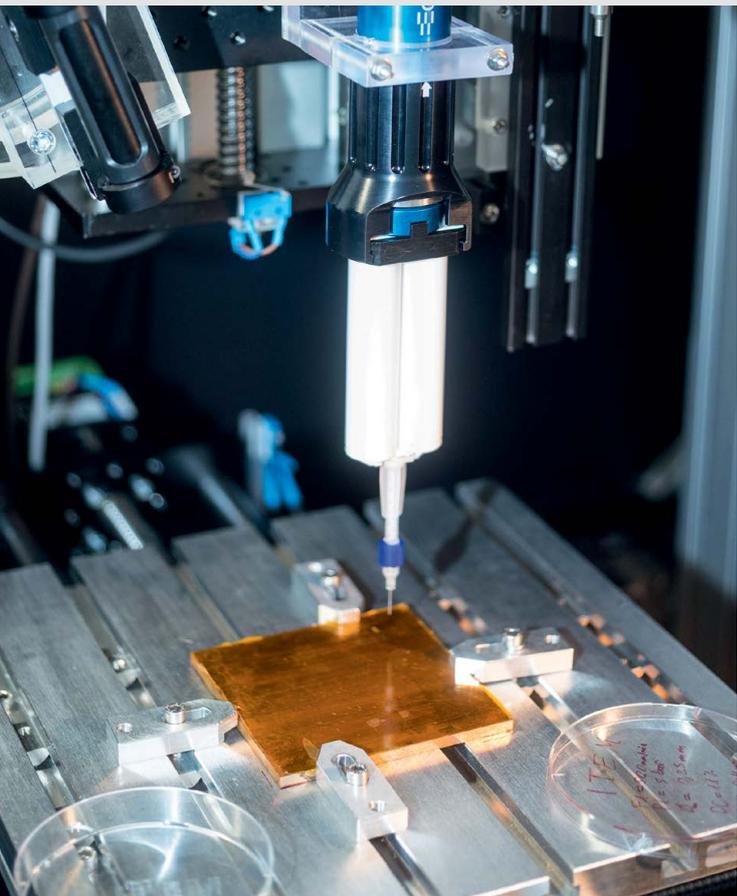
Medizintechnik-Branche in der Region Hannover und am Institutsstandort Hannover. Auch das Land Niedersachsen fördert das Zentrum. Gemeinsam mit unseren Partnern können wir für Industrie, Mittelstand und Start-ups im Medizintechniksektor entscheidende Impulse für künftige Innovationen geben.

Wer sind die Kooperationspartner im Leistungszentrum Translationale Medizintechnik?

Das Fraunhofer ITEM und das Niedersächsische Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung, kurz NIFE, kooperieren im Rahmen des Leistungszentrums und des Exzellenzclusters Hearing4all.

Wie unterstützen Sie im Leistungszentrum Wissenschaft und Wirtschaft?

Unser Ziel ist es, die Lücke zwischen Grundlagenforschung und der ersten klinischen Prüfung zu schließen – im Hinblick auf Regulatorik, Qualitätssicherung und Fertigungstechnik. Insbesondere berücksichtigen wir dabei Sicherheitsaspekte – schließlich werden medizintechnische Produkte für den Menschen, den Patienten gemacht. Zusammen mit Partneereinrichtungen bilden wir die Kette von der Innovation bis zur CE-Zulassungsfähigkeit ab.



Patientenindividuelle Implantate sollen in Zukunft aus medizinischem Silikon im 3D-Druckverfahren hergestellt werden.

Wir bieten Unternehmen wie auch Gründungsinteressierten die technische und regulatorische Unterstützung, mit der sie ihre Innovationen in und durch die klinische Prüfung bringen. Dies beinhaltet auch Spezialprozesse der Fertigung, die große wirtschaftliche Hürden für Unternehmen darstellen. Diese Prozesse werden von Partnern vorgehalten und unter dem Dach des Leistungszentrums mit einem entsprechenden Qualitäts- und Risikomanagement für Medizinprodukte plus passender Prozesslogistik im Sinne eines »One-Stop-Shops« zusammengefasst. Darüber hinaus begleiten wir Zulassungsprozesse samt ihrer Dokumentation, vermitteln und führen notwendige Prüfungen durch und optimieren diese entsprechend den Innovationserfordernissen in Abstimmung mit den staatlich benannten Prüfstellen.

Stichwort Zulassung: Wie ist Ihre Einschätzung bezüglich der Auswirkungen der neuen, europaweit reichenden Medizinprodukteverordnung für die Branche?

Zunächst einmal ist die Sicherheit von Patienten das oberste Ziel der Medizin und der Medizintechnik. Es ist also gut, dass die Gesetzgeber 2017 auf europäischer Ebene eine einheitliche Medizinprodukteverordnung, die Medical Device Regulation, kurz MDR, eingeführt haben. Gleichwohl stellt die MDR die Medizintechnikbranche vor große Herausforderungen. Wollen die Hersteller die Anforderungen konform umsetzen, kommt ein deutlich erhöhter Dokumentations- und Prüfaufwand auf sie zu, der auch bereits vermarktete Produkte betrifft. Außerdem sind viele Fragen rund um die praktische Umsetzung der Verordnung noch offen. Insbesondere kleine und mittlere Unternehmen fürchten, die Anforderungen auch finanziell nicht stemmen zu können, wodurch die Innovationskraft der Medizintechnik in Deutschland nachhaltig reduziert würde.

Gibt es Zahlen, die Ihre Einschätzung stützen?

Um ein möglichst vollständiges Bild über die Folgen der MDR zu erfassen, haben wir vom Fraunhofer ITEM gemeinsam mit dem Netzwerk MDR Competence und der Deloitte GmbH eine Studie durchgeführt, deren Ergebnisse alarmierend sind. Nur 15 Prozent der Hersteller fühlen sich demnach ausreichend über die Umsetzung der MDR informiert. 50 Prozent der Befragten sind der Meinung, dass Produkte oder Produktlinien aufgrund der erhöhten Anforderungen eingestellt werden müssen. Mehr als 65 Prozent der Firmen sind gezwungen, Entwicklungsressourcen in die Regulatorik zu verlagern – auf Kosten der Innovationstätigkeit. Und 70 Prozent der Firmen sind verunsichert, ob die sie bislang betreuenden »Notified Bodies« sie auch fristwahrend weiter betreuen werden.

Die Folgen für die deutsche und die europäische Medizintechnik sind massiv, zumal hier kleine und mittlere Unternehmen, sogenannte KMU, als innovativer Motor der Branche gelten und 93 Prozent der MedTech-Unternehmen ausmachen. Doch gerade sie spüren die negativen Wirkungen der MDR und stehen vor kaum überwindbaren Herausforderungen. Die Kosten für die Entwicklung und die Entwicklungsdauer erhöhen sich stark, sodass sich die Perspektiven von Start-ups und KMU in der Branche deutlich verschlechtern. Und auch für Investoren wird es deutlich unattraktiver, in innovative MedTech-Entwicklungen zu investieren. Die Zahlen lassen befürchten, dass die Verordnung mittelfristig zu einer Abwanderung in den FDA-geregelten amerikanischen Markt führen und den Innovationsstandort Deutschland zum Erliegen bringen wird.

Wie kann das Leistungszentrum bei der Umsetzung der MDR unterstützen?

Als Leistungszentrum hatten wir Vertreter aus Wirtschaft und Verbänden der Medizintechnikbranche im September 2018 zu einem Forum zum Thema »Mit der EU-Medizinprodukteverordnung (über)leben« eingeladen. Die Experten haben sich über den aktuellen Umsetzungsstand der MDR ausgetauscht und die Auswirkungen diskutiert. Zusammen mit den Teilnehmern haben wir konkrete Maßnahmen erarbeitet, die sowohl die aktuelle Situation entspannen als auch das Vertrauen in den Fortbestand des Innovationsstandorts Deutschland wiederherstellen können. Diese beinhalten zum Beispiel die Beschleunigung der Akkreditierung von »Notified Bodies«, die Korrektur der Fristen für Hersteller, die Erarbeitung von Umsetzungshilfen sowie das Einführen einer Sonderregelung für die Konformitätsbewertung und die Vermeidung kartellähnlicher Strukturen.

Mit unserer gesammelten fachlichen Expertise im Leistungszentrum bieten wir fachliche Weiterbildungen speziell im Bereich Regulatorik für Führungskräfte und für Nachwuchskräfte in Medizintechnikunternehmen an.

Ganz konkret unterstützen wir insbesondere am Fraunhofer-Institut bei der normenkonformen Entwicklung von medizintechnischen Innovationen oder der Anpassung an die neuen Anforderungen. Unter einem Dach werden ein Risikomanagement gemäß der Norm ISO 14971 erarbeitet, eine biologische Beurteilung des Medizinprodukts im Rahmen des Risikomanagementprozesses durchgeführt und relevante In-vitro- und In-vivo-Prüfungen aus der Normenreihe ISO 10993 angeboten. Die klinische Bewertung erfolgt primär auf der Basis wissenschaftlicher Literatur und kann gegebenenfalls durch eine klinische Prüfung komplettiert werden. Wir unterstützen Hersteller von Medizinprodukten hier optimal, denn unsere Expertise im Bereich Medizinprodukte vereinen wir mit unserer langjährigen Erfahrung am Institut beim Bewerten von Chemikalien, Nanomaterialien und auch der Biokompatibilität.

Im Leistungszentrum beschäftigen Sie sich am Fraunhofer ITEM auch mit der Herstellung und Entwicklung von medizintechnischen Produkten. Worauf liegt ihr Fokus?

Ein Fokus in unserem Team liegt auf Neuroimplantaten. Im Rahmen der personalisierten Medizin beziehungsweise der individualisierten Medizintechnik geht es auch darum, patientenindividuelle Prothesen und Implantate herzustellen. Hier kommt die Entwicklung eines 3D-Druckverfahrens für medizinische Silikone ins Spiel. Im Leistungszentrum entwickeln wir ein MHH-Verfahren für den 3D-Druck und seine Industrietauglichkeit weiter – und nicht nur das: Wir machen daraus eine Fertigungskette, die Sensorik, Aktorik und Elektronik integriert. Mit diesem Ansatz befindet sich das Leistungszentrum auf einem weltweiten Spitzenplatz.

Als Partner im Exzellenzcluster Hearing4all sind wir stolz, dass dieses nun zum zweiten Mal gefördert wird. Hearing4all gehört zu den weltweit führenden Zentren in Medizintechnik, Hörforschung, Audiologie, medizinischer Diagnostik und Therapie. In jedem Cochlea-Implantat weltweit steckt ein Stück Forschung aus Hannover und auch ein kleines Stück Fraunhofer ITEM.

**Schwerpunkt des Fraunhofer ITEM ist die Atemwegs-
forschung – inwiefern spiegelt sich dieser Aspekt bei der
Entwicklung medizinischer Produkte wider?**

Zunehmend gewinnen in der Medizin inhalierte Aerosole für therapeutische Zwecke an Bedeutung. Am Fraunhofer ITEM entwickeln wir Technologien zur medizinischen Anwendung von Aerosolen. Ein Beispiel dafür ist die Entwicklung eines Inhalationssystems für Frühgeborene, deren Lunge noch nicht ausgereift ist. Sie benötigen einen Stoff, der die Entfaltung der Lungenbläschen ermöglicht, sogenanntes Surfactant. Dies gelöst als Tröpfchennebel zu geben, reicht nicht aus, hier ist die Feststoffgabe über die Atemluft nötig. Damit diese Partikel nicht in den oberen Atemwegen hängenbleiben, müssen sie befeuchtet werden. Dies muss genau zum richtigen Zeitpunkt erfolgen, nämlich wenn das Frühgeborene einatmet. Wenn man bedenkt, dass sein Atemzugvolumen weniger als ein halbes Schnapsglas ist, erkennt man die besondere Herausforderung, der wir uns stellen. Die neue Technologie ermöglicht eine gezieltere und kürzere Therapie, die die kleinen Körper weniger belastet.

So wie das System aktuell aufgebaut ist, kann es im Grunde zur inhalativen Medikamentengabe sowohl bei Frühgeborenen, Kindern und auch bei Erwachsenen angewendet werden. Ein erster klinischer Prototyp steht für den Einsatz in klinischen Prüfungen an Erwachsenen bereit. Bis zur Serienreife müssen wir voraussichtlich noch etwa drei bis fünf Jahre einplanen.

In dieser Technologie sehen wir ein großes Potenzial, denn man kann mit dem System sehr gezielt und effizient bestimmte Lungenareale mit Medikamenten erreichen, und zwar genau in dem Zeitraum der Einatmung.

Unsere Entwicklungen können den Patienten Lebensqualität schenken und ihre Gesundheit verbessern.



KONTAKT

Prof. Dr.-Ing. Theodor Doll
Leiter des Leistungszentrums
Translationale Medizintechnik
Telefon +49 511 5350-248
theodor.doll@item.fraunhofer.de

PROJEKTE

Inhalative Surfactantgabe in der präklinischen Wirksamkeitsuntersuchung an Ex-vivo-Lungen

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine rasch fortschreitende fibrotische Erkrankung der Lunge, die eine hohe Mortalität mit einer vergleichsweise geringen Lebenserwartung, ähnlich wie Lungenkrebs, aufweist und für die nur sehr begrenzte Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Bei der Lungenfibrose kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung der normalen Lungenarchitektur durch Vernarbung und Ausbildung von Ersatzgewebe, wodurch die Lunge zunehmend ihre Funktionsfähigkeit verliert. Der Schaden, der durch die IPF auftritt, ist irreversibel und kann nicht geheilt werden – zurzeit ist eine Lungentransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit. Um den Verlauf der Erkrankung abzumildern, ist eine inhalative Verabreichung von Lungen-Surfactant denkbar. Es handelt sich

dabei um eine grenzflächenaktive Substanz zur Reduzierung der Oberflächenspannung zwischen Luft und Alveolenauskleidung in der Lunge. Durch die Gabe von Surfactant wird eine erleichterte Atmung der Patientinnen und Patienten erwartet, wodurch die akute Verschlimmerung des Krankheitsverlaufs gelindert sowie die Lebensqualität verbessert werden soll. Im Rahmen des Projekts wurde in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover ein System zur Aerosolisierung von künstlichem Surfactant für präklinische Wirksamkeitsuntersuchungen an Ex-vivo-Lungen entwickelt. Da Ex-vivo-Lungen ein potenzielles Infektionsrisiko darstellen, waren hierbei insbesondere Sicherheitsaspekte zum Schutz des Anwenders zu berücksichtigen.



KONTAKT

Dr. Gerhard Pohlmann
Telefon +49 511 5350-116
gerhard.pohlmann@item.fraunhofer.de

Online-Vermessung von Inhalatoren: Dosis, Dosisrate und Flüssigwassergehalt

Viele Lungenkrankheiten werden inhalativ therapiert. Will man neu entwickelte Inhalationssysteme testen, ist die effektive Freisetzung des Medikaments als Aerosol direkt an der Patientenschnittstelle ein wichtiger Testparameter. Die Messung unter Einbeziehung simulierter Atmung ist vor allem auch für eine atemgetriggerte Aerosolfreisetzung notwendig. Die Bestimmung der Aerosolfreisetzung nach dem aktuellen Standardprüfverfahren (DIN EN 13544-1) ist, aufgrund notwendiger chemischer Analysen bzw. häufig notwendiger Wechsel der Sammelfilter, sehr zeitraubend. Für die Entwicklung von Inhalationssystemen für Frühgeborene ist das Prüfverfahren nicht geeignet. Das liegt daran, dass ihre Atemfrequenz sehr hoch bei gleichzeitig sehr geringer Atemtiefe ist. Am Fraunhofer ITEM wurde ein neues Prüfverfahren entwickelt, mit dem die Aerosol-

freisetzung und ggf. der Flüssigwassergehalt des Aerosols in Echtzeit an Inhalationssystemen für Früh- und Neugeborene und für Erwachsene bestimmt werden können. Das Verfahren basiert auf der Kombination aus gravimetrischer und optischer Partikeldetektion, wobei das optische Messsystem über eine initiale gravimetrische Messreihe kalibriert wird. Nachfolgend sind keine weiteren gravimetrischen Messungen mehr notwendig. Partikelkonzentration und Flüssigwassergehalt werden berührungslos direkt an der Patientenschnittstelle in Echtzeit optisch bestimmt. Dieses praktikable Verfahren kann zukünftig für die Entwicklung und schnelle Optimierung von Inhalationssystemen genutzt werden.



KONTAKT

Felix Wiegandt
Telefon +49 511 5350-287
felix.wiegandt@item.fraunhofer.de



Am Fraunhofer ITEM wurde ein neues Prüfverfahren entwickelt, mit dem die Aerosolfreisetzung in Echtzeit an Inhalationssystemen für Früh- und Neugeborene bestimmt werden kann. Denn die zurzeit üblichen Standardprüfverfahren sind dafür ungeeignet.

Konformitätsbewertung durch Digitalisierung und Datenaustausch vereinfachen

Hersteller von Medizinprodukten sind verpflichtet, ihre Produkte auf ihre Konformität hin zu bewerten. Nur so kann eine CE-Kennzeichnung und damit ein europäischer Markteintritt erreicht werden. Die Bewertung erfordert je nach Risikoklasse und Komplexität umfassende Tests zu Funktion und Sicherheit, z. B. um Biokompatibilität sicherzustellen. Obwohl viele Medizinprodukte aus ähnlichen Komponenten und Materialien bestehen, werden die einzelnen Produkte fast ausschließlich von den jeweiligen Firmen getestet. Folglich werden die gleichen Materialien oder Komponenten mehrfach getestet. Durch diese Redundanz wird die Herstellung von Medizinprodukten insgesamt teurer als nötig. Zudem erfordern manche Tests den Einsatz von Tierversuchen, welche folglich mehrfach durchgeführt werden. Im Projekt »Medical Device Obligations

Taskforce« entwickeln Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM gemeinsam mit einem europaweiten Netzwerk aus Partnern eine Plattform, die die Konformitätsbewertung vereinfacht, Zugang zu modernen Testmethoden gewährt und das gemeinsame Durchführen von Tests sowie das Teilen von Daten zwischen Herstellern auf sichere und ökonomisch attraktive Weise ermöglicht. Es werden Teile der Bewertung in automatisierte digitale Prozesse überführt, Testinstitute und Hersteller untereinander vernetzt und die Gesamtkosten der Bewertungen reduziert. Gleichzeitig wird das durch die europaweite Medizinprodukteverordnung vorgesehene hohe Niveau an Patientensicherheit gewährleistet.



KONTAKT

Dr. Ulrich Froriep
Telefon +49 511 5350-294
ulrich.froriep@item.fraunhofer.de

Patientenindividuelle Implantate für die Präzisionsmedizin

In der Präzisionsmedizin werden Patienten differenziert untersucht und erhalten maßgeschneiderte Therapien und medizintechnische Lösungen. Bei Implantaten bedeutet dies die Berücksichtigung der individuellen Anatomie, was mit heutigen 3D-Druckern hervorragend lösbar sein sollte. Es stellt sich aber heraus, dass die regulatorischen Anforderungen immens sind und die Materialien, die in der Medizintechnik zugelassen sind, ihre Tücken haben. So war medizinisches Silikon, welches bei Herzschrittmachern oder Cochlea-Implantaten verbaut wird, nicht druckfähig. Im Leistungszentrum Translationale Medizintechnik, welches die Kompetenzen des Niedersächsischen Zentrums für Biomedizintechnik, Implantatforschung und -entwicklung und des Fraunhofer ITEM bündelt, wurde seit

2014 ein Drucker für dieses Material entwickelt. Das Leistungszentrum ist mittlerweile in dieser Technologie weltweit führend; entsprechend fand die erstmalige Ausstellung eines Geräts auf der Messe MEDICA/COMPAMED 2018 große Resonanz. Als nächstes großes Ziel ist nun anvisiert, diesen Drucker für noch feinere Auflösungen zu verbessern und in eine Systemumgebung zu überführen, in der Elektroden-, Leitbahn- und Elektronikkomponenten in einem Zuge integriert werden können. Dies würde die endgültige Überwindung der noch immer vorherrschenden Manufaktur in diesem Medizintechnikbereich überwinden helfen und die individuelle Patientenversorgung ohne Kostensteigerungen realisieren lassen.



KONTAKT

Prof. Dr. Theodor Doll
Telefon +49 511 5350-248
theodor.doll@item.fraunhofer.de

PERSONALISIERTE TUMORTHERAPIE



ANGEBOTE: VON DER MOLEKULARANALYSE ZUR PERSONALISIERTEN THERAPIE

Ziele des Bereichs »Personalisierte Tumorthherapie« am Fraunhofer ITEM in Regensburg sind es, die metastatische Krebserkrankung zu erforschen, die Erkrankung des einzelnen Patienten zu verstehen, eine adäquate Diagnostik zu etablieren sowie die Prävention und Therapieoptimierung voranzubringen.

Die besondere Expertise liegt in der umfangreichen Charakterisierung von gestreuten Krebszellen. Diese können einerseits als zirkulierende Tumorzellen (engl. »circulating tumor cells«, kurz CTCs) mithilfe einer einfachen Blutentnahme (Liquid Biopsy) gewonnen oder andererseits als disseminierte Krebszellen (engl. »disseminated cancer cells«, kurz DCCs) aus Lymphknotengewebe oder Knochenmark isoliert werden. Unsere Kompetenzen umfassen zudem die Untersuchung zellfreier, vom Tumor stammender Blutkomponenten (zirkulierende Tumor-DNA, Mikrovesikel) sowie die innovative Analytik des Gewebes (Tissue Biopsy). Derzeit entsteht eine Gewebebank mit entsprechender Logistik für die Probenasservierung.

Mit dem Know-how in den Themengebieten »Zelluläre und molekulare Diagnostik«, »Innovative molekulare Technologien und Biomarkeridentifizierung«, »Präklinische Therapiemodelle«, »Krankheitsmodellierung« und »Hochdurchsatz-Drug- und -Target-Discovery« werden verschiedenste Fragestellungen rund um die Liquid Biopsy und seltene Zellpopulationen bearbeitet. Das eigene Datenmanagement und die fundierte Bioinformatik ermöglichen die passgenaue Analyse der generierten Daten. Die »Personalisierte Tumorthherapie« ist durch den TÜV Süd nach DIN ISO 9001:2015 zertifiziert und erfüllt damit internationale Anforderungen.

Auf dem Weg von der Molekularanalyse zur personalisierten Tumorthherapie bieten wir entsprechende Dienstleistungen an.



Einzelzellanalytik

Anreicherung, Isolierung und molekulare Analyse seltener Zellen

Mit dem Ziel, innovative Therapieansätze voranzutreiben, entschlüsseln wir die zugrundeliegenden Mechanismen komplexer Krankheitsgeschehen auf der Ebene der einzelnen Zelle. Der Schwerpunkt liegt dabei auf soliden Tumoren, zum Beispiel der Analyse zirkulierender Tumorzellen (kurz CTCs für engl. »Circulating Tumor Cells«) und gestreuter Krebszellen (kurz DCCs für engl. »Disseminated Cancer Cells«), doch lassen sich unsere Verfahren auch für andere Anwendungsgebiete anpassen wie etwa für die Stammzelltherapie. Unser Know-how reicht von der Entwicklung und Umsetzung maßgeschneiderter Anreicherungs- und Färbestrategien bis zur Isolierung reiner Zellpopulationen und sogar einer einzelnen Zielzelle. In Zusammenarbeit mit der Universität Regensburg haben wir als akkreditiertes Labor für Einzelzelldiagnostik Zugriff auf eine Probenbiobank mit einzelnen CTCs und DCCs von Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten. Diese nutzen wir zur Biomarkerforschung und zur Targetvalidierung, wobei die Möglichkeit zur Korrelation mit dem weiteren klinischen Verlauf bei zahlreichen Proben besteht. Dies stellt ein perfektes Umfeld für die translationale Forschung im klinischen Umfeld dar.

Entschlüsselung von Einzelzellen

Bei der Entwicklung maßgeschneiderter Verfahren zur Analyse einzelner oder seltener Zellen bieten wir unsere Erfahrung mit »Next-Generation-Sequencing«- und Microarray-Verfahren, insbesondere auf der Ebene von Einzelzell-DNA und -RNA. Die von uns entwickelten Verfahren sind optimiert für die Untersuchung von klinischen Kleinst- oder Einzelzellproben wie aus Körperflüssigkeiten isolierten Krebszellen, Feinnadelaspirationsbiopsien und Gewebeproben. Unsere Verfahren beinhalten integrierte Qualitätskontroll-Assays, um eine optimale Probenauswahl, technische Umsetzung und bioinformatische Auswertung zu gewährleisten.

Innovative Tumormodelle

Arzneimittelprüfung in vitro und in vivo

Um die therapeutische Wirksamkeit von Arzneimitteln an innovativen präklinischen Modellen der systemischen Krebserkrankung zu prüfen, bieten wir unseren Kunden Erfahrung mit der Generierung von Zellmodellen für funktionelle Analysen seltener Krebszellen aus Körperflüssigkeiten, Organen und Primärtumoren. Zu diesem Zweck haben wir Verfahren etabliert, mit denen wir wenige DCCs oder CTCs expandieren können. Mit solchen präklinischen Modellen können wir in



in vitro oder auch in vivo maßgeschneiderte Arzneimitteltests anbieten oder auch Medikamente an Subpopulationen von Krebszellen vergleichend prüfen. Um unsere Kunden bei der Entdeckung neuer Wirkstoffe und Arzneimitteltargets zu unterstützen, verwenden wir diese In-vitro-Modelle für automatisierte Hochdurchsatz-Wirkstoff-Screenings mit zugelassenen Krebsmedikamenten sowie mit bioaktiven und chemisch diversen Substanzbibliotheken.

Hochentwickelte präklinische PDX-Modelle

Präklinische Tiermodelle bilden die Situation im Patienten nur eingeschränkt ab. Wir entwickeln optimierte PDX-Modelle (engl. »Patient-Derived Xenograft«), die eine aussagekräftigere präklinische Testung von Arzneimitteln ermöglichen. Unsere hochentwickelten Modelle basieren auf Vorläuferzellen von Metastasen oder CTCs, die aus Patientenmaterial isoliert wurden. Zusätzlich generieren wir in diesen Modellen ein menschliches Immunsystem, welches das humane Tumorgewebe infiltriert und Phänotypen (z. B. Tumor-assoziierte Makrophagen) ausbildet, die auch in Tumoren von Patienten beobachtet werden. Damit kann sowohl die Tumorentwicklung als auch die Streuung von Krebszellen in verschiedene Organe im Beisein humaner Immunzellen untersucht werden. Zu unserem Dienstleistungsangebot zählt auch die Entwicklung maßgeschneiderter präklinischer In-vivo-Modelle, mit denen insbesondere immunmodulierende Medikamente an Zielzellen der systemischen Krebserkrankung getestet werden können.

Mathematische Modellierung und Bioinformatik

Mehrstufige Modellierung von Krankheiten

Datenanalysen und die Modellierung biologischer Vorgänge sind notwendig, um die Entwicklung innovativer Therapien zu ermöglichen und ihre klinische Anwendung zu fördern. Daher bieten wir unseren Kunden tiefgreifende Datenanalysen und die Visualisierung von Ergebnissen sowie die zielorientierte mathematische Modellierung von biologischen Mechanismen, pathologischen Prozessen und therapeutischen Wirkungen. Des Weiteren unterstützen wir bei der Versuchsplanung und statistischen Auswertung von Versuchen und Patientenstudien. Unser Methodenspektrum reicht von der Merkmalsselektion, Mustererkennung, maschinellem Lernen und Netzwerkanalysen bis hin zu Populationsdynamiken, Wahrscheinlichkeitstheorien und prädiktiver Modellierung.

Bioinformatische Dienstleistungen

Für die Bearbeitung komplexer biologischer Fragestellungen sind Standardverfahren meist nicht geeignet. Unser Ziel ist es daher, maßgeschneiderte bioinformatische Lösungen anzubieten, die eine umfassende und dennoch spezifische Antwort auf experimentelle Fragestellungen liefern. Wir bieten unseren Kunden Expertise in der bioinformatischen Analyse von Hochdurchsatzdaten aus Next-Generation-Sequencing- oder Microarray-Experimenten. Der Schwerpunkt der Bioinformatiker am Fraunhofer ITEM in Regensburg liegt auf der Analyse von »Omics«-Daten menschlicher Einzelzellen. Unser Know-how reicht von der einfachen Genexpression über komplexe Genomrekonstruktionsanalysen bis zur Entwicklung neuer Algorithmen und Programme. Auch stehen wir unseren Kunden gern mit Beratungsleistungen zur Seite.

PROJEKTE

Liquor als Quelle für Biomarker zur Überwachung von Hirntumoren bei Kindern

Tumore des zentralen Nervensystems gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern und die Heilungsquote ist niederschmetternd. Man hofft, durch Einblicke in die molekularen Mechanismen solcher Tumore gezielte Behandlungsansätze entwickeln zu können. Bei mehreren bösartigen Tumoren ist es gelungen, durch die Analyse zirkulierender Tumorzellen und zellfreier Tumor-DNA (ctDNA), die aus dem Blut von Patienten isoliert wurden, oder von gestreuten Krebszellen (DCCs) aus dem Knochenmark oder den Lymphknoten eine frühzeitige Diagnose zu stellen und das Ansprechen auf die Therapie zu bewerten. Die Identifizierung, Isolierung und molekulare Charakterisierung von DCCs oder ctDNA aus dem Liquor ermöglichen grundlegende Erkenntnisse über die klonale Entwicklung des Krebszell-Genoms und, noch

wichtiger, über Behandlungsoptionen für Hirntumore. Fraunhofer-Forscher haben daher bei Kindern mit Hirntumoren einen Arbeitsablauf zur Isolierung von einzelnen Tumorzellen oder Tumor-DNA aus Liquorproben etabliert. Anschließende Genom- und Transkriptomanalysen bieten eine wertvolle Möglichkeit, die Biologie seltener Tumoren im Kindesalter zu untersuchen, diagnostische Assays zu verbessern sowie den Weg zum Verständnis existierender zielgerichteter Therapien und für neue Ansätze zu bereiten. Ziel ist es, einen schnellen und weniger invasiven Test als die stereotaktische Biopsie zur Verfügung zu stellen, der wichtige diagnostische Informationen zur Behandlung von Hirntumoren bei Kindern liefert.



KONTAKT

Dr. Giancarlo Feliciello
Telefon +49 941 298480-25
giancarlo.feliciello@item.fraunhofer.de

Kleinzelliges Bronchialkarzinom: Personalisiertes Wirkstoff-Screening im präklinischen Modell

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (engl. »small-cell lung cancer«, kurz SCLC) ist eine sehr aggressive Form von Lungenkrebs, für die es derzeit keine wirksame Therapie gibt. Mithilfe der »Liquid-Biopsy« konnten Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM in Regensburg aus dem peripheren Blut eines Patienten mit metastasiertem SCLC seltene zirkulierende Tumorzellen (CTCs) isolieren. Anschließend wurden die CTCs in vitro vermehrt. Die Zellen exprimierten SCLC-spezifische Tumormarker und wiesen patientenspezifische genetische Veränderungen auf. Sie repräsentieren die eigentlichen Zielzellen einer systemischen Therapie. In diesem In-vitro-Modell wurden die Zellen gegen eine Arzneimittelbibliothek mit 133 FDA-zugelassenen Krebsmedikamenten

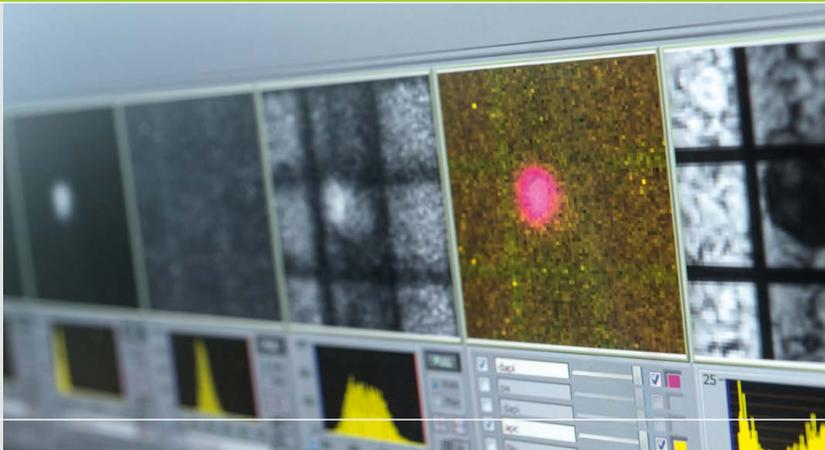
in 5 verschiedenen Dosierungen gescreent. Identifiziert wurden 28 Medikamente, die die Zellen zum Absterben brachten oder ihre weitere Vermehrung verhinderten. Neben den Chemotherapeutika – unter ihnen auch die gängigen SCLC-Medikamente – wurden mehrere Wirkstoffklassen für zielgerichtete Therapien identifiziert, z. B. HDAC-Inhibitoren, Proteasom-Inhibitoren, Rezeptor-Tyrosinkinase- und EGFR-Inhibitoren. Für die personalisierte Krebstherapie können mithilfe der präklinischen CTC-Modelle aus Patientenzellen neue Wirkstoffe oder auch neue Anwendungen für bekannte Wirkstoffe entdeckt werden.



KONTAKT

Dr. Kamran Honarnejad
Telefon +49 941 298480-54
kamran.honarnejad@item.fraunhofer.de

Für die Analysen seltener Zellen wie zirkulierender oder gestreuter Tumorzellen ist die Anreicherung, Isolierung und molekulare Analyse essenziell.



Neuer diagnostischer Ansatz zur Verbesserung personalisierter Therapien bei Tumorerkrankungen

Im Verlauf einer Krebserkrankung lösen sich einzelne Tumorzellen vom Primärtumor ab und verteilen sich über das Blut- und Lymphsystem im Körper, wo dann Metastasen entstehen können. Wird der Tumor operativ entfernt, entnimmt der Arzt auch den nächstgelegenen Lymphknoten, um ihn auf Tumorzellbefall zu untersuchen. Dies ist bei bestimmten Krebsarten (z. B. Melanom, Bronchial- und Mammakarzinom) der wichtigste Anhaltspunkt für den Grad des Krankheitsfortschritts und entscheidet über weiterführende Therapien.

Die derzeit standardmäßig durchgeführte Lymphknotendiagnostik bildet die Basis für ein Forschungsprojekt, zu dem sich drei Fraunhofer-Institute zusammengeschlossen haben. Das angestrebte Ziel ist es, die gängige Methode zu optimieren und zu automatisieren. Bisher wird zur Diagnostik das entnommene Gewebe gehärtet, in dünne Scheiben geschnitten und unter dem Mikroskop analysiert. Da so nur ein Bruchteil des gesamten Gewebes untersucht werden kann, besteht das Risiko, Krebszellen zu übersehen. Um dieses Risiko zu minimieren, wurde am Fraunhofer ITEM in Regensburg ein innovativer Arbeitsablauf entwickelt, bei dem zunächst das Lymphknotengewebe in Einzelzellen aufgetrennt wird und Krebszellen anschließend mittels tumorspezifischer Färbungen markiert und isoliert werden. Neben einer quantitativen Erfassung der Tumorzellen im Lymphknoten kann zusätzlich das Erbgut dieser Zellen durch zielgerichtete molekulare Analysen z. B. auf therapierelevante Mutationen hin untersucht werden.

Die effiziente Umsetzung dieses Arbeitsablaufs in die klinische Diagnostik steht im Mittelpunkt des Kooperationsprojekts »Hochdurchsatz-Diagnostiksystem für die gewebebasierte personalisierte Krebstherapie am Beispiel von Lymphknoten« (kurz: LyDia HD). Im Rahmen dieses Projekts wird am Fraunhofer IPA mit dem »Tissue Grinder« ein verbessertes und effizienteres System entwickelt, um Lymphknotengewebe schonend in Einzelzellen aufzutrennen. Zudem wird eine Laborsoftware zur Dokumentation des gesamten Arbeitsablaufs von der Aufbereitung der Patientenprobe bis zum Befundbericht erstellt. Das Fraunhofer IIS arbeitet an einem Softwarealgorithmus, der angefärbte Tumorzellen automatisch unter dem Mikroskop detektiert und digitalisiert, sowie an einem Kassettenladesystem für das bereits entwickelte SCube®-System. Somit wird auch die Analyse größerer Probenmengen personal- und zeitunabhängig ermöglicht, lediglich die digitale Auswahl der zu untersuchenden Tumorzellen wird im Anschluss manuell am PC durchgeführt.

Das Zusammenspiel von quantitativem Nachweis, individualisierter diagnostischer Molekularanalytik von Tumorzellen und dem hohen Automatisierungsgrad macht die LyDia HD-Diagnostik zu einem vielversprechenden Verfahren, das langfristig betrachtet genauer, schneller und kostengünstiger sein wird als derzeit angewandte Methoden. Diese Art der Diagnostik ist damit wegweisend, um personalisierte Therapieansätze in die klinische Anwendung zu bringen.

KONTAKT

Dr. Sebastian Scheitler
Telefon +49 941 298480-21
sebastian.scheitler@item.fraunhofer.de

ANSPRECHPARTNER

Die Kompetenzen der unterschiedlichen Bereiche am Institut sind entsprechend den Geschäftsfeldern – Arzneimittelentwicklung, Chemikaliensicherheit und Translationale Medizintechnik – gebündelt. Außerdem arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Standort Regensburg auf dem Gebiet der personalisierten Tumorthherapie in dem gleichnamigen Bereich. Falls Sie zu den einzelnen Themen oder Angeboten Fragen haben oder gezielt Kontakt aufnehmen möchten, finden Sie hier die entsprechenden Ansprechpartner.

Institutsleitung

Prof. Dr. med. Norbert Krug

Institutsleiter
Ärztlicher Direktor
Telefon +49 511 5350-8100
norbert.krug@item.fraunhofer.de

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld

Stellvertretender Institutsleiter
Bereichsleiter Atemwegsforschung
Telefon +49 511 5350-8101
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Arzneimittelentwicklung

Dr. rer. nat. Holger Ziehr

Koordinator des Geschäftsfelds Arzneimittelentwicklung
Bereichsleiter Pharmazeutische Biotechnologie
Fraunhofer ITEM, Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6000
holger.ziehr@item.fraunhofer.de

Dr. rer. nat. Henning Weigt

Koordinator des Geschäftsfelds Arzneimittelentwicklung
Leiter Expertengruppe Regulatorische Forschung und
Unterstützung
Telefon +49 511 5350-329
henning.weigt@item.fraunhofer.de

Entwicklung und Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe

Dr. rer. nat. Holger Ziehr

Bereichsleiter Pharmazeutische Biotechnologie
Koordinator des Geschäftsfelds Arzneimittelentwicklung
Fraunhofer ITEM, Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6000
holger.ziehr@item.fraunhofer.de

Regulatorische Forschung und Risikobewertung von Arzneimitteln

Dr. rer. nat. Henning Weigt

Leiter Expertengruppe Regulatorische Forschung und Unterstützung
Koordinator des Geschäftsfelds Arzneimittelentwicklung
Telefon +49 511 5350-329
henning.weigt@item.fraunhofer.de

Präklinische Prüfung

Prof. Dr. rer. nat. Armin Braun

Bereichsleiter Präklinische Pharmakologie und Toxikologie
Telefon +49 511 5350-263
armin.braun@item.fraunhofer.de

Klinische Studien

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld

Bereichsleiter Atemwegsforschung
Telefon +49 511 5350-8101
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Dr. med. Dipl.-Kfm. Philipp Badorrek

Abteilungsleiter Klinische Atemwegsforschung
Telefon +49 511 5350-8130
philipp.badorrek@item.fraunhofer.de

Chemikaliensicherheit

Dr. rer. nat. Annette Bitsch

Koordinatorin des Geschäftsfelds Chemikaliensicherheit
Bereichsleiterin Chemikaliensicherheit und Toxikologie
Telefon +49 511 5350-302
annette.bitsch@item.fraunhofer.de

Dirk Schaudien Ph.D.

Koordinator des Geschäftsfelds Chemikaliensicherheit
Abteilung Pathologie
Telefon +49 511 5350-324
dirk.schaudien@item.fraunhofer.de

Katharina Blümlein Ph.D.

Koordinatorin des Geschäftsfelds Chemikaliensicherheit
Abteilung Bio- und Umweltanalytik
Telefon +49 511 5350-213
katharina.bluemlein@item.fraunhofer.de

Entwicklung von Test- und Analyseverfahren

Dr. rer. nat. Sven Schuchardt

Abteilungsleiter Bio- und Umweltanalytik
Telefon +49 511 5350-218
sven.schuchardt@item.fraunhofer.de

Toxikologische Prüfung chemischer Substanzen

Dr. rer. nat. Annette Bitsch

Bereichsleiterin Chemikaliensicherheit und Toxikologie
Telefon +49 511 5350-302
annette.bitsch@item.fraunhofer.de



Expositionscharakterisierung

Dr.-Ing. Katharina Schwarz

Abteilungsleiterin Aerosoltechnologie und -biophysik
Telefon +49 511 5350-139
katharina.schwarz@item.fraunhofer.de

Dr. rer. nat. Stefan Hahn

Bereich Chemikaliensicherheit und Toxikologie
Telefon +49 511 5350-326
stefan.hahn@item.fraunhofer.de

Regulatorische Forschung und Risikobewertung von chemischen Substanzen

Dr. rer. nat. Annette Bitsch

Bereichsleiterin Chemikaliensicherheit und Toxikologie
Telefon +49 511 5350-302
annette.bitsch@item.fraunhofer.de

Dr. rer. nat. Oliver Licht

Bereich Chemikaliensicherheit und Toxikologie
Telefon +49 511 5350-334
oliver.licht@item.fraunhofer.de

Translationale Medizintechnik

Dr. rer. nat. Gerhard Pohlmann

Koordinator des Geschäftsfelds Translationale Medizintechnik
Bereichsleiter Translationale Medizintechnik
Telefon +49 511 5350-116
gerhard.pohlmann@item.fraunhofer.de

Prof. Dr.-Ing. Theodor Doll

Koordinator des Geschäftsfelds Translationale Medizintechnik
Leiter des Leistungszentrums Translationale Medizintechnik
Telefon +49 511 5350-248
theodor.doll@item.fraunhofer.de

Dr. Pohlmann und Prof. Doll sind auch die Ansprechpartner für die hier aufgeführten Themen:

Geräteentwicklung und Fertigungsprozesse

Prüfung und Testmethoden

Regulatorik

Personalisierte Tumorthherapie

Prof. Dr. med. Christoph Andreas Klein

Bereichsleiter Personalisierte Tumorthherapie
Arbeitsgruppenleiter Krankheitsmodellierung
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-55
christoph.andreas.klein@item.fraunhofer.de

Dr. med. Bernhard Polzer

Stellvertretender Bereichsleiter Personalisierte Tumorthherapie
Arbeitsgruppenleiter Zelluläre und molekulare Diagnostik
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-23
bernhard.michael.polzer@item.fraunhofer.de

Einzelzellanalytik

Dr. rer. nat. Stefan Kirsch

Arbeitsgruppenleiter Innovative molekulare Technologien
und Biomarkeridentifizierung
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-26
stefan.kirsch@item.fraunhofer.de

Dr. med. Bernhard Polzer

Arbeitsgruppenleiter Zelluläre und molekulare Diagnostik
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-23
bernhard.michael.polzer@item.fraunhofer.de

Innovative Tumormodelle

Dr. rer. nat. Christian Werno

Arbeitsgruppenleiter Präklinische Therapiemodelle
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-54
christian.werno@item.fraunhofer.de

Dr. rer. nat. Kamran Honarnejad

Arbeitsgruppenleiter Hochdurchsatz-Drug- und
Target-Discovery
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-54
kamran.honarnejad@item.fraunhofer.de

Mathematische Modellierung und Bioinformatik

Dr. rer. nat. Jens Warfsmann

Arbeitsgruppenleiter Bioinformatik und Datenmanagement
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-27
jens.warfsmann@item.fraunhofer.de

Dr. rer. nat. Martin Hoffmann

Arbeitsgruppe Krankheitsmodellierung
Fraunhofer ITEM, Regensburg
Telefon +49 941 298480-27
martin.hoffmann@item.fraunhofer.de

DIE FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT

70 JAHRE
FRAUNHOFER
**70 JAHRE
ZUKUNFT**
#WHATSNEXT

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 72 Institute und Forschungseinrichtungen. Mehr als 26 600 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von mehr als 2,6 Milliarden Euro. Davon fallen mehr als 2,2 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Rund 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

Stand der Zahlen: Januar 2019

FRAUNHOFER-INTERN VERNETZT

Erfolgreiche Forschung braucht wissenschaftlichen Austausch – auch aus diesem Grund ist das Fraunhofer ITEM erfolgreich in der Fraunhofer-Gesellschaft vernetzt. Entsprechend ihren Themengebieten organisieren sich fachlich verwandte Fraunhofer-Institute in Verbänden und Allianzen, um Lösungen entlang der gesamten Wertschöpfungskette zu vermarkten. Außerdem forschen Fraunhofer-Institute innerhalb von Fraunhofer-Forschungsprogrammen zusammen und erarbeiten mit dieser Vorlauftforschung solide Grundlagen für die anwendungsorientierte Auftragsforschung.

Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences bringen sechs leistungsstarke Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung ihre Kompetenzen mit verschiedensten Schwerpunkten ein: die Fraunhofer-Institute IBMT, IGB, IME, ITEM, IVV, IZI sowie die Fraunhofer-Einrichtung EMB. Damit wird Know-how aus Biologie, Chemie, Biochemie, Biotechnologie, Medizin, Pharmakologie, Ökologie und Ernährungswissenschaft in diesem Verbund gebündelt und potenziert – um auch komplexen Fragestellungen der Kunden zu beantworten und zu lösen.

<https://www.lifesciences.fraunhofer.de/>

Fraunhofer-Allianz Nanotechnologie

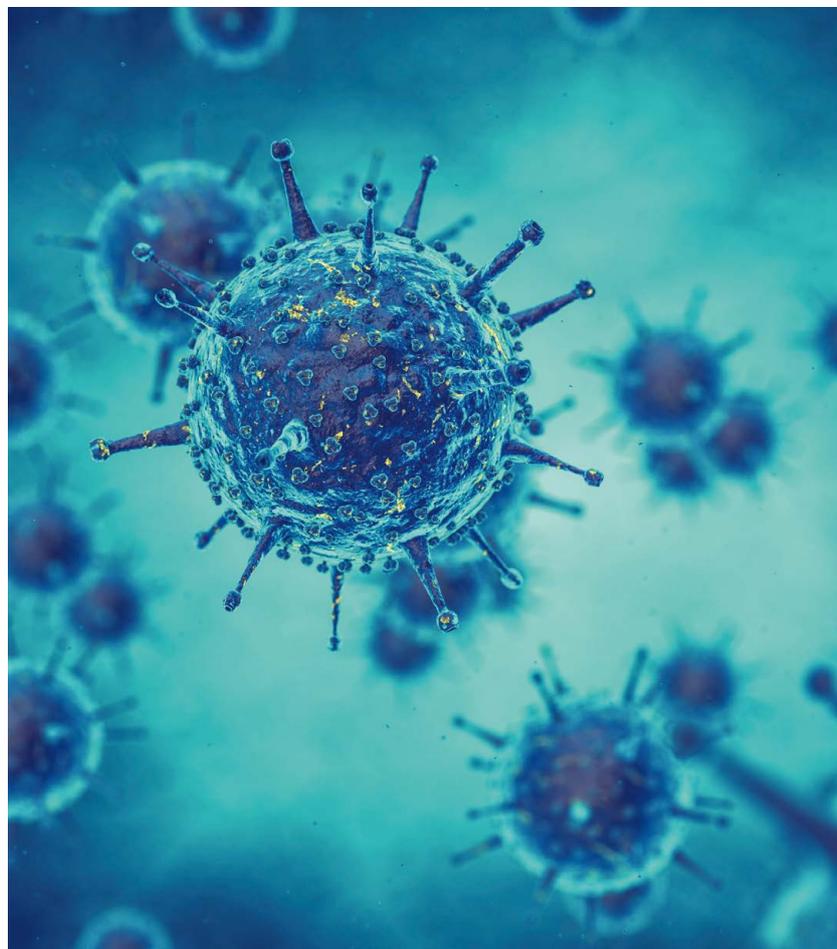
Die Fraunhofer-Allianz Nanotechnologie deckt die gesamte Wertschöpfungskette von der anwendungsorientierten Forschung bis zur industriellen Umsetzung ab. Der Fokus liegt auf Nanomaterialien, Nanobiotechnologie, Prozesstechnik und Handhabung, Nanooptik und -elektronik, Messtechnik und -verfahren sowie Technologietransfer und Politikberatung. Das Fraunhofer ITEM engagiert sich in den Themen Toxizität und sicherer Umgang mit Nanopartikeln.

<https://www.nano.fraunhofer.de/>

Fraunhofer Cluster of Excellence for Immune-Mediated Diseases CIMD

Zentrales Ziel des Fraunhofer CIMD ist die Translation innovativer Ideen und identifizierter Targets in individualisierte Therapien für Immunerkrankungen. Mittelfristig soll so die aktuell bestehende Lücke zwischen Arzneimittelforschung und der tatsächlichen Patientenversorgung geschlossen werden. Dafür bündeln drei im Life-Science-Bereich tätige Fraunhofer-Institute – IME, IZI und ITEM – ihre Kompetenzen.

<https://www.cimd.fraunhofer.de/>



Forschungsprojekt RIBOLUTION

Im Projekt RIBOLUTION gehen fünf Fraunhofer-Institute innovative Wege bei der Identifizierung neuer Biomarker für moderne diagnostische Lösungen. Ihr Vorhaben: neue Biomarker auf der Basis von Ribonukleinsäuren zu identifizieren, die als diagnostische Indikatoren eine Erkrankung anzeigen oder ihren Verlauf oder das Ansprechen auf Therapien prognostizieren können, und bis zum klinischen Proof-of-Concept zu entwickeln. Das Fraunhofer ITEM sucht dabei nach COPD-Biomarkern.

Forschungsprojekt TheraVision

Ziel des Projekts TheraVision ist es, eine Plattformtechnologie für die Entwicklung, Herstellung und Testung krebszerstörender Viren aufzubauen. Gemeinsam wollen die Fraunhofer-Partnerinstitute IGB, IZI, ITWM, IME und ITEM ein onkolytisches Virus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms entwickeln.

Forschungsprojekt MyCellFight

Für dieses ambitionierte Forschungsprojekt haben sich die Fraunhofer-Institute IGB, IMW, IZI, IOSB, IPA und ITEM zusammengeschlossen. Ziel ist es, einen automatisierten Immunchip zu entwickeln, mit dem sich die individuellen immunologischen Reaktionen auf ein Arzneimittel oder eine Chemikalie von bis zu 100 Menschen gleichzeitig vorhersagen lassen.

Forschungsprojekt SynergyBoost

Das Ziel von SynergyBoost ist es, einen signifikanten Beitrag zur Entwicklung von Strategien zur Bekämpfung von Implantat-assoziierten Infektionen zu leisten. Die beteiligten Fraunhofer-Institute IME, IZI, IFAM und ITEM untersuchen dabei synergetische Wirkstoffkombinationen.

Forschungsprojekt ELITE NK-Zellen

Die Gabe von genetisch modifizierten Immunzellen stellt einen innovativen Ansatz in der Tumorthherapie dar. Immunzellen, beispielsweise natürliche Killerzellen (NK-Zellen), können Tumorzellen gezielt erkennen und vernichten. Die Fraunhofer-Gesellschaft fördert das marktorientierte Vorlaufforschungsprojekt ELITE NK-Zellen, in dem die Grundlagen für die Inaktivierung von NK-Zellen mit Elektronenbestrahlung und deren Einsatz als Tumorthapeutikum gelegt werden. An dem Projekt sind die Fraunhofer-Institute IZI, FEP, IPA und ITEM beteiligt.

Forschungsprojekt LyDia HD

Ob sich ein Tumor bereits im Körper ausgebreitet hat und Metastasen bildet, lässt sich mit Hilfe der Lymphknoten-Diagnostik feststellen. Ein interdisziplinäres Team aus den Fraunhofer-Instituten IPA, IIS und ITEM erarbeitet ein neues Hochdurchsatz-Diagnostiksystem für die gewebebasierte personalisierte Krebstherapie am Beispiel von Lymphknoten, kurz LyDia HD. Damit lassen sich alle Tumorzellen in einem Lymphknotengewebe aufspüren, was mit der herkömmlichen, zurzeit üblicherweise angewendeten Methode nicht möglich ist. Dank der Automatisierung ist die neue LyDia HD-Diagnostik nicht nur genauer, sondern auch schneller und kostengünstiger als bisherige Verfahren und sie liefert gleichzeitig wichtige Informationen über die Art der Zellen.



NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

Publikationen

Ackermann, M.; Kempf, H.; Hetzel, M.; Hesse, C.; Hashtchin, A. R.; Brinkert, K.; Schott, J. W.; Haake, K.; Kuhnel, M. P.; Glage, S.; Figueiredo, C.; Jonigk, D.; Sewald, K.; Schambach, A.; Wronski, S.; Moritz, T.; Martin, U.; Zweigerdt, R.; Munder, A.; Lachmann, N.

Bioreactor-based mass production of human iPSC-derived macrophages enables immunotherapies against bacterial airway infections.

In: *Nature Communications* 9 (2018), Nr. 1, S. 5088.

doi: 10.1038/s41467-018-07570-7

Aeffner, F.; Adissu, H. A.; Boyle, M. C.; Cardiff, R. D.; Hagendorn, E.; Hoenerhoff, M. J.; Klopffleisch, R.; Newbigging, S.; Schaudien, D.; Turner, O.; Wilson, K.

Digital microscopy, image analysis, and virtual slide repository.

In: *ILAR Journal* (2018) [Epub ahead of print].

doi: 10.1093/ilar/ily007

Baric, V.; Grossmann, H. K.; Koch, W.; Mädler, L.

Quantitative characterization of mixing in multicomponent nanoparticle aggregates.

In: *Particle & Particle Systems Characterization* 35 (2018), Nr. 10, S. 1800177.

doi: 10.1002/ppsc.201800177

Behr, J.; Günther, A.; Bonella, F.; Geißler, K.; Koschel, D.; Kreuter, M.; Prasse, A.; Schönfeld, N.; Sitter, H.; Müller-Quernheim, J.; Costabel, U.

German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis – update on pharmacological therapies 2017.

S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017.

In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 2, S. 155-168.

doi: 10.1055/s-0043-123035

Behrens, A.; Foremny, K.; Doll, T.

Carbon nanotube-silicone rubber on active thin-film implants.

In: *Physica Status Solidi (a) Applications and Materials Science* 215 (2018), Nr. 15, S. 1700873.

doi: 10.1002/pssa.201700873

Beneke, V.; Kuster, F.; Neehus, A. L.; Hesse, C.; Lopez-Rodriguez, E.; Haake, K.; Rafiei Hashtchin, A.; Schott, J. W.; Walter, D.; Braun, A.; Wolkers, W. F.; Ackermann, M.; Lachmann, N.

An immune cell spray (ICS) formulation allows for the delivery of functional monocyte/macrophages.

In: *Scientific Reports* 8 (2018), Nr. 1, S. 16281.

doi: 10.1038/s41598-018-34524-2

Bernstein, D. M.; Toth, B.; Rogers, R. A.; Sepulveda, R.; Kunzendorf, P.; Phillips, J. I.; Ernst, H.

Evaluation of the dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile-containing brake dust compared to chrysotile or crocidolite asbestos in a 28-day quantitative inhalation toxicology study.

In: *Toxicology and Applied Pharmacology* 351 (2018), S. 74-92.

doi: 10.1016/j.taap.2018.04.033

Blümlein, K.; Elend, M.; Meijster, T.; Margary, A.; Tibaldi, R.; Hahn, S.; Hesse, S.

Solvent transfer – efficiency of risk management measures.

In: *Annals of Work Exposures and Health* 62 (2018), Nr. 1, S. 112-123.

doi: 10.1093/annweh/wxx090

Brändli-Baiocco, A.; Balme, E.; Bruder, M.; Chandra, S.; Hellmann, J.; Hoenerhoff, M. J.; Kambara, T.; Landes, C.; Lenz, B.; Mense, M.; Rittinghausen, S.; Satoh, H.; Schorsch, F.; Seeliger, F.; Tanaka, T.; Tschitani, M.; Wojcinski, Z.; Rosol, T. J.

Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse endocrine system.

In: *Journal of Toxicologic Pathology* 31 (2018), Nr. 3 Suppl., S. 15-95S.

doi: 10.1293/tox.31.15

Brandsma, J.; Goss, V. M.; Yang, X.; Bakke, P. S.; Caruso, M.; Chanez, P.; Dahlén, S.-E.; Fowler, S. J.; Horvath, I.; Krug, N.; Montuschi, P.; Sanak, M.; Sandström, T.; Shaw, D. E.; Chung, K. F.; Singer, F.; Fleming, L. J.; Sousa, A. R.; Pandis, I.; Bansal, A. T.; Sterk, P. J.; Djukanović, R.; Postle, A. D.

Lipid phenotyping of lung epithelial lining fluid in healthy human volunteers.

In: *Metabolomics* 14 (2018), Nr. 10, S. 123.

doi: 10.1007/s11306-018-1412-2

Brinkman, P.; Wagener, A. H.; Hekking, P. P.; Bansal, A. T.; Maitland-van der Zee, A. H.; Wang, Y.; Weda, H.; Knobel, H. H.; Vink, T. J.; Rattray, N. J.; D'Amico, A.; Pennazza, G.; Santonico, M.; Lefaudeux, D.; De Meulder, B.; Auffray, C.; Bakke, P. S.; Caruso, M.; Chanez, P.; Chung, K. F.; Corfield, J.; Dahlen, S. E.; Djukanović, R.; Geiser, T.; Horvath, I.; Krug, N.; Musial, J.; Sun, K.; Riley, J. H.; Shaw, D. E.; Sandström, T.; Sousa, A. R.; Montuschi, P.; Fowler, S. J.; Sterk, P. J.; the U-BIOPRED Study Group.

Identification and prospective stability of electronic nose (eNose)-derived inflammatory phenotypes in severe asthma.

In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018) [Epub ahead of print].

doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.058

- Brüggemann, M.; Licht, O.; Fetter, E.; Teigeler, M.; Schafers, C.; Eilebrecht, E. Knotting nets: Molecular junctions of interconnecting endocrine axes identified by application of the adverse outcome pathway concept. In: *Environmental Toxicology and Chemistry* 37 (2018), Nr. 2, S. 318-328. doi: 10.1002/etc.3995
- Burg, D.; Schofield, J. P. R.; Brandsma, J.; Staykova, D.; Folisi, C.; Bansal, A.; Nicholas, B.; Xian, Y.; Rowe, A.; Corfield, J.; Wilson, S.; Ward, J.; Lutter, R.; Fleming, L.; Shaw, D. E.; Bakke, P. S.; Caruso, M.; Dahlen, S. E.; Fowler, S. J.; Hashimoto, S.; Horvath, I.; Howarth, P.; Krug, N.; Montuschi, P.; Sanak, M.; Sandstrom, T.; Singer, F.; Sun, K.; Pandis, I.; Auffray, C.; Sousa, A. R.; Adcock, I. M.; Chung, K. F.; Sterk, P. J.; Djukanović, R.; Skipp, P. J.; the U-BIOPRED Study Group. Large-scale label-free quantitative mapping of the sputum proteome. In: *Journal of Proteome Research* 17 (2018), Nr. 6, S. 2072-2091. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00018
- Chen, S.; El-Heliebi, A.; Schmid, J.; Kashofer, K.; Czyz, Z. T.; Polzer, B. M.; Pantel, K.; Kroneis, T.; Sedlmayr, P. Target cell pre-enrichment and whole genome amplification for single-cell downstream characterization. In: *Journal of Visualized Experiments (JoVE)* 135 (2018). doi: 10.3791/56394
- Creutzenberg, O. Kapitel 16: Sicherheit im Umgang mit Nanomaterialien. In: *Angewandte Nanotechnologie: Beispiele aus der Fraunhofer-Allianz Nanotechnologie*. Fraunhofer Verlag, 2018, S. 304-323. ISBN: 978-3-8396-0918-7
- Danov, O.; Jimenez Delgado, S. M.; Obernolte, H.; Seehase, S.; Dehmel, S.; Braubach, P.; Fieguth, H. G.; Matschiner, G.; Fitzgerald, M.; Jonigk, D.; Knauf, S.; Pfennig, O.; Warnecke, G.; Wichmann, J.; Braun, A.; Sewald, K. Human lung tissue provides highly relevant data about efficacy of new anti-asthmatic drugs. In: *PloS One* 13 (2018), Nr. 11, S. e0207767. doi: 10.1371/journal.pone.0207767
- De Meulder, B.; Lefaudeux, D.; Bansal, A. T.; Mazein, A.; Chaiboonchoe, A.; Ahmed, H.; Balaur, I.; Saqi, M.; Pellet, J.; Ballereau, S.; Lemonnier, N.; Sun, K.; Pandis, I.; Yang, X.; Batuwitige, M.; Kretsos, K.; van Eyll, J.; Bedding, A.; Davison, T.; Dodson, P.; Larmine, C.; Postle, A.; Corfield, J.; Djukanović, R.; Chung, K. F.; Adcock, I. M.; Guo, Y. K.; Sterk, P. J.; Manta, A.; Rowe, A.; Baribaud, F.; Auffray, C.; the U-BIOPRED Study Group; eTriks Consortium; Badorrek, P.; Faulenbach, C.; Braun, A.; Hohlfeld, J.; Krug, N. A computational framework for complex disease stratification from multiple large-scale datasets. In: *BMC Systems Biology* 12 (2018), Nr. 1, S. 60. doi: 10.1186/s12918-018-0556-z
- Dunkhorst, W.; Lipowicz, P.; Li, W.; Hux, C.; Wang, Q.; Koch, W. In-situ characterization of e-cigarette aerosols by 90°-light scattering of polarized light. In: *Aerosol Science and Technology* 52 (2018), Nr. 7, S. 717-724. doi: 10.1080/02786826.2018.1464646
- Emma, R.; Bansal, A. T.; Kolmert, J.; Wheelock, C. E.; Dahlen, S. E.; Loza, M. J.; De Meulder, B.; Lefaudeux, D.; Auffray, C.; Dahlen, B.; Bakke, P. S.; Chanez, P.; Fowler, S. J.; Horvath, I.; Montuschi, P.; Krug, N.; Sanak, M.; Sandstrom, T.; Shaw, D. E.; Fleming, L. J.; Djukanović, R.; Howarth, P. H.; Singer, F.; Sousa, A. R.; Sterk, P. J.; Corfield, J.; Pandis, I.; Chung, K. F.; Adcock, I. M.; Lutter, R.; Fabbella, L.; Caruso, M.; the U-BIOPRED Study Group. Enhanced oxidative stress in smoking and ex-smoking severe asthma in the U-BIOPRED cohort. In: *PloS One* 13 (2018), Nr. 9, S. e0203874. doi: 10.1371/journal.pone.0203874
- Fayyad, A.; Lapp, S.; Risha, E.; Pfankuche, V. M.; Rohn, K.; Barthel, Y.; Schaudien, D.; Baumgärtner, W.; Puff, C. Matrix metalloproteinases expression in spontaneous canine histiocytic sarcomas and its xenograft model. In: *Veterinary Immunology and Immunopathology* 198 (2018), S. 54-64. doi: 10.1016/j.vetimm.2018.03.002
- Feldmann, J.; Blümlein, K.; Krupp, E. M.; Müller, M.; Wood, B. A. Metallomics study in plants exposed to arsenic, mercury, selenium and sulphur. In: *Metallomics: The Science of Biometals* 1055. Cham: Springer, 2018, S. 67-100. doi: 10.1007/978-3-319-90143-5_4
- Gosemann, J. H.; Friedmacher, F.; Hofmann, A.; Zimmer, J.; Kuebler, J. F.; Rittinghausen, S.; Suttkus, A.; Lacher, M.; Alvarez, L.; Corcionivoschi, N.; Puri, P. Prenatal treatment with rosiglitazone attenuates vascular remodeling and pulmonary monocyte influx in experimental congenital diaphragmatic hernia. In: *PloS One* 13 (2018), Nr. 11, S. e0206975. doi: 10.1371/journal.pone.0206975
- Gotzmann, G.; Portillo, J.; Wronski, S.; Kohl, Y.; Gorjup, E.; Schuck, H.; Rögner, F. H.; Müller, M.; Chaberny, I. F.; Schönfelder, J.; Wetzler, C. Low-energy electron-beam treatment as alternative for on-site sterilization of highly functionalized medical products – A feasibility study. In: *Radiation Physics and Chemistry* 150 (2018), S. 9-19. doi: 10.1016/j.radphyschem.2018.04.008
- Greulich, T.; Hohlfeld, J. M.; Neuser, P.; Luer, K.; Klemmer, A.; Schade-Brittinger, C.; Harnisch, S.; Garn, H.; Renz, H.; Homburg, U.; Renz, J.; Kirsten, A.; Pedersen, F.; Müller, M.; Vogelmeier, C. F.; Watz, H. A GATA3-specific DNase attenuates sputum eosinophilia in eosinophilic COPD patients: a feasibility randomized clinical trial. In: *Respiratory Research* 19 (2018), Nr. 1, S. 55. doi: 10.1186/s12931-018-0751-x
- Grinberg, M.; Stober, R. M.; Albrecht, W.; Edlund, K.; Schug, M.; Godoy, P.; Cadenas, C.; Marchan, R.; Lampen, A.; Braeuning, A.; Buhrke, T.; Leist, M.; Oberemm, A.; Hellwig, B.; Kamp, H.; Gardner, I.; Escher, S.; Taboureau, O.; Aguayo-Orozco, A.; Sachinidis, A.; Ellinger-Ziegelbauer, H.; Rahnenfuhrer, J.; Hengstler, J. G. Toxicogenomics directory of rat hepatotoxicants in vivo and in cultivated hepatocytes. In: *Archives of Toxicology* 92 (2018), Nr. 12, S. 3517-3533. doi: 10.1007/s00204-018-2352-3
- Gutberlet, M.; Kaireit, T. F.; Voskrebenez, A.; Lasch, F.; Freise, J.; Welte, T.; Wacker, F.; Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J. Free-breathing dynamic ¹⁹F gas MR imaging for mapping of regional lung ventilation in patients with COPD. In: *Radiology* 286 (2018), Nr. 3, S. 1040-1051. doi: 10.1148/radiol.2017170591
- Happle, C.; Jirno, A. C.; Meyer-Bahlburg, A.; Habener, A.; Hoymann, H. G.; Hennig, C.; Skuljec, J.; Hansen, G. B cells control maternofetal priming of allergy and tolerance in a murine model of allergic airway inflammation. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141 (2018), Nr. 2, S. 685-696.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.051
- Hekking, P. P.; Loza, M. J.; Pavlidis, S.; de Meulder, B.; Lefaudeux, D.; Baribaud, F.; Auffray, C.; Wagener, A. H.; Brinkman, P. I.; Lutter, R. I.; Bansal, A. T.; Sousa, A. R.; Bates, S. A.; Pandis, Y.; Fleming, L. J.; Shaw, D. E.; Fowler, S. J.; Guo, Y.; Meiser, A.; Sun, K.; Corfield, J.; Howarth, P. H.; Bel, E. H.; Adcock, I. M.; Chung, K. F.; Djukanović, R.; Sterk, P. J.; the U-BIOPRED Study Group. Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141 (2018), Nr. 4, S. 1280-1290. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.037
- Hesse, S.; Hahn, S.; Lamb, L.; Basinas, I.; Apsley, A.; van Tongeren, M. Review of Tier 1 workplace exposure estimates for petroleum substances in REACH dossiers. In: *Concawe Reports*, Report no. 13/18. Brussels: Concawe, 2018, 131 S.
- Hoffmann, M.; Galle, J. Stochastic system identification without an a priori chosen kinetic model – exploring feasible cell regulation with piecewise linear functions. In: *NPJ Systems Biology and Applications* 4 (2018), Nr. 15, 11 S. doi: 10.1038/s41540-018-0049-0
- Hoffmann, M.; Pasch, S.; Schamberger, T.; Maneck, M.; Mohlendick, B.; Schumacher, S.; Brockhoff, G.; Knoefel, W. T.; Izbicki, J.; Polzer, B.; Stoecklein, N. H.; Klein, C. A. Diagnostic pathology of early systemic cancer: ERBB2 gene amplification in single disseminated cancer cells determines patient survival in operable esophageal cancer. In: *International Journal of Cancer* 142 (2018), Nr. 4, S. 833-843. doi: 10.1002/ijc.31108
- Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.; Biller, H.; Berliner, D.; Berschneider, K.; Tillmann, H. C.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 6 (2018), Nr. 5, S. 368-378. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7
- Holz, O.; Heusser, K.; Müller, M.; Windt, H.; Schwarz, K.; Schindler, C.; Tank, J.; Hohlfeld, J. M.; Jordan, J. Airway and systemic inflammatory responses to ultrafine carbon black particles and ozone in older healthy subjects. In: *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 81 (2018), Nr. 13, S. 576-588. doi: 10.1080/15287394.2018.1463331

- Hücker, S. M.; Vanderhaeghen, S.; Abellan-Schneyder, I.; Wecko, R.; Simon, S.; Scherer, S.; Neuhaus, K.
A novel short L-arginine responsive protein-coding gene (*laoB*) antiparallel overlapping to a CadC-like transcriptional regulator in *Escherichia coli* O157:H7 Sakai originated by overprinting.
In: BMC Evolutionary Biology 18 (2018), Nr. 1, S. 21.
doi: 10.1186/s12862-018-1134-0
- Igl, B. W.; Bitsch, A.; Bringezu, F.; Chang, S.; Dammann, M.; Frotschl, R.; Harm, V.; Kellner, R.; Krzykalla, V.; Lott, J.; Nern, M.; Pfuhrer, S.; Queisser, N.; Schulz, M.; Sutter, A.; Vaas, L.; Vonk, R.; Zellner, D.; Ziemann, C.
The rat bone marrow micronucleus test: Statistical considerations on historical negative control data.
In: Regulatory Toxicology and Pharmacology 102 (2018), S. 13-22.
doi: 10.1016/j.yrtph.2018.12.009
- Jensen, L. R.; Garrett, L.; Hölter, S. M.; Rathkolb, B.; Rácz, I.; Adler, T.; Prehn, C.; Hans, W.; Rozman, J.; Becker, L.; Aguilar-Pimentel, J. A.; Puk, O.; Moreth, K.; Dopatka, M.; Walther, D. J.; von Bohlen und Halbach, V.; Rath, M.; Delatycki, M.; Bert, B.; Fink, H.; Blümlein, K.; Ralsler, M.; Van Dijck, A.; Kooy, F.; Stark, Z.; Müller, S.; Scherthan, H.; Gecz, J.; Wurst, W.; Wolf, E.; Zimmer, A.; Klingenspor, M.; Graw, J.; Klopstock, T.; Busch, D.; Adamski, J.; Fuchs, H.; Gailus-Durner, V.; de Angelis, M. H.; von Bohlen und Halbach, O.; Ropers, H. H.; Kuss, A. W.
A mouse model for intellectual disability caused by mutations in the X-linked 2'Omethyltransferase Ftsj1 gene.
In: Biochimica et Biophysica Acta: BBA. Molecular Basis of Disease (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.
- Jevnikar, Z.; Ostling, J.; Ax, E.; Calven, J.; Thorn, K.; Israelsson, E.; Oberg, L.; Singhania, A.; Lau, L. C. K.; Wilson, S. J.; Ward, J. A.; Chauhan, A.; Sousa, A. R.; De Meulder, B.; Loza, M. J.; Baribaud, F.; Sterk, P. J.; Chung, K. F.; Sun, K.; Guo, Y.; Adcock, I. M.; Payne, D.; Dahlen, B.; Chanez, P.; Shaw, D. E.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Sandstrom, T.; Djukanović, R.; James, A.; Hinks, T. S. C.; Howarth, P. H.; Vaarala, O.; van Geest, M.; Olsson, H. K.; the U-BIOPRED Study Group.
Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation.
In: Journal of Allergy and Clinical Immunology (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.026
- Juling, S.; Böhmert, L.; Lichtenstein, D.; Oberemm, A.; Creutzenberg, O.; Thünemann, A. F.; Braeuning, A.; Lampen, A.
Comparative proteomic analysis of hepatic effects induced by nanosilver, silver ions and nanoparticle coating in rats.
In: Food and Chemical Toxicology 113 (2018), S. 255-266.
doi: 10.1016/j.fct.2018.01.056
- Kaireit, T. F.; Gutberlet, M.; Voskrebenev, A.; Freise, J.; Welte, T.; Hohlfeld, J. M.; Wacker, F.; Vogel-Claussen, J.
Comparison of quantitative regional ventilation-weighted fourier decomposition MRI with dynamic fluorinated gas washout MRI and lung function testing in COPD patients.
In: Journal of Magnetic Resonance Imaging 47 (2018), Nr. 6, S. 1534-1541.
doi: 10.1002/jmri.25902
- Kern, A. L.; Gutberlet, M.; Qing, K.; Voskrebenev, A.; Klimes, F.; Kaireit, T. F.; Czerner, C.; Biller, H.; Wacker, F.; Ruppert, K.; Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.
Regional investigation of lung function and microstructure parameters by localized ¹²⁹Xe chemical shift saturation recovery and dissolved-phase imaging: A reproducibility study.
In: Magnetic Resonance in Medicine (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1002/mrm.27407
- Kern, A. L.; Gutberlet, M.; Voskrebenev, A.; Klimes, F.; Rotarmel, A.; Wacker, F.; Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.
Mapping of regional lung microstructural parameters using hyperpolarized ¹²⁹Xe dissolved-phase MRI in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease.
In: Magnetic Resonance in Medicine (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1002/mrm.27559
- Kilias, A.; Canales, A.; Froriep, U. P.; Park, S.; Egert, U.; Anikeeva, P.
Optogenetic entrainment of neural oscillations with hybrid fiber probes.
In: Journal of Neural Engineering 15 (2018), Nr. 5, S. 056006.
doi: 10.1088/1741-2552/aacdb9
- Konerding, W. S.; Froriep, U. P.; Kral, A.; Baumhoff, P.
New thin-film surface electrode array enables brain mapping with high spatial acuity in rodents.
In: Scientific Reports 8 (2018), Nr. 1, S. 3825.
doi: 10.1038/s41598-018-22051-z
- Küppers, L.; Holz, O.; Schuchardt, S.; Gottlieb, J.; Fuge, J.; Greer, M.; Hohlfeld, J. M.
Breath volatile organic compounds of lung transplant recipients with and without chronic lung allograft dysfunction.
In: Journal of Breath Research 12 (2018), Nr. 3, S. 036023.
doi: 10.1088/1752-7163/aac5af
- Lacroix, G.; Koch, W.; Ritter, D.; Gutleb, A. C.; Larsen, S. T.; Loret, T.; Zanetti, F.; Constant, S.; Chortarea, S.; Rothen-Rutishauser, B.; Hiemstra, P. S.; Frejafon, E.; Hubert, P.; Gribaldo, L.; Kearns, P.; Aublant, J.-M.; Diabaté, S.; Weiss, C.; de Groot, A.; Kooter, I.
Air-liquid interface in vitro models for respiratory toxicology research: consensus workshop and recommendations.
In: Applied In Vitro Toxicology 4 (2018), Nr. 2, S. 91-106.
doi: 10.1089/aivt.2017.0034
- Lapp, S.; Bube, A.; Colbatzky, F. A.; Ernst, H.; Kellner, R.; Nolte, T.; Rinke, M.
Best practice approach for assessment of microchip-associated tumors in preclinical safety studies: position of the Registry of Industrial Toxicology Animal-data (RITA).
In: Toxicologic Pathology 46 (2018), Nr. 7, S. 728-734.
doi: 10.1177/0192623318792541
- Laux, P.; Riebeling, C.; Booth, A. M.; Brain, J. D.; Brunner, J.; Cerrillo, C.; Creutzenberg, O.; Estrela-Lopis, I.; Gebel, T.; Johanson, G.; Jungnickel, H.; Kock, H.; Tentschert, J.; Tlili, A.; Schäffer, A.; Sips, A. J. A. M.; Yokel, R. A.; Luch, A.
Challenges in characterizing the environmental fate and effects of carbon nanotubes and inorganic nanomaterials in aquatic systems.
In: Environmental Science: Nano 5 (2018), Nr. 1, S. 48-63.
doi: 10.1039/c7en00594f
- Laux, P.; Tentschert, J.; Riebeling, C.; Braeuning, A.; Creutzenberg, O.; Epp, A.; Fessard, V.; Haas, K. H.; Haase, A.; Hund-Rinke, K.; Jakubowski, N.; Kearns, P.; Lampen, A.; Rauscher, H.; Schoonjans, R.; Stormer, A.; Thielmann, A.; Muhle, U.; Luch, A.
Nanomaterials: certain aspects of application, risk assessment and risk communication.
In: Archives of Toxicology 92 (2018), Nr. 1, S. 121-141.
doi: 10.1007/s00204-017-2144-1
- Lindner, K.; Webering, S.; Stroebele, M.; Bockhorn, H.; Hansen, T.; König, P.; Fehrenbach, H.
Low dose carbon black nanoparticle exposure does not aggravate allergic airway inflammation in mice irrespective of the presence of surface polycyclic aromatic hydrocarbons.
In: Nanomaterials (Basel) 8 (2018), Nr. 4, S. 213.
doi: 10.3390/nano8040213
- Lorentzen, A.; Becker, P. F.; Kosla, J.; Saini, M.; Weidele, K.; Ronchi, P.; Klein, C.; Wolf, M. J.; Geist, F.; Seubert, B.; Ringelhan, M.; Mihic-Probst, D.; Esser, K.; Roblek, M.; Kuehne, F.; Bianco, G.; O'Connor, T.; Müller, Q.; Schuck, K.; Lange, S.; Hartmann, D.; Spaich, S.; Gross, O.; Utikal, J.; Haferkamp, S.; Sprick, M. R.; Damle-Vartak, A.; Hapfelmeier, A.; Hüser, N.; Protzer, U.; Trumpp, A.; Saur, D.; Vartak, N.; Klein, C. A.; Polzer, B.; Borsig, L.; Heikenwalder, M.
Single cell polarity in liquid phase facilitates tumour metastasis.
In: Nature Communications 9 (2018), Nr. 1, S. 887.
doi: 10.1038/s41467-018-03139-6
- Lüke, F.; Blazquez, R.; Yamaci, R. F.; Lu, X.; Pregler, B.; Hannus, S.; Menhart, K.; Hellwig, D.; Wester, H. J.; Kropf, S.; Heudobler, D.; Grosse, J.; Moosbauer, J.; Hutterer, M.; Hau, P.; Riemenschneider, M. J.; Bayerlova, M.; Bleckmann, A.; Polzer, B.; Beissbarth, T.; Klein, C. A.; Pukrop, T.
Isolated metastasis of an EGFR-L858R-mutated NSCLC of the meninges: the potential impact of CXCL12/CXCR4 axis in EGFR_{mut} NSCLC in diagnosis, follow-up and treatment.
In: Oncotarget 9 (2018), Nr. 27, S. 18844-18857.
doi: 10.18632/oncotarget.24787
- Mang, S.; Braun, A.; Pairet, N.; Lamb, D. J.
Importance of the IL-1 axis in *Haemophilus influenzae*-stimulated M₁ macrophages driving transepithelial signaling.
In: American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 58 (2018), Nr. 3, S. 412-415.
doi: 10.1165/rcmb.2017-0283LE
- Marcoleta, J. P.; Nogueira, W.; Froriep, U. P.; Doll, T.
Flexible high density active neural implants combining a distributed multiplexer transceiver architecture with biocompatible technology.
In: Physica Status Solidi (a) Applications and Materials Science 215 (2018), Nr. 15, S. 1700134.
doi: 10.1002/pssa.201700134
- Müller, L.; Murgia, X.; Siebenburger, L.; Börger, C.; Schwarzkopf, K.; Sewald, K.; Häussler, S.; Braun, A.; Lehr, C. M.; Hittinger, M.; Wronski, S.
Human airway mucus alters susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to tobramycin, but not colistin.
In: Journal of Antimicrobial Chemotherapy 73 (2018), Nr. 10, S. 2762-2769.
doi: 10.1093/jac/dky241

- Neehus, A. L.; Lam, J.; Haake, K.; Merkert, S.; Schmidt, N.; Mucci, A.; Ackermann, M.; Schubert, M.; Happle, C.; Kühnel, M. P.; Blank, P.; Philipp, F.; Goethe, R.; Jonigk, D.; Martin, U.; Kalinke, U.; Baumann, U.; Schambach, A.; Roesler, J.; Lachmann, N.
Impaired IFN γ -signaling and mycobacterial clearance in IFN γ 1-deficient human iPSC-derived macrophages.
In: *Stem Cell Reports* 10 (2018), Nr. 1, S. 7-16.
doi: 10.1016/j.stemcr.2017.11.011
- Neuhaus, V.; Danov, O.; Konzok, S.; Obernolte, H.; Dehmel, S.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Fieguth, H. G.; Zardo, P.; Warnecke, G.; Martin, C.; Braun, A.; Sewald, K.
Assessment of the cytotoxic and immunomodulatory effects of substances in human precision-cut lung slices.
In: *Journal of Visualized Experiments (JoVE)* 135 (2018).
doi: 10.3791/57042
- Ökmen, B.; Mathow, D.; Hof, A.; Lahrmann, U.; Assmann, D.; Doehlemann, G.
Mining the effector repertoire of the biotrophic fungal pathogen *Ustilago hordei* during host and non-host infection.
In: *Molecular Plant Pathology* 19 (2018), Nr. 12, S. 2603-2622.
doi: 10.1111/mpp.12732
- Oltmanns, J.; Licht, O.; Bitsch, A.; Bohlen, M. L.; Escher, S. E.; Silano, V.; MacLeod, M.; Serafimova, R.; Kass, G. E. N.; Merten, C.
Development of a novel scoring system for identifying emerging chemical risks in the food chain.
In: *Environmental Science Processes & Impacts* 20 (2018), Nr. 2, S. 340-353.
doi: 10.1039/c7em00564d
- Philipp, F.; Selich, A.; Rothe, M.; Hoffmann, D.; Rittinghausen, S.; Morgan, M. A.; Klatt, D.; Glage, S.; Lienenklaus, S.; Neuhaus, V.; Sewald, K.; Braun, A.; Schambach, A.
Human teratoma-derived hematopoiesis is a highly polyclonal process supported by human umbilical vein endothelial cells.
In: *Stem Cell Reports* 11 (2018), Nr. 5, S. 1051-1060.
doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.010
- Pohlmann, G.; Hohlfeld, J. M.; Haidl, P.; Pankalla, J.; Cloes, R. M.
Assessment of the power required for optimal use of current inhalation devices.
In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1089/jamp.2017.1376
- Prasse, A.; Binder, H.; Schupp, J. C.; Kayser, G.; Bargagli, E.; Jaeger, B.; Hess, M.; Rittinghausen, S.; Vuga, L.; Lynn, H.; Violette, S.; Jung, B.; Quast, K.; Vanaudenaerde, B.; Xu, Y.; Hohlfeld, J. M.; Krug, N.; Herazo-Maya, J. D.; Rottoli, P.; Wuyts, W. A.; Kaminski, N.
BAL cell gene expression is indicative of outcome and airway basal cell involvement in IPF.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1164/rccm.201712-2551OC
- Ramos, M. F.; Baker, J.; Atzpodien, E. A.; Bach, U.; Brassard, J.; Cartwright, J.; Farman, C.; Fishman, C.; Jacobsen, M.; Junker-Walker, U.; Kuper, F.; Moreno, M. C. R.; Rittinghausen, S.; Schafer, K.; Tanaka, K.; Teixeira, L.; Yoshizawa, K.; Zhang, H.
Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse special sense organs (ocular [eye and glands], olfactory and otic).
In: *Journal of Toxicologic Pathology* 31 (2018), Nr. 3 Suppl., S. 975-2145.
doi: 10.1293/tox.31.975
- Ritter, D.; Bitsch, A.; Elend, M.; Schuchardt, S.; Hansen, T.; Brodbeck, C.; Knebel, J.; Fuchs, A.; Gronewold, C.; Fautz, R.
Development and evaluation of an in vitro test system for toxicity screening of aerosols released from consumer products and first application to aerosols from a hair straightening process.
In: *Applied In Vitro Toxicology* 4 (2018), Nr. 2, S. 180-192.
doi: 10.1089/aivt.2017.0036
- Rogol, A. D.; Tkachenko, N.; Badorrek, P.; Hohlfeld, J. M.; Bryson, N.
Phase 1 pharmacokinetics and phase 3 efficacy of testosterone nasal gel in subjects with seasonal allergies.
In: *The Canadian Journal of Urology* 12 (2018), Nr. 7, S. E349-E356.
doi: 10.5489/cuaj.4898
- Rosenberger, W.; Schuchardt, S.; Baumstark-Khan, C.; Hahn, A.
VIII – 7.3 Innenraumluftqualität in Verkehrsflugzeugen.
In: *Handbuch der Umweltmedizin*, 62. Ergänzungslieferung. ecomed Medizin (2018), 34 S.
ISBN: 978-3-609-71180-5
- Schwarz, K.; Pappa, G.; Miertsch, H.; Scheel, J.; Koch, W.
A methodology for the assessment of inhalation exposure to aluminium from antiperspirant sprays.
In: *Archives of Toxicology* 92 (2018), Nr. 4, S. 1383-1392.
doi: 10.1007/s00204-017-2151-2
- Schwotzer, D.; Niehof, M.; Schaudien, D.; Kock, H.; Hansen, T.; Dasenbrock, C.; Creutzenberg, O.
Cerium oxide and barium sulfate nanoparticle inhalation affects gene expression in alveolar epithelial cells type II.
In: *Journal of Nanobiotechnology* 16 (2018), Nr. 1, S. 16.
doi: 10.1186/s12951-018-0343-4
- Siebers, K.; Fink, B.; Zakrzewicz, A.; Agné, A.; Richter, K.; Konzok, S.; Hecker, A.; Zukunft, S.; Küllmar, M.; Klein, J.; McIntosh, J. M.; Timm, T.; Sewald, K.; Padberg, W.; Aggarwal, N.; Chamulitrat, W.; Santoso, S.; Xia, W.; Janciauskiene, S.; Grau, V.
Alpha-1 antitrypsin inhibits ATP-mediated release of interleukin-1beta via CD36 and nicotinic acetylcholine receptors.
In: *Frontiers in Immunology* 9 (2018), S. 877.
doi: 10.3389/fimmu.2018.00877
- Simpson, A. J.; Hekking, P. P.; Shaw, D. E.; Fleming, L. J.; Roberts, G.; Riley, J. H.; Bates, S.; Sousa, A. R.; Bansal, A. T.; Pandis, I.; Sun, K.; Bakke, P. S.; Caruso, M.; Dahlen, B.; Dahlen, S. E.; Horvath, I.; Krug, N.; Montuschi, P.; Sandstrom, T.; Singer, F.; Adcock, I. M.; Wagers, S. S.; Djukanović, R.; Chung, K. F.; Sterk, P. J.; Fowler, S. J.; the U-BIOPRED Study Group.
Treatable traits in the European U-BIOPRED adult asthma cohorts.
In: *Allergy* (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1111/all.13629
- Takahashi, K.; Pavlidis, S.; Ng Kee Kwong, F.; Hoda, U.; Rossios, C.; Sun, K.; Loza, M.; Baribaud, F.; Chanez, P.; Fowler, S. J.; Horvath, I.; Montuschi, P.; Singer, F.; Musial, J.; Dahlen, B.; Dahlen, S. E.; Krug, N.; Sandstrom, T.; Shaw, D. E.; Lutter, R.; Bakke, P.; Fleming, L. J.; Howarth, P. H.; Caruso, M.; Sousa, A. R.; Corfield, J.; Auffray, C.; De Meulder, B.; Lefauzeux, D.; Djukanović, R.; Sterk, P. J.; Guo, Y.; Adcock, I. M.; Chung, K. F.; the U-BIOPRED Study Group.
Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis.
In: *European Respiratory Journal* 51 (2018), Nr. 5, S. 1702173.
doi: 10.1183/13993003.02173-2017
- Tamo, L.; Simillion, C.; Hibaoui, Y.; Feki, A.; Gugger, M.; Prasse, A.; Jäger, B.; Goldmann, T.; Geiser, T.; Gazdhar, A.
Gene network analysis of interstitial macrophages after treatment with induced pluripotent stem cells secretome (iPSC-cm) in the bleomycin injured rat lung.
In: *Stem Cell Reviews and Reports* 14 (2018), Nr. 3, S. 412-424.
doi: 10.1007/s12015-017-9790-9
- Theobald, S. J.; Khaialie, S.; Meyer-Hermann, M.; Volk, V.; Olbrich, H.; Danisch, S.; Gerasch, L.; Schneider, A.; Sinzger, C.; Schaudien, D.; Lienenklaus, S.; Riese, P.; Guzman, C. A.; Figueiredo, C.; von Kaisenberg, C.; Spinelli, L. M.; Glaesener, S.; Meyer-Bahlburg, A.; Ganser, A.; Schmitt, M.; Mach, M.; Messerle, M.; Strieppecke, R.
Signatures of T and B cell development, functional responses and PD-1 upregulation after HCMV latent infections and reactivations in Nod.Rag.Gamma mice humanized with cord blood CD34⁺ cells.
In: *Frontiers in Immunology* 9 (2018), S. 2734.
doi: 10.3389/fimmu.2018.02734
- Toropova, A. P.; Toropov, A. A.; Marzo, M.; Escher, S. E.; Dorne, J. L.; Georgiadis, N.; Benfenati, E.
The application of new HARD-descriptor available from the CORAL software to building up NOAEL models.
In: *Food and Chemical Toxicology* 112 (2018), S. 544-550.
doi: 10.1016/j.fct.2017.03.060
- Tschernig, T.; Pabst, R.; Prenzler, F.; Rittinghausen, S.; Braun, A.; Hohlfeld, J. M.
Isolated aggregates of lymphoid cells in the inner bronchial wall in asthma patients.
In: *Cell and Tissue Research* 374 (2018), Nr. 2, S. 423-425.
doi: 10.1007/s00441-018-2936-5
- Ulmer, A.; Dietz, K.; Werner-Klein, M.; Hafner, H. M.; Schulz, C.; Renner, P.; Weber, F.; Breuninger, H.; Röcken, M.; Garbe, C.; Fierbeck, G.; Klein, C. A.
The sentinel lymph node spread determines quantitatively melanoma seeding to non-sentinel lymph nodes and survival.
In: *European Journal of Cancer* 91 (2018), S. 1-10.
doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.002
- Volk, J.; Ziemann, C.; Leyhausen, G.; Geurtsen, W.
Genotoxic and mutagenic potential of camphorquinone in L5178/TK⁺ mouse lymphoma cells.
In: *Dental Materials* 34 (2018), Nr. 3, S. 519-530.
doi: 10.1016/j.dental.2017.12.013
- Weidele, K.; Stojanovic, N.; Feliciello, G.; Markiewicz, A.; Scheitler, S.; Alberter, B.; Renner, P.; Haferkamp, S.; Klein, C. A.; Polzer, B.
Microfluidic enrichment, isolation and characterization of disseminated melanoma cells from lymph node samples.
In: *International Journal of Cancer* (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1002/ijc.32092

Werner-Klein, M.; Scheitler, S.; Hoffmann, M.; Hodak, I.; Dietz, K.; Lehnert, P.; Naimer, V.; Polzer, B.; Treitschke, S.; Werno, C.; Markiewicz, A.; Weidele, K.; Czyz, Z.; Hohenleutner, U.; Hafner, C.; Haferkamp, S.; Berneburg, M.; Rummle, P.; Ulmer, A.; Klein, C. A.

Genetic alterations driving metastatic colony formation are acquired outside of the primary tumour in melanoma.

In: *Nature Communications* 9 (2018), Nr. 1, S. 595.
doi: 10.1038/s41467-017-02674-y

Wiegand, C.; Hansen, T.; Köhnlein, J.; Exner, I.; Damisch-Pohl, M.; Schott, P.; Krühner-Wiesenberger, U.; Hipler, U.-C.; Pohlen, E.

Optimized protocol for the biocompatibility testing of compression stockings and similar products with close skin contact in vitro.

In: *The Journal of The Textile Institute* 109 (2018), Nr. 7, S. 891-902.
doi: 10.1080/00405000.2017.1383640

Wilde, S.; Queisser, N.; Holz, C.; Raschke, M.; Sutter, A.

Differentiation of aneuploids and clastogens in the in vitro micronucleus test by kinetochore scoring using automated image analysis.

In: *Environmental and Molecular Mutagenesis* (2018) [Epub ahead of print].
doi: 10.1002/em.22259

Wise, S. K.; Lin, S. Y.; Toskala, E.; Orlandi, R. R.; Akdis, C. A.; Alt, J. A.; Azar, A.; Baroody, F. M.; Bachert, C.; Canonica, G. W.; Chacko, T.; Cingi, C.; Ciprandi, G.; Corey, J.; Cox, L. S.; Creticos, P. S.; Custovic, A.; Damask, C.; DeConde, A.; DelGaudio, J. M.; Ebert, C. S.; Eloy, J. A.; Flanagan, C. E.; Fokkens, W. J.; Franzese, C.; Gosepath, J.; Halderman, A.; Hamilton, R. G.; Hoffman, H. J.; Hohlfeld, J. M.; Houser, S. M.; Hwang, P. H.; Incorvaia, C.; Jarvis, D.; Khalid, A. N.; Kilpelainen, M.; Kingdom, T. T.; Krouse, H.; Larenas-Linnemann, D.; Laury, A. M.; Lee, S. E.; Levy, J. M.; Luong, A. U.; Marple, B. F.; McCoull, E. D.; McMains, K. C.; Melen, E.; Mims, J. W.; Moscato, G.; Mullol, J.; Nelson, H. S.; Patadia, M.; Pawankar, R.; Pfaar, O.; Platt, M. P.; Reisacher, W.; Rondon, C.; Rudmik, L.; Ryan, M.; Sastre, J.; Schlosser, R. J.; Settipane, R. A.; Sharma, H. P.; Sheikh, A.; Smith, T. L.; Tantilipikorn, P.; Tversky, J. R.; Veling, M. C.; Wang, Y.; Westman, M.; Wickman, M.; Zacharek, M.

International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis.

In: *International Forum of Allergy & Rhinology* 8 (2018), Nr. 2, S. 108-352.
doi: 10.1002/alr.22073

Wronski, S.; Dannenmaier, J.; Schild, S.; Macke, O.; Müller, L.; Burmeister, Y.; Seilheimer, B.; Müller, M.

Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity.

In: *PLoS One* 13 (2018), Nr. 4, S. e0195822.
doi: 10.1371/journal.pone.0195822

Yu, Y.; Schleich, K.; Yue, B.; Ji, S.; Lohneis, P.; Kemper, K.; Silvis, M. R.; Qutob, N.; van Rooijen, E.; Werner-Klein, M.; Li, L.; Dhawan, D.; Meierjohann, S.; Reimann, M.; Elkahoulou, A.; Treitschke, S.; Dörken, B.; Speck, C.; Mallette, F. A.; Zon, L. I.; Holmen, S. L.; Peeper, D. S.; Samuels, Y.; Schmitt, C. A.; Lee, S.

Targeting the senescence-overriding cooperative activity of structurally unrelated H3K9 demethylases in melanoma.

In: *Cancer Cell* 33 (2018), Nr. 2, S. 322-336.e8.
doi: 10.1016/j.ccell.2018.01.002

Ziemann, S.; van der Linde, K.; Lahrmann, U.; Acar, B.; Kaschani, F.; Colby, T.; Kaiser, M.; Ding, Y.; Schmelz, E.; Huffaker, A.; Holton, N.; Zipfel, C.; Doehlemann, G.

An apoplastic peptide activates salicylic acid signalling in maize.

In: *Nature Plants* 4 (2018), Nr. 3, S. 172-180.
doi: 10.1038/s41477-018-0116-y

Zind, L.; Troyke, R.; Turban, K.; Schaudien, D.; Baumgärtner, W.; Hansmann, F.

An imported case of feline leishmaniosis in Germany with a literature review on feline leishmaniosis.

Ein importierter Fall von feliner Leishmaniose in Deutschland und eine Literaturübersicht zur felinen Leishmaniose.
In: *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* vom 26.04.2018 (2018).
doi: 10.2376/0005-9366-17061

Zmora, P.; Hoffmann, M.; Kollmus, H.; Moldenhauer, A. S.; Danov, O.; Braun, A.; Winkler, M.; Schughart, K.; Pohlmann, S.

TMPS11A activates the influenza A virus hemagglutinin and the MERS coronavirus spike protein and is insensitive against blockade by HAI-1.

In: *Journal of Biological Chemistry* 293 (2018), Nr. 36, S. 13863-13873.
doi: 10.1074/jbc.RA118.001273

Abstracts

Alahmadi, F.; Simpson, A.; Gomez, C.; Wheelock, C.; Shaw, D.; Fleming, L.; Roberts, G.; Riley, J.; Bates, S.; Sousa, A. R.; Knowles, R.; Bansal, A.; Corfield, J.; Pandis, I.; Sun, K.; Bakke, P.; Caruso, M.; Chanez, P.; Dahlén, B.; Horvath, I.; Krug, N.; Montuschi, P.; Sandstrom, T.; Singer, F.; Wagers, S.; Adcock, I.; Djukanović, R.; Chung, K.; Sterk, P. J.; Dahlen, S.-E.; Fowler, S. J.

Measures of adherence in patients with severe asthma prescribed systemic steroids in the U-BIOPRED cohort.

In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA3992.

doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3992

Amberg, A.; Anger, L.; Stolte, M.; Hemmerich, J.; Matter, H.; Fisk, L.; Tluczkiewicz, I.; Pinto-Gil, K.; López-Massaguer, O.; Pastor, M.

In silico prediction of DILI: extraction of histopathology data from preclinical toxicity studies of the eTOX database for new in silico models of hepatotoxicity.

In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 271, Abstract PS 2118.

Bernstein, D. M.; Tóth, B.; Rogers, R. A.; Kunzendorf, P.; Ernst, H.

Evaluation of the dose response and fate in the lung and pleura of chrysotile containing brake dust compared to chrysotile or crocidolite asbestos in a 28-day inhalation toxicology study.

In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 45, Abstract PS 1189.

Carstensen, S.; Holz, O.; Müller, M.; Hohlfeld, J. M.

Validation of cell analysis by chip cytometry in induced sputum cells.

In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A4725.

doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018

Creutzenberg, O. H.; Ziemann, C.; Oliveira, H.; Farcial, L.; Burla, S.

Platox in vitro and in vivo investigations (28-day inhalation) to generate valid toxicity data for risk assessment of carbon-based nanoplatelets.

In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 422, Abstract PS 2747.

Creutzenberg, O. H.; Ziemann, C.; Schaudien, D.; Oliveira, H.; Farcial, L.

The PLATOX project: Combining in vitro and in vivo investigations to generate valid toxicity data for risk assessment of graphene nanoplatelets.

In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S205, Abstract P17-06.

Cronin, M.; Belfield, S.; Escher, S.; Firman, J.; Liu, J.; Marsaux, C.;

Mostrag-Szlichtyng, A.; Przybylak, K.; Rathman, J.; Tarkhov, A.; Yang, C.

Development of an updated carcinogenicity potency database and analysis of thresholds of toxicological concern.

In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 268, Abstract PS 2102.

Danov, O.; Laßwitz, L.; Obernolte, H.; Hesse, C.; Braun, A.; Wronski, S.; Sewald, K.

Inflammation exacerbation and inadequate interferon response to RV1b infection in HDM-sensitized lung tissue.

In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA2654.

doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2654

De Meulder, B.; Yen, R. T. C.; Li, C.-X.; Wheelock, A.; Chung, K. F.; Adcock, I.; Djukanovic, R.; Wagers, S.; Riley, J.; Erpenbeck, V.; Bakke, P.; Caruso, M.; Chanez, P.; Dahlén, S.-E.; Fowler, S.; Horvath, I.; Krug, N.; Montuschi, P.; Sanak, M.; Sandström, T.; Shaw, D.; Singer, F.; Pandis, I.; Bansal, A.; Sterk, P.; Baribaud, F.; Auffray, C.

U-BIOPRED accessible handprint: combining omics platforms to identify stable asthma subphenotypes.

In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract OA3578.

doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA3578

Dehmel, S.; Delgado, S. M.; Obernolte, H.; Reamon-Büttner, S. M.; Jonigk, D.; Pfenning, O.; Braubach, P.; Warnecke, G.; Fieguth, H.-G.; Sewald, K.; Braun, A.

Mechanism of NK₁-mediated bronchoconstriction in passively sensitized human lung tissue.

In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA1120.

doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1120

Ehrmann, M.; Mutius, E. V.; Hansen, G.; Kopp, M.; Hohlfeld, J. M.; Holz, O.; Fuchs, O.

Measurement of volatile organic compounds in exhaled breath of children of the ALL Age Asthma Cohort.

In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA5025.

doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5025

Elenschneider, L.; Knebel, J.; Braun, A.; Fangmann, J.; Hansen, T.

Characterization of human precision cut liver slices by various viability and functional parameters during 24-hour culture.

In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 520, Abstract PS 3152.

Escher, S.; Tluczkiewicz, I.; Hansen, T.; Niehof, M.; Knebel, J.; Ritter, D.; Danov, O.; Obernolte, H.; Schramm, S. F.; Koschmann, J.; Kel, A.; Wingender, E.; Meckbach, C.; Boomgard, W.; Sewald, K.

EXITOX-II: Development of an animal-free testing strategy for the risk assessment of inhalable compounds.

In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 391 (2018), Suppl. 1, S. S9, Abstract 30.

doi: 10.1007/s00210-018-1477-5

- Escher, S. E.
EU-ToxRisk case studies: new approach methodologies in read-across.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 394-395, Abstract W 2632.
- Escher, S. E.; Tolosa Pardo, L.; MacLennan, R.; Stöber, R.; Limonciel, A.; Fisher, C.; Brotzmann, K.; van Vugt-Lussenburg, B. M.; Vrijenhoek, N. G.; Gräpel, R.
Prediction of microvesicular liver steatosis: a read-across case study with branched carboxylic acids.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 521-522, Abstract PS 3157.
- Fisher, C. P.; Hatley, O.; van Vugt, B.; Bois, F.; Escher, S.; Gardner, I.
In vitro to in vivo extrapolation of valproic acid hepatotoxicity: A biokinetic and physiologically based toxicokinetic informed approach.
In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S246, Abstract P24-03.
- Gabbert, S.; Hahn, S.; Klein, M.; Nendza, M.
Evaluation of PBT and vPvB substances based on exposure dynamics, use-specific impacts and costs for emission reduction or abatement in the context of REACH.
In: *SETAC Abstract Book* (2018), S. 93-94, Abstract 430.
- Gabbert, S.; Hahn, S.; Klein, M.; Oosterhuis, F.; Nendza, M.
An approach for the evaluation of PBT and vPvB substances subject to authorisation and restriction procedures in the context of socio-economic analysis.
In: *SETAC Abstract Book*, (2018), S. 341, Abstract WE051.
- Hahn, T.; Floeter, C.; Schwonbeck, S.; Könnecker, G.
What makes a chemical substance a 'natural substance'? A case study in the context of the EU veterinary medicines marketing authorisation procedure.
In: *SETAC Abstract Book*. (2018), S. 335, Abstract WE026.
- Hesse, C.; Mang, S.; Wollin, S.-L.; Niehof, M.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Kühnel, M.; Warnecke, G.; Pfennig, O.; Fieguth, H.-G.; Braun, A.; Sewald, K.
Unravelling specific mechanisms of wound healing and pulmonary fibrosis in human ex vivo lung tissue slices.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA994.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA994
- Hohlfeld, J.; Vogel-Claussen, J.; Biller, H.; Berliner, D.; Berschneider, K.; Tillmann, H. C.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T.
Lungenentblähung mit Indacaterol/Glycopyrronium verbessert die kardiale Funktion bei COPD-Patienten: Die CLAIM-Studie.
In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. S 01, S. S5-S6.
doi: 10.1055/s-0037-1619129
- Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.; Biller, H.; Berliner, D.; Berschneider, K.; Tillmann, H. C.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T.
Lung deflation and improvement of cardiac end-diastolic volumes with indacaterol/glycopyrronium reduce dyspnea and improve health status in hyperinflated COPD patients: The CLAIM study.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A4244.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.; Biller, H.; Berliner, D.; Berschneider, K.; Tillmann, H.-C.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T.
Lungenentblähung mit Indacaterol/Glycopyrronium verbessert die kardiale Funktion von COPD-Patienten: Die CLAIM-Studie.
In: *Der Internist* 59 (2018), Suppl. 1, S. S50-S51, Abstract PS110.
- Holz, O.; Kern, A.; Biller, H.; Olin, A.-C.; Vogel-Claussen, J.; Hohlfeld, J. M.
¹²⁹Xenon-enhanced magnetic resonance imaging to understand particle exhalation from the human lung.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA5056.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5056
- Kern, A. L.; Biller, H.; Klimes, F.; Voskrebenez, A.; Gutberlet, M.; Rotärmel, A.; Schönfeld, C.; Renne, J.; Holz, O.; Wacker, F.; Vogel-Claussen, J.; Hohlfeld, J. M.
Hyperpolarized ¹²⁹Xe functional MR imaging to monitor the response of human lungs after segmental lipopolysaccharide challenge.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A4725.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Knebel, J.; Ritter, D.; Niehof, M.; Hansen, T.; Strandh, M.; Falciani, C.; Flores, M.; Welscher, Y.; van Nostrum, C.; Gracia, R.; Marradi, M.; Loinaz, I.
Cytotoxicity testing of therapeutic nanosystems for pulmonary infection using an air-lifted interphase in-vitro test system.
In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S69, Abstract P01-02.
- Konzok, S.; Dehmel, S.; Werno, C.; Braubach, P.; Warnecke, G.; Zardo, P.; Jonigk, D.; Pfennig, O.; Fieguth, H.-G.; Polzer, B.; Weidele, K.; Klein, C.; Braun, A.; Sewald, K.
Modulation of tumor-microenvironmental factors and cancer growth in co-cultures of fresh human lung tissue and patient-derived cancer cells.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA2851.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2851
- Krug, N.; Hohlfeld, J. M.; Aliprantis, A.; Carayannopoulos, L.; Bautmans, A.; Robberechts, M.; Lepeleire, I. D.; Ziehr, H.; Singh, D.; Diamant, Z.; Yang, S.; Fitch, N.; Thornton, B.; Sterk, P. J.; Lutter, R.; the U-BIOPRED Study Group.
Rhinovirus challenge in asthmatics and healthy volunteers to evaluate the safety and appropriate dose of a GMP human rhinovirus 16 preparation for challenge studies in mild-moderate asthmatics taking ICS.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA4406.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4406
- Leeming, D. J.; Sand, J. M. B.; Hesse, C.; Konzok, S.; Sewald, K.; Rønnow, S.; Braun, A.; Karsdal, M. A.; Brockbank, S.; Cruwys, S.
Clinically validated markers of the extracellular matrix remodelling are altered by potential anti-fibrotic compounds in a human lung fibrosis ex vivo model.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA5255.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5255
- Müller, L.; Kraemer, N.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Fieguth, H.-G.; Pfennig, O.; Bersch, C.; Braun, A.; Sewald, K.; Wronski, S.
Induction of innate immune response in fresh human lung tissue ex vivo following *P. aeruginosa* infection.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA4615.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4615
- Nendza, M.; Hahn, S.; Klein, M.; Oosterhuis, F.; Gabbert, S.
Grouping and relative ranking of the impact potential of PBT/vPvB substances for comparative assessments in the context of socio-economic analysis under REACH.
In: *SETAC Abstract Book*. (2018), S. 94, Abstract 431.
- Obernolte, H.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Beinke, S.; Belyaev, N. N.; Lennon, M.; Warnecke, G.; Fieguth, H.; Hessel, E. M.; Braun, A.; Sewald, K.; Wronski, S.; Twisterling, E. S.
Transcriptomic analyses reveal anti-viral responses of epithelial cells and multiple immune cell types in HRV infected human lung tissue.
In: *Allergy* 73 (2018), Suppl. 105, S. 240, Abstract 0425.
- Obernolte, H.; Ritter, D.; Knebel, J.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Zardo, P.; Fieguth, H.-G.; Pfennig, O.; Braun, A.; Sewald, K.
Early biomarkers indicating COPD can be induced by whole cigarette smoke in fresh human lung tissue.
In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 3, S. 224.
doi: 10.1055/s-0037-1615306
- Pardali, K.; Winkler, C.; Hochdorfer, T.; Cavallin, A.; Hasselberg, A.; Vaarala, O.; Müller, M.; Lürer, K.; Hohlfeld, J. M.
Phenotypic characterization of blood and lung ILC2 in asthmatics undergoing segmental allergen provocation.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A5966.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Pedersen, F.; Zissler, U.; Watz, H.; Rabe, K. F.; Hohlfeld, J. M.; Holz, O.
A comprehensive way to rate sputum quality in clinical trials.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A4769.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Plappert, L.; Jäger, B.; Kraus, K. J.; Wollin, L.; Prasse, A.
Treatment with nintedanib attenuates fibrosis in a new humanized mouse model for idiopathic pulmonary fibrosis.
In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 3, S. 229.
doi: 10.1055/s-0037-1615324
- Prasse, A.; Engelhard, P.; Plappert, L.; Hornung, V.; Bauernfeind, F.; Jäger, B.
The NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway have a pivotal role in granuloma formation of sarcoidosis.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A4725.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Prasse, A.; Jäger, B.; Plappert, L.; Kraus, K.; Wollin, L.
A new humanized mouse model for idiopathic pulmonary fibrosis and effects of nintedanib treatment.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract OA5363.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA5363
- Renne, J.; Biller, H.; Gutberlet, M.; Czerner, C.; Schiwek, M.; Hohl, K.; Risse, F.; Sarno, M.; Gupta, A.; Hohlfeld, J.; Vogel-Claussen, J.
Regional detection of edema following segmental LPS challenge using functional MR imaging.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract OA3798.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA3798
- Schmeinc, S.; Bitsch, A.; Genth, H.
In-depth analysis of selected cosmetic ingredients from the SkinAB database.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 391 (2018), Suppl. 1, S. S77, Abstract P229.
doi: 10.1007/s00210-018-1477-5

- Schofield, J. P. R.; Bigler, J.; Boedigheimer, M.; Affleck, K.; Taylor, A.; Pavlidis, S.; Riley, J. H.; Strazzeri, F.; Roberts, G.; Brandsma, J.; Bansal, A.; Nicholas, B.; Xian, Y.; Rowe, A.; Corfield, J.; Wilson, S.; Ward, J.; Lutter, R.; Fleming, L.; Shaw, D.; Per, B.; Caruso, M.; Dahlen, S.-E.; Fowler, S.; Hashimoto, S.; Horvath, I.; Howarth, P.; Krug, N.; Montuschi, P.; Sanak, M.; Sandstrom, T.; Singer, F.; Sun, K.; Pandis, I.; Auffray, C.; De Meulder, B.; Lefauieux, D.; Knowles, R.; Fitch, N.; Sousa, A.; Adcock, I.; Chung, K. F.; Sterk, P.; Skipp, P.; Djukanović, R.
Topological data analysis (TDA) of U-BIOPRED paediatric peripheral blood gene expression identified asthma phenotypes characterised by alternative splicing of glucocorticoid receptor (GR) mRNA.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA5435.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5435
- Schwarz, K.; Hansen, T.; Ritter, D.; Walter, D.; Knebel, J.
Acute inhalation toxicity in vitro and ex vivo test battery prior to regulatory OECD 403 studies.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 331, Abstract PS 2363.
- Schwarz, K.; Koch, W.; Walter, D.
Investigation into pulmonary absorption using a combination of the ex vivo model of isolated perfused rat lungs and a simple PK model.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, Late-Breaking Supplement, S. 146-147, Abstract 3532.
- Schwotzer, D.; Meyer-Plath, A.; Rittinghausen, S.; Creutzenberg, O.; Leonhardt, A.; Schaudien, D.
Approaches on MWCNT diameters and its relation to tumor development.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 391 (2018), Suppl. 1, S. 552, Abstract P121.
doi: 10.1007/s00210-018-1477-5
- Schwotzer, D.; Schaudien, D.; Rittinghausen, S.; Meyer-Plath, A.; Eckert, V.; Leonhardt, A.; Creutzenberg, O.; Gebel, T.
Investigations on classification and mechanisms of MWCNT-induced carcinogenicity.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 407, Abstract PS 2687.
- Sewald, K.; Hirth, N.; Warnecke, J.; Danov, O.; Obernolte, H.; Braun, A.; Wronski, S.
Bronchobini® ingredients (BRO) prevent rhinovirus infection in viable mouse lung tissue.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A5483.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Sullivan, K.; Baker, N.; Cochrane, S.; Enoch, S. J.; Ezendam, J.; Patlewicz, G.; Roggen, E. L.; Settivari, R.; Sewald, K.
Towards an IATA for chemical respiratory sensitization: establishment of reference chemicals to evaluate in vitro and in silico approaches.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, Late-Breaking Supplement, S. 14-15, Abstract 3340.
- Tabeling, C.; Herbert, J.; Boiarina, E.; Hocke, A. C.; Sewald, K.; Lamb, D. J.; Wollin, S. L.; Fehrenbach, H.; Kübler, W. M.; Braun, A.; Suttorp, N.; Weissmann, N.; Witzentrath, M.
Die Milztyrosinkinase SYK reguliert die pulmonale Vasokonstriktion.
In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 5 01, S. 568-569.
doi: 10.1055/s-0037-1619299
- Tabeling, C.; Herbert, J.; Boiarina, E.; Hocke, A. C.; Sewald, K.; Lamb, D. J.; Wollin, S.-L.; Fehrenbach, H.; Kuebler, W. M.; Braun, A.; Suttorp, N.; Weissmann, N.; Witzentrath, M.
Syk expression and function in the pulmonary vasculature.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA2175.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2175
- Toth, B.; Bernstein, D. M.; Rogers, R. A.; Kunzendorf, P.; Ernst, H.
Evaluation of the dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile-containing brake dust compared to chrysotile or crocidolite asbestos in a 28-day inhalation toxicology study.
In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S174, Abstract P12-43.
- Twisterling, E. S.; Dahlmann, F.; Dehmel, S.; Wronski, S.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Krüger, M.; Zardo, P.; Sewald, K.; Braun, A.
Comparison of IP-10 production induced by ex-vivo stimulation with Respiratory Syncytial Virus (RSV) and the TLR3 agonist Poly I:C in human and non-human primate lung tissues.
In: *Allergy* 73 (2018), Suppl. 105, S. 582, Abstract 1117.
- van de Water, B.; Kamp, H.; Escher, S.; Kroese, D.
Use of new approach methods to support chemical read-across: the EU-ToxRisk experience.
In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S10, Abstract CEC5-04.
- Vogel-Claussen, J.; Kaireit, T.; Voskrebenezov, A.; Schoenfeld, C.-O.; Czerner, C.; Renne, J.; Tillmann, H.-C.; Berschneider, K.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T.; Hohlfeld, J. M.
Indacaterol/glycopyrronium improves pulmonary ventilation and ventilation inhomogeneity in the CLAIM study.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA4388.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4388
- Vogel-Claussen, J.; Schoenfeld, C.-O.; Czerner, C.; Renne, J.; Kaireit, T.; Tillmann, H.-C.; Berschneider, K.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T.; Hohlfeld, J. M.
Lung deflation with indacaterol/glycopyrronium improves pulmonary microvascular blood flow in the CLAIM study.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA612.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA612
- Vrijenhoek, N.; Graepel, R.; Wink, S.; Escher, S.; van de Water, B.
High-throughput adaptive stress response pathway activation to support read-across of valproic acid analogue-induced liver steatosis.
In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S194, Abstract P16-25.
- Vrijenhoek, N. G.; Graepel, R.; Escher, S. E.; Van de Water, B.
High-throughput microscopy of adaptive stress response pathway activation by steatosis-inducing valproic acid analogues.
In: *The Toxicologist* 162 (2018), Nr. 1, S. 522, Abstract PS 3159.
- Walter, D.; Ritter, D.; Knebel, J.; Schwarz, K.; Hansen, T.
A combination of in-vitro and ex-vivo test models as an upstream alternative to regulatory OECD 403 animal studies.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 391 (2018), Suppl. 1, S. 579, Abstract P238.
doi: 10.1007/s00210-018-1477-5
- Weigt, H.; Weber, E.; Batke, M.; Schwonbeck, S.; Bitsch, A.
Evaluation of the environmental risk assessment procedure according to Directive 2001/18/EC for gene modified organisms used as medicinal products.
In: *SETAC Abstract Book* (2018), S. 411, Abstract WE390.
- Wienhold, S.-M.; Brack, M.; Nouailles, G.; Seitz, C.; Ross, A.; Ziehr, H.; Dietert, K.; Gurtner, C.; Kershaw, O.; Gruber, A. D.; Rohde, M.; Suttorp, N.; Rohde, C.; Witzentrath, M.
Therapeutic intratracheal phage application against *Acinetobacter baumannii* lung infection in mice.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA5453.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5453
- Wienhold, S.-M.; Brack, M.; Nouailles, G.; Seitz, C.; Roß, A.; Ziehr, H.; Gurtner, C.; Dietert, K.; Gruber, A. D.; Rohde, M.; Suttorp, N.; Rohde, C.; Witzentrath, M.
Therapeutic intratracheal application of a lytic phage against *Acinetobacter baumannii* lung infection in mice.
In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 5 01, S. 567-568.
doi: 10.1055/s-0037-1619296
- Wienhold, S.-M.; Brack, M.; Nouailles, G.; Seitz, C.; Roß, A.; Ziehr, H.; Gurtner, C.; Dietert, K.; Gruber, A. D.; Rohde, M.; Suttorp, N.; Rohde, C.; Witzentrath, M.
Therapeutic intratracheal application of a lytic phage against *Acinetobacter baumannii* lung infection in mice.
In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 3, S. 226-227.
doi: 10.1055/s-0037-1615315
- Wienhold, S.-M.; Brack, M. C.; Nouailles, G.; Suttorp, N. W.; Seitz, C.; Ross, A.; Ziehr, H.; Gurtner, C.; Kershaw, O.; Dietert, K.; Gruber, A. D.; Rohde, M.; Rohde, C.; Witzentrath, M.
Intratracheal phage therapy against *Acinetobacter baumannii* lung infection in mice.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (2018), Abstract A7571.
doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018
- Wilson, S. J.; Faruqi, A.; Ward, J.; Norman, J.; Sousa, A.; Corfield, J.; Sterk, P.; Chung, F.; Djukanović, R.; Dahlen, B.; Chanez, P.; Shaw, D.; Krug, N.; Sandstrom, T.; Howarth, P.; Holweg, C.
Periostin expression in the U-BIOPRED severe asthma bronchoscopy cohort.
In: *European Respiratory Journal* 52 (2018), Suppl. 62, Abstract PA951.
doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA951
- Zdrzil, B.; Jain, S.; Klinting, S.; Escher, S.; Ecker, G.; Norinder, U.
Machine learning models for predicting hepatic steatosis based on in vivo data.
In: *Abstracts of the papers of the American Chemical Society* 256 (2018), Meeting Abstract: 61.
- Ziemann, C.; Reamon-Buettner, S. M.; Lison, D.; Bonner, J. C.; van den Brûle, S.; Simon, S.; Creutzenberg, O. H.
ICONS – Integrated testing strategy for mechanistically assessing the respiratory toxicity of functionalized MWCNTs – Comparative in vitro investigations.
In: *Toxicology Letters* 295 (2018), Suppl. 1, S. S213, Abstract P17-26.

Hochschulschriften

Promotionen

Curths, Christoph

Common marmosets (*Callithrix jacchus*) can exhibit features of asthma.
Medizinische Hochschule Hannover, 2018

Lüer, Katrin

Sicherheit, Wirksamkeit und Reproduzierbarkeit einer neuen Provokationstechnik mit Hausstaubmilben im Fraunhofer-Allergenprovokationsraum.
Medizinische Hochschule Hannover, 2018

Schwotzer, Daniela

Investigations on the toxicity of CeO₂ nanoparticles after subchronic inhalation of low doses.
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, 2018

Masterarbeiten

Abt, Felix

Entwicklung einer Logistikkonzeption für eine dezentrale Fertigung von medizinischen Prüfprodukten.
Hochschule Furtwangen, 2018

Beneke, Valerie

Investigation of the role of flagellin in the interaction of *Pseudomonas aeruginosa* with the host immune response in an ex vivo model of lung infection.
Medizinische Hochschule Hannover, 2018

Borrmann, Fabian

Untersuchung für einen durchstimmbaren Soft-Ionization-Sensor für Umweltgase: Materialien und Messtechnik.
Leibniz Universität Hannover, 2018

Clement, Alexander

Entwicklung eines Verneblerkopfes für die inhalative Einnahme von pharmakologisch aktiven Substanzen.
Leibniz Universität Hannover, 2018

Danho, Madleen

Parameteranalyse zur Untersuchung des Degradationsverhaltens von Polymerimplantaten.
Universität Bremen, 2018

Elenschneider, Leroy

Charakterisierung von humanen Präzisionsleberschnitten und In-vitro-Überprüfung von potenziellen Markergenen zur Prädiktion idiosynkratischer Arzneimittel-induzierter Hepatotoxizität.
Hochschule Bremerhaven, 2018

Gripp, Tatjana

Untersuchungen zum zytotoxischen, gentoxischen und pro-inflammatorischen Potenzial von Graphen-Nanoplättchen in Rattenalveolarmakrophagen.
Universität Bielefeld, 2018

Löhers, Katharina

Idiosynkratische Hepatotoxizität durch Troglitazon: Untersuchungen an humanen Präzisionsleberschnitten und HepG2-Zellen.
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2018

Martin, Gael

Characterization of influenza and parainfluenza infection and pharmacological intervention in human lung tissue.
Université de Poitiers (Frankreich), 2018

Nowak, Norman

Physiologically based toxicokinetic (PBTK) modeling of nanoparticle uptake by the respiratory tract.
Leibniz Universität Hannover, 2018

Seegers, Carla

Studies towards development of drugs targeting *Aspergillus fumigatus*.
Medizinische Hochschule Hannover, 2018

Weber, Elena

Evaluierung der ökotoxikologischen Risikobewertung für genmodifizierte Arzneimittel.
Hochschule Emden/Leer, 2018

Wehr, Mathias

Modellierung eines Vorhersagemodells für respiratorisch irritierende Chemikalien.
Hochschule Emden/Leer, 2018

Wiedemeier, Petra

Der Umgang mit Forschungsdaten, im Kontext der Open Research Anforderungen, an außeruniversitären Forschungseinrichtungen – am Beispiel des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) als Teil der Fraunhofer-Gesellschaft.
Humboldt-Universität zu Berlin, 2018

Wiegrebe, Alexander

Humane Präzisionsleberschnitte als Modell für die Untersuchung der entzündungsvermittelten Hepatotoxizität.
Medizinische Hochschule Hannover, 2018

Winkler, Sandro

Physiologisch basierte toxikokinetische (PBTK) Modellierung zur Aufnahme von Chemikalien/Aerosolen über die Lunge.
Leibniz Universität Hannover, 2018

Yilmaz-Bayraktar, Suheda

Design, Herstellung und Validierung von nanoporös mikrofluidischen Zellkammern als Führungsstrukturen für Dendritenwachstum.
Leibniz Universität Hannover 2018

Bachelorarbeiten

Jansky, Sandrine

Wirksamkeitsbewertung von Anti-Parainfluenza-Inhibitor in humanem Ex-vivo-Lungengewebe.
Hochschule Fresenius, 2018

Geladene Vorträge

Dr. Philipp Badorrek

Cross table investigator & sponsor: Expectation management in feasibility & recruitment.

The Operational Excellence in Clinical Trials Summit (OECT)
Berlin, 8. März 2018

Dr. Annette Bitsch

Gesunder Arbeitsplatz der Zukunft.
Fachforum Life Sciences – Gegenwart und Zukunft II
Berlin, 9. Oktober 2018

Praktische Erfahrungen mit den Datenanforderungen für das Produktossier.
Biozidprodukte und behandelte Waren – BPR (EU) Nr. 528/2012-Update 2018
Leipzig, 19. April 2018

Dr. Sylvia Escher

EXITOX-II: Development of an animal free testing strategy for the risk assessment of inhalable compounds.

3rd German Pharm-Tox Summit/84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
Göttingen, 26. Februar – 1. März 2018

Development of an animal-free testing strategy for risk assessment of inhalable compounds – EXITOX II.

R2N-Symposium »Alternative methods to replace or reduce animal models in biomedical research«, Medizinische Hochschule Hannover
Hannover, 6.-7. November 2018

AIMT8 – Prediction of systemic toxicity after repeated exposure by new approach methodologies (NAMs) – Is the prediction of STOT-RE classification possible?

20th Annual Cefic-LRI Workshop
Brüssel (Belgien), 15. November 2018

Dr. Ulrich Fropiep

Neural implants in the valley of death.
Bernstein Center Freiburg
Freiburg, 2. Oktober 2018

Dr. Stefan Hahn

Risikominderungsmaßnahmen: Effizienz und Weiterentwicklung.
Fachforum Life Sciences – Gegenwart und Zukunft II
Berlin, 9. Oktober 2018

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD.

14. Pneumologie-Update 2018, Session »Wissenschaft und Pneumologie: Best of D-A-CH«
Igls (Österreich), 14.-16. Juni 2018

Dr. Benedikt Jäger

Role of NLRP3 inflammasome in sarcoidosis.
7. Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018

Potential role of NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway in granuloma generation of sarcoidosis.

59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Session »Best of Herbsttagung – ausgezeichnete wissenschaftliche Beiträge des Jahrestreffens der Sektion Zellbiologie und Infektiologie«
Dresden, 15. März 2018

Dr. Rupert Kellner

Update of new images and categorization in the *DevTox* database.
9. »Berlin Workshop on Developmental Toxicology« im Anschluss an die
46. Jahrestagung der »European Teratology Society«
Berlin, 13. September 2018

Prof. Dr. Christoph Klein

Die Metastasierungskaskade – von der Einzelzelle zur dissimilierten Erkrankung.
33. Deutscher Krebskongress 2018
Berlin, 24. Februar 2018

Mechanisms of early dissemination and metastasis formation.
Gordon Research Conference on Mammary Gland Biology
Lucca (Italien), 29. Mai 2018

From early dissemination to metastatic colonization: What happens during dormancy?

Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 20. Juni 2018

Studying the nature of the seed: unexpected findings and future challenges.
17th Biennial Congress of the Metastasis Research Society
Princeton, New Jersey (USA), 2. August 2018

The dynamics of metastatic spread.

3rd EACR Conference – Making it Personal – Cancer Precision Medicine
Bergamo (Italien), 5. November 2018

Detection, characterization and monitoring of early and advanced systemic cancer.
FORUM Translational Medicine, Session C: Enabling New Technologies for Therapies & Diagnostics
Würzburg, 29. November 2018

Liquid biopsy in melanoma.

34. Erlanger Minisymposium
Erlangen, 8. Dezember 2018

Prof. Dr. Norbert Krug

Exacerbations of COPD and treatment.
ERS-Kongress 2018, Graduiertenkurs PG1: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease
Paris (Frankreich), 15. September 2018

Dr. Gerhard Pohlmann

From the idea to the safe pediatric medical device.
2. internationales Symposium »Pediatric Medical Devices, Safety & Protection by Innovation & Development« (PedMedDev) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Lübeck, 16. November 2018

Dr. Bernhard Polzer

Analytik von zirkulierenden Tumorzellen und Liquid Biopsy.
PathoLect 2018
Berlin, 20. April 2018

Clinical application of single-cell analysis.

Response and Resistance in Cancer Therapy. Konferenz der »British Association for Cancer Research« (BACR)
Canterbury (Großbritannien), 10. September 2018

Prof. Dr. Antje Prasse

Tumoröse Prozesse als treibende Kraft für die Lungenfibrose.
59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Dresden, 14.-17. März 2018

Therapie der Sarkoidose.

59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Dresden, 14.-17. März 2018

Use of biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis.

Graduiertenkurs im Rahmen der Jahrestagung der American Thoracic Society (ATS) 2018
San Diego, Kalifornien (USA), 18.-23. Mai 2018

New strategies tackling granuloma formation in sarcoidosis.

International Conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases (WASOG 2018)
Heraklion (Griechenland), 7.-9. Juni 2018

Lungenbeteiligung bei rheumatologischen Erkrankungen.

15. Rheumatologische Fortbildung am Klinikum Wilhelmshaven
Wilhelmshaven, 22. August 2018

A new humanized mouse model for IPF and effects of nintedanib treatment.
ERS International Congress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018

BAL cell transcriptome predicts survival in IPF and can be used to gauge and model treatment effects interfering with the TGF- β pathway.
ERS International Congress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018

Pulmonary fibrosis: recent advances and future perspectives.

Belgian Pneumology Days – 2018
Brüssel (Belgien), 30. November – 1. Dezember 2018

Dr. Franziska Schramm

Minimizing toxicity and enhanced safety – for a successful biocidal product authorization. Part II: Critical issues to consider for new/complex formulations.
4th Conference of Applied Hygiene, Microbiology and Virology – Dr. Brill Academy
Hamburg, 22.-23. November 2018

Dr. Sven Schuchardt

Ergebnisse EASA CAQ-Projekt.
SAE (Society of Automotive Engineers) face-to-face AC-9M committee meeting
Frankfurt am Main, 29. November 2018

Dr. Florian Schulz

Sicherer Umgang mit chemischen Stoffen am Arbeitsplatz.
Fachforum Life Sciences – Gegenwart und Zukunft II
Berlin, 9. Oktober 2018

Dr. Sabine Wronski

Bronchobini®-Wirksamkeitsstudie in lebenden Lungenschnitten.
Lunchsymposium »Influenza, grippaler Infekt und Husten...« beim 8. Berliner Kongress für Kinder- und Jugendmedizin
Berlin, 1. Dezember 2018

Dr. Christina Ziemann

GUM AG Statistics, an interdisciplinary working group to bridge the gap between genetic toxicology and statistics.
(Gemeinschaftsvortrag von Dr. Christina Ziemann, Fraunhofer ITEM, und Bernd-Wolfgang Igl, Bayer AG)
46. EEMGS-/30. GUM-Tagung
Potsdam, 19. März 2018

In-vitro und in-vivo (geno)toxicity screening of diverse quartz species, surface-modified to reduce biological activity.

Workshop »Silica: are we bridging the gaps between surface states and toxicity?«
Turin (Italien), 28. September 2018

Dipl.-Ing. Ariane Zwintscher

Minimizing toxicity and enhanced safety – for a successful biocidal product authorization. Part I: General overview of data requirements.
4th Conference of Applied Hygiene, Microbiology and Virology – Dr. Brill Academy
Hamburg, 22.-23. November 2018

Beiträge zu Kongressen und Tagungen

Ackermann, M.; Hashtchin, A. R.; Kempf, H.; Hetzel, M.; Hesse, C.; Figueiredo, C.; Viemann, D.; Schambach, A.; Wronski, S.; Moritz, T.; Zweigerdt, R.; Munder, A.; Lachmann, N.

iPSC-derived phagocytes as a cellular therapeutic to treat bacterial infections.
Herrenhausen Symposium »Individualized Infection Medicine – The future is now«
Hannover, 21.-23. Juni 2018

Ackermann, M.; Kempf, H.; Hetzel, M.; Hesse, C.; Rafiei Hashtchin, A.; Glage, S.; Figueiredo, C.; Schambach, A.; Wronski, S.; Moritz, T.; Zweigerdt, R.; Munder, A.; Lachmann, N.

Human iPSC-derived phagocytes as a cellular therapeutic to treat bacterial infections.
XXIV. Annual Meeting DG-GT – German Society for Gene Therapy
Freiburg, 26.-28. September 2018

Boei, J.; Knebel, J.; Ritter, D.; Vrieling, H.; Sewald, K.; Obernolte, H.; Hansen, T.
Pilot studies with diacetyl leading to an adequate exposure strategy for diketones.
EU-ToxRisk General Assembly
Egmond aan Zee (Niederlande), 20.-23. Februar 2018

Botteron, C.

Development and characterization of pre-clinical in vitro/in vivo models from disseminated tumor cells of melanoma patients.
2. EurOPDX-Workshop
Weggis (Schweiz), 1.-3. Oktober 2018

- Carstensen, S.
Validation of cell analysis by chip cytometry in induced sputum cells.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Carstensen, S.; Müller, M.; Weigt, H.; Hohlfeld, J. M.
Usage of EBV-transformed B cell line PCL-12 optimizes the IgE FAB assay for clinical trial purposes.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Creutzenberg, O.
In vitro and in vivo investigations to characterize the respiratory toxicity of graphene nanoplatelets – PLATOX project.
45. Jahrestagung der »Japanese Society of Toxicology« (JSOT)
Osaka (Japan), 18.-20. Juli 2018
- Creutzenberg, O.
PLATOX – in vitro and in vivo investigations to generate valid toxicity data for risk assessment of carbon-based nanoplatelets.
NanoTox – 9. Internationale Konferenz zur Nanotoxikologie
Neuss, 18.-21. September 2018
- Danov, O.
Rhinovirus-induced immune response in human lung.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Danov, O.
Rupintrivir reduced host immune response to RV1B infection ex vivo in HDM-sensitized lung tissue.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Danov, O.
Inflammatory exacerbation and inadequate interferon response to RV1B infection in HDM-sensitized lung tissue.
ERS-Kongress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018
- Danov, O.; Herr, C.; Röhrig, T.; Sewald, K.; Braun, A.; Empting, M.; Hestekamp, T.; Hartmann, R. W.; Bals, R.; Wronski, S.
Establishment of a biotic biofilm model as well as a sub-chronic murine infection model for the evaluation of QS inhibitors as an adjunctive treatment against *P. aeruginosa* infections.
Herrenhausen Symposium »Individualized Infection Medicine – The future is now«
Hannover, 21.-23. Juni 2018
- Ehrmann, M.; Holz, O.
Measurement of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled air of children of the DZL ALL Age Asthma Cohort (ALLIANCE).
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Ehrmann, M.; Mutius, E. V.; Hansen, G.; Kopp, M.; Hohlfeld, J.; Holz, O.; Fuchs, O.
Measurement of volatile organic compounds in exhaled breath of children of the ALL Age Asthma Cohort.
ERS-Kongress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018
- Escher, S.; Gräpel, R.; White, A.; Quedraogo, G.; Limonciel, A.; Maclennan, R.; Norinder, U.; Pardo, L. T.; Exner, T.; Vugt, B. v.; Fisher, C.; Bois, F.; Long, T.; Schimming, J. P.
Microvesicular liver steatosis: a case study with (un)branched carboxylic acids.
EU-ToxRisk General Assembly
Egmond aan Zee (Niederlande), 20.-23. Februar 2018
- Escher, S.; Tluczkiewicz, I.; Vrijenhoek, N. G.; Gräpel, R.; Vugt, B. v.; Brotzmann, K.; Zdrzil, B.; Bois, F.; Maclennan, R.; Pardo, L. T.
Redox cycling versus general liver toxicity: read-across case study with hydroquinones and alkylated phenols.
EU-ToxRisk General Assembly
Egmond aan Zee (Niederlande), 20.-23. Februar 2018
- Ghosh, M. S.; Greiff, A.; Walter, V.; Hoffmann, M.; Schneider, E.; Hecht, E. M.; Czyz, Z. T.; Rack, B.; Raz, O.; Shapiro, E.; Hartkopf, A.; Klein, C. A.
Longitudinal tracking of breast cancer patients over systemic disease progression.
Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 19.-22. Juni 2018
- Greindl-Junghans, J.; Markiewicz, A.; Scheitler, S.; Raz, O.; Czyz, Z.; Ulmer, A.; Werner-Klein, M.; Shapiro, E.; Klein, C. A.
Cellular lineage of early disseminated melanoma cells.
Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 19.-22. Juni 2018
- Grujovic, A.; Lu, X.; Haunchild, G.; Obradovic, M.; Werner-Klein, M.; Heine, N.; Botteron, C.; Klein, C. A.
Identification and molecular profiling of dormant disseminated breast tumor cells.
Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 19.-22. Juni 2018
- Hahn, S.; Blümlein, K.; Feddersen, B.; Simetska, N.; Gillies, A.; Woolley, A.
Efficiency of exposure control measures – developing a user database and communication tools.
BOHS Annual Conference – OH2018
Stratford-upon-Avon (Großbritannien), 16.-19. April 2018
- Hahn, S.; Blümlein, K.; Feddersen, B.; Simetska, N.; Gillies, A.; Woolley, A.
Efficiency of exposure control measures – developing a user database and communication tool.
ISES-Europe 2018 – European Exposure Science Strategy Workshop
Dortmund, 19.-20. Juni 2018
- Hahn, S.; Tischer, M.; Roitzsch, M.; Koch, W.
SprayExpo – a deterministic indoor air model for spray applications.
ISES-Europe 2018 – European Exposure Science Strategy Workshop
Dortmund, 19.-20. Juni 2018
- Hesse, C.
Specific induction of pro-fibrotic biomarker in human ex vivo lung tissue slices.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Hesse, C.
Unravelling specific mechanisms of wound healing and pulmonary fibrosis in human ex vivo lung tissue slices.
ERS-Kongress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018
- Hesse, S.; Hahn, S.; Oltmanns, J.; Kaiser, E.; Heine, K.; Schneider, K.; Tischer, M.; Roitzsch, M.; Krause, M.
Quantifying the effectiveness of personal protective equipment against dermal exposure.
ISES-Europe 2018 – European Exposure Science Strategy Workshop
Dortmund, 19.-20. Juni 2018
- Hoffmann, M.; Galle, J.
Stochastic system identification without an a priori chosen kinetic model – exploring feasible cell regulation with piecewise linear functions.
CIRM – Centre International de Rencontres Mathématiques, »Mathematical perspectives in the biology and therapeutics of cancer«
Marseille (Frankreich), 9.-13. Juli 2018
- Hoffmann, M.; Scheitler, S.; Hodak, I.; Ulmer, A.; Klein, C. A.
Genetic alterations driving metastatic colony formation are acquired outside the primary tumor in patients with melanoma.
CIRM – Centre International de Rencontres Mathématiques, »Mathematical perspectives in the biology and therapeutics of cancer«
Marseille (Frankreich), 9.-13. Juli 2018
- Hohlfeld, J. M.
Lungenentblähung durch Indacaterol/Glycopyrronium verbessert die kardiale Funktion von COPD-Patienten: die CLAIM-Studie.
DGK-Kongress 2018 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Mannheim, 4.-7. April 2018
- Hohlfeld, J. M.; Vogel-Claussen, J.; Biller, H.; Berliner, D.; Berschneider, K.; Tillmann, H.-C.; Hiltl, S.; Bauersachs, J.; Welte, T.
Lungenentblähung mit Indacaterol/Glycopyrronium verbessert die kardiale Funktion bei COPD-Patienten: Die CLAIM-Studie.
59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Dresden, 14.-16. März 2018
- Holz, O.
Breath VOC patterns in adult asthma patients of the ALLIANCE cohort.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Holz, O.
Evidence for metabolic syndrome and insulin resistance in smokers with COPD from serum metabolite analysis at rest and during exercise.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Huber, S.; Raz, O.; Shapiro, E.; Czyz, Z.; Haferkamp, S.; Renner, P.; Klein, C. A.; Werner-Klein, M.
Assessing the phylogenetic relationship of early cancer spread in melanoma as basis for neo-antigen identification for adjuvant immunotherapy.
Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 19.-22. Juni 2018

- Hücker, S. M.; Kunze, J.; Klein, C. A.; Kirsch, S.
Flexible resolution CNV profiling in single cells.
Single Cell Europe Conference
Prag (Tschechische Republik), 20.-21. September 2018
- Irlbeck, C.; Patwary, N.; Durst, F.; Haunschild, G.; Lu, X.; Lahrmann, U.; Blochberger, I.; Schneider, E.; Rack, B.; Blankenstein, T.; Buchholz, S.; Lattrich, C.; Sotlar, K.; Winkler, S.; Nerlich, M.; Klein, C. A.
Differential gene expression profiles of disseminated cancer cells derived from bone marrow of luminal A and B breast cancer patients at minimal residual disease.
Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 19.-22. Juni 2018
- Jäger, B.
3D organoid model for in vitro testing of medical compounds.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Jäger, B.
CXCR4 inhibition by the antibody AD114 blocks bronchosphere formation in a 3D organoid model.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Jäger, B.
Nintedanib treatment attenuates pulmonary fibrosis in a new humanized mouse model for IPF.
ATS 2018 – Internationale Jahrestagung der »American Thoracic Society«
San Diego, Kalifornien (USA), 18.-23. Mai 2018
- Jäger, B.
Potential role of NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway in granuloma generation of sarcoidosis.
EMBO-Workshop »The inflammasomes« 2018
Martinsried, 25.-28. September 2018
- Jäger, B.
Role of HDAC6 in bronchosphere formation in IPF.
DGP-Herbsttagung, Sektion Zellbiologie
Essen, 9.-10. November 2018
- Kern, A. L.; Hohlfeld, J.
Hyperpolarized ^{129}Xe functional MR imaging to monitor the response of human lungs after segmental lipopolysaccharide challenge.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Kirsch, S.
High-resolution single-cell genome and transcriptome analysis for clinical samples (liquid biopsy platform).
Frontiers of Predictive Oncology and Computing III, Intel Headquarters
Santa Clara, Kalifornien (USA), 14.-16. August 2018
- Kirsch S.
High-resolution single-cell genome and transcriptome analysis for clinical samples (liquid biopsy platform).
Single Cell Omics Germany Network Meeting
Saarbrücken, 22.-23. November 2018
- Klein, C. A.
Models of metastasis formation: new challenges ahead.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Koch, W.; Kock, H.; Blümlein, K.
Exposure to SO $_2$ during unloading of freight containers shipping holding goods – a model-based approach.
BOHS Annual Conference – OH2018
Stratford-upon-Avon (Großbritannien), 16.-19. April 2018
- König, C.; Markiewicz, A.; Guttenberger, L.; Scheitler, S.; Lu, X.; Greindl-Junghans, J.; Lahrmann, U.; Friedmann, M.; Werner-Klein, M.; Haferkamp, S.; Berneburg, M.; Klein, C. A.
The earliest precursor cell of melanoma metastasis: identification and molecular characterization of candidate metastasis founders.
Cancer Dormancy and Residual Disease. Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada), 19.-22. Juni 2018
- Konzok, S.
Tumor-microenvironmental factors and their intervention in co-cultures of fresh human lung tissue and patient-derived, disseminated cancer cells.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Konzok, S.
Modulation of cancer cell growth and tumor-microenvironmental factors in ex vivo co-cultures of fresh human lung tissue and patient-derived, disseminated cancer cells.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Krug, N.
Rhinovirus challenge in asthmatics and healthy volunteers to evaluate the safety and appropriate dose of a GMP human rhinovirus 16 preparation for challenge studies in mild to moderate asthmatics taking ICS.
ERS-Kongress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018
- Müller, L.; Krämer, N.; Müller, M.; Jonigk, D.; Braubach, P.; Fieguth, H. G.; Warnecke, G.; Krüger, M.; Knebel, J.; Ritter, D.; Braun, A.; Sewald, K.; Wronski, S.
Novel approaches to mimic persistent, biofilm-associated *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection in vitro and ex vivo.
11th Berlin Conference on Life Sciences
Berlin, 2. März 2018
- Müller, L.; Murgia, X.; Siebenbürger, L.; Boerger, C.; Sewald, K.; Häußler, S.; Schwarzkopf, K.; Braun, A.; Lehr, C.-M.; Hittinger, M.; Wronski, S.
Human mucus environment differentially affects *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility towards antibiotic treatment.
Herrenhausen Symposium »Individualized Infection Medicine – The future is now«
Hannover, 21.-23. Juni 2018
- Müller, M.
Slide-based cytometry.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Obernolte, H.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Beinke, S.; Belyaev, N. N.; Lennon, M.; Warnecke, G.; Fieguth, H.; Hessel, E. M.; Braun, A.; Sewald, K.; Wronski, S.
Transcriptomic analyses reveal anti-viral responses of epithelial cells and multiple immune cell types in HRV infected human lung tissue.
EAACI 2018 – Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie
München, 26.-30. Mai 2018
- Obernolte, H.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Beinke, S.; Belyaev, N. N.; Lennon, M.; Warnecke, G.; Fieguth, H.-G.; Hessel, E. M.; Braun, A.; Sewald, K.; Wronski, S.; Twisterling, E. S.
Transcriptomic analyses reveal anti-viral responses of epithelial cells and multiple immune cell types in HRV infected human lung tissue.
Herrenhausen Symposium »Individualized Infection Medicine – The future is now«
Hannover, 21.-23. Juni 2018
- Obernolte, H.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Krüger, M.; Warnecke, G.; Pfennig, O.; Fieguth, H.-G.; Braun, A.; Wronski, S.; Cunoosamy, D.; Sewald, K.
Polarization of alveolar macrophages in human viable lung tissue.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Obernolte, H.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Krüger, M.; Warnecke, G.; Zardo, P.; Pfennig, O.; Fieguth, H.-G.; Braun, A.; Wronski, S.; Sewald, K.
A novel demonstration of macrophage plasticity in an integrated human viable lung slice system.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Obernolte, H.; Ritter, D.; Knebel, J.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Zardo, P.; Fieguth, H. G.; Pfennig, O.; Braun, A.; Sewald, K.
Early biomarkers indicating COPD can be induced by whole cigarette smoke in fresh human lung tissue.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Pabst, R.; Prenzler, F.; Tschernig, T.; Rittinghausen, S.; Hohlfeld, J.; Braun, A.
Lymphoid tissue in the bronchial wall in asthma patients. Is it bronchus-associated lymphoid tissue?
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Pedersen, F.; Holz, O.
A comprehensive way to rate sputum quality in clinical trials.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Plappert, L.
A new humanized mouse model for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018

- Prasse, A.
Sarcoidosis state of the art.
Van der Bosch Symposium
Utrecht (Niederlande), 11. Januar 2018
- Prasse, A.
New humanized in vivo and in vitro models of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Prasse, A.
IPF und Lungenkrebs.
5. Kongress der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL)
Berlin, 26.-27. Januar 2018
- Prasse, A.
ERN-lung ILD-group update.
ERN-Jahrestagung
Frankfurt am Main, 8.-9. März 2018
- Prasse, A.
European Reference Networks – ERN-lung.
COPD and beyond: Management of rare & orphan diseases in pulmonology
Barcelona (Spanien), 12.-14. April 2018
- Prasse, A.
Sarcoidosis.
Summit Rare Diseases
Kopenhagen (Dänemark), 29. April 2018
- Prasse, A.
BAL-based readouts for TGF- β signaling in IPF.
Deutsches Zentrum für Lungenforschung, DPLD-Jahrestreffen
Heidelberg, 14.-15. Juni 2018
- Prasse, A.
Update Lungenfibrose.
4. Expertenforum Lungenfibrose
Hannover, 15. August 2018
- Prasse, A.
Rheumatoide Arthritis mit interstitieller Lungenerkrankung.
DZL/BREATH-Fortbildung: Rheumatologie und Pneumologie. Wenn Lunge und Gelenke erkranken ...
Hannover, 30. Oktober 2018
- Prasse, A.
Unloading mechanotransduction in pulmonary fibrosis.
Internationales Symposium der klinischen Forschergruppe KFO311
Hannover, 23.-24. November 2018
- Renne, J.; Biller, H.; Gutberlet, M.; Czerner, C.; Schiweck, M.; Hohl, K.; Risse, F.; Sarno, M.; Gupta, A.; Hohlfeld, J.; Vogel-Claussen, J.
Regional detection of edema following segmental LPS challenge using functional MR imaging.
ERS-Kongress 2018
Paris (Frankreich), 15.-19. September 2018
- Ritter, D.; Knebel, J.; Niehof, M.; Hansen, T.; Strandh, M.; Falciani, C.; Flores, M.; te Welscher, Y.; van Nostrum, C. F.; Gracia, R.; Marradi, M.
In vitro cytotoxicity testing of therapeutic nanosystems for pulmonary infection.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Rittinghausen, S.; Keenan, C. M.; Bradley, A. V.; Goodman, D. G.; Harada, T.; Hayashi, S.-M.; Herbert, R.; Iwata, H.; Jacobsen, M.; Kellner, R.; Mahler, B.; Meseck, E.; Nolte, T.; Rühl-Fehlert, C.; Vahle, J. L.; Yoshizawa, K.
INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions – An Update – 2018.
ESTP 2018 – 16th European Congress of Toxicologic Pathology
Kopenhagen (Dänemark), 11.-14. September 2018
- Tluczkiewicz, I.; Escher, S.; Hansen, T.; Obernolte, H.; Boei, J.; Vrieling, H.; Schimming, J.; Klima, S.; Farcal, L.; Fisher, C.
Overview on CS8: the popcorn lung – read-across on diketones.
EU-ToxRisk General Assembly
Egmond aan Zee (Niederlande), 20.-23. Februar 2018
- Treitschke, S.
Development and characterization of preclinical in vitro/in vivo models from disseminated tumor cells of melanoma patients.
25th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research
Amsterdam (Niederlande), 30. Juni – 3. Juli 2018
- Twisterling, E. S.
Ex-vivo RSV infection and inflammatory response in human and non-human primate precision-cut lung slices (PCLS).
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Twisterling, E. S.; Dahlmann, F.; Dehmel, S.; Wronski, S.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Krüger, M.; Zardo, P.; Sewald, K.; Braun, A.
Comparison of IP-10 production induced by ex-vivo stimulation with respiratory syncytial virus (RSV) and the TLR3 agonist Poly I:C in human and non-human primate lung tissues.
EAACI 2018 – Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie
München, 26.-30. Mai 2018
- Twisterling, E. S.; Dahlmann, F.; Dehmel, S.; Wronski, S.; Braubach, P.; Krüger, M.; Zardo, P.; Jonigk, D.; Warnecke, G.; Sewald, K.; Braun, A.
Ex vivo respiratory syncytial virus (RSV) infection induces release of the antiviral interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) in human and non-human primate lung tissue slices.
17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover, 18.-19. Januar 2018
- Twisterling, E. S.; Dehmel, S.; Wronski, S.; Dahlmann, F.; Braubach, P.; Jonigk, D.; Krüger, M.; Warnecke, G.; Zardo, P.; Sewald, K.; Braun, A.
Antiviral chemokine interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) response induced by Respiratory Syncytial Virus (RSV) and the TLR3 agonist poly I:C in precision-cut lung slices.
Herrenhausen Symposium »Individualized Infection Medicine – The future is now«
Hannover, 21.-23. Juni 2018
- Voskrebenez, A.; Hohlfeld, J.
Imaging-based spirometry in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients using phase resolved functional lung imaging (PREFUL).
Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB
Paris (Frankreich), 16.-21. Juni 2018
- Walter, D.
Reduced oxygenation capacity of RDS can be achieved by repetitive saline lavages ex vivo.
DZL-Jahrestreffen
Bad Nauheim, 8.-9. Februar 2018
- Werno, C.
Characterization of in vitro and in vivo models generated from disseminated tumor cells of patients without manifest metastasis.
AACR 2018 – Jahrestagung der »American Association for Cancer Research«
Chicago, Illinois (USA), 14.-18. April 2018
- Wronski, S.
Impact of human mucus environment on antibiotic treatment efficacy of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms.
European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
Madrid (Spanien), 21.-24. April 2018
- Ziemann, C.
ICONS – Integrated testing strategy for mechanistically assessing the respiratory toxicity of functionalized MWCNTs.
NanoTox – 9. Internationale Konferenz zur Nanotoxikologie
Neuss, 18.-21. September 2018
- Ziemann, C.
PLATOX – Comparative in vitro investigations on the (geno)toxic and pro-inflammatory potential of carbon-based nanoplatelets in primary rat alveolar macrophages and NR8383 cells.
NanoTox – 9. Internationale Konferenz zur Nanotoxikologie
Neuss, 18.-21. September 2018

Mitarbeit in Gremien

Dr. Annette Bitsch

BfR-Kommission »Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe«

Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«

Fachausschuss 110 »Kühlschmierstoffe« in Fachbereich 1 »Produktionstechnik und Fertigungsverfahren« des VDI

Gutachterin für internationale Zeitschriften bei Elsevier (u. a. »Regulatory Toxicology and Pharmacology«)

Katharina Blümlein Ph.D.

DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«

Prof. Dr. Armin Braun

Gutachter für internationale Stiftungen

MD/Ph.D.-Kommission »Molekulare Medizin« 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)

Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pneumologie und Immunologie (u. a. »Journal of Allergy and Clinical Immunology«)

Dr. Otto Creutzenberg

Gutachter für internationale Zeitschriften im Fachgebiet der Partikel- und Fasertoxikologie (»Particle and Fibre Toxicology«, »Inhalation Toxicology«)

Dr. Franziska Dahlmann

Tierschutz-Ausschuss der Neu Encepharm GmbH

Prof. Dr. Clemens Dasenbrock

Wissenschaftlicher Beirat für elektromagnetische Felder der schwedischen Strahlenschutzbehörde (SSM)

Expertenpool des Nationalen Ausschusses für den Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren am Bundesinstitut für Risikobewertung

Prof. Dr. Theodor Doll

VDE/VDI-Gesellschaft Mikroelektronik, Mikrosystem- und Feinwerktechnik GMM, Leiter des Fachausschusses FA 4.6 »Mikrosysteme in der Medizin/Funktionale Oberflächen«

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik DGBMT, Fachausschuss »Sensorik«

Gutachter im Rahmen von Marie Skłodowska-Curie-Maßnahmen der Europäischen Kommission, Fachgutachter für Medizintechnik und Sensorik im »Graphene-Flagship«

Gutachter der ASIIN für Biomedizintechnik-Studiengänge

Gasteditor der Zeitschrift »Physica Status Solidi (a)«

Uta Dörfel

Arbeitsgruppen »GLP-Analytik« und »Medizinprodukte« der German Quality Management Association (GQMA)

Dr. Sylvia Escher

Ko-Vorsitzende der Taskforce »Threshold of Toxicological Concern«, ILSI Europe

Dr. Ilona Fleischhauer

Arbeitsgruppen »GLP: Qualitätssicherung/Überwachung« und »GCP-Qualitätsmanagement« der German Quality Management Association (GQMA)

Arbeitskreis »Qualitätsmanagement im VLS« des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences (Leitung)

Dr. Stefan Hahn

Arbeitskreis »Chemikalienbewertung« der Fachgruppe »Umweltchemie und Ökotoxikologie« in der Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V.

Gutachter für internationale Zeitschriften (u. a. »Annals of Work Exposures and Health«)

Dr. Roman Halter

Externer Sachverständiger des Güteausschusses der Gütegemeinschaft Mineralwolle e. V.

Martina Heina

Fachgruppe »IT« der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV)

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

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

Dr. Olaf Holz

Fokusgruppe »Standardisierung« der IABR (International Association of Breath Research)

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

Dr. Kamran Honarnejad

Gutachter für die Fachzeitschrift »SLAS Discovery«

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)

Prof. Dr. Christoph Klein

Gutachter für die Lichtenberg-Professuren der VolkswagenStiftung

Gutachter für zahlreiche nationale und internationale Organisationen und Stiftungen: Deutsche Forschungsgemeinschaft, BMBF, Wilhelm Sander-Stiftung für Krebsforschung, ERC, Deutsche Krebshilfe, Dutch Cancer Society, Association for International Cancer Research, EU-FP7, MRC, Cancer Research UK, Kegg-Foundation

Stellvertretender Leiter der Wissenschaftskommission des Comprehensive Cancer Center Ostbayern (CCCO)

Gutachter für zahlreiche internationale Fachzeitschriften im Fachgebiet Onkologie (u. a. »Nature«, »Nature Biotechnology«, »Nature Cell Biology«, »Nature Medicine«, »Cancer Cell«, »Science«, »PNAS«, »American Journal of Pathology«, »Cancer Research«, »Clinical Cancer Research«, »International Journal of Cancer«, »Nucleic Acid Research«, »European Journal of Immunology«, »Lancet Oncology«, »European Journal of Cancer«, »PLOS ONE« und »Oncotarget«)

Prof. Dr. Wolfgang Koch

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

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

Vorstandsmitglied im interdisziplinären Allergiezentrum der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Vorsitz des Clinical Trial Board im Deutschen Zentrum für Lungenforschung e. V. (DZL)

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

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Direktionsmitglied im Fraunhofer-Forschungscluster »Immunmedierte Erkrankungen« (Fraunhofer CIMD)

Wissenschaftlicher Beirat des Kompetenznetzes »Asthma und COPD«

Stellvertretender Vorsitzender des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences

Arbeitsgruppe »Fraunhofer-Gesellschaft und Deutsche Hochschulmedizin«

Gutachter für internationale Fachzeitschriften in den Fachgebieten Allergologie, Immunologie und Lungenerkrankungen

Nico Langer

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Dr. Oliver Licht

BfR-Kommission »Kontaminanten in der Lebensmittelkette«; Vorsitzender des Ausschusses »Per- und Polyfluoralkylsubstanzen (PFAS)«

»Expertengruppe Basismodul und perfluorierte Tenside« der BfR-MEAL-Studie (Mahlzeiten für die Expositionsschätzung und Analytik von Lebensmitteln) im Rahmen der »Total Diet«-Studie (TDS) in Deutschland

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

Dr. Norbert Lütke

Arbeitsgruppe »EDV« der German Quality Management Association (GQMA)

Fraunhofer-Netzwerk Qualitätsmanagement

Dr. Neophytos Papamichael

Arbeitskreis »Qualitätsmanagement im VLS« des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Dr. Gerhard Pohlmann

International Society of Aerosols in Medicine (ISAM)

Dr. Bernhard Polzer

Gutachter für die Wilhelm Sander-Stiftung für Krebsforschung

Gutachter für den Medical Research Council, Großbritannien

Gutachter für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pathologie und Onkologie (»British Journal of Cancer«, »International Journal of Cancer«, »Journal of Histochemistry and Cytochemistry«, »Oncotarget« und »Thoracic Cancer«)

Prof. Dr. Antje Prasse

Gutachterin für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Vorstandsmitglied der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL)

Vorstandsmitglied der Deutschen Atemwegsliga e. V.

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

Koordinatorin der ILD-Gruppe im Europäischen Referenznetzwerk für Atemwegserkrankungen ERN-LUNG

Stellvertretende Sprecherin der Sektion Zellbiologie in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Gutachterin für internationale Fachzeitschriften (u. a. »American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine«, »European Respiratory Journal«, »American Journal of Respiratory and Cell Biology« und »Thorax«)

Mitherausgeberin von »PLOS ONE«

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Vorstandsmitglied der Europäischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie (ESTP): Beraterin für Nomenklatur

»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« (Atemungsorgane), »Endocrine System« (Drüsen), »Soft Tissue« (Weichteilgewebe), »Special Senses« (Sinnesorgane) und »Arbeitsgruppe »Apoptosis« (Apoptose)

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dirk Schaudien Ph.D.

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

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

Dr. Sven Schuchardt

DFG-Arbeitsgruppe »Luftanalysen«

GBM – Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e. V.

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

Wissenschaftlicher Beirat für das EU-Projekt FACTS (Untersuchungen zur Kabinenluftqualität in Verkehrsflugzeugen)

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

Dr. Florian Schulz

Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission): Arbeitskreis »Festlegung von Grenzwerten für Stäube«

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

Dr. Katherina Sewald

Gutachterin für die Vergabe internationaler Forschungsstipendien

Lenkungsausschuss des Workshops »Respiratory Toxicity«

Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung e. V. (DZL)

Gutachterin für die internationalen Fachzeitschriften »Toxicology Letters«, »Toxicology in vitro«, »Nanotoxicology«, »ATOX« und »PLOS ONE«

Dr. Sabine Wronski

Gutachterin für die internationale Fachzeitschrift »European Respiratory Journal«

Dr. Holger Ziehr

VDI-Gremium »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

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

Arbeitsgruppe »Statistik« der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung e. V. (GUM)

Arbeitsgruppe »Carcinogenese« der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie

Gutachterin für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten genetische Toxikologie, Nanomaterialien und Quarz (u. a. »Inhalation Toxicology«)

Lehrtätigkeiten

Dr. Annette Bitsch

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA) in Hannover: Lehrveranstaltung zur Regulation von Bioziden im Rahmen des DGPT-Kurses »Regulatorische Toxikologie«

Prof. Dr. Armin Braun

TRAIN Akademie (Modulverantwortlicher und Referent): berufsbegleitendes Weiterbildungsprogramm »Translationale Forschung & Medizin: Von der Idee zum Produkt«, Modul 6: »Preclinical development«

Medizinische Hochschule Hannover: Vorlesungen im MD/Ph.D.-Programm »Molekulare Medizin«

»Lower Saxony International Summer Academy in Immunology« an der Medizinischen Hochschule Hannover: Lehrveranstaltung über »Neuroimmune interactions in allergic asthma« in der Session »Lung Inflammation, Asthma, Allergy«

Dr. Otto Creutzenberg

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA) in Hannover: Lehrveranstaltung zur Risikobewertung und Regulation von Feinstäuben im Rahmen des DGPT-Kurses »Regulatorische Toxikologie«

Universität Leipzig: Lehrveranstaltung zur Inhalationstoxikologie im Rahmen des Postgradualstudiengangs »Toxikologie und Umweltschutz«

Universität Jena/Erfurt, Institut für Pharmakologie und Toxikologie: Lehrveranstaltung zu Expositionsmethoden/Toxikokinetik im Rahmen des DGPT-Kurses »Grundlagen der Organtoxikologie und -pathologie«

Dr. Zbigniew Czyz

Universität Regensburg: Seminar zur Pathologie im Studiengang »Molekulare Medizin«

Prof. Dr. Theodor Doll

Leibniz Universität Hannover: Lehrveranstaltung zur Mikroplastikstofffertigung von Implantaten im Rahmen des Studiengangs »Biomedizintechnik«

Medizinische Hochschule Hannover: Graduierten-Kolleg »Nanomedizin«

Jade Hochschule Wilhelmshaven: Vorlesung zur Biomechanik, Atmung und Neurorehabilitation im Rahmen des Studiengangs »Medizintechnik«

TRAIN Akademie: Lehrveranstaltungen zur Wirtschaftlichkeitsbetrachtung in der Implantatentwicklung

Dr. Sylvia Escher

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), Parma (Italien): Schulung und ergänzendes Webinar für Mitglieder des Wissenschaftlichen Ausschusses und der EFSA-Gremien, deren Arbeitsgruppen, Mitglieder der EFSA-Netzwerke und EFSA-Personal zum Thema »Computational toxicology tools«

Dr. Ilona Fleischhauer

Deutsches Primatenzentrum (DPZ) in Göttingen: Lehrveranstaltung zur Einführung in die GLP-Grundsätze im Rahmen des Lehrgangs »Laboratory Animal Science Course on Primates«

TRAIN Akademie: Lehrveranstaltungen zu Qualitätsmanagement und Guter Laborpraxis (GLP) – Modul 2

Medizinische Hochschule Hannover: binationaler Masterstudiengang »Master of Science in Infection Biology – Alemania-Argentina (AMIBA)«, Modul »Translational Medicine«: Lehrveranstaltung zum Thema »Good Laboratory Practice«

Medizinische Hochschule Hannover, Hannover Biomedical Research School (HBRS): Durchführung des Workshops »Introduction to GLP and GMP«

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Medizinische Hochschule Hannover: Vorlesungen über allergische Lungenerkrankungen

Dr. Kamran Honarnejad

Universität Regensburg: Seminar zur Pathologie im Studiengang »Molekulare Medizin«

Dr. Sarah Hücker

Universität Regensburg: Seminar zur Pathologie im Studiengang »Molekulare Medizin«

Dr. Stefan Kirsch

Universität Regensburg: Vorlesung und Praktikum zur molekularen Onkologie im Studiengang »Molekulare Medizin«

Prof. Dr. Christoph Klein

Universität Regensburg: Vorlesungen über Pathologie und molekulare Onkologie im Studiengang »Molekulare Medizin«; Seminar und Praktikum zur molekularen Onkologie; Vorlesung über Pathologie im Studiengang »Humanmedizin«

Ostbayerische Technische Hochschule Regensburg: Vorlesung »Was ist Metastasierung?« im Studiengang »Medizinische Informatik« (als Teil der Ringvorlesung »Einführung in die Medizin – Vorstellung der Fachgebiete«)

Dr. Oliver Licht

RWTH Aachen: Vorlesungen über Toxikologie und Risikobewertung

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA) in Hannover: Lehrveranstaltung zu Stoffbewertung und Risikoabschätzung im Rahmen des DGPT-Kurses »Regulatorische Toxikologie«

Dr. Gerhard Pohlmann

Jade Hochschule Wilhelmshaven: Vorlesung »Biomechanik, Atmung und Neurorehabilitation« im Rahmen des Studiengangs »Medizintechnik«

TRAIN Akademie: Lehrveranstaltungen zur Wirtschaftlichkeitsbetrachtung in der Implantatentwicklung sowie zu Modul 6 »Präklinische Entwicklung von Medizinprodukten«

Dr. Bernhard Polzer

Universität Regensburg: Vorlesungen über molekulare Onkologie im Studiengang »Molekulare Medizin«; Praktikum zur molekularen Onkologie

Ostbayerische Technische Hochschule Regensburg: Vorlesung »Was ist Metastasierung?« im Studiengang »Medizinische Informatik« (als Teil der Ringvorlesung »Einführung in die Medizin – Vorstellung der Fachgebiete«)

Prof. Dr. Antje Prasse

Medizinische Hochschule Hannover: Vorlesungen über interstitielle Lungenerkrankungen

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover: Seminare zu toxikologischer Pathologie

Dr. Anton Roß

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg: Vorlesungen über Gute Herstellungspraxis (GMP)

Dirk Schaudien Ph.D.

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover: Vorlesungen und Seminare zu spezieller und toxikologischer Pathologie

Dr. Katherina Sewald

Medizinische Hochschule Hannover: Vorlesungen über Allergie und Asthma und über Schmerzmittel im Studiengang »Biomedizin«; Vorlesung über Hypertonie im Studiengang »Biochemie«; Laborpraktikum Biomedizin; Laborpraktikum Biochemie: Immunologie

RWTH Aachen: Vorlesung zur Immuntoxikologie im berufsbegleitenden Studiengang »M. Sc. Laboratory Animal Science«

TRAIN Akademie: Lehrveranstaltungen zur Immuntoxikologie

Dr. Nataša Stojanovic

Universität Regensburg: Seminar zur Pathologie im Studiengang »Molekulare Medizin«

Dr. Henning Weigt

TRAIN Akademie: Lehrveranstaltungen über »Principles of quality management – risk management, audits, deviation and change management« und »Präklinische Entwicklung, Phasen, Kosten und Qualitätssicherung«

Dr. Christian Werno

Universität Regensburg: Vorlesungen über Pathologie und molekulare Onkologie im Studiengang »Molekulare Medizin«; Praktikum zur molekularen Onkologie

Seminar »Tierversuche verstehen« für das St. Michaels-Gymnasium Metten

Dr. Holger Ziehr

RWTH Aachen: Vorlesungen über »Regulatory Affairs«

Technische Universität Braunschweig: Vorlesungen über angewandte und technische Biochemie

Dr. Christina Ziemann

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), Parma (Italien): Schulung und ergänzendes Webinar für Mitglieder des Wissenschaftlichen Ausschusses und der EFSA-Gremien, deren Arbeitsgruppen, Mitglieder der EFSA-Netzwerke und EFSA-Personal zum Thema »Principles of genotoxicity in scientific assessment«

Öffentlich geförderte Forschungsprojekte

National**BMBF-Aktionsplan »Individualisierte Medizin«, Förderbereich »Innovationen für die individualisierte Medizin«**

Verbundvorhaben: TurbiCAR

UniCAR-basierte Therapie CD19-positiver lymphatischer Leukämien – Teilprojekt Herstellung des anti-CD19-Zielmoduls

BMBF-Programm »Alternativmethoden zum Tierversuch«

Projekt: InhalAb

Alternativmodelle zur Prüfung inhalierbarer Antibiotika

BMBF-Programm »Auswirkungen synthetischer Nanomaterialien auf den Menschen« (NanoCare)

Projekt: CaNTser

Erforschung des toxischen Potenzials von Carbon-NanoTubes nach Langzeitinhalation

Projekt: InhalT90

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

Projekt: NanoCOLT

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

BMBF-Programm »Ersatz und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch«

Projekt: ExlTox2 – Explain Inhalation Toxicity 2

Entwicklung einer tierversuchsfreien Test- und Bewertungsstrategie: Vorhersage der Toxizität inhalierbarer Stoffe nach wiederholter Verabreichung mittels eines Read-Across-Ansatzes

BMBF-Programm »Innovative Stammzelltechnologien für die individualisierte Medizin«

Projekt: iCARE

Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herz-erkrankungen

BMBF-Projekt »Förderung von Forschungsstrukturen mit Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien und Mexiko«

International Hearing Research

Etablierung eines Chilenisch-Deutschen Zentrums der Hörmedizin und -forschung

BMBF-»Rahmenprogramm Gesundheitsforschung«

Verbundprojekt: 4-IN
Inhalierbare Virulenz-Inhibitoren aus Insekten zur Therapie von Lungeninfektionen

Verbundprojekt: ANTI-TB
Antibiotika-Nanocarrier zur therapeutischen Inhalation gegen Tuberkulose

Verbundprojekt: Phage4Cure
Entwicklung von Bakteriophagen als zugelassenes Medikament gegen bakterielle Infektionen

Bundesamt für Strahlenschutz

Experimentell gestützte Analyse der Freisetzung und radiologischen Konsequenzen bei Transportunfällen mit oberflächenkontaminierten Gegenständen (SCO)

Leukämie im Kindesalter – Einfluss des Immunsystems auf die Entstehung der Erkrankung (experimentelle Studie an einem geeigneten Tiermodell)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

Histopathologische Untersuchung von Proben aus einer Langzeitinhalationsstudie. Forschungsvorhaben F 2325

Vergleich von Inhalation und Instillation als Prüfmethode zur Charakterisierung granulärer biobeständiger Stäube (GBS). Forschungsvorhaben F 2364

Arbeitsplatzbelastungen bei der Verwendung von Biozidprodukten: Messungen zur inhalativen und dermalen Exposition bei der Ausbringung von Biozidschäumen. Forschungsvorhaben F 2366

Wirkprinzipien der Toxizität von Nanokohlenstoffen. Forschungsvorhaben F 2376

Metabolismus-Studie zur Gewinnung toxikokinetischer Daten für die Beurteilung von Stoffaufnahmewegen am Beispiel von Enrofloxacin. Forschungsvorhaben F 2430

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Subakute In-vivo-Toxizitätsstudie an männlichen Ratten mit sechs strukturrepräsentativen Pyrrolizidinalkaloiden

Subakute In-vivo-Toxizitätsstudie mit Pestiziden an weiblichen Ratten im Rahmen des EuroMix-Projekts

Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM)

Entwicklung eines Ex-vivo-Rattenlungenmodells zur Qualitätssicherung von Surfactant-Chargen ohne die Notwendigkeit der Simulation eines Erstickungstodes

Etablierung von Protokollen zur Prozessierung und Kultivierung vitaler primärer Gewebeschnitte und Entwicklung von Strategien zur Messung derer Kontraktilität zur Validierung 3D-gedruckter physiologischer Gewebe für die präklinische Substanztestung

Skalierbare humane 3D-Gewebemodelle aus funktional immortalisierten Glattmuskulzellen für die Wirkstoffentwicklung

Verbundvorhaben: Selbstkrümmender Elektrodenträger für CI mit Hydrogel/LCST (Sketch)

Entwicklung eines Verfahrens zum Dickschichtauftrag von Hydrogel/Silikonkautschuk-Mischungen für die Herstellung von individualisierten CI-Elektrodenträgern sowie Testung der Langzeitfunktionalität und Biokompatibilität der verwendeten Materialien

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

Identifizierung Tumor-spezifischer Peptide für die adjuvante Immuntherapie von nicht-metastasierten Melanompatienten

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur. Klinische Forschergruppe 311

Systemische Analyse der Krebsmetastasierung: Zentrale Maus- und In-vitro-Projekte. FOR 2127, TP C1, Projektnummer 242727105

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)

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

Deutsche Krebshilfe – Förderungsschwerpunkt-Programm »Translationale Onkologie«

DETECT CTC: Detektion und molekulare Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen und frei zirkulierenden Nukleinsäuren beim fortgeschrittenen Mammakarzinom im Kontext der Tumorheterogenität

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Allergie und Asthma

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Diffuse Lungenparenchymerkrankungen (DPLD)

Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Verbundvorhaben: TransPlaMed
Etablierung einer verteilten Multizentrenfertigung von Medizinprodukt-Prototypen unter gemeinsamem Qualitäts- und Risikomanagement

Umweltbundesamt

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

Unterstützung der Nutzung von computergestützten Berechnungen wie quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR-Methoden) zur Vermeidung von Tierversuchen unter REACH. FuE-Vorhaben 3714 67 413 0

Tierversuchsfreie Bewertung unter REACH – Weiterentwicklung und Nutzung des Read-Across. FuE-Vorhaben 3715 67 418 0

Bedeutung physiologischer und anthropometrischer Parameter für die Standardisierung und Bewertung von Human-Biomonitoring-Ergebnissen. FuE-Vorhaben 3716 62 214 0

Berücksichtigung von Desinfektionsnebenprodukten im Rahmen der Umwelt- und Risikobewertung von Biozid-Produkten – Bestandsaufnahme & Entwicklung von Empfehlungen für die Bewertung. FuE-Vorhaben 3718 65 403 0

Sachverständigengutachten »Gesundheitliche Auswirkungen von Phthalaten«. Projektnummer 00377 7205-1

International

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und indonesisches Forschungsministerium (RISTEK): gemeinsame Fördermaßnahme »Identifikation und Nutzung in Indonesien natürlich vorkommender Substanzen für die Arzneimittelentwicklung«

Verbundprojekt: Triple-IN
Insect-derived anti-infectives from Indonesia

Cefic-LRI-Projekt: N5-FRAU

Histopathology of rats exposed to Barium sulfate nanoparticles by life-time inhalation exposure – Effects and Biokinetics

EFSA-Projekt: Applying a tested procedure for the identification of potential emerging chemical risks in the food chain to the substances registered under REACH – REACH 2

EU-Projekt: Approach for Evaluation of PBTs Subject to Authorisation and Restriction Procedures in Context of Socio-Economic Analysis

EU-Projekt: ERA-Net TRANSCAN

Analyse der Tumorevolution und Identifizierung von Rezidiv-initiiierenden Tumorzellen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

EU-Projekt: Eurostars TARGIT

Development of next-generation treatment for allergies: targeted glycan-allergen immunotherapy

EU-Projekt: ICONS – Integrated Cooperation On Nanotube Safety

An integrated testing strategy for mechanistically assessing the respiratory toxicity of functionalized multi-walled carbon nanotubes

EU-Projekt: PLATOX

In-vitro and in-vivo investigations to generate validated toxicity data of graphene nanoplatelets vs. a carbon black reference

EU-Projekt: PneumoNP

Nanotherapeutics to treat antibiotic-resistant Gram-negative infections of the lung

EU-Projekt: SILIFE

Production of quartz powders with reduced crystalline silica toxicity

EU-Projekt: ToxRisk (HORIZON 2020)

An Integrated European 'Flagship' Programme Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st century

iCAIR

Fraunhofer International Consortium for Anti-Infective Research

Kooperationen

National

Advanced Bionics AG	Fraunhofer-Institut für Optronik, Systemtechnik und Bildauswertung IOSB
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart
Assay.Works, Regensburg	Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST
BASF SE, Ludwigshafen	Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC, Würzburg
Bayer AG, Berlin	Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV, Freising
BioMedVet Research GmbH, Walsrode	Fraunhofer-Institut für Werkstoff- und Strahltechnik IWS, Dresden
Blackrock Microsystems Europe GmbH, Hannover	Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI, Leipzig
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fraunhofer-Zentrum für Internationales Management und Wissensökonomie IMW
Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Salzgitter	Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin und Dortmund	GEMoaB Monoclonals GmbH, Dresden
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn	Genewiz Germany GmbH
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin	GeneXplain GmbH, Wolfenbüttel
Cardior Pharmaceuticals GmbH, Hannover	Hannover Clinical Trial Center (HCTC), Hannover
Cellex Patient Treatment GmbH, Dresden und Köln	HAWK Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst, Göttingen
Charité – Universitätsmedizin Berlin	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Charité Research Organisation GmbH, Berlin	Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Saarbrücken
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
Cortec GmbH, Freiburg	Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, München
Cytana GmbH, Freiburg	Heraeus Medical GmbH, Wehrheim
Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen	HYpharm GmbH, Bernried
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum
Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR), Köln	Justus-Liebig-Universität Gießen
Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)	Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe
dysantect, Wiesbaden	Klinikum Augsburg
Eberhard Karls Universität Tübingen	Leibniz Institut DSMZ – Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig
Envigo CRS GmbH, Roßdorf	Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e. V., Dortmund
Epomedics GmbH, Göttingen	Leibniz Universität Hannover
EurA Consult AG – Niederlassung Nord, Hamburg	Ludwig-Maximilians-Universität München
EURICE – European Research and Project Office GmbH, Saarbrücken	LungenClinic Grosshansdorf GmbH
Europäische Agentur für Flugsicherheit (EASA), Köln	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
FOBIG, Forschungs- u. Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH, Freiburg	Max-Planck-Institut, Gießen
Forschungszentrum Borstel	Medizinische Hochschule Hannover
Forschungszentrum Jülich	Merck KGaA, Darmstadt
Fraunhofer-Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung IFAM	Molecular Machines & Industries MMI GmbH, Eching
Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, Stuttgart und Würzburg	Ostbayerische Technische Hochschule Regensburg
Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, Schmallenberg	Otto Bock HealthCare GmbH
	Philipps-Universität Marburg
	Rodos Biotarget GmbH
	RWTH Aachen

Sanum Kehlbeck GmbH & Co. KG, Hoya

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Technische Universität Braunschweig

Technische Universität München

Telexos GmbH, Weilheim

Translationsallianz in Niedersachsen TRAIN, Hannover

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover

Umweltbundesamt, Berlin und Dessau

Universität Leipzig

Universität Regensburg

Universität Ulm

Universität zu Köln

Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Dresden

Universitätsklinik Essen

Universitätsklinikum Erlangen

Vakzine Projekt Management GmbH, Hannover

Wacker Silicones, München

Zentrum für Allergie- und Umweltmedizin (ZAUM), München

Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts (USA)

HiberCell Therapeutics Inc., Chicago, Illinois (USA)

IARC der Weltgesundheitsorganisation, Lyon (Frankreich)

IBMCC (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer), Salamanca (Spanien)

Immunotech SAS, Beckman Coulter Life Sciences, Marseille (Frankreich)

Instituto de Tecnología Cerámica, Castellón (Spanien)

Izmir Biomedicine and Genome Center, Izmir (Türkei)

Johannes Kepler Universität Linz, Linz (Österreich)

Katholische Universität Löwen, Löwen (Belgien)

Loughborough University, Leicestershire (Großbritannien)

Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts (USA)

Mathys Ltd, Bettlach (Schweiz)

McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario (Kanada)

Medizinische Universität Graz, Graz (Österreich)

Medizinische Universität Posen, Posen (Polen)

Menarini Biomarkers (Singapur)

Menarini Silicon Biosystems, Bologna (Italien)

Nanoconsult, Meerssen (Niederlande)

North Carolina State University (NCSU), Raleigh, North Carolina (USA)

Novartis (Schweiz)

International

ACMIT GmbH – Austrian Center for Medical Innovation and Technology (Österreich)

AIT Austrian Institute of Technology GmbH (Österreich)

Amgen, Thousand Oaks, Kalifornien (USA)

Angle plc, Guildford (Großbritannien)

AstraZeneca (Schweden)

Biosafe SA, GE Life Sciences, Nyon (Schweiz)

BOHS – British Occupational Hygiene Society, Derby (Großbritannien)

Brains On-Line (Niederlande)

CeMM – Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien (Österreich)

Centro Ceramico Bologna (CCB), Bologna (Italien)

Cidetec, San Sebastián (Spanien)

Daiichi Sankyo, Tokio (Japan)

Demcon (Niederlande)

Erasmus Medical Centre, Rotterdam (Niederlande)

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

Fundación CIDETEC (CID), San Sebastián (Spanien)

GlaxoSmithKline Research and Development Ltd., Brentford (Großbritannien)

Griffith University, Gold Coast (Australien)

Haisco Pharmaceutical Group (China)

HANSABIOMED Ltd., Tallinn (Estland)

Oregon Health & Science University, Portland, Oregon (USA)

PExA, Göteborg (Schweden)

Sahlgrenska-Universitätsklinikum, Göteborg (Schweden)

Society for Laboratory Automation and Screening (SLAS), Chicago, Illinois (USA)

Universität Alberta, Alberta (Kanada)

Universität Amsterdam, Amsterdam (Niederlande)

Universität Basel, Basel (Schweiz)

Universität Bern, Bern (Schweiz)

Universität Leeds, Leeds (Großbritannien)

Universität Leiden, Leiden (Niederlande)

Universität Maastricht, Maastricht (Niederlande)

Universität Siena, Siena (Italien)

Universität Southampton, Southampton (Großbritannien)

Universität Utrecht, Utrecht (Niederlande)

Universität von Chile, Santiago de Chile (Chile)

University of Kent, Canterbury (Großbritannien)

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

Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel)

Weltgesundheitsorganisation (WHO), Genf (Schweiz)

Yale University, New Haven, Connecticut (USA)

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. Im Jahr 2018 hat das Institut an den folgenden Veranstaltungen mitgewirkt:

18.-19. Januar 2018

17. Fraunhofer-Seminar »Models of Lung Disease«
Hannover

8.-9. Februar 2018

DZL-Jahrestreffen
7. Jahrestagung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
Bad Nauheim

24. Februar 2018

33. Deutscher Krebskongress
Berlin

26. Februar – 1. März 2018

DGPT-Jahrestagung 2018
84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
Göttingen

2. März 2018

Berlin Conference on Life Sciences
Novel Antimicrobials and AMR Diagnostics 2019
Berlin

7.-8. März 2018

Operational Excellence in Clinical Trials Summit (OECT)
Berlin

11.-15. März 2018

SOT 2018
57. Jahrestagung der »Society of Toxicology«; mit Ausstellerseminaren des Fraunhofer ITEM zu den Themen »Risk assessments for cosmetics: new approaches and science behind the data« und »Optimized in-vitro models for the prediction of drug-induced liver injury«
San Antonio, Texas (USA)

14.-16. März 2018

DGP-Kongress 2018
59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Dresden

18.-21. März 2018

EEMGS 2018
Jahrestagung der EEMGS (European Environmental Mutagenesis and Genomics Society) und der GUM (Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung e.V.)
Potsdam

4.-7. April 2018

Jahreskongress der deutschen Gesellschaft für Kardiologie
Mannheim

14.-18. April 2018

AACR 2018
Jahrestagung der »American Association for Cancer Research«
Chicago, Illinois (USA)

16.-19. April 2018

OH2018
Jahrestagung der »British Occupational Hygiene Society« (BOHS)
Stratford-upon-Avon (Großbritannien)

20. April 2018

PathoLecT 2018
Berlin

21.-24. April 2018

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
Madrid (Spanien)

13.-17. Mai 2018

SETAC Europe 2018
28. europäische Jahrestagung der Gesellschaft für Umweltoxikologie und -chemie
Rom (Italien)

18.-23. Mai 2018

ATS International Conference 2018
Internationale Jahrestagung der »American Thoracic Society«
San Diego, Kalifornien (USA)

26.-30. Mai 2018

EAACI 2018
Jahrestagung der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie
München

4.-7. Juni 2018

BIO International Convention 2018
Boston, Massachusetts (USA)

7.-9. Juni 2018

WASOG 2018
International Conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases
Heraklion (Griechenland)

19.-20. Juni 2018

ISES-Europe 2018 – European Exposure Science Strategy Workshop
Dortmund

19.-22. Juni 2018

Cancer Dormancy and Residual Disease
Konferenz der »American Association for Cancer Research«
Montréal, Québec (Kanada)

21.-23. Juni 2018

Herrenhausen Symposium »Individualized Infection Medicine – The future is now«
Hannover

30. Juni – 3. Juli 2018

EACR25
25. Kongress der »European Association for Cancer Research«
Amsterdam (Niederlande)

9.-13. Juli 2018

Mathematical perspectives in the biology and therapeutics of cancer
CIRM – Centre International de Rencontres Mathématiques
Marseille (Frankreich)

18.-20. Juli 2018

45. Jahrestagung der »Japanese Society of Toxicology«
Osaka (Japan)

2.-5. September 2018

Eurotox 2018
54. Jahrestagung der europäischen Gesellschaften für Toxikologie
Brüssel (Belgien)

6.-7. September 2018

11th International VPM Days
Hannover

9. September 2018

Umwelt 2018
Münster

10. September 2018

Response and Resistance in Cancer Therapy
Konferenz der »British Association for Cancer Research« (BACR)
Canterbury (Großbritannien)

11. September 2018

Mit der EU-Medizinprodukteverordnung (über)leben
Forum des Leistungszentrums Translationale Medizintechnik zum aktuellen Umsetzungsstand der Medizinprodukteverordnung und ihre Auswirkungen
Berlin

11.-14. September 2018

ESTP 2018
16th European Congress of Toxicologic Pathology
Kopenhagen (Dänemark)

12. September 2018

Medizintechnik-Konferenz des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences
Berlin

13.-14. September 2018

9th Berlin Workshop on Developmental Toxicology
Berlin

15.-19. September 2018

ERS-Kongress 2018

Internationaler Kongress der »European Respiratory Society«
Paris (Frankreich)

18.-21. September 2018

9. Internationale Konferenz zur Nanotoxikologie

Neuss

25.-28. September 2018

EMBO-Workshop »The inflammasomes« 2018

Martinsried/München

1.-3. Oktober 2018

EurOPDX-Workshop 2018

Weggis (Schweiz)

9. Oktober 2018

Fachforum Life Sciences – Gegenwart und Zukunft II

Berlin

15.-18. Oktober 2018

ESTIV 2018

20. Internationaler Kongress der »European Society of Toxicology In Vitro«

Berlin

3. November 2018

Tag der offenen Tür

Offene Türen beim Fraunhofer ITEM im Rahmen des »November der Wissenschaft«

Hannover

5.-7. November 2018

BIO-Europe 2018

Kopenhagen (Dänemark)

6.-7. November 2018

**R2N-Symposium »Alternative methods to replace or reduce animal models
in biomedical research«**

Hannover

12.-15. November 2018

COMPAMED 2018

Düsseldorf

12.-15. November 2018

MEDICA 2018

Düsseldorf

16. November 2018

2nd PedMedDev Conference

Pediatric Medical Devices: Safety & Protection by Innovation & Development

Lübeck

22.-23. November 2018

4th Conference of Applied Hygiene, Microbiology and Virology

Hamburg

29. November 2018

FORUM Translational Medicine

Würzburg

30. November – 1. Dezember 2018

Belgian Pneumology Days – 2018

Brüssel (Belgien)

1. Dezember 2018

8. Berliner Kongress für Kinder- und Jugendmedizin

Berlin

IMPRESSUM

Koordination und redaktionelle Bearbeitung
Dr. Cathrin Nastevska

Übersetzung
Karin Schlemminger

Bildquellen

Giancarlo Feliciello – S. 58 (oben)
Felix Schmitt Fotografie – S. 14 (unten)
Fraunhofer CIMD – S. 65
Fraunhofer IFAM – S. 17 (oben)
Till Holland – S. 16, S. 17 (unten), S. 27, S. 29 (ganz oben), S. 39, S. 51, S. 53 (ganz oben)
Kamran Honarnejad – S. 58 (unten)
Wayne Y. Jiang, Metastasis Research Society – S. 18 (oben)
Andreas Krukemeyer – S. 6
Landeshauptstadt Hannover, Theda Minthe – S. 18 (unten)
MEV Verlag GmbH, Eckart Seidl – S. 43 (ganz oben)
Sarah Wienecke – S. 31 (Mitte)

Alle übrigen Bilder und Portraitbilder: Ralf Mohr, © Fraunhofer ITEM.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit Genehmigung des Fraunhofer ITEM.

© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM

Hannover 2019



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 ITEM
Hauptsitz
Nikolai-Fuchs-Straße 1
(Haupteingang: Stadtfelddamm)
30625 Hannover
Telefon +49 511 5350-0
Fax +49 511 5350-155

Fraunhofer ITEM
Pharmazeutische Biotechnologie
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6001
Fax +49 531 6181-6099

Fraunhofer ITEM
Personalisierte Tumorthherapie
Biopark 1
Am Biopark 9
93053 Regensburg
Telefon +49 941 298480-0
Fax +49 941 298480-10

Weitere Informationen: www.item.fraunhofer.de

