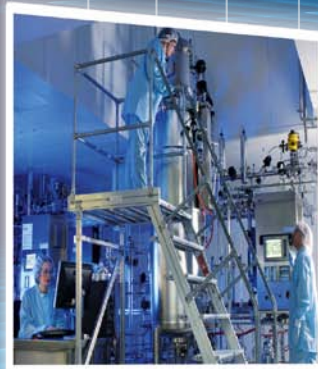


Fraunhofer ITEM



JAHRESBERICHT
2012



Die Entwicklung neuer Medikamente beginnt im Allgemeinen im Labor (v. l. Bild 1). Ist die präklinische Testung des Wirkstoffkandidaten erfolgreich verlaufen, muss klinische Prüfware gemäß dem Arzneimittelgesetz in GMP-Qualität hergestellt werden (Bild 2), die dann in klinischen Probandenstudien (Bild 3) eingesetzt werden kann. Nach erfolgreich abgeschlossener klinischer Prüfung, gelangt der Wirkstoff schließlich auf den Markt und zum Patienten (Bild 4).

Der gesamte Prozess, bei dem Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in Wirkstoffe, Therapien oder Diagnoseverfahren für Patienten übertragen werden, wird als Translationsforschung bezeichnet.

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM

LEISTUNGEN UND ERGEBNISSE

**JAHRESBERICHT
2012**

INHALT

Vorwort	4		

		GESCHÄFTSFELD 1	
		Pharmaforschung, Pharmaentwicklung und Medizinische Biotechnologie	22

		Projektberichte	
Das Institut im Profil	6	Nerven und Immunzellen interagieren in der Lunge	26
Schwerpunkte	6	Wirkung von Tiotropium auf die Bronchokonstriktion in vivo und ex vivo getestet	29
Pharmazeutische Biotechnologie – über Zelllinien- und Prozessentwicklung zur Prüfmusterherstellung	8	Nicht-menschliche Primaten als translationales Modell für entzündliche Atemwegserkrankungen des Menschen	31
Das neue Zentrum für frühe klinische Studien – Clinical Research Center Hannover	10	Molekulare Diagnostik einzelner gestreuter Krebszellen: vom Experiment zur klinischen Routine	34
Personalisierte Tumorthherapie – ITEM-Projektgruppe sucht neue Ansätze im Kampf gegen Krebs	12	-----	
Zukunftsfelder	14	Vorlaufforschung	
Kuratorium	16	Expression von Cytochrom-P450-Monooxygenasen in menschlichen Lungenepithelzelllinien	36
Personal und Betriebshaushalt	17	Modellbasierter Ansatz zur schnellen Prozessentwicklung für die Herstellung von Plasmid-DNA	38
Organigramm Fraunhofer ITEM	18	-----	
Meldungen 2012	20	Projektübersicht	40
-----		-----	
		GESCHÄFTSFELD 2	
		Klinische Atemwegsforschung	42

		Projektberichte	
		Fraunhofer-Forscher am Deutschen Zentrum für Lungenforschung beteiligt	46
		Niedrig dosierte inhalative Endotoxin-Provokation – ein Modell für Proof-of-Concept-Studien	48

		Vorlaufforschung	
		Prognostische Wertigkeit von Markern aus Serum und Lunge bei Rauchern mit und ohne COPD	52
		Herstellung von Ozon als Provokationssubstanz genehmigt	54

		Projektübersicht	55

GESCHÄFTSFELD 3

Gewerbe-, Umwelttoxikologie und Verbraucherschutz 56

Projektberichte

Kohlenstoff-Nanoröhren – Ansätze für geeignete Toxizitätsprüfungen
in vitro und in vivo 60

Projekt »SteriHealth« – für bessere Hygiene in der Medizin 62

Beeinflussen extrem niederfrequente magnetische Felder die Entwicklung
des kindlichen Gehirns und das Verhalten? 64

Bioverfügbarkeit des Lebensmittelkontaminanten 3-MCPD-Ester untersucht 66

DevTox: Wissenschaftliche Fortentwicklung des Projekts abgeschlossen 68

Aerosolbildung bei Duschbrausen und Strahlreglern 70

Projektübersicht 71

GESCHÄFTSFELD 4

Prüfung und Registrierung von Chemikalien, Bioziden und Pflanzenschutzmitteln 74

Projektberichte

Neue Wege zur Ableitung von Richtwerten für die Raumluft 78

PaFtox-Datenbank erleichtert toxikologische Bewertung von Nano-Objekten 82

Projektübersicht 84

Fraunhofer-Gesellschaft

Forschen für die Praxis 86

Fraunhofer-Verbund Life Sciences

Angewandte Wissenschaft für Mensch
und Umwelt 88

Namen, Daten, Ereignisse 90

Publikationen 90

Promotionen 96

Masterarbeiten 96

Bachelorarbeiten 97

Geladene Vorträge auf Kongressen
und Tagungen 98

Beiträge zu Kongressen und Tagungen 101

Mitarbeit in Gremien 107

Forschungsprojekte 110

Kooperationen mit Institutionen
und Hochschulen 112

Gastwissenschaftler 115

Messen, Kongresse und Seminare 116

Impressum 117

VORWORT

Liebe Leserinnen und Leser,

Der Begriff Translation wird in der biomedizinischen Disziplin vielfach verwendet. Die Molekularbiologen verstehen unter Translation landläufig die Überführung von Bauplaninformationen (mRNA) in hochwirksame Moleküle (Proteine). Bei der Translation in der Medizin geht es um die Überführung von grundlegenden Informationen zur Pathogenese von Krankheiten in neue hoch wirksame Medikamente.

Der Weg der medizinischen Translation von der Information aus der Grundlagen-, präklinischen und klinischen Forschung zu hochwirksamen und marktfähigen Therapien erfolgt über verschiedene Entwicklungsstufen. Die präklinischen Befunde entscheiden, ob ein Medikamentenkandidat in die klinische Prüfung überführt wird oder ob das Entwicklungsprogramm beendet wird. Die Stufe von Präklinik zu Klinik, d. h. die Schnittstelle von Untersuchungen an Modellen zu der erstmaligen Anwendung beim Patienten ist von besonderer Bedeutung. Mit dem ersten erfolgreichen Wirksamkeitsnachweis beim Patienten, den so genannten klinischen Proof-of-Concept-Studien, wird meist der Startschuss für ein mehrere 100 Millionen teures klinisches Entwicklungsprogramm gegeben. An dieser Schnittstelle zwischen präklinischer und klinischer

Entwicklung hängt der Erfolg auch sehr davon ab, wie eng die Arbeiten der Laborwissenschaftler und der Klinikärzte miteinander verzahnt sind. Optimal ist es, wenn Forscher und Kliniker unter einem gemeinsamen Dach arbeiten. Am Fraunhofer ITEM tun sie dies bereits seit über zehn Jahren erfolgreich auf dem Gebiet der Atemwegsforschung.

Dieses Konzept der medizinischen Translationsforschung wird in Niedersachsen mit der Initiative TRAIN (Translationsallianz in Niedersachsen) unter Einbindung der Medizinischen Hochschule Hannover und einigen universitären und außeruniversitären Instituten auf eine breitere Basis gestellt. Wesentliche Komponenten von TRAIN sind das Clinical Research Center (CRC) Hannover für frühe klinische Studien und die Pharmazeutische Biotechnologie des Fraunhofer ITEM mit ihrer GMP-Anlage zur Herstellung von Biopharmazeutika nach dem Arzneimittelgesetz für die Anwendung in klinischen Untersuchungen. Damit haben auch Forschungsinstitute der öffentlichen Hand sowie kleinere Biotech-Firmen und Start-ups vereinfachten Zugang zu einer kompetenten klinischen Forschung, zum Know-how in der Zelllinien- und Prozessentwicklung und zu den technischen Anlagen für die GMP-gerechte Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen.

Das Ziel von TRAIN ist es, neue Medikamente und Diagnostika aus eigenen Labors und auch aus anderen industriellen oder öffentlichen Forschungsinstituten zu entwickeln und möglichst zeit- und kosteneffizient aus dem Labor zum Patienten zu bringen. Die bauliche und investive Ausstattung von TRAIN wird wesentlich vom Land Niedersachsen und vom BMBF gefördert.



Im vorliegenden Jahresbericht geben wir Ihnen Einblicke in die Pharmazeutische Biotechnologie, in das CRC Hannover und in einige Projekte, die sich u. a. mit Translationsforschung befassen.

Den Weg der translationalen Forschung, also vom Labor in die Anwendung, müssen auch Nanomaterialien meistern, wenn sie nachhaltig im Markt bestehen wollen. Möglichst frühzeitig müssen im Translationsprozess Hürden erkannt werden, z. B. eine produktspezifische gesundheitliche Gefährdung, und es müssen Wege gefunden werden, ein erkanntes gesundheitliches Gefährdungspotenzial zu reduzieren oder auszuschließen. Am Institut arbeiten mehrere Arbeitsgruppen in über 20 Projekten zum Thema Nanotoxikologie. Beispiele finden Sie im vorliegenden Jahresbericht.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für ihr Engagement bedanken. Unseren Kunden und Förderern danke ich für ihr Vertrauen in unsere Arbeit und freue mich auch weiterhin auf eine erfolgreiche Zusammenarbeit.

A handwritten signature in black ink, which appears to read "U. Heinrich". The signature is written in a cursive, flowing style.

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich
Geschäftsführender Institutsleiter

DAS INSTITUT IM PROFIL

SCHWERPUNKTE

Den Menschen in unserer industrialisierten Welt vor gesundheitlicher Gefährdung zu schützen und an der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze mitzuwirken – das sind die Ziele des Fraunhofer ITEM. Einen Schwerpunkt bildet die Atemwegsforschung: Über die Lunge werden unzählige luftgetragene Substanzen – Schadstoffe und auch Arzneimittel – aufgenommen. Die Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM ermitteln die Risiken von potenziellen Schadstoffen, entwickeln und prüfen neue Medikamente gegen Atemwegserkrankungen – insbesondere gegen Asthma, Heuschnupfen und chronische Bronchitis – und sie erforschen Wirkmechanismen. Ein breites Spektrum an Kompetenzen ermöglicht es, den Kunden aus Industrie, Industrieverbänden, Berufsgenossenschaften und Behörden Komplettlösungen anzubieten – von der Idee bis hin zum Produkt.

Die am Institut vorhandenen Kompetenzen sind in vier Geschäftsfeldern gebündelt:

1. Pharmaforschung, Pharmaentwicklung und Medizinische Biotechnologie
2. Klinische Atemwegsforschung
3. Gewerbe-, Umwelttoxikologie und Verbraucherschutz
4. Prüfung und Registrierung von Chemikalien, Bioziden und Pflanzenschutzmitteln

Gegliedert nach diesen Geschäftsfeldern, finden Sie im vorliegenden Jahresbericht eine Auswahl der Projekte und Vorlauf-forschungen, die die Wissenschaftler im Jahr 2012 bearbeitet haben.

Im Fokus: Lunge und Atemwege

Der Respirationstrakt spielt bei den Untersuchungen am Fraunhofer ITEM eine zentrale Rolle. In In-vitro- und In-vivo-Modellen werden vornehmlich Stoffe untersucht, die inhalativ aufgenommen werden. Dazu gehören sowohl einzelne Komponenten, wie Faserstäube oder ultrafeine Partikel und Nanopartikel, als auch komplexe Gemische, die am Arbeitsplatz oder in der Umwelt entstehen, beispielsweise Automobilabgase oder Kokerei- und Bitumendämpfe.

Medikamente prüfen und entwickeln

Für entzündliche und allergische Erkrankungen bietet das Fraunhofer ITEM Forschungs- und Entwicklungsarbeiten vom Molekül bis hin zur klinischen Prüfung an. Mit zell- und molekularbiologischen Methoden werden neue Zielstrukturen für Diagnostik und Therapie validiert und während der frühen Entwicklungsphase optimiert. Sind mögliche Arzneimittelkandidaten erkannt, werden Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Für die Zulassung von Medikamenten führt das Fraunhofer ITEM toxikologische und sicherheitspharmakologische Prüfungen unter Einhaltung der GLP-Richtlinien (»Good Laboratory Practice«) durch. In der Pharmazeutischen Biotechnologie werden Herstellungsverfahren für biopharmazeutische Wirkstoffe entwickelt. Für klinische Prüfungen mit Biopharmazeutika wird die Prüfsubstanz nach GMP-Richtlinien (»Good Manufacturing Practice«) hergestellt. Auch Infusionslösungen können nach Bedarf aseptisch in einer GMP-Einheit abgefüllt werden.

Klinische Studien

Für die Zulassung von Arzneimitteln für die Indikationen Allergie, Asthma und COPD führt das Fraunhofer ITEM unter der Leitung von Fachärzten klinische Studien nach GCP-Richtlinien (»Good Clinical Practice«) durch, vor allem Studien der Phasen I und II. Als besondere Ausstattung stehen dafür verschiedene



Expositionsräume zur Verfügung. In der so genannten Fraunhofer Environmental Challenge Chamber, die bisher für die Exposition mit Gräserpollen und mit Hausstaub-Allergenen genutzt wird, können zukünftig auch andere Allergene getestet werden.

Tumore individuell therapieren

Mit der personalisierten Tumorthherapie befasst sich die gleichnamige Fraunhofer-Projektgruppe, die seit 2011 an der Universität Regensburg aktiv ist. Schwerpunkt ist die anwendungsorientierte Grundlagenforschung über die Bildung von Metastasen und die Umsetzung der Ergebnisse in neue diagnostische Verfahren und therapeutische Produkte.

Potenzielle Schadstoffe bewerten

Ob am Arbeitsplatz, in der Umwelt oder in Verbraucherprodukten – am Fraunhofer ITEM weisen Wissenschaftler Schadstoffe nach und prüfen, inwieweit der Mensch exponiert wird. Für toxikologische und insbesondere für inhalationstoxikologische Untersuchungen, sei es in vivo oder in vitro, können komplexe Atmosphären und Testaerosole im Labormaßstab nachgestellt werden.

Chemikalien prüfen und registrieren

Auf der Grundlage von eigenen experimentellen Studien, von Literaturrecherchen und von Daten der Auftraggeber erstellen Fraunhofer-Wissenschaftler Berichte über Prüfsubstanzen und führen bei Bedarf Expositions- und Risikoabschätzungen für den Menschen durch. Außerdem unterstützt das Institut die Kunden bei der Registrierung von Chemikalien und komplexen Gemischen und bei der Bewertung von Stoffen, die der europäischen Chemikalienverordnung REACH unterliegen.

Qualität auf höchstem Niveau sichern

Die Abteilung Qualitätssicherung ist verantwortlich dafür, dass die Studien im Institut auf konstant hohem Niveau entsprechend den GXP-Regularien durchgeführt werden. Sie überwacht als zentrale Einrichtung des Instituts die Umsetzung der gesetzlich

geforderten Qualitätssicherungssysteme GLP, GMP und GCP, die gewährleisten, dass die Prozesse bei der Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln und der Sicherheitsprüfung von Chemikalien zuverlässig und nachvollziehbar durchgeführt werden und die erhobenen Daten valide sind.

Expertise in der Mess- und Verfahrenstechnik: Inhalierbare Aerosole für die Wirkungsforschung

Für Inhalationsstudien sind das umfassende Fachwissen und die langjährige Erfahrung der Aerosoltechnologien am Fraunhofer ITEM eine wesentliche Voraussetzung. Das Know-how über die Aerosolisierung von Substanzen sowie über die Deposition und Kinetik von inhalierten Stoffen wird auch für die Entwicklung von Arzneimittelaerosolen genutzt.

Know-how kombinieren

Das Fraunhofer ITEM kooperiert mit Partnerinstituten innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft und kombiniert das eigene Know-how mit dem externer Kooperationspartner. Dadurch wird das Leistungsangebot noch umfassender. Wichtige Partner in der unmittelbaren räumlichen Nähe des Instituts sind z. B. die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und das Twincore.

Gemeinsam mit der MHH und dem HZI gründet das Fraunhofer ITEM ein neues klinisches Studienzentrum, das »Clinical Research Center Hannover« (CRC Hannover). Das CRC Hannover wird eine optimale Infrastruktur für frühe klinische Studien (Phasen I und II) bieten und die Basis für eine enge Verzahnung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung schaffen. Anfang 2014 sollen die ersten klinischen Studien beginnen.



PHARMAZEUTISCHE BIOTECHNOLOGIE – ÜBER ZELLINIEN- UND PROZESSENTWICKLUNG ZUR PRÜFMUSTERHERSTELLUNG

Rund die Hälfte aller neu entwickelten, pharmakologischen Substanzen auf dem Markt sind heute Biopharmazeutika. Dabei handelt es sich zumeist um gentechnisch hergestellte Proteine, die sich von den klassischen Pharmazeutika durch komplexe Herstellungsprozesse unterscheiden. Der Bedarf an neuen pharmazeutischen Proteinen ist groß, doch der Erfolg

ihrer Entwicklung hängt immer eng mit dem Einhalten von Kosten- und Zeitrahmen zusammen. Diese zu verringern, ist eines der Ziele der Pharmazeutischen Biotechnologie am Fraunhofer ITEM.

Am Standort Braunschweig bezog der Bereich Pharmazeutische Biotechnologie jüngst ein neues Gebäude – und damit erweiterte sich auch das Technologie-Angebot. Neben einer 700-m²-Etage mit Büro- und Besprechungsräumen stehen nun auf zweieinhalb Etagen insgesamt etwa 2000 m² Labor- und Technikumsfläche für Bioverfahrensentwicklung und -Scale-up zur Verfügung. Auf mehr als 600 m² Reinraumfläche können Pilotchargen von biopharmazeutischen Wirkstoffen mit Mikroorganismen und tierischen Zellen entsprechend den GMP-Richtlinien hergestellt werden. Ein Reinraum der Klasse B erlaubt es jetzt, die letzte noch fehlende Lücke zu schließen und Prüfartzeimittel steril in Vials und Ampullen abzufüllen, um sie anschließend für klinische Studien freizugeben.



Raum für neue Ideen, für gemeinsames, informatives Kaffeetrinken und für fruchtbare Besprechungen finden die Braunschweiger Kolleginnen und Kollegen in unmittelbarer Nähe zu ihren hellen Büros.

500 Liter fassen die Bioreaktoren in der GMP-Anlage (Reinraumklasse D), die zur Kultivierung von tierischen Produktionszelllinien wie CHO-Zellen oder von mikrobiellen Produktionsstämmen wie *E. coli* eingesetzt werden.

Im so genannten Y-Gebäude 1 auf dem Forschungscampus des HZI in Braunschweig wirken die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Bereichs Pharmazeutische Biotechnologie.



Mit dieser Option, GMP-gerecht klinische Prüfware zu entwickeln, gemäß GLP präklinische Entwicklung zu betreiben und nach den Vorgaben von GCP frühe klinische Prüfungen durchzuführen, ist das Fraunhofer ITEM das einzige Institut in der öffentlich geförderten Forschungslandschaft von Deutschland, das die gesamte Abfolge der Entwicklungsschritte für die Zulassung von neuen Biopharmaka unter einem Dach vereint und als Dienstleistung für die translationale Medizin anbietet. Kunden aus der öffentlich geförderten Forschung, der Biotech-Branche und der Pharmaindustrie kann somit ein Rundum-Paket für die Herstellung von Biopharmazeutika angeboten werden: Von der Zelllinien- über die Prozessentwicklung bis hin zur Abfüllung von Prüfmustern und deren klinischer Testung.

Zur Abdeckung des vollständigen Herstellungsprozesses für Biopharmaka sind im Bereich Pharmazeutische Biotechnologie alle Kompetenzen aus den Gebieten der Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioverfahrenstechnik, Bioanalytik und pharmazeutischen Technologie unter Berücksichtigung und Anwendung des internationalen Arzneimittelrechts sowie der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vorhanden.

KOMPETENZEN

- Entwicklung von rekombinanten Produktionszelllinien auf Basis von Mikroorganismen und tierischen Zellen
- Entwicklung und Validierung von Verfahren zur Kultivierung von Produktionszelllinien (*CHO*, *E. coli*) und zur Aufreinigung von biopharmazeutischen Wirkstoffen: Proteine, Glykoproteine/Antikörper, virale Partikel, Phagen und Nukleinsäuren/Plasmid-DNA
- Entwicklung und Validierung von analytischen und bioanalytischen Prüfmethoden
- Non-GMP- und GMP-Herstellung von Pilotchargen biopharmazeutischer Wirkstoffe
- Sterile Herstellung und Stabilitätsprüfung von Prüf-arzneimittelchargen
- Arzneimittelrechtliche Freigabe von Zelllinien, biopharmazeutischen Wirkstoffen und Prüf-arzneimitteln
- Beratung im europäischen, bundesbehördlichen und regulatorischen Umfeld



KONTAKT

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



DAS NEUE ZENTRUM FÜR FRÜHE KLINISCHE STUDIEN – CLINICAL RESEARCH CENTER HANNOVER

Mit dem Clinical Research Center Hannover (CRC Hannover) entsteht auf dem Gelände des Fraunhofer ITEM ein Studienzentrum für die medizinische Forschung, das bundesweit einmalig sein wird. In enger Kooperation des Fraunhofer ITEM mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) sollen im CRC Hannover neue, noch nicht zugelassene Medikamente auf Sicherheit (Phase-I-Studien) und Wirksamkeit (Phase-II-Studien) untersucht werden. Damit werden Forschung und

Klinik enger miteinander verzahnt, wodurch Forschungsergebnisse schneller umgesetzt werden können. Außerdem werden in dem Studienzentrum auch epidemiologische Studien durchgeführt werden.

Das neue Studienzentrum ist eingebunden in die medizinische Translationsallianz in Niedersachsen (TRAIN). TRAIN ist ein vom Niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur geförderter interdisziplinärer Verbund von universitären und

»Mit dem CRC Hannover verfügen wir endlich über die Infrastruktur, um auch frühe klinische Studien vor Ort durchführen zu können. Unsere bereits erprobte Zusammenarbeit mit Fraunhofer ITEM und HZI tritt damit in eine neue, zukunftsweisende Richtung.«

Professor Dr. med. Dieter Bitter-Suermann, Präsident der MHH



Foto: MHH/Kaiser



Foto: HZI

»Das CRC Hannover ist ein Musterbeispiel für die Verzahnung der verschiedenen Forschungseinrichtungen in der Region: HZI, MHH und das Fraunhofer ITEM forschen hier gemeinsam im Dienste der Gesundheit.«

Professor Dr. Dirk Heinz, Wissenschaftlicher Geschäftsführer des HZI



Foto: Fraunhofer ITEM/Ralf Mohr



»Mit dem CRC Hannover werden wir dazu beitragen können, die kosten- und zeitaufwändige Entwicklung neuer Medikamente und Diagnosemethoden zu beschleunigen. Wir freuen uns auf eine fruchtbare Zusammenarbeit mit MHH und HZI.«

Professor Dr. Norbert Krug, Ärztlicher Direktor am Fraunhofer ITEM

»Die unterschiedlichen Bereiche der Forschung, Untersuchung und Behandlung und des Probandenaufenthalts sinnvoll und funktional auf die Geschosse zu verteilen und dabei die wissenschaftliche Kommunikation zu fördern, war eine besondere Herausforderung. Ich denke, das Projekt ist sehr gut gelungen.«

Dirk Nelson, Dipl.-Ing., Architekt bei Nickl und Partner bis 2012 und maßgeblich beteiligt am Bau des CRC Hannover



Foto: Dirk Nelson

außeruniversitären Instituten in Niedersachsen mit dem Ziel, neue Medikamente und Impfstoffe zu entwickeln und mit möglichst reduziertem Kosten- und Zeitaufwand aus dem Labor zum Patienten zu bringen.

Im CRC Hannover wird es insgesamt etwa 50 Betten geben, 28 davon mit der Möglichkeit zur Intensivüberwachung. Eine großzügige Ausstattung mit Kino, Fitness- und Ruheraum sowie einem Innenhof ermöglicht Studien, bei denen sich die Probanden länger im Zentrum aufhalten müssen. Des Weiteren können zukünftig im CRC Hannover zahlreiche Spezialuntersuchungen durchgeführt werden, wie z. B. Rechts-Herz-Katheter-Untersuchungen, Endoskopien, Ultraschalluntersuchungen, Hörprüfungen, Lungenfunktionsdiagnostik sowie Stoffwechseluntersuchungen. Für klinische Studien können

modernste Bildgebungsverfahren wie Kernspintomographie genutzt werden.

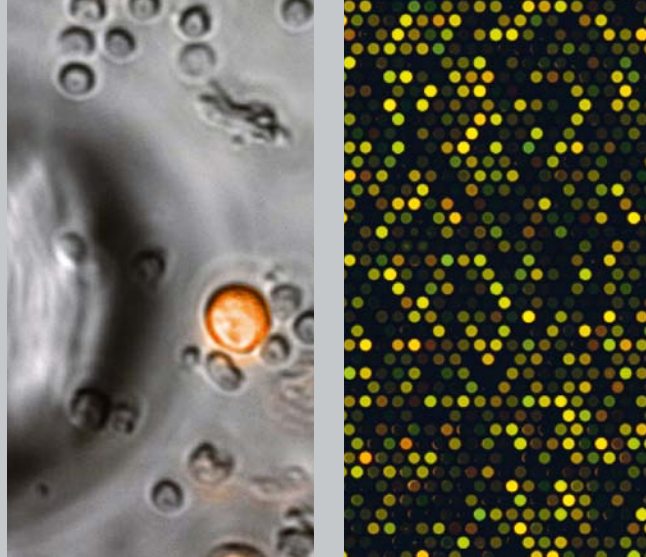
Der erste Spatenstich wurde 2011 gefeiert. Im Jahr 2012 liefen die Bauarbeiten nach Plan und im Sommer feierten Architekten und Baufirmen mit einem Richtfest das Ende der Rohbauarbeiten. Die ersten Studien im CRC Hannover sollen Anfang 2014 beginnen.

KONTAKT

Prof. Dr. med. Norbert Krug
Telefon +49 511 5350-602
norbert.krug@item.fraunhofer.de

DAS INSTITUT IM PROFIL

Die Analyse des Genoms und des Transkriptoms einzelner gestreuter Tumorzellen wird helfen, neue, effektivere und auf das Individuum zugeschnittene Therapien gegen Krebs zu entwickeln.



PERSONALISIERTE TUMORTHERAPIE – ITEM-PROJEKTGRUPPE SUCHT NEUE ANSÄTZE IM KAMPF GEGEN KREBS



Das Team um Professor Christoph Klein (8. v. l.) ist die Fraunhofer-Projektgruppe »Personalisierte Tumorthherapie«.

Jeder vierte Todesfall wird gegenwärtig durch eine Krebserkrankung verursacht. Dabei sterben die Patienten in den meisten Fällen nicht am Primärtumor, sondern an den Metastasen, die sich – oft Jahre später – aus gestreuten Einzelzellen gebildet haben. Diese einzelnen Zellen mit neuen Diagnostika frühzeitig zu entdecken und zu stoppen, bevor sie tödliche Metastasen bilden, ist der Schwerpunkt der 2011 gegründeten Fraunhofer-Projektgruppe Personalisierte Tumorthherapie in Regensburg. Das Team um Professor Christoph Klein besteht derzeit aus acht Wissenschaftlern sowie fünf technischen Assistenten.

Die vorhandenen Therapien gegen Krebs sind heute, so die traurige Schätzung, nur bei jedem vierten Patienten wirksam. Viel zu unspezifisch erfolgt nach der Tumorentfernung die begleitende systemische Therapie – in der Regel eine Chemotherapie –, mit der eine mögliche Streuung von Einzelzellen gestoppt werden soll. Dabei geht die Behandlung vom Wissen um den Primärtumor aus. Beobachtungen zeigen aber, dass sich Primärtumore und gestreute Tumorzellen in ihrem Genotyp und Phänotyp deutlich unterscheiden, sodass von den Eigenschaften des Primärtumors nicht direkt auf die Zielzellen der Therapien geschlossen werden kann.

Im BioPark Regensburg hat die Fraunhofer-Projektgruppe seit 2011 Platz für Forschungslabore und Büros – und sie kooperiert eng mit der unmittelbar benachbarten Universität Regensburg.



Hier setzen die Regensburger Forscher an: Durch die Entwicklung von Verfahren zur Einzelzell-Analyse sind sie erstmals in der Lage, die sehr seltenen disseminierten Krebszellen umfassend zu charakterisieren. Kennt man aber die Eigenschaften der Zielzellen, so die Idee der Wissenschaftler, kann man in kürzerer Zeit systemische Therapien entwickeln, die die gestreuten Zellen gezielt treffen.

Die Expertise der Projektgruppe liegt in der Genom- und Transkriptom-Analyse von Einzelzellen, der bioinformatischen Analyse von hochdimensionalen Einzelzell-Daten, der Entwicklung neuer diagnostischer und prädiktiver Tests und der Entwicklung von In-vitro- und In-vivo-Modellen für die präklinische Testung systemischer Therapien.

Der Fraunhofer-Projektgruppe steht eine einmalige Infrastruktur zur Verfügung. Sie kooperiert eng mit dem ebenfalls von Christoph Klein geführten Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren an der Universität Regensburg. Dort besteht ein akkreditiertes Labor zur Diagnostik der minimalen Krebserkrankung mit regelmäßigem Eingang von Patientenproben. Zudem wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie und dem Tumorzentrum Regensburg eine einzigartige Gewebekbank aufgebaut, wodurch sich neue Möglichkeiten zur translationalen Forschung ergeben.

KOMPETENZEN

- Genom- und Transkriptom-Analyse einzelner Zellen
- Molekulare Charakterisierung von seltenen Zellen (disseminierte Tumorzellen, zirkulierende Tumorzellen, Stammzellen)
- Entwicklung von »Companion Diagnostics«
- Präklinische In-vivo- und In-vitro-Modelle für die adjuvante Therapiesituation



KONTAKT

Prof. Dr. Christoph Klein
Telefon +49 941 298480-55
christoph.andreas.klein@item.fraunhofer.de

ZUKUNFTSFELDER

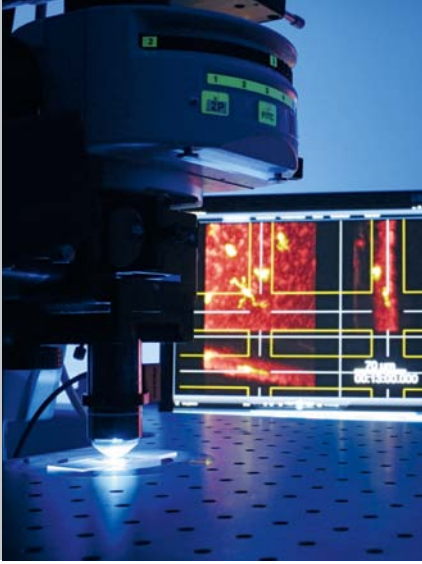
Zum Erfolgskonzept des Fraunhofer ITEM gehört es, technologische Trends und aktuelle Marktentwicklungen zu erkennen und das Dienstleistungsangebot entsprechend anzupassen. Von der Vorlaufforschung, den daraus gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnissen und innovativen Technologien profitieren die Kunden des Fraunhofer ITEM ebenso wie von den weiterführenden Projekten und vertiefenden Studien. Daher wurden und werden die folgenden Arbeitsgebiete und Kompetenzen etabliert bzw. weiter ausgebaut:

Aerosolforschung

- Entwicklung eines Aerosolgenerators für Kohlenstoff-Nanoröhren zur Durchführung von Inhalationsversuchen
- Entwicklung und Validierung eines standardisierten Verfahrens zur Ermittlung des inhalativen Expositionsrisikos von Sprühprodukten im Rahmen der Stoffzulassung
- Erzeugung von Expositionsatmosphären mit unterschiedlichen Allergenen für klinische Prüfungen der spezifischen Immuntherapie in der Fraunhofer Environmental Challenge Chamber
- Aerosole in der Medizintechnik: Entwicklung und Qualifizierung innovativer Inhalationstechnologien

Atemwegsimmunologie

- Immunologische und histopathologische Untersuchungen von humanem Probenmaterial aus dem Respirationstrakt
- Weiterentwicklung von Ex-vivo-Methoden (»Precision-cut lung slices«, PCLS) zur Untersuchung von Substanzeffekten auf die Lunge von verschiedenen Tierspezies und vom Menschen (u. a. zur Bestimmung des allergenen Potenzials von Chemikalien und Pharmaka)
- Entwicklung von Lungenentzündungsmodellen am nicht-menschlichen Primaten (in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Primatenzentrum in Göttingen)
- Weiterentwicklung von Tiermodellen für COPD, Asthma und Lungeninfektionen für die Arzneimittelentwicklung
- Nutzung von Nanopartikeln für therapeutische Zwecke, z. B. als Vehikel von therapeutischen Antikörpern



Chemikalienbewertung

- Entwicklung von intelligenten Teststrategien für die Chemikalienbewertung
- Aufbau von toxikologischen Datenbanken
- Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen in der Toxikologie (QSAR)
- Entwicklung von Konzepten für die Risikobewertung von Stoffgruppen im Rahmen der Registrierung von Chemikalien für die neue europäische Chemikalienverordnung REACH

In-vitro-Toxikologie

- Entwicklung von In-vitro-Screening-Tests zur Frage des Gefährdungspotenzials von Nanopartikeln
- In-vitro-Prüfungen (Screening) von luftgetragenen Aerosolen, einschließlich Medikamentenkandidaten

Klinische Atemwegsforschung

- Verwendung von Ozon als Provokationssubstanz zur klinischen Prüfung neuer Medikamente gegen chronische Raucherbronchitis (Erlaubnis zur Ozon-Herstellung nach Arzneimittelgesetz ist vorhanden)
- Auffindung neuer Biomarker in der Ausatemluft zur Diagnostik und Therapieüberwachung von Atemwegserkrankungen
- Entwicklung neuer Biomarker (ncRNA) für chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen
- Bildgebende Verfahren (MRT, CT und PET) in der klinischen Wirkungsforschung

Pathologie

- Aufbau von Techniken zur gezielten elektronenmikroskopischen Untersuchung von pathologischen Veränderungen und von Nanopartikeln aus histologischen Schnittpräparaten

Pharmazeutische Biotechnologie

- Entwicklung und Validierung von robusten Plattformtechnologien zur Herstellung von biopharmazeutischen Wirkstoffen auf Basis von rekombinanten Antikörpern und Nukleinsäuren

Toxikologie

- Entwicklung von adäquaten toxikologischen und pharmakologischen Testsystemen für die Zulassung von Biopharmaka gemäß den Anforderungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA
- Entwicklung von Testmethoden zur Prüfung oberflächenaktiver Substanzen

KURATORIUM

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen der Institutsleitung beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen aus Wissenschaft, Wirtschaft und der öffentlichen Hand an. Mitglieder des Kuratoriums des Fraunhofer ITEM waren im Jahr 2012:

Dr. Eckhard von Keutz

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

Professor Dr. Dieter Bitter-Suermann

Stellvertretender Kuratoriumsvorsitzender
Präsident und Präsidiumsmitglied für das Ressort Forschung
und Lehre der Medizinischen Hochschule Hannover

Professor Dr. Helmut Blome

Direktor, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen
Gesetzlichen Unfallversicherung

Dr. Ulrich Deschl

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

Professor Dr. Paul-Georg Germann

Senior Vice President, Nycomed: a Takeda company

Professor Dr. Thomas Jung

Chief Medical Officer,
Delenex Therapeutics AG,
Schweiz

Dr. Günther Karmann

Geschäftsführer, Karmann Consulting GmbH

Professor Dr. Hillel S. Koren

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

Dr. Edgar Leibold

Vice President Product Stewardship,
BASF SE

Professor Dr. Reinhard Pabst

Niedersachsen-Seniorforschungsprofessor für
Immunmorphologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Professor Dr. Klaus F. Rabe

Chefarzt Pneumologie, Ärztlicher Direktor und
Medizinischer Geschäftsführer, Krankenhaus Großhansdorf;
Innere Medizin – Pneumologie, Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

Professor Dr. Gerhard Schlüter

Consultant in Toxicology,
ehemals Global Head Toxicology, Bayer Pharma AG

Ministerialrat Dr. Hans Schroeder

Leiter Referat Wissenschaft und Wirtschaft, EU-Strukturfonds,
Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Dr. Thor A. Voigt

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

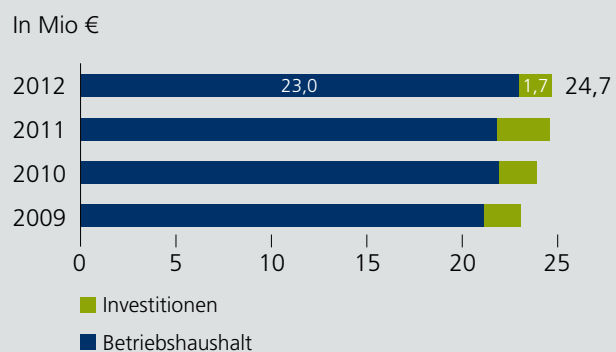
PERSONAL UND BETRIEBSHAUSHALT

Am Jahresende 2012 waren am Fraunhofer ITEM 298 Personen tätig. Das Personal gliedert sich nach verschiedenen Beschäftigungsgruppen wie folgt:

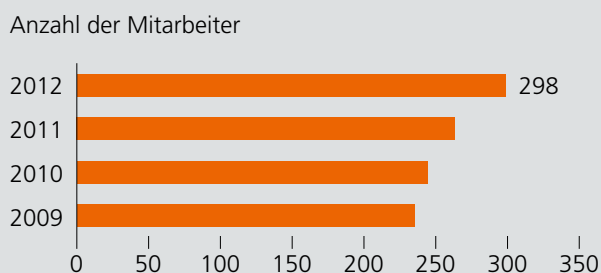
- 90 Wissenschaftler
- 72 graduierte Mitarbeiter
- 72 technische Mitarbeiter
 - 6 Doktoranden
- 36 wissenschaftliche Hilfskräfte
- 14 sonstige Hilfskräfte
- 8 Auszubildende

Der Betriebshaushalt hat im Jahr 2012 ein Volumen von 23,0 Millionen Euro* erreicht. Die Finanzierung aus selbst erwirtschafteten Mitteln belief sich auf 73,8 Prozent. Der Anteil der Industrieerträge am Betriebshaushalt betrug 34,3 Prozent – bezogen auf Standort Hannover waren es 43,3 Prozent. Die Investitionen des Fraunhofer ITEM beliefen sich auf rund 1,7 Millionen Euro.

Gesamthaushalt des Fraunhofer ITEM



Das Personal des Fraunhofer ITEM

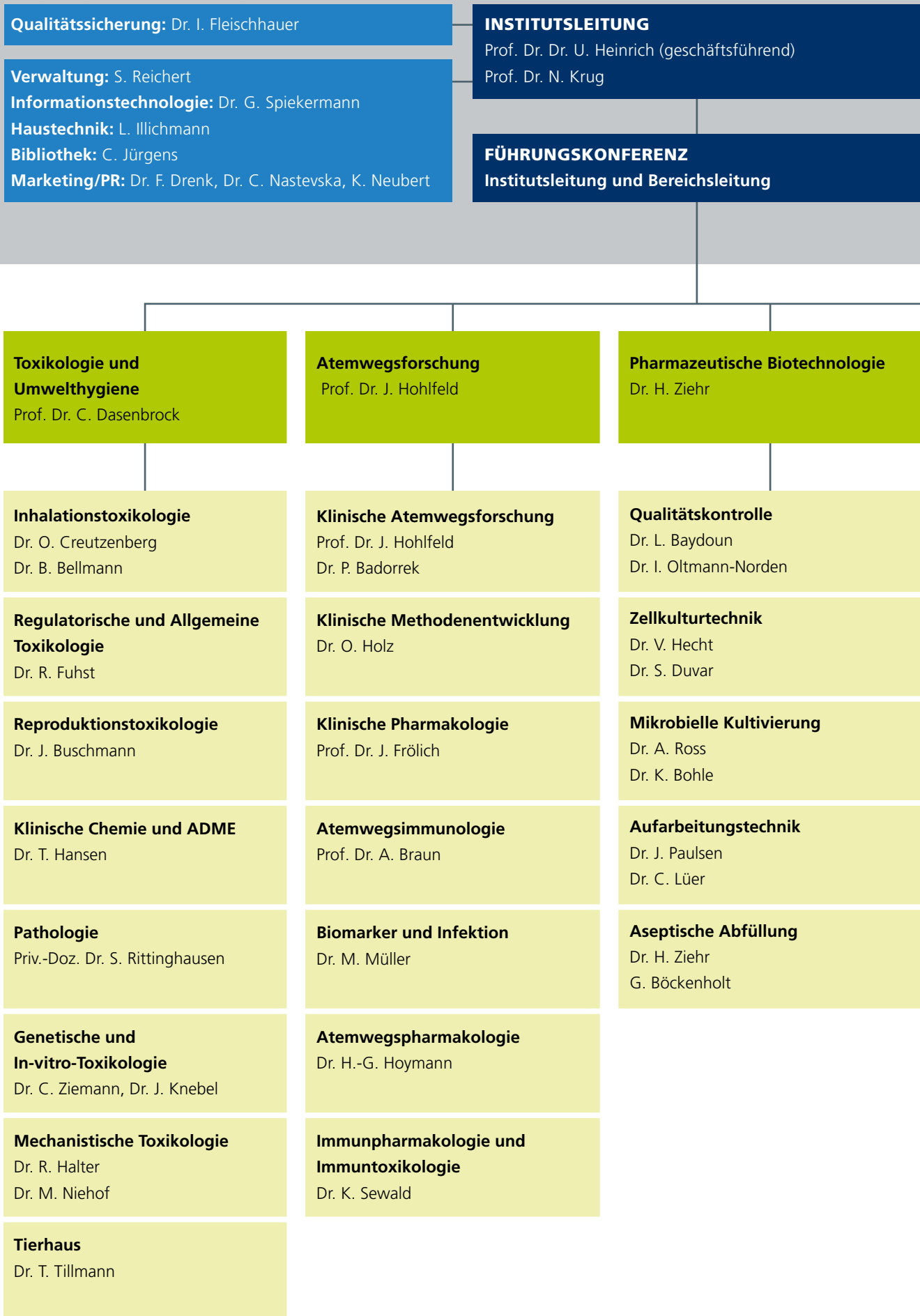


Auftraggeber und externe Erträge des Fraunhofer ITEM



* vorläufige Zahlen zum Zeitpunkt der Drucklegung

ORGANIGRAMM FRAUNHOFER ITEM



Chemikalienbewertung, Datenbanken und Expertensysteme
Dr. I. Mangelsdorf

Chemikalien/REACH
Dr. G. Könnecker
Dr. O. Licht

Biozide
Dr. A. Bitsch
Dr. S. Hahn

Tierarzneimittel
Dr. A. Wibbertmann
Dr. K. Krome

Internationales Programm der WHO zur Chemikaliensicherheit
Dr. I. Mangelsdorf

Teststrategien und Struktur-Wirkungsbeziehungen
Dr. S. Escher, Dr. M. Batke

Datenbanken und Informationssysteme
Dr. R. Kellner

Nanopartikel
Dr. I. Mangelsdorf, Dr. K. Schröder

Aerosolforschung und Analytische Chemie
Prof. Dr. W. Koch

Aerosoltechnologie
Prof. Dr. W. Koch

Inhalationstechnologie
Dr. G. Pohlmann

Bio- und Umweltanalytik
Dr. S. Schuchardt
Dr. E. Berger-Preiß

Strukturanalytik
Dr. S. Schuchardt

Sie finden hier die Ansprechpartner für einzelne Bereiche, Abteilungen und Kompetenzen auf einen Blick. Der Bereich Pharmazeutische Biotechnologie hat seinen Hauptsitz in Braunschweig, ist aber auch für die GMP-Abfüllanlage im Fraunhofer-Institut in Hannover zuständig. Die Fraunhofer-Projektgruppe Personalisierte Tumorthherapie hat ihren Sitz im BioPark Regensburg und ist aufgrund einer gemeinsamen Initiative des Fraunhofer ITEM, der Fraunhofer-Gesellschaft und der Universität Regensburg entstanden. Zurzeit ist das Institut in vier Geschäftsfeldern tätig, die wir Ihnen zusammen mit ausgewählten Projekten im zweiten Teil des Jahresberichts vorstellen werden.

MELDUNGEN 2012

Teamgeist am Fraunhofer ITEM



Gemeinsam laufen Dass die »Fraunhofer« nicht nur in der Forschung dynamisch sind und einen langen Atem haben, bewiesen rund 20 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Fraunhofer ITEM beim diesjährigen Firmenlauf B2Run in Hannover. Auf einer Strecke von rund sechs Kilometern umrundete das komplette Team den Maschsee und lief erfolgreich ins Stadion ein. Neben Urkunden und dem Spaß an gemeinsamer Aktivität außerhalb des Instituts diente der Lauf auch einem guten Zweck. Der Erlös ist in die Stiftung »Eine Chance für Kinder« geflossen.

Gemeinsam raten Was ist Rutilismus? Welche Elementarteilchen verdanken ihren Namen einem Roman von James Joyce? Woran erkennt man das wissenschaftliche Personal in klassischen Star-Trek-Episoden? Das sind nur drei von insgesamt über 30 kniffligen und zum Teil absonderlichen Fragen, denen sich ein achtköpfiges Fraunhofer-ITEM-Team beim öffentlichen Table-Quiz im Rahmen des Novembers der Wissenschaft stellen musste. Die Konkurrenz war groß, fast alle Forschungseinrichtungen aus Hannover hatten ein Team ins Rennen geschickt. Die ITEM-Mannschaft konnte sich in insgesamt vier Runden wacker in das obere Drittel vorkämpfen.



Gemeinsam präsentieren Am 24. November öffnete das Fraunhofer ITEM seine Türen für interessierte Bürgerinnen und Bürger. Über 200 Gäste nahmen das abwechslungsreiche Programm aus Vorträgen und Führungen an und staunten über das breite Themenspektrum. Bei einem Mini-Praktikum war der Nachwuchs gefordert: Da hieß es: Kittel an und ab ins Labor. Die kleinen Forscher lernten mit Begeisterung, was sich mit einigen Tricks im Labor noch aus alten Müll- und Safttüten machen lässt und wie Chemiker arbeiten. Einhellige Meinung: Unbedingt wiederholen!



Begrüßung: Fraunhofer-Tag im BioPark Regensburg

Die Fraunhofer-Gesellschaft und der BioPark Regensburg haben zum Fraunhofer-Tag nach Regensburg eingeladen. Zwei neue Arbeitsgruppen aus Fraunhofer-Instituten haben im BioPark ihre Arbeit aufgenommen und stellten am 14. Juni ihre Schwerpunkte vor. Das Fraunhofer EMFT aus München erforscht die Sensormaterialien der Zukunft, für das Fraunhofer ITEM arbeitet das Team um Professor Christoph Klein zum Thema »Personalisierte Tumorthherapie«. Ihre Erkenntnisse können der Pharmaindustrie neue Ansätze für Diagnose und Therapie von Krebs bieten.

Bestätigung: Dieselabgase als krebserregend eingestuft

»Dieselabgase verursachen Lungenkrebs beim Menschen«, stellte die für die Einstufung von Kanzerogenen zuständige Arbeitsgruppe der WHO (IARC) jüngst fest. Damit wurden Dieselmotorabgase auf der Grundlage neuer epidemiologischer Daten nun von »wahrscheinlich kanzerogen« zu »kanzerogen« höhergestuft. »Die Einstufung basiert allerdings auf Untersuchungen, die mit Abgasen von Dieselmotoren durchgeführt worden sind, wie sie vor 10 bis 30 Jahren entwickelt waren. Mit der heutigen Dieselmotor-Technologie mit eingebauten Rußfiltern würde sich solch ein Nachweis nicht mehr führen lassen«, erklärt Professor Uwe Heinrich, Institutsleiter des Fraunhofer ITEM und Mitglied des genannten Expertengremiums der WHO.



Ausgezeichnet: Abstract Excellence Award

Auf der diesjährigen Tagung der American Thoracic Society in San Francisco wurde Vanessa Neuhaus, Wissenschaftlerin in der Abteilung Atemwegsimmunologie am Fraunhofer ITEM, besonders ausgezeichnet: Für ihren Abstract über die Entwicklung eines Nanovakzins und seine immunologische Charakterisierung erhielt sie den »Respiratory Structure & Function Assembly Abstract Excellence Award«.

GESCHÄFTSFELD 1

PHARMAFORSCHUNG, PHARMAENTWICKLUNG UND MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE





Projektberichte

Nerven und Immunzellen interagieren in der Lunge

**Wirkung von Tiotropium auf die Bronchokonstriktion
in vivo und ex vivo getestet**

**Nicht-menschliche Primaten als translationales Modell
für entzündliche Atemwegserkrankungen des Menschen**

**Molekulare Diagnostik einzelner gestreuter Krebszellen:
vom Experiment zur klinischen Routine**

Vorlaufforschung

**Expression von Cytochrom-P450-Monooxygenasen in
menschlichen Lungenepithelzelllinien**

**Modellbasierter Ansatz zur schnellen Prozessentwicklung
für die Herstellung von Plasmid-DNA**

Projektübersicht

Mit den Kompetenzen dieses Geschäftsfelds unterstützen wir unsere Kunden in allen Phasen der Medikamentenentwicklung: von der Wirkstoffsuche und -optimierung über die präklinische Selektion und Testung von Wirkstoffen bis hin zur klinischen Prüfung (siehe Geschäftsfeld Klinische Atemwegsforschung, Seite 42). Außerdem ist in diesem Geschäftsfeld die biotechnologische Herstellung von Biopharmazeutika angesiedelt.

Umfangreiche In-vitro-Testverfahren können sowohl als Screening-System in einer frühen Phase der Arzneimittelentwicklung als auch zur Targetvalidierung und für Efficacy-Studien eingesetzt werden. Die Auswahl der zellulären Prüfungssysteme für individuelle Studien erfolgt nach Gesichtspunkten wie Spezies-, Organ- und Wirkstoff-Relevanz, Auswahl der zu analysierenden Endpunkte und anderen Vorgaben. Im Rahmen der präklinischen Wirkstoffselektion werden gemäß internationalen Richtlinien (OECD, EMA, FDA) Standardtests zur Genotoxizität sowie In-vitro-Untersuchungen zu ADME (z. B. CYP-Profilung, -Inhibition und -Induktion) durchgeführt. Um unerwünschte Nebenwirkungen von pharmakologisch wirksamen Substanzen bereits in einem frühen Stadium der Medikamentenentwicklung zu entdecken und mechanistisch zu erklären, steht eine Vielzahl von molekularbiologischen und biochemischen Techniken zur Verfügung.

Die Sicherheitsstudien für Biopharmaka, z. B. humanrekombinante Antikörper, benötigen besondere Testsysteme, um unerwünschte immunologische Effekte vor der erstmaligen Anwendung am Menschen zu erkennen und mit möglichst großer Sicherheit auszuschließen. Hierzu werden am Fraunhofer ITEM experimentelle Ansätze entwickelt, die eventuelle immunologische Reaktionen des menschlichen Organismus möglichst gut wiedergeben. Der Einsatz von vitalen Lungenschnitten ermöglicht beispielsweise den Speziesvergleich über den Affen bis hin zum Menschen.

Für Arzneimittelprüfungen und andere Fragestellungen sind In-vivo-Studien weiterhin unerlässlich und gesetzlich vorgeschrieben. Das Fraunhofer ITEM bietet dazu folgende Untersuchungen an:

- Toxizitätsstudien an Nagern und Nichtnagern
- Toxizitätsstudien an Jungtieren (juvenile Toxikologie)
- Toxiko- und Pharmakokinetikstudien
- Untersuchungen zur Erkennung subchronisch- und chronisch-toxischer Effekte
- Identifizierung kanzerogener, teratogener oder mutagener Effekte
- sicherheitspharmakologische Studien
- Einsatz bildgebender Verfahren, wie Mikro-Computertomographie und optische Bildgebung, um den Therapieerfolg neuer Pharmazeutika zu dokumentieren
- transgene Mausmodelle (Adenokarzinome der Lunge und Leber) und Maus-Infektionsmodelle zur Targetvalidierung und für Efficacy-Studien
- Untersuchungen an Asthma-, Allergie-, Entzündungs- und Infektionsmodellen
- Studien zur Erfassung der Lungenfunktionsparameter bei Nagern (invasiv und nicht-invasiv)

Sowohl die In-vitro- als auch die In-vivo-Studien werden nach geltenden GLP-Richtlinien durchgeführt. Ergänzend zu experimentellen Untersuchungen bietet das Fraunhofer ITEM seinen Kunden außerdem Unterstützung bei der Beantragung der Zulassung von Arzneimitteln an, einschließlich der notwendigen Dokumentation.

Auf dem Gebiet der Biotechnologie entwickelt und validiert das Fraunhofer ITEM Herstellungsverfahren für biopharmazeutische Wirkstoffe. Diese können bei Bedarf für präklinische und klinische Prüfungen entsprechend dem GMP-Qualitätsstandard hergestellt werden. Das Wirkungsspektrum umfasst Proteine, Glykoproteine, Antikörper, Nukleinsäuren, Virus-Like-Particles und Bakteriophagen. Eine große Nachfrage besteht bereits für therapeutische Antikörper und wird künftig auch für Nukleinsäuren erwartet. Für die GMP-Herstellung dieser beiden Substanzklassen entwickelt das Fraunhofer ITEM robuste Technologieplattformen.

KONTAKT



Dr. med. vet. Rainer Fuhst
Telefon +49 511 5350-454
rainer.fuhst@item.fraunhofer.de



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



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

Projektbericht

NERVEN UND IMMUNZELLEN INTERAGIEREN IN DER LUNGE

ZUSAMMENFASSUNG

Die Immunologen am Fraunhofer ITEM interessieren sich für das Zusammenspiel von Immunzellen und Nerven. Insbesondere haben sie den Einfluss von Neuropeptiden auf dendritische Zellen in den Atemwegen untersucht. Sie entdeckten, dass Neuropeptide sowohl die Motilität als auch die Phagozytose dieser Zellen beeinflussen und damit schließlich auf die Regulation der Immunantwort in den Atemwegen wirken. Folglich können Neuropeptide zur Pathophysiologie des Asthma bronchiale beitragen.

Das Schleimhautepithel der Atemwege kommt ständig in Kontakt mit luftgetragenen Partikeln. Ebenso sind die Atemwege permanent exponiert gegenüber Umweltstimuli wie Veränderungen in der Temperatur und Luftfeuchtigkeit, luftgetragenen Keimen, Pollen und Rauchpartikeln oder auch Ozon. Um das Gleichgewicht in der Lungenphysiologie aufrecht zu erhalten, verfügt der Organismus über eine Reihe von Mechanismen, mit denen diese Fülle von Einflüssen kompensiert wird. Ein Netzwerk von Immunzellen patrouilliert an der Grenze zur Umwelt. Unter dem Epithel gibt es eine Vielzahl von Immunzellen, um Fremdpartikel und Antigene abzufangen. Vor allem Makrophagen und dendritische Zellen (DC) fangen, verarbeiten und präsentieren eindringende Antigene und stoßen geeignete Immunantworten an. Nerven, die sich auch unter der Epithelschicht befinden, reagieren auf chemische, mechanische oder entzündliche Stimuli und interagieren ihrerseits wieder über Neurotransmitter und Neuropeptide mit den umliegenden Zellen (Abb. 1). DC und andere Immunzellen können diese neurogenen Signale durch ihre Neuropeptidrezeptoren empfangen.

Zusammenspiel von Nerven und Immunzellen ist bei Asthma gestört

Neuropeptide, die nicht zu den klassischen Transmittern des parasympathischen oder sympathischen Nervensystems gehören, werden unter dem Begriff nicht-adrenerge, nicht-cholinerge Peptide (NANC) zusammengefasst. Zu diesen Botenstoffen

zählen beispielsweise das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Substanz P (SP) und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP). Diese Neuropeptide beeinflussen normalerweise den Muskeltonus von Bronchien und Kapillaren, die Sekretion und die Immunzellen. Durch die Aktivierung sensorischer Neuronen infolge eines Stimulus kommt es über Axonreflexmechanismen zur Ausschüttung von SP und CGRP in den Atemwegen.

Bei Atemwegserkrankungen wie Asthma ist das Zusammenspiel von Nerven und Immunzellen gestört. Diese Veränderungen werden mit dem Terminus »neurogene Entzündung« beschrieben. Dazu gehören beispielsweise erhöhte SP-Konzentrationen in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit von Asthmapatienten, die bei Allergenprovokation weiter ansteigen. Ferner wurde im Atemwegsgewebe von Meer-schweinchen 24 Stunden nach Allergenprovokation eine drei- bis vierfach erhöhte CGRP- und SP-Expression beobachtet.

Neuropeptide beeinflussen dendritische Zellen

Am Fraunhofer ITEM haben Wissenschaftler die Interaktion von Nerven und Immunzellen in den Atemwegen von Mäusen untersucht. Sie befassten sich mit der Frage, ob Neuropeptide das Verhalten einer bestimmten Immunzellpopulation in den Atemwegen beeinflussen können. Die Wissenschaftler identifizierten anhand mehrerer spezifischer Marker sowie ihrer anatomischen Lokalisierung und Morphologie CD11c⁺-Zellen als DC der Atemwegsschleimhaut (Abb. 2). In lebendem Gewebe gewannen sie Erkenntnisse über die Dynamik dieser DC-Population unter dem Einfluss von Neuropeptiden. Bestimmt wurden dabei die Motilität und die Phagozytosekapazität der DC aus der Atemwegsschleimhaut nach unterschiedlichen Neuropeptidstimuli. Die gewonnenen Daten zeigen, dass Neuropeptide diese Schlüsseleigenschaften von DC beeinflussen können. In zwei verschiedenen Ovalbumin-induzierten Asthmodellen

Abb. 1: Das dichte Nervennetzwerk in einem Atemweg der Maus wurde mit einem pan-neuronalen Marker blau angefärbt. Neuropeptidhaltige Fasern sind gelb dargestellt.

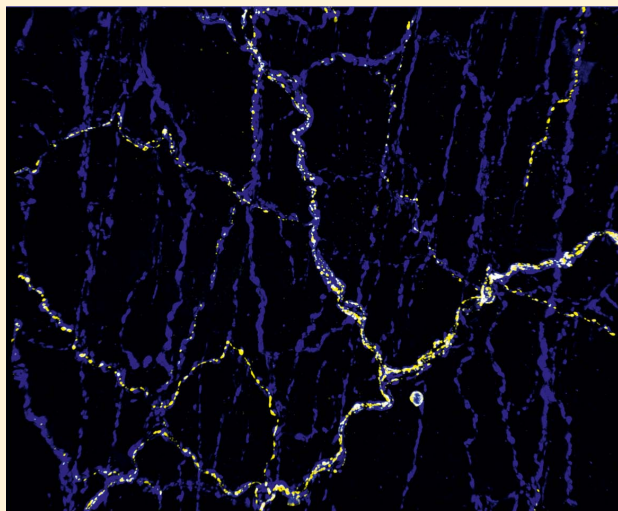
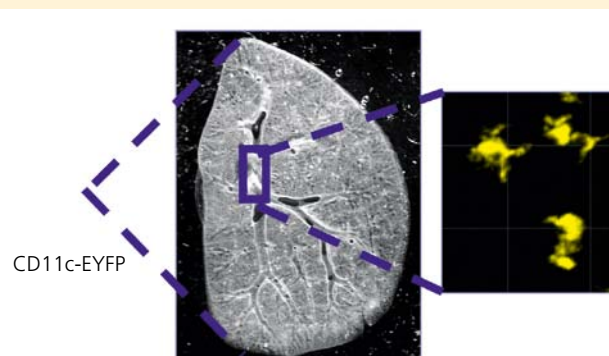


Abb. 2: Längsschnitt der Lunge einer CD11c-EYFP-transgenen Maus mit längsgeschnittenen Atemwegen. Die CD11c-positiven dendritischen Zellen erscheinen hier in gelber Fluoreszenz (rechts).



der Maus konnte gezeigt werden, dass Neuropeptide bei der Verhaltensanpassung von DC während der allergischen Atemwegsentzündung eine Rolle spielen.

Veränderte Motilität dendritischer Zellen in lebenden Lungenschnitten gezeigt

Mit einer Zeitrafferanalyse lebender Lungenschnitte von CD11c-EYFP-transgenen Mäusen unter einem Zwei-Photonen-Mikroskop untersuchten die Wissenschaftler die Wirkung von Neuropeptiden auf die Motilität der DC in den Atemwegen. Zusätzlich bestimmten sie die Phagozytosekapazität von CD11c⁺-Zellen nach Stimulation mit Neuropeptiden. Eine elektrische Feldstimulation bewirkt eine unspezifische Ausschüttung von Neuropeptiden durch die Nerven. Nach einer elektrischen Feldstimulation und Behandlung mit den Neuropeptiden VIP oder CGRP war die Motilität der DC der Atemwege in lebenden Lungenschnitten verändert. Darüber hinaus konnte die durch elektrische Feldstimulation ausgelöste Wirkung durch vorherige Behandlung mit dem Rezeptorantagonisten CGRP₈₋₃₇ teilweise verhindert werden. Ferner war es möglich, die Phagozytosekapazität von CD11c⁺-Zellen aus dem Knochenmark und der gesamten Lunge durch die Neuropeptide CGRP, VIP und SP zu hemmen. Diese Daten wurden anschließend quervernetzt mit In-vivo-Daten, für die die Wissenschaftler die Motilität der DC in zwei verschiedenen Ovalbumin-Asthma-Modellen untersucht hatten. Sowohl in dem akuten als auch in dem chronischen Ovalbumin-Asthma-Modell waren die Neuropeptidkonzentrationen und die Motilität der DC in den Atemwegen verändert.

Neuropeptide können zur Pathophysiologie des Asthmas beitragen

Zusammengefasst weisen die gewonnenen Daten darauf hin, dass Neuropeptide die Schlüsseleigenschaften Motilität und Phagozytose von DC in den Atemwegen von Mäusen beeinflussen. Veränderte Neuropeptidkonzentrationen in den Atemwegen bei der allergischen Entzündung beeinflussen somit die Regulierung der Immunmechanismen in den Atemwegen und könnten folglich zur Pathophysiologie des Asthma bronchiale beitragen.

Literatur

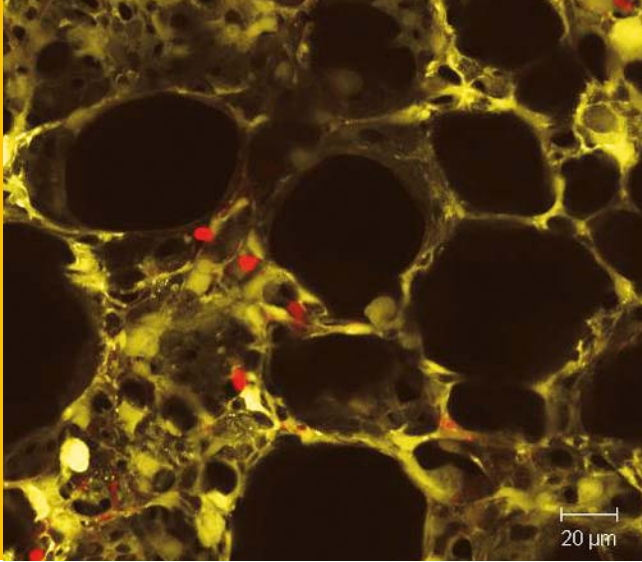
Voedisch, S.; Rochlitzer, S.; Veres, T. Z.; Spies, E.; Braun, A. (2012)

Neuropeptides control the dynamic behavior of airway mucosal dendritic cells. PLoS One 7 (9): e45951. doi: 10.1371/journal.pone.0045951



KONTAKT

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



Präzisionslungenschnitte (PCLS), aufgenommen mit dem konfokalen Laserscanning-Mikroskop: lebende Zellen sind gelb und tote Zellen sind rot dargestellt.

Projektbericht

WIRKUNG VON TIOTROPIUM AUF DIE BRONCHOKONSTRIKTION IN VIVO UND EX VIVO GETESTET

ZUSAMMENFASSUNG

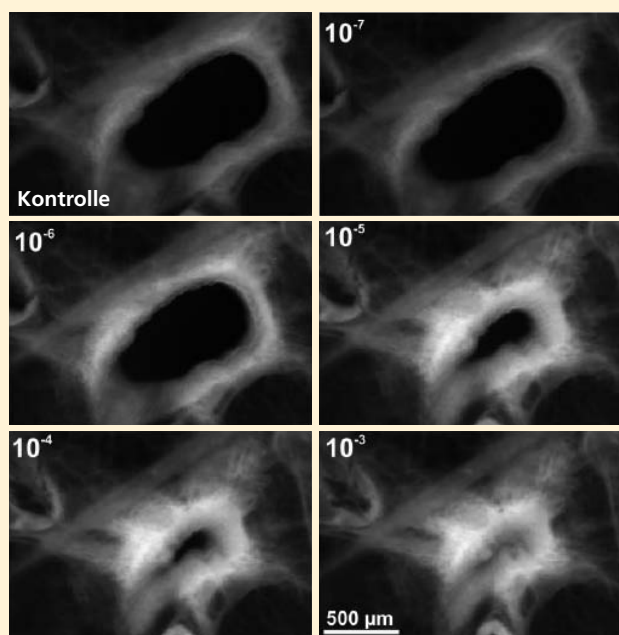
Das Anticholinergikum Tiotropium kann bei der Ratte eine durch Acetylcholin induzierte Bronchokonstriktion verhindern. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM konnten die Atemwegserweiternde Wirkung von Tiotropium sowohl in einem Ex-vivo-Modell mit vitalen Lungenschnitten als auch in einem In-vivo-Modell beobachten. Damit wiesen sie nach, dass vitale Präzisionslungenschnitte (PCLS) ein vielversprechendes Modell zur Untersuchung der Atemwegsverengung und darauf abzielender therapeutischer Eingriffe sind.

Inhalierete Anticholinergika sind wirksame Therapeutika zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und des Asthma bronchiale. Tiotropium ist ein Anticholinergikum, das selektiv auf die muskarinischen Rezeptoren M1 und M3 wirkt. In der vorliegenden Studie untersuchten Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM die Wirkung von Tiotropium auf die Acetylcholin-induzierte Bronchokonstriktion in der Ratte: entweder in vivo durch invasive Lungenfunktionsmessungen oder ex vivo per Videomikroskopie in Präzisionslungenschnitten (PCLS; siehe Abb. 1). PCLS sind ein Modell, das die Atemwege morphologisch und funktionell sehr gut nachbildet und eine Untersuchung der Atemwegsverengung unter nahezu identischen experimentellen Bedingungen, aber mit einer geringen Anzahl von Versuchstieren ermöglicht.

Das Verfahren zur Präparation von Lungenschnitten wurde in zahlreichen Veröffentlichungen genau beschrieben. Frisch entnommene Rattenlungen wurden mit einer Mischung aus Medium und Agarose gefüllt, auf Eis gekühlt und mit einem Mikrotom in 250 μm dicke Stücke geschnitten. Nach mehreren intensiven Waschgängen wurden Kulturen dieser Präzisionslungenschnitte angelegt und mehrere Tage unter normalen Zellkulturbedingungen in Kultur gehalten. Mit Acetylcholin wurde dann eine Bronchokonstriktion induziert und über Videomikroskopie beobachtet. In den PCLS wurde die Wirkung von Tiotropium auf die Bronchokonstriktion untersucht. Acetylcholin bewirkte in den Ratten-PCLS eine ausgeprägte Bronchokonstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur (Abb. 2). Die

Abb. 2: Durchlichtaufnahmen der Acetylcholin-induzierten Bronchokonstriktion in Ratten-PCLS.

Das Gewebe wurde mit Acetylcholin behandelt (molare Konzentration siehe jeweils oben links im Bild), was eine ausgeprägte Bronchokonstriktion der Atemwege bewirkte.



tatsächliche Konzentration von Acetylcholin in den PCLS lag bei etwa 9 µM. Eine vorherige Inkubation des Lungengewebes mit Tiotropium konnte die Acetylcholin-induzierte Bronchokonstriktion vollständig verhindern.

Für die In-vivo-Messungen wurden die Ratten betäubt und orotracheal intubiert. Messungen des Atemwegswiderstands und der dynamischen Compliance erfolgten vor, während und nach der inhalativen Acetylcholin-Provokation bei Kontrolltieren im Vergleich zu Tieren, die 45 Minuten vor der Provokation mit 1 µg pro Kilogramm Körpergewicht Tiotropium behandelt

worden waren. Bei den Ratten bewirkte inhaliertes Acetylcholin eine ausgeprägte Bronchokonstriktion. Diese war gekennzeichnet durch einen deutlichen Anstieg des Atemwegswiderstands und eine starke Abnahme der dynamischen Compliance bei den unbehandelten Tieren. Der maximal gemessene Atemwegswiderstand betrug bis zu 279 % des Basalwertes, der niedrigste Wert für die dynamische Compliance lag bei minus 81 %. Eine einzige Dosis inhaliertes Tiotropium konnte die Acetylcholin-induzierte Bronchokonstriktion hinsichtlich des maximalen Anstiegs des Atemwegswiderstands nahezu vollständig verhindern (97 %), während die Abnahme der dynamischen Compliance immerhin um 51 % unterbunden wurde.

In der beschriebenen Studie zeigten die Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM, dass Tiotropium eine ausgeprägte schützende, antibronchospastische Wirkung in In-vivo- und in Ex-vivo-Modellen der Bronchokonstriktion hatte und dass Tiotropium zur Behandlung von COPD und Asthma geeignet ist. Darüber hinaus wiesen sie nach, dass PCLS ein vielversprechendes Modell zur Untersuchung der Atemwegsverengung und darauf abzielender therapeutischer Eingriffe darstellen.



KONTAKT

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



Dr. Heinz-Gerd Hoymann
(In-vivo-Lungenfunktion)
Telefon +49 511 5350-404
heinz-gerd.hoymann@item.fraunhofer.de

1 Weißbüschelaffen sind das bevorzugte Modelltier der neuen Fraunhofer-Arbeitsgruppe am Deutschen Primatenzentrum. Mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 400 Gramm sind sie so schwer wie eine Ratte.



Projektbericht

NICHT-MENSCHLICHE PRIMATEN ALS TRANSLATIONALES MODELL FÜR ENTZÜNDLICHE ATEMWEGSERKRANKUNGEN DES MENSCHEN

ZUSAMMENFASSUNG

Auch Biopharmaka, die spezifisch für humane Zielstrukturen entwickelt werden, müssen präklinisch und klinisch geprüft werden. Die bisher üblichen Nagermodelle sind jedoch nicht immer dafür geeignet, da ihnen die humanen Zielstrukturen fehlen. Präklinische Krankheitsmodelle in Primaten sind oft die einzige Möglichkeit, diese neuartigen Biopharmaka zu testen, da Primaten homologer zum Menschen sind. Fraunhofer-Forscher haben gemeinsam mit dem Deutschen Primatenzentrum ein so genanntes translationales Modell im Weißbüschelaffen entwickelt, mit dem humanspezifische Biopharmazeutika für die Behandlung von entzündlichen Atemwegserkrankungen wie COPD und Asthma präklinisch geprüft werden können.

Bei der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung COPD nehmen die therapieresistenten Fälle zu, weshalb neue Therapien benötigt werden. Viele Neuentwicklungen sind humanspezifische Biopharmaka, deren Effizienz und Sicherheit mit den bisher üblichen Nagermodellen nicht ausreichend geprüft werden können. Präklinische Krankheitsmodelle in Primaten sind oft die einzige Möglichkeit, diese neuartigen Biopharmaka zu testen, da Anatomie und Immunologie eine höhere Homologie zum Menschen aufweisen.

Die Abteilung Atemwegsimmunologie des Fraunhofer ITEM hat in Kooperation mit dem Deutschen Primatenzentrum in Göttingen eine Arbeitsgruppe gebildet, die neuartige translationale Tiermodelle im Weißbüschelaffen (*Callitrix jacchus*; Abb. 1) entwickelt. Ziel ist es, zukünftig translationale Primatenmodelle für die präklinische Testung humanspezifischer Biopharmaka zur Therapie von COPD und Asthma anzubieten. Um die Anzahl der Tiere auf ein Minimum zu begrenzen, verlaufen die verwendeten Testsysteme stufenweise. Erst nach erfolgreich abgeschlossenen In-vitro- und Ex-vivo-Versuchen werden auf Grundlage der erzeugten Daten die In-vivo-Versuche geplant und durchgeführt.

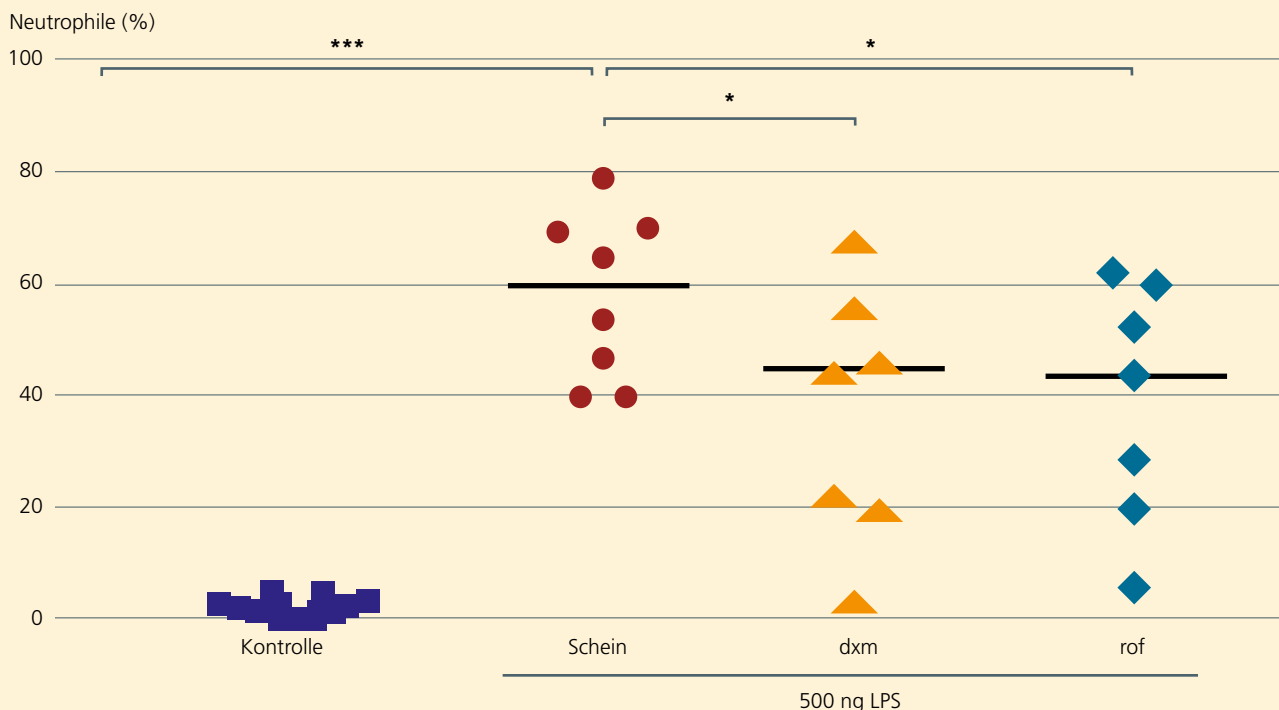
Modell der LPS-induzierten, akuten Lungenentzündung

Ähnlich der segmentalen LPS-Provokation beim Menschen wurde ein Modell der LPS-induzierten, akuten Lungenentzündung im Weißbüschelaffen etabliert. Die LPS-induzierte Entzündung spiegelt pro-inflammatorische Aspekte einer Neutrophilen-assoziierten, chronischen Atemwegserkrankung des Menschen wider. Die Tiere wurden oral mit Roflumilast, einem zugelassenen PDE-4-Inhibitor, oder Dexamethason als

Behandlungskontrolle über fünf aufeinander folgende Tage behandelt. Scheinbehandelte Tiere dienten als Kontrolle. Nach intrapulmonaler LPS-Applikation zeigte sich eine signifikante Einwanderung von Zellen in die Atemwege, hauptsächlich neutrophiler Granulozyten ($p < 0,001$). Eine Behandlung mit Roflumilast reduzierte signifikant neutrophile Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit ($p = 0,047$; Abb. 2). Das Zytokin TNF- α war nach LPS-Gabe signifikant verringert bei den Tieren, die mit Roflumilast ($p = 0,048$) und

Abb. 2: Veränderung der Neutrophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage nach intratrachealer LPS-Gabe.

Scheinbehandelten und mit Dexamethason (dxm) und Roflumilast (rof) behandelten Weißbüschelaffen wurden 500 ng LPS in die Lunge verabreicht. Nach 18 Stunden erfolgte eine ipsilaterale bronchoalveoläre Lavage. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Neutrophilen, bezogen auf die Gesamtzellen in der Lavage (* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, One-tailed Mann-Whitney-Test, bezogen auf die scheinbehandelten Tiere).



Dexamethason ($p = 0,036$) vorbehandelt worden waren. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der Weißbüschelaffe als ein verlässliches Entzündungsmodell der Atemwege des Menschen eignet (Seehase et al., 2012).

Modell des allergischen Asthmas

Zurzeit entwickeln die Wissenschaftler ein neues Tiermodell für die präklinische Testung von Biopharmaka zur Therapie des Asthmas. Dafür haben sie Weißbüschelaffen gegen Hausstaubmilbenextrakt sensibilisiert und anschließend mit Aerosol des Extraktes provoziert. Zellen und Zytokine wurden aus der bronchoalveolären Lavage gewonnen. Zusätzlich wurde die Lungenfunktion an dem weltweit ersten, am Fraunhofer ITEM entwickelten Lungenfunktionsmessplatz für Weißbüschelaffen gemessen. Der Anstieg des Atemwegswiderstands nach Applikation von Methacholin war bei sensibilisierten Tieren signifikant höher als bei unbehandelten und gegenüber den nicht sensibilisierten, nur mit Hausstaubmilbenextrakt provozierten Tieren ebenfalls erhöht. Erste Ergebnisse zeigen, dass sich im Weißbüschelaffen ein asthmatischer Phänotyp mit Eosinophilie und Hyperreagibilität induzieren lässt.

Literatur

Seehase, S.; Lauenstein, H.-D.; Schlumbohm, C.; Switalla, S.; Neuhaus, V.; Förster, C.; Fieguth, H.-G.; Pfennig, O.; Fuchs, E.; Kaup, F.-J. et al. (2012)
LPS-induced lung inflammation in marmoset monkeys – an acute model for anti-inflammatory drug testing.
PLoS One 7 (8): e43709.



KONTAKT

Tierarzt Sascha Knauf, Ph. D.
Deutsches Primatenzentrum
Leibniz-Institut für Primatenforschung
Telefon +49 551 3851-259
sascha.knauf@item.fraunhofer.de

Projektbericht

MOLEKULARE DIAGNOSTIK EINZELNER GESTREUTER KREBSZELLEN: VOM EXPERIMENT ZUR KLINISCHEN ROUTINE

ZUSAMMENFASSUNG

Wissenschaftler der Fraunhofer-Projektgruppe in Regensburg haben ein Testsystem entwickelt, mit dem die gesamte Erbinformation einer einzelnen Zelle zuverlässig und weitgehend gleichmäßig amplifiziert, also vervielfältigt, werden kann. Mit diesem Routine-Test will man einzelne gestreute Tumorzellen oder auch im Blut zirkulierende Tumorzellen molekulargenetisch untersuchen – eine essenzielle Voraussetzung für eine Tumorthherapie, die auf den Patienten zugeschnitten ist und die berücksichtigt, dass sich metastasierte Tumorzellen genetisch vom Primärtumor unterscheiden.

Tumorpatienten sterben in der Regel nicht durch den Primärtumor, sondern an den Metastasen. Finden Ärzte gestreute Tumorzellen (disseminated cancer cells, DCC) in Knochenmark und Lymphknoten oder zirkulierende Tumorzellen (circulating tumor cells, CTC) im Blut, bedeutet das für den Patienten oft eine geringere Überlebenschance. Die DCC gelten gemeinhin als Vorläuferzellen von Metastasen. Den Nachweis von DCC verwenden Ärzte mittlerweile sogar für die offizielle Einteilung der Schwere einer Brustkrebserkrankung. CTC werden häufig bei Patienten mit Metastasen nachgewiesen. Wegen der einfach durchzuführenden Gewinnung durch eine Abnahme venösen Blutes wird der Nachweis von CTC in der Klinik häufig dem Nachweis von DCC vorgezogen. Zusätzlich steht für den CTC-Nachweis auch ein von der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) anerkanntes Anreicherungs- und Detektionssystem, das CellSearch™-System der Firma Veridex, zur Verfügung. Mit diesem CTC-Test soll in der Zukunft über die leicht zugängliche Blutentnahme statt einer invasiven Biopsie auch die Wirksamkeit verabreichter Therapien überwacht werden können.

Ärzte setzen auf personalisierte Tumorthherapie

Um Tumore und deren Metastasen wirksamer therapieren zu können, setzen Ärzte und Wissenschaftler zunehmend auf eine personalisierte Tumorthherapie – eine Therapie, die auf den Patienten und damit auf seine Tumorzellen zugeschnitten ist.



Der »Ampli1™ WGA Kit« ist ein von der Fraunhofer-Projektgruppe Personalisierte Tumorthérapie entwickeltes Testsystem, mit dem die DNA einer einzelnen Zelle vervielfältigt werden kann.

Daher müssen die molekularen Eigenschaften der Krebszellen bekannt sein. Insbesondere die molekulare Analyse von DCC und CTC könnte in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Krebsdiagnostik spielen, zumal Tumorpatienten oft erst an den Metastasen sterben und nicht am Primärtumor, der sich genetisch von den Metastasen unterscheiden kann. Das bedeutet, dass in der Klinik neben dem bloßen Nachweis von DCC und CTC auch die Molekularanalyse einzelner solcher Zellen zuverlässig und routinemäßig durchführbar sein muss. Genau dies hat sich die Fraunhofer-Projektgruppe gemeinsam mit der Firma Silicon Biosystems zum Ziel gesetzt.

Testsystem zur Analyse einer einzelnen Zelle entwickelt

Wissenschaftler der Projektgruppe für personalisierte Tumorthérapie haben ein Testsystem entwickelt, mit dem die gesamte Erbinformation einer einzelnen Zelle zuverlässig und weitgehend gleichmäßig amplifiziert werden kann. Dieses ist seit 2011 unter dem Namen »Ampli1™-WGA« bei Silicon Biosystems kommerziell erhältlich und kann sowohl für frische als auch für fixierte Zellen verwendet werden.

Die ITEM-Wissenschaftler in Regensburg haben darüber hinaus einen PCR-Assay entwickelt, der auf der Amplifikation von drei spezifischen Regionen im Genom basiert und mit dem vorhergesagt werden kann, ob eine Bestimmung von Chromosomenveränderungen (Auflösung 10-20 Mb) in einzelnen Zellen mit einer Spezifität von 94 Prozent und einer Sensitivität von 97 Prozent möglich ist. Zurzeit arbeiten sie an spezifischen molekularen Tests, die eine einfache und zuverlässige Bestimmung von therapie relevanten Mutationen und DNA-Amplifikationen einzelner Gene in einzelnen Zellen erlauben, z. B. HER2 und PI3K. Ziel ist es, auch diese als diagnostische Tests auf den Markt zu bringen. Um eine rasche Anbindung an zahlreiche klinische Studien zu ermöglichen, haben die Forscher auch einen semiautomatisierten Arbeitsablauf zur Analyse

zirkulierender Tumorzellen entwickelt. Hier werden CTC mit dem CellSearch™-System nachgewiesen, mit dem DEPArray™ von Silicon Biosystems isoliert und die Einzelzell-DNA schließlich mit dem Ampli1™-WGA-Testsystem amplifiziert. Die Kombination der drei Technologien soll nun in klinischen Studien geprüft werden.



KONTAKT

Dr. Bernhard Polzer

Telefon +49 941 298480-23

bernhard.michael.polzer@item.fraunhofer.de

*Lichtmikroskopische Aufnahmen
von unbehandelten A549-Zellen
(links) und Calu-3-Zellen (rechts)
nach 48 Stunden in Kultur
(10-fache Vergrößerung).*

Vorlaufforschung

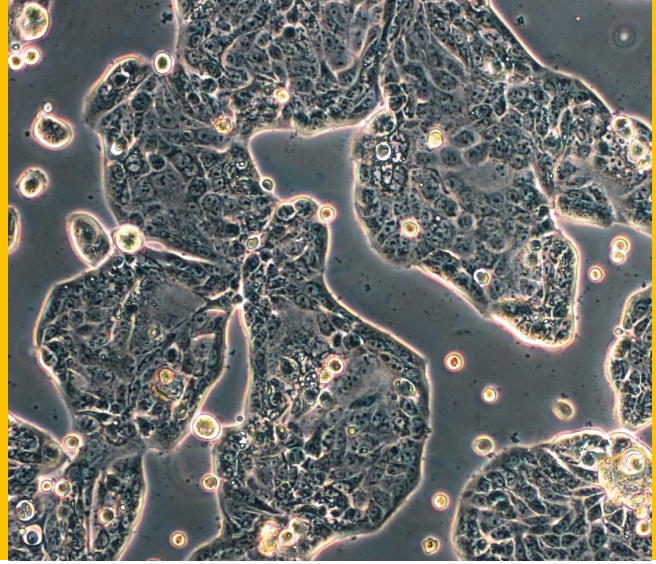
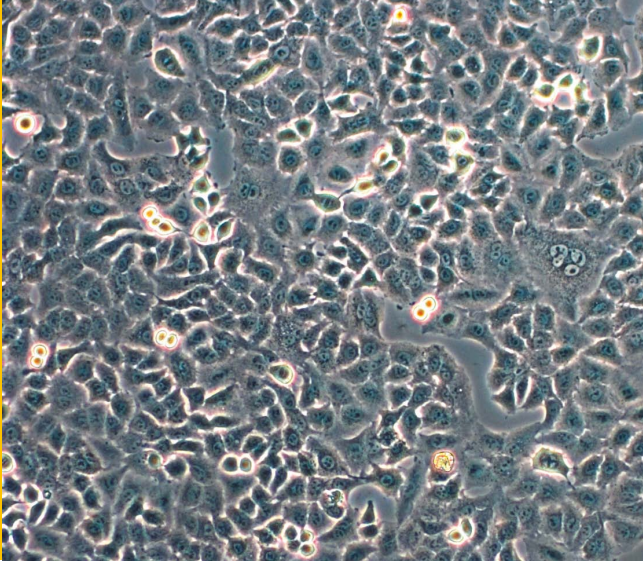
EXPRESSION VON CYTOCHROM-P450-MONOOXYGENASEN IN MENSCHLICHEN LUNGENEPITHELZELLINIEN

ZUSAMMENFASSUNG

Über die metabolischen Eigenschaften der Bronchialepithelzelllinie Calu-3 ist derzeit wenig bekannt. Untersuchungen von Wissenschaftlern am Fraunhofer ITEM zeigen, dass diese Zelllinie ein großes Spektrum an Cytochrom-P450-Monooxygenasen basal exprimiert und dass verschiedene Isoformen dieser Monooxygenasen auch induziert werden können.

Das Lungenepithel bildet die äußere Grenze des Organismus gegenüber Luftschadstoffen und inhalierten Medikamenten. Fremdstoffe und Medikamente werden durch Cytochrom-P450-Monooxygenasen (CYP) metabolisch inaktiviert. Daneben können einige Substanzen erst durch diese Umsetzung ihre gewünschte oder auch ihre toxische Wirkung im Körper entfalten. Diese Enzyme findet man auch in der Lunge. Ob Lungenzelllinien, die in der Forschung als Zellkulturmodelle für das Atemwegsepithel eingesetzt werden, CYP-Isoformen exprimieren und sich die Expression induzieren lässt, haben Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM untersucht. Die Typ-II-ähnliche Lungenepithelzelllinie A549 und die Bronchialepithelzelllinie Calu-3 werden besonders häufig eingesetzt. Bisher ist über die metabolischen Eigenschaften insbesondere der Zelllinie Calu-3 nur wenig bekannt. Ziel der Studie war es, die basale und die induzierbare Expression von CYP-Isoformen dieser beiden Zelllinien genauer zu charakterisieren.

Die CYP-Expression wurde mit quantitativer Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR) bestimmt. Eine Basalexpression von CYP1B1, CYP1A1, CYP2D6, CYP2B6/7, CYP3A5 und CYP2J2 sowie kleine Mengen weiterer CYP-Isoformen wurden in beiden Zelllinien nachgewiesen, übereinstimmend mit der Expression in der menschlichen Lunge.



Außerdem wurden potenzielle CYP-Induktoren untersucht. Omeprazol beeinflusst die Aktivierung des Ah-Rezeptors und induzierte in beiden Zelllinien CYP1A1 und CYP1B1. Rifampicin wirkt auf den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und Phenobarbital vor allem auf den konstitutiven Androstan-Rezeptor (CAR), jedoch werden diese beiden Rezeptoren nicht in der Lunge exprimiert. Dementsprechend verursachten beide Wirkstoffe keine CYP-Induktion in den Zelllinien. Außer auf den PXR wirkt Dexamethason auch auf Glukokortikoidrezeptoren und es wurde eine Induktion von Mitgliedern der CYP3A-Familie beobachtet, hauptsächlich von CYP3A7 in Calu-3-Zellen und von CYP3A5 und CYP3A7 in A549-Zellen. CITCO ist als CAR-Agonist bekannt und wird normalerweise verwendet, um CYP2B6/7 zu induzieren. Allerdings induziert es auch sehr wirkungsvoll CYP1B1 in Calu-3-Zellen und CYP1A1 und CYP1B1 in A549-Zellen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Calu-3-Zellen und A549-Zellen eine Vielzahl von CYP-Isoformen exprimieren und die Fähigkeit zur Induktion der CYP erhalten geblieben ist. Sie sind daher wertvolle Modelle des Atemwegsepithels für metabolische Untersuchungen in vitro.



KONTAKT

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

Vorlaufforschung

MODELLBASIERTER ANSATZ ZUR SCHNELLEN PROZESSENTWICKLUNG FÜR DIE HERSTELLUNG VON PLASMID-DNA

ZUSAMMENFASSUNG

Plasmid-DNA wird zukünftig zunehmend als Biopharmazeutikum eingesetzt werden – was sich an den zahlreichen klinischen Studien zeigt, die mit diesen Therapeutika zurzeit durchgeführt werden. Das Besondere daran ist, dass der Proteinwirkstoff direkt von Zellen am Wirkungsort produziert wird. Um Plasmid-DNA in ausreichender Menge und in pharmazeutischer Qualität für klinische Studien bereitstellen zu können, haben die Wissenschaftler der Pharmazeutischen Biotechnologie am Fraunhofer ITEM eine Plattformtechnologie entwickelt, mit der die Entwicklungszeiten für ein Herstellungsverfahren von Plasmid-DNA deutlich verkürzt werden können.

Plasmid-DNA als Impfstoff, Immun- oder Gentherapeutikum gewinnt zunehmend an Bedeutung. Bei diesem Biopharmazeutikum wird der Proteinwirkstoff direkt am Wirkungsort in vivo produziert. Bereits heute werden zahlreiche klinische Studien für Humantherapeutika durchgeführt und vier veterinärmedizinische Präparate sind schon zugelassen. Jetzt gilt es, geeignete Herstellungsverfahren zu entwickeln, um Plasmid-DNA in ausreichender Menge und vor allem Qualität für klinische Studien bereitstellen zu können.

Die pharmazeutischen Biotechnologen des Fraunhofer ITEM entwickeln aktuell eine Plattformtechnologie zur Herstellung von Plasmid-DNA in pharmazeutischer Qualität, basierend auf weitgehend generischen Methoden. Die Entwicklung erfolgt am Beispiel eines Expressionssystems, das auf die Vakzinierung gegen das humane Papillomavirus (HPV) abzielt. Obwohl sich eine solche Produktionsplattform in weiten Teilen aus bekannten Bausteinen zusammenfügen lässt, ergaben sich eine Reihe wissenschaftlicher Herausforderungen. Beispielsweise konnte der in der Literatur nur qualitativ beschriebene Zusammenhang zwischen Wachstumsrate und Plasmid-Gehalt der *E. coli*-Zellen modellmäßig erklärt und quantitativ beschrieben werden. Dies war eine Voraussetzung für die Entwicklung einer rational begründeten Kultivierungsstrategie, die es darüber hinaus ermöglicht, für neue Plasmid-DNA-Produkte die erforderlichen Kultivierungsparameter in kurzer Zeit mit wenigen



Die 300-Liter-Bioreaktor-anlage dient der mikrobiellen Kultivierung.

zielgerichteten Versuchen zu ermitteln. Genau dies ist ein essenzielles Ziel der Plattformentwicklung: substanzielle Verkürzung der Entwicklungszeiten.

Von regulatorischer Seite wird für Prozessdesign und -kontrolle in der biopharmazeutischen Wirkstoffherstellung in zunehmendem Maße ein umfangreiches Verständnis der zu Grunde liegenden zellulären Prozesse und der Schlüsselparameter des Produktionsprozesses gefordert. Die Verwendung gut untersuchter und verstandener generischer Herstellungsmethoden ist ein Schlüssel zur Erfüllung dieser Forderung.

Mit Hilfe des hier beschriebenen modellbasierten Ansatzes für die Herstellung von Plasmid-DNA wird Kunden nicht nur eine schnelle Prozessentwicklung angeboten. Die aktuellen und zukünftigen regulatorischen Anforderungen sind ebenfalls erfüllt und im Lieferumfang enthalten.

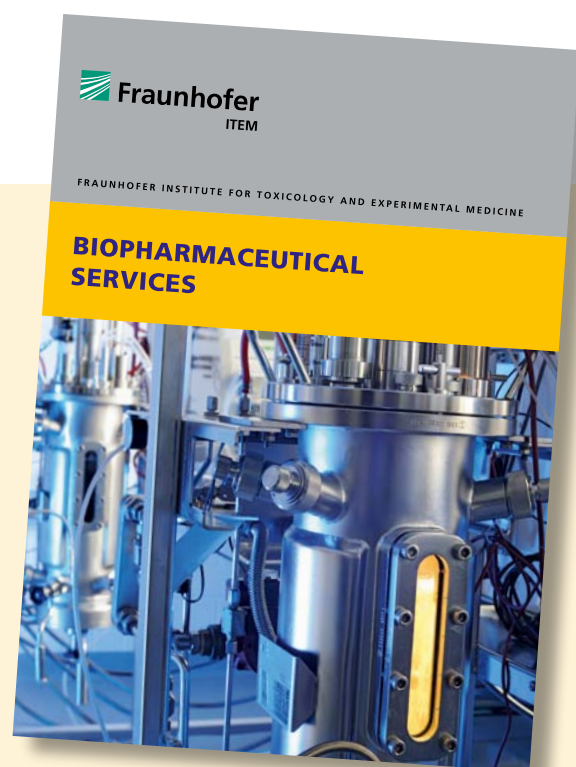
Literatur

Bohle, K.; Ross, A. (2011)
Plasmid DNA production for pharmaceutical use: Role of specific growth rate and impact on process design. *Biotechnology and Bioengineering* 108: 2099-2106.



KONTAKT

Dr. Anton Roß
Telefon +49 531 6181-6300
anton.ross@item.fraunhofer.de



Die Informationsmappe »Biopharmaceutical Services« präsentiert das umfassende FuE-Angebot des Bereichs Pharmazeutische Biotechnologie am Fraunhofer ITEM. Bestellen Sie diese Informationen über: biopharmaceutical-services@item.fraunhofer.de.

Geschäftsfeld 1

PROJEKTÜBERSICHT

Arzneimitteltestung

Wirksamkeit von Biopharmaka bei Primaten

Testung von Arzneimitteln in Asthmodellen der Maus und der Ratte einschließlich Lungenfunktionsmessung

Testung von Arzneimitteln in Infektionsmodellen

Testung von Arzneimitteln in Maus-, Ratten- und Primatenmodellen der LPS-induzierten Entzündung

Testung pflanzlicher Arzneimittel in Entzündungsmodellen

In-vitro-Testung pflanzlicher Arzneimittel

Entwicklung eines Zellkulturmodells für die Testung von Arzneimitteln zur Behandlung der COPD

Sicherheitspharmakologie der Lunge

Testung von bronchodilatatorisch wirksamen Pharmaka gegen COPD

Konzentrationsbestimmung von Pharmaka in Formulierungen und Expositionssphären

Bioanalytik

Konzentrationsbestimmung von speziellen Pharmaka in Blut-, Urin- und Organproben

Strukturaufklärung von Verunreinigungen und Abbauprodukten in Pharmaka mittels LC-NMR- und LC-MS-Untersuchungen

Immunologie

Immuntoxikologische Bewertung von Metallen

In-vivo- und Ex-vivo-Bildgebung der Immunantwort mit dem 2-Photonen-Mikroskop

Infektionserregernachweis in Blutproben und auf Medizinerngeräten

Pharmazeutische Biotechnologie

Entwicklung einer Plattform zur GMP-konformen Herstellung rekombinanter Antikörper auf der Basis von mikrobiellen Kulturen und Säugerzellkulturen

Entwicklung einer Plattform zur GMP-konformen Herstellung von Nukleinsäuren/ DNA-Wirkstoffen

GMP-konforme Herstellung von Provokationsprüfartzeimitteln für klinische Studien der Abteilung Klinische Atemwegsforschung

GMP-Herstellung einer CHO-Working-Cell-Bank

Entwicklung eines Aufarbeitungsprozesses für ein rekombinantes *E. coli*-Protein

Beratungs- und Qualifizierungsarbeiten im Klinikum Braunschweig

Tumorthherapie

Arbeitsablauf zur Detektion, Isolation und Molekularanalyse einzelner zirkulierender Tumorzellen

Detektion von HER2-Amplifikationen und PI3K-Mutationen in einzelnen zirkulierenden Tumorzellen bei Brustkrebspatientinnen

Entwicklung einer Methode zur Qualitätskontrolle für *Ampli1*TM

Methoden zur Detektion somatischer Mutationen in einzelnen Zellen

Tumorthherapie mit versorgungsunabhängigen implantierbaren Mikrodosiersystemen (TUDOS)

GESCHÄFTSFELD 2

KLINISCHE ATEMWEGSFORSCHUNG





Projektberichte

**Fraunhofer-Forscher am Deutschen Zentrum für
Lungenforschung beteiligt**

**Niedrig dosierte inhalative Endotoxin-Provokation – ein
Modell für Proof-of-Concept-Studien**

Vorlaufforschung

**Prognostische Wertigkeit von Markern aus Serum und
Lunge bei Rauchern mit und ohne COPD**

**Herstellung von Ozon als Provokationssubstanz
genehmigt**

Projektübersicht

Im Geschäftsfeld Klinische Atemwegsforschung werden klinische Studien zur Wirksamkeitsprüfung neuer Pharmaka, zur Entwicklung neuer Biomarker und zur Beurteilung des Gefährdungspotenzials durch Luftschadstoffe durchgeführt. Das Fraunhofer ITEM kooperiert dabei eng mit der Medizinischen Hochschule Hannover und arbeitet mit Industrieunternehmen und verschiedenen Forschungseinrichtungen zusammen.

Schwerpunkt dieses Geschäftsfelds sind klinische Arzneimittelstudien. Es werden klinisch-pharmakologische Probanden- und Patientenstudien zu Fragen der Wirksamkeit und Sicherheit neuer antiobstruktiver und antiallergischer Medikamente unter Bedingungen der »Good Clinical Practice« durchgeführt. Dafür werden frühe klinische Studien für die Phasen I und II konzipiert und durchgeführt. Um unter kontrollierter Allergenprovokation die Wirksamkeit von neuen Antiallergika bei Patienten mit Heuschnupfen zu überprüfen, wird in Zusammenarbeit mit der Abteilung Aerosoltechnologie ein Gräserpollen-Inhalationsraum betrieben, die so genannte Fraunhofer Environmental Challenge Chamber, kurz Fraunhofer ECC. Dieser Raum wird auch mit Hausstaub-Allergenen betrieben, um die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie zu prüfen. Durch

das universelle, patentierte Aerosolverfahren können zukünftig weitere Allergene – wie Katzenhaare oder Birkenpollen – eingesetzt werden. Bronchoskopische Untersuchungen nach Inhalation oder Instillation von Allergenen, Endotoxin oder Medikamenten sind ein weiterer Schwerpunkt der klinischen Forschungsaktivitäten. Weltweit verfügen nur wenige Institutionen über vergleichbares Know-how und technische Möglichkeiten.

Im DFG-Sonderforschungsbereich »Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie« (SFB 587) und im Deutschen Zentrum für Lungenforschung werden klinische Forschungsprojekte bearbeitet, die sich mit Pathomechanismen der allergischen Entzündung in der Lunge und der Entwicklung neuer Biomarker befassen.

Das Geschäftsfeld zeichnet sich durch einen hohen technischen Standard und fachliche Kompetenz aus und stützt sich zurzeit auf die folgenden Kernkompetenzen: pneumologische und allergologische Forschungsmethoden, klinische Arzneimittelprüfungen für die Indikationen Allergie, Asthma und COPD, Biomarkerforschung und -analytik sowie Aerosolverfahrenstechnik und Aerosolanalytik.

KONTAKT



Prof. Dr. med. Norbert Krug
Telefon +49 511 5350-602
norbert.krug@item.fraunhofer.de



Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-604
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Projektbericht

FRAUNHOFER-FORSCHER AM DEUTSCHEN ZENTRUM FÜR LUNGENFORSCHUNG BETEILIGT

ZUSAMMENFASSUNG

Lungenerkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Um möglichst schnell effektivere Therapien insbesondere für chronische Erkrankungen zu entwickeln, entstand 2011 mit Förderung des BMBF das Deutsche Zentrum für Lungenforschung – ein Verbund, in dem exzellente Universitäten und außeruniversitäre Institute interdisziplinär forschen. Auch das Fraunhofer ITEM ist beteiligt: Hier suchen die Wissenschaftler nach Biomarkern, um die Diagnose von entzündlichen Erkrankungen wie Asthma und COPD zu verbessern und um den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf eine Therapie besser vorherzusagen zu können.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO listet unter den zehn weltweit häufigsten Todesursachen vier Lungenerkrankungen auf. Jeder fünfte Todesfall geht heute auf eine Lungenerkrankung oder ihre Folgeerkrankungen zurück. Bis 2030 wird ein weiterer starker Anstieg der Fallzahlen prognostiziert. Die meisten schweren Lungenerkrankungen sind bis heute nicht heilbar, können nur symptomatisch behandelt werden und gehen mit einem hohen volkswirtschaftlichen Aufwand einher.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat daher nach dem Vorbild der amerikanischen nationalen Gesundheitsinstitute (NIH) die Gründung eines Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) unterstützt. Damit sollen neue Optionen zur Diagnose, Therapie und Prävention von Lungenerkrankungen zügig entwickelt werden. Die Forschungen richten sich auf die Krankheitsbilder Asthma und Allergien, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Mukoviszidose, akute Lungenschäden und Lungenentzündung (Pneumonie), interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenhochdruck, schwere Lungenerkrankungen im Endstadium und Lungenkrebs.

Das DZL ist als Dauereinrichtung geplant und wird von Bund und Ländern gefördert. Es wurde im November 2011 gegründet. Mitglieder des DZL sind ausgewählte Universitätskliniken, Kliniken und außeruniversitäre Forschungsinstitutionen, die auf dem Gebiet der Lungenforschung internationale Spitzenforschung durchführen. Die Mitglieder des DZL sind an fünf Standorten vertreten, einer davon ist der Standort Hannover



In der ausgeatmeten Luft suchen Wissenschaftler nach neuen Biomarkern, um Atemwegserkrankungen besser diagnostizieren und den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf eine Therapie besser vorhersagen zu können.

mit dem Forschungsnetzwerk BREATH (Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease). Hier haben sich mehr als 20 Ärzte und Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Fraunhofer ITEM und des Center for Health Economics Research Hannover der Leibniz Universität zusammengeschlossen und arbeiten mit mehr als 80 Mitarbeitern an den Projekten von BREATH.

Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM bearbeiten Projekte zu Asthma und COPD. Der Bereich Klinische Atemwegsforschung hat seinen Fokus auf die Suche nach neuen Biomarkern für eine verbesserte Diagnose, für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens gelegt – im Vordergrund steht dabei das Ansprechen auf eine Therapie in der frühen klinischen Forschung.

Einen Schwerpunkt stellen nicht-invasive Messverfahren zur Analyse der Ausatemluft dar. Solche Verfahren sind nicht nur für den Einsatz in klinischen Studien geeignet, sondern lassen sich perspektivisch auch für die tägliche Arbeit in pneumologischen Praxen einsetzen. Aktuelle Untersuchungen in enger Kooperation mit der Abteilung Bio- und Umweltanalytik konzentrieren sich auf die Messung von volatilen Substanzen in der Ausatemluft von Patienten mittels Gaschromatographie und Massenspektroskopie. Wegen der Vielzahl messbarer Substanzen besteht eine wesentliche Herausforderung in der Suche nach Substanzmustern, die frühe Hinweise auf eine Verschlechterung der Erkrankung oder auf eine geeignete Therapie geben können. Diese Arbeiten führen die Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit Forschern der DZL-Standorte in Marburg und München durch.

In einem anderen Projekt sollen die diagnostischen Möglichkeiten der Sputumanalytik erweitert werden. Die Forscher untersuchen hier unter anderem, wie sich einzelne Zellpopulationen aus dem Sputum selektieren lassen und wie sich neue

Techniken zum Messen der Aktivität von Einzelzellen auch für eine Anwendung an humanen Zellen eignen. Dafür wurden am Heidelberger DZL-Standort hochsensitive FRET (Förster resonance energy transfer)-basierte Sensoren zur quantitativen Bestimmung der pulmonalen Entzündung entwickelt.

In einem weiteren Forschungsprojekt wollen die Wissenschaftler untersuchen, ob die Kernspintomographie (MRT) generell geeignet ist, um eine Atemwegsentzündung bei Asthma- oder COPD-Patienten quantitativ zu bestimmen. Zunächst wurden Patienten mit allergischem Asthma und gesunde Kontrollpersonen segmental mit Allergenen provoziert. Daraufhin wurden die Sensitivität und Spezifität verschiedener MRT-Protokolle untersucht. In einem nächsten Schritt folgen Untersuchungen am experimentellen Modell der segmentalen Endotoxin-Provokation, um grundsätzlich zu klären, ob diese Art, Entzündungen zu detektieren, auch für nicht-allergische Entzündungsvorgänge möglich ist. Die Bildgebung erfolgt in Kooperation mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der MHH. Im Rahmen der DZL-Plattform Imaging werden MRT-Protokolle standardisiert und weiterentwickelt. Hierzu besteht eine enge Kooperation mit den Forschern am Standort Heidelberg.

Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit und standortübergreifende Kooperationen bestehen exzellente Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Biomarker, die dann im nächsten Schritt an gemeinsamen Patientenkohorten innerhalb des DZL validiert werden können.



KONTAKT

Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld
Telefon +49 511 5350-604
jens.hohlfeld@item.fraunhofer.de

Projektbericht

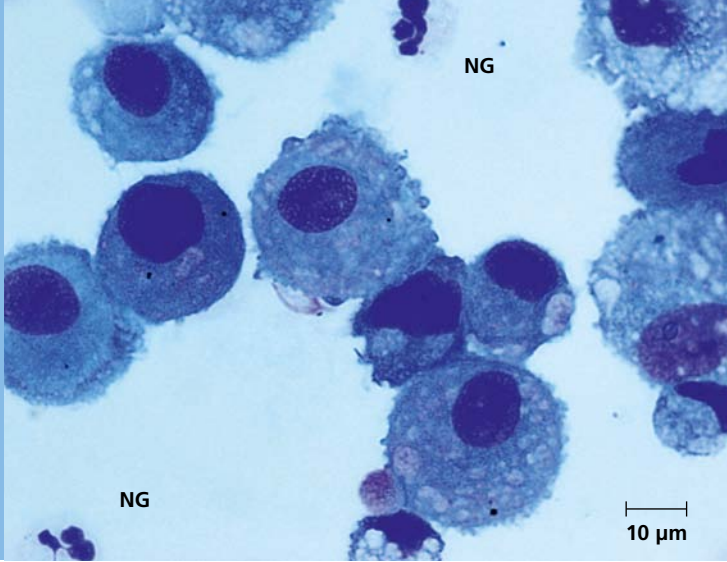
NIEDRIG DOSIERTE INHALATIVE ENDO- TOXIN-PROVOKATION – EIN MODELL FÜR PROOF-OF-CONCEPT-STUDIEN

ZUSAMMENFASSUNG

Wissenschaftler der Abteilung Klinische Atemwegsforschung haben ein neues, wenig invasives Provokationsverfahren etabliert, das sich für Proof-of-Concept-Studien in der frühen klinischen Entwicklungsphase von anti-entzündlichen Medikamenten zur Behandlung der COPD eignet. Das verbesserte Inhalationsverfahren erlaubt den Einsatz von Endotoxin (LPS) in GMP-Qualität und führt trotz einer sehr niedrigen LPS-Dosis zu einem reproduzierbaren Einstrom von Entzündungszellen in die Atemwege.

Für Proof-of-Concept-Studien in der frühen klinischen Entwicklungsphase neuer entzündungshemmender Medikamente sind Provokationsmodelle hilfreich, mit denen man bei gesunden, freiwilligen Probanden genau definierte und zeitlich limitierte entzündliche Prozesse in den Atemwegen auslösen kann. Bereits im Jahr 2011 konnte die Abteilung Klinische Atemwegsforschung zeigen, dass dies auch nicht-invasiv durch Inhalation einer sehr geringen Konzentration von Endotoxin in GMP-Qualität gelingt, wenn man die Lungendepositionsrates durch eine neu entwickelte Inhalationsmethode deutlich erhöht.

Im zweiten Teil dieses Forschungsvorhabens zeigte sich, dass das eingesetzte Verfahren auch reproduzierbar ist und sich damit für einen Einsatz als Modell in der Medikamentenentwicklung eignet. Im letzten Teil der Untersuchung wurde überprüft, ob der gerade für die COPD zugelassene Wirkstoff Roflumilast (Behandlungsdauer 5 Tage) die Endotoxin-vermittelte Entzündung vermindern und somit als Positivkontrolle in Studien eingesetzt werden kann. Diese relativ kurze Behandlungszeit zeigte zwar eine Veränderung bestimmter Oberflächenmarker auf Entzündungszellen, konnte aber quantitativ deren Einstrom in die Atemwege nicht verhindern.



Sputumzellen unter dem Mikroskop: Es sind meist große und kleine Makrophagen zu erkennen sowie zwei neutrophile Granulozyten (NG).

Mit Hilfe dieses Forschungsvorhabens wurde ein weiteres spezifisches Provokationsverfahren für Proof-of-Concept-Studien etabliert. Da sowohl die Provokation wie auch die Analyse der Atemwegsentzündung ohne Bronchoskopie erfolgen, kann durch dieses neue Verfahren die Invasivität für Probanden minimiert werden. Die Studie hat darüber hinaus gezeigt, dass sich eine Kurzzeitbehandlung mit dem Wirkstoff Roflumilast im Gegensatz zu Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien nicht als Positivkontrolle für Endotoxin-Provokationsstudien eignet.

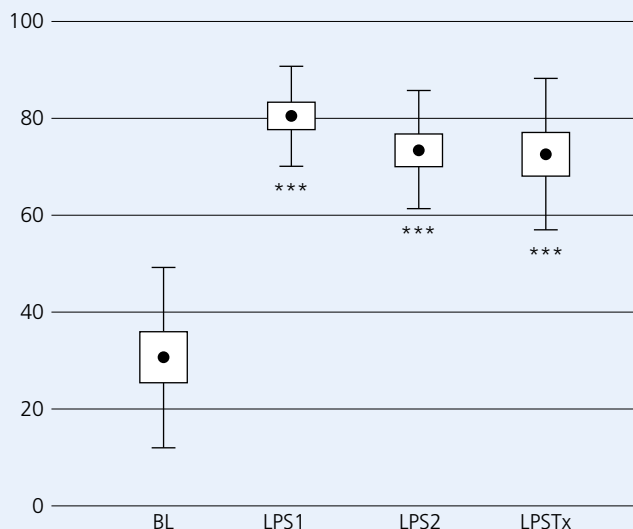
Methoden

Zwölf gesunde Probanden (Nichtraucher, durchschnittliches Alter 38 ± 11 Jahre, FEV_1 : $104,2 \pm 7,3$ Prozent vom Soll) inhalierten jeweils eine sehr niedrige Dosis von $2 \mu\text{g}$ Endotoxin (LPS). Dazu wurde ein neues Inhalationsverfahren genutzt, das die Flussrate beim Inhalieren und das inhalierte Volumen genau kontrolliert, um so die Deposition zu steigern. Sechs Stunden nach der LPS-Provokation wurde Sputum induziert und die zelluläre Zusammensetzung wurde mit den Ausgangswerten

Abb. 1: Links: Anstieg der Anteile neutrophiler Granulozyten, Monozyten und kleiner Makrophagen im Sputum (kumulative entzündliche Antwort) 6 Stunden nach LPS-Provokation im Vergleich zum Ausgangswert (BL). Rechts: Konzentration des Entzündungsmediators Myeloperoxidase (MPO) im Sputumüberstand.

Dargestellt sind Mittelwerte, SEM und SD, für MPO nach Log-Transformation. Statistische Auswertung: ANOVA mit Messwiederholung und Newman-Keuls-post-hoc-Test. *** $p < 0,001$ im Vergleich zum BL (LPS1: 1. LPS-Provokation; LPS2: 2. LPS-Provokation 4 Wochen nach LPS1; LPSTx: 3. LPS-Provokation 4 Wochen nach LPS2 und nach 5 Tagen Behandlung mit täglich $500 \mu\text{g}$ Roflumilast).

Neutrophile Granulozyten, Monozyten und kleine Makrophagen im Sputum (%)



MPO (ng/ml)

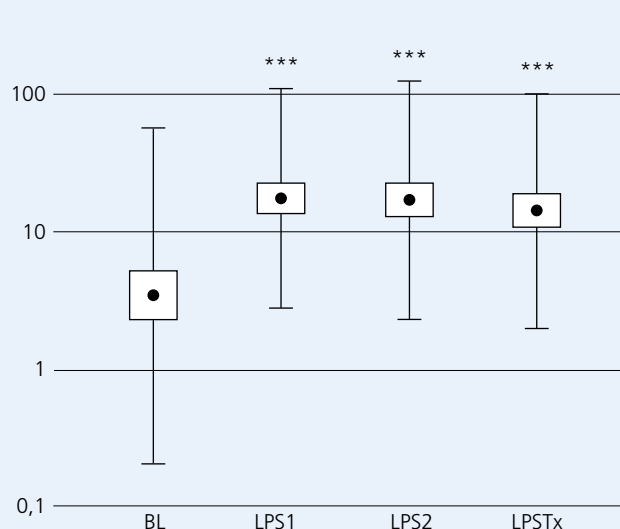
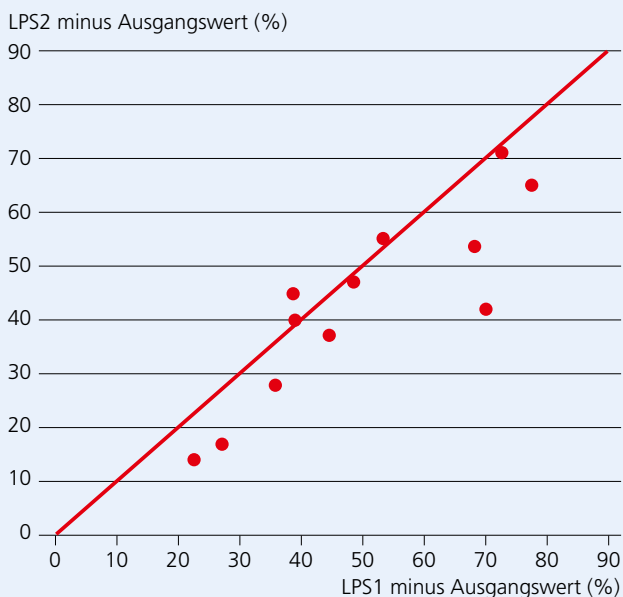


Abb. 2: Reproduzierbarkeit der kumulativen entzündlichen Antwort auf LPS.

Dargestellt ist die Korrelation zwischen dem Anstieg (= Werte nach LPS minus Ausgangswerte) nach der ersten und nach der zweiten LPS-Provokation und die Linie, auf der die Punkte idealerweise liegen sollten (»line of identity«).



verglichen (letztere wurden bei der Einschlussuntersuchung 2 bis 4 Wochen vor der ersten LPS-Provokation erhoben). Vor und nach der Provokation wurde Blut abgenommen und die Lungenfunktion über insgesamt 24 Stunden kontrolliert. Das Sputum wurde nach Standardmethoden aufgearbeitet und analysiert. Zusätzlich wurden spezifische immunologische Parameter mit Hilfe der Durchflusszytometrie untersucht.

Ergebnisse

Die niedrig dosierte LPS-Provokation wurde von den Probanden gut und ohne nennenswerte Symptomatik vertragen. Nur innerhalb der ersten Stunde nach der LPS-Provokation wurde ein leichter Abfall der Lungenfunktion beobachtet (im Mittel um weniger als 5 %). Im Vergleich zum Ausgangswert stieg die Zahl der weißen Blutzellen im Mittel von 4,4 auf 9,5 x 10⁹/ml Blut an. Der Anteil von spezifischen Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten) im Blut stieg von 54,1 % auf 74,1 % nach der Inhalation von LPS. Die Effekte waren vorübergehend und die Blutwerte am Morgen vor den jeweiligen Provokationen unterschieden sich nicht von den Ausgangswerten zu Beginn der Studie.

Mit Hilfe der optimierten Inhalationstechnik konnte selbst mit der sehr niedrigen Dosis LPS ein deutlicher Anstieg von Entzündungszellen und von spezifischen Mediatoren im induzierten Sputum beobachtet werden (Abb. 1). Der zelluläre Anstieg war nach der zweiten LPS-Provokation etwas geringer ausgeprägt und zeigte darüber hinaus eine leichte Verschiebung im Verhältnis zwischen Monozyten/kleinen Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Für den Anstieg der neutrophilen Granulozyten allein und für den aller Entzündungszellen nach LPS-Inhalation im Vergleich zum Ausgangswert fand sich eine gute Reproduzierbarkeit (Abb. 2).

Die fünftägige Gabe des Wirkstoffs Roflumilast, der bereits im Tierversuch unter vergleichbaren Bedingungen und beim Menschen nach längerer Behandlung zu einer Reduktion der entzündlichen Antwort geführt hat, konnte den Einstrom der Entzündungszellen in die Atemwege nicht vermindern. Nur die Expression bestimmter Oberflächenmarker auf Sputum-Makrophagen war hochreguliert. Dieser unerwartete Befund bedarf der weiteren Untersuchung, aber die in dieser Hinsicht homogene Antwort aller Probanden ist ein gutes Indiz dafür, dass die Medikamente, wie geplant, auch eingenommen wurden.

In einer Nachfolgeuntersuchung 57 bis 156 Tage nach der letzten LPS-Provokation war der Anteil der neutrophilen Granulozyten im Sputum im Vergleich zur ersten Ausgangsmessung noch leicht erhöht. Ein saisonaler Effekt ist hierfür die wahrscheinlichste Ursache, da die erste Ausgangsmessung im Sommer, die zweite dagegen im Winter durchgeführt wurde.

Schlussfolgerungen

Mit Hilfe dieser Studie wurde ein neues, wenig invasives Provokationsverfahren etabliert, das sich für Proof-of-Concept-Studien in der frühen klinischen Entwicklungsphase von anti-entzündlichen Medikamenten gegen COPD eignet. Das verbesserte Inhalationsverfahren erlaubt den Einsatz von LPS in GMP-Qualität und führt trotz einer sehr niedrigen LPS-Dosis zu einem reproduzierbaren Einstrom von Entzündungszellen in die Atemwege.

Literatur

Janssen, O.; Schaumann, F.; Holz, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Welker, L.; Winkler, C.; Biller, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M. (2012 zur Veröffentlichung eingereicht)
Low-dose endotoxin inhalation in healthy volunteers – a challenge model for early clinical drug development.



KONTAKT

Dr. Olaf Holz
Telefon +49 511 5350-245
olaf.holz@item.fraunhofer.de

Vorlaufforschung

PROGNOSTISCHE WERTIGKEIT VON MARKERN AUS SERUM UND LUNGE BEI RAUCHERN MIT UND OHNE COPD

ZUSAMMENFASSUNG

Biomarker können Ärzten bei der Diagnostik von Krankheiten und bei der Beurteilung des Therapieverlaufs helfen. Bei klinischen Prüfungen sollen Biomarker frühe Hinweise zur Wirkung neuer Medikamente geben. Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM wollten wissen, ob sich verschiedene Marker, die sie in den Jahren 2006 und 2007 bei Probanden einer COPD-Studie untersucht hatten, zur Prognose von Art und Ausmaß klinischer Veränderungen eignen. Einen Teil der Probanden konnten sie im Jahr 2012 für eine umfangreiche klinische Nachuntersuchung gewinnen. Für einige Marker zeigte sich eine relativ enge Beziehung zum klinischen Verlauf der letzten fünf Jahre. Für eine finale Beurteilung der Daten müssen diese Ergebnisse aber noch an einem größeren, unabhängigen Patientenkollektiv überprüft werden.

Wissenschaftler der klinischen Abteilung des Fraunhofer ITEM haben in den Jahren 2006 und 2007 von 24 Rauchern mit und 23 Rauchern ohne COPD (GOLD-Stadium II) wiederholt Serum, Sputum und bronchoalveoläre Lavage (BAL) gesammelt und mehr als 100 verschiedene Marker in den verschiedenen Kompartimenten untersucht. Im Jahr 2012 konnten sie 14 Raucher mit COPD (= 58 %) und 11 der damals gesunden Raucher (= 48 %) für eine klinische Nachuntersuchung gewinnen. Ziel war es, Hinweise zu bekommen, inwiefern sich die untersuchten Marker für eine Prognose zur Art und zum Ausmaß der klinischen Veränderung eignen.

Die Probanden wurden gründlich untersucht und eine Lungenfunktionstestung vor und nach Broncholyse, also der medikamentösen Öffnung verengter Atemwege, durchgeführt. Es wurde eine Blutprobe genommen und der Cotininspiegel im Harn bestimmt. Da Cotinin der Hauptmetabolit des Nikotins ist und damit ein spezifischer Marker für die Aufnahme von Nikotin, kann man durch diese Messung das aktuelle Rauchverhalten objektiv einschätzen. Darüber hinaus wurde die klinische Veränderung auch mit einem eigens entwickelten Fragebogen erfasst. Für die Datenanalyse zogen die Forscher nur die Marker heran, die sich bei der wiederholten Probenahme in den Jahren 2006 und 2007 als reproduzierbar erwiesen hatten: Das waren 10 BAL-, 10 Sputum-, 24 Serum- und 23 Vollblutmarker (Röpcke et al., 2012). Die Korrelationsanalyse wurde für alle Probanden zusammen und für die beiden Gruppen



separat durchgeführt. Die multiplen Testungen wurden berücksichtigt und nur eine Korrelation mit $p < 0,01$ als signifikant betrachtet.

Das durchschnittliche Rauchverhalten, also die Anzahl Zigaretten, die pro Tag geraucht wurde, war gegenüber der Datenerhebung in den Jahren 2006 und 2007 nicht signifikant verändert; die Cotininspiegel der beiden Messzeitpunkte waren hochgradig korreliert ($r = 0,79$; $p < 0,001$). Bei den Rauchern mit COPD verschlechterte sich die Lungenfunktion (FEV_1 Prozent vom Soll) im Mittel um 16,1 %, bei den ehemals gesunden Rauchern lag die Abnahme nur bei 5,4 %.

Die Ergebnisse des Fragebogens waren mit dieser Beobachtung kompatibel. Fünf der Raucher mit COPD verschlechterten sich auf den COPD-GOLD-Status III, einer sogar auf GOLD-Status IV. Zwei zuvor noch gesunde Raucher zeigten bei der Untersuchung im Jahr 2012 eine beginnende COPD, mit einem FEV_1/FVC -Verhältnis von weniger als 70 %. Korrelationen fanden sich zwischen der klinischen Verschlechterung (Veränderung im FEV_1/FVC -Verhältnis) und einigen inflammatorischen Markern in Serum und Sputum, wenn beide Gruppen gemeinsam ausgewertet wurden. Der Anteil der Monozyten im Blut lag bereits in den Jahren 2006 und 2007 bei beiden Gruppen über dem Normalwert und die klinische Verschlechterung über die letzten fünf Jahre war umso deutlicher, je höher der Anteil der Monozyten im Blut bei den ersten Untersuchungen (2006/2007) war.

Trotz der relativ kleinen Fallzahl konnten die Wissenschaftler bei dieser Nachuntersuchung einige Beziehungen zwischen dem Ausmaß der klinischen Veränderung und Markern finden, die in den Jahren 2006 und 2007 in verschiedenen, für die Erkrankung COPD relevanten Kompartimenten erhoben worden waren. Diese Daten geben erste Hinweise auf eine potenzielle prognostische Wertigkeit dieser Marker. Nachfolgend werden

die Fraunhofer-Forscher versuchen, diese Befunde gezielt in größeren Kohorten zu überprüfen. Dies könnte möglicherweise in Kooperation mit einem ihrer Partner im Deutschen Zentrum für Lungenforschung gelingen.

Literatur

Röpcke, S.; Holz, O.; Lauer, G.; Müller, M.; Rittinghausen, S.; Ernst, P.; Lahu, G.; Elmlinger, N.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M. (2012)

Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum.

In: PLoS One 7 (10): e46207.

doi: 10.1371/journal.pone.0046207



KONTAKT

Dr. Olaf Holz

Telefon +49 511 5350-245

olaf.holz@item.fraunhofer.de



Vorlaufforschung

HERSTELLUNG VON OZON ALS PROVOKATIONSSUBSTANZ GENEHMIGT

ZUSAMMENFASSUNG

Zur klinischen Prüfung von neuen Medikamenten gegen chronische Raucherbronchitis (COPD) haben Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM ein Modell entwickelt, bei dem Ozon als Provokationssubstanz verwendet wird. Im Sommer 2012 haben sie – so wie es das Arzneimittelgesetz verlangt – die Erlaubnis bekommen, Ozon herzustellen. Bereits im Sommer 2012 startete eine klinische Studie zur Prüfung eines neuen entzündungshemmenden Medikaments gegen COPD.

Durch die Inhalation von Ozon kann bei gesunden Studienteilnehmern vorübergehend eine Atemwegsentzündung hervorgerufen werden. Diese ähnelt einer Entzündung, wie sie bei der chronischen Raucherbronchitis (COPD) auftritt, mit ähnlichen Entzündungszellen und biochemischen Botenstoffen. Ärzte der Abteilung Klinische Atemwegsforschung nutzen dieses Krankheitsmodell zur klinischen Prüfung der Wirksamkeit von neuen Arzneimitteln. Die Arbeit am Modell hat den

Vorteil, dass schon in frühen Phasen der klinischen Entwicklung die Wirksamkeit eines neuen Medikaments unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden kann.

Seit der letzten Novelle des Arzneimittelgesetzes muss für die Herstellung der Provokationssubstanz Ozon eine Herstellungserlaubnis beantragt werden. Hierfür muss durch aufwändige Validierungsprozesse und lückenlose Definition aller Arbeitsschritte zweifelsfrei belegt werden, dass die Herstellung von Ozon allen technischen Ansprüchen genügt und für die Studienteilnehmer jederzeit sicher ist. Durch die enge Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Aerosolphysik und der Qualitätssicherung des Fraunhofer ITEM ist es gelungen, diese Herstellungserlaubnis in sehr kurzer Zeit zu erlangen.

Dadurch konnte bereits im Sommer 2012 eine klinische Studie zur Prüfung eines neuen entzündungshemmenden Medikaments im Ozonprovokationsraum beginnen.



KONTAKT

Dr. Heike Biller
Telefon +49 511 5350-623
heike.biller@item.fraunhofer.de

Rauchen ist die Hauptursache für COPD – Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland fünf bis zehn Prozent der Erwachsenen über 40 Jahren unter COPD leiden. Trotz intensiver Forschung ist eine ursächliche Heilung der COPD bis heute nicht möglich.

Geschäftsfeld 2

PROJEKTÜBERSICHT

Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit entzündungshemmender Präparate und einer Immuntherapie bei Patienten mit Heuschnupfen in der Fraunhofer Environmental Challenge Chamber

Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit inhalativ verabreichter Bronchodilatoren bei Patienten mit COPD

Charakterisierung von Partikeln in der Ausatemluft von Patienten mit Asthma und COPD

Bronchoskopische Gewinnung von Entzündungszellen aus den Atemwegen von Patienten mit Asthma

Entzündungsmonitoring der Lunge nach segmentaler Allergenprovokation mittels Kernspintomographie

Untersuchungen zur Wirksamkeit eines entzündungshemmenden Präparats bei Patienten mit Asthma

Weiterentwicklung eines Systems zur Aerosolisierung und kontrollierten inhalativen Applikation von Lungensurfactant

Etablierung einer universellen Methode zur inhalativen Provokation von Probanden gegenüber Umwelt- und Innenraumallergenen

Untersuchung des Einflusses von Gräserpollen auf die Auslösung von Hautveränderungen bei Patienten mit Neurodermitis

Untersuchung von nicht-kodierender RNA als Biomarker bei Patienten mit COPD

Etablierung der niedrig dosierten inhalativen Endotoxinprovokation als Modell für die Medikamentenprüfung

Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit eines entzündungshemmenden Präparats bei gesunden Probanden nach Ozonprovokation

Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit eines inhalativ verabreichten entzündungshemmenden Wirkstoffs bei Patienten mit allergischem Asthma

Bronchoskopische Gewinnung von Atemwegsbiopsien zur Bewertung der Wirksamkeit eines entzündungshemmenden Präparats bei Patienten mit COPD

GESCHÄFTSFELD 3

GEWERBE-, UMWELTTOXIKOLOGIE
UND VERBRAUCHERSCHUTZ





Projektberichte

Kohlenstoff-Nanoröhren – Ansätze für geeignete Toxizitätsprüfungen in vitro und in vivo

Projekt »SteriHealth« – Für bessere Hygiene in der Medizin

Beeinflussen extrem niederfrequente magnetische Felder die Entwicklung des kindlichen Gehirns und das Verhalten?

Bioverfügbarkeit des Lebensmittelkontaminanten 3-MCPD-Ester untersucht

DevTox: Wissenschaftliche Fortentwicklung des Projekts abgeschlossen

Aerosolbildung bei Duschbrausen und Strahlreglern

Projektübersicht

Im Geschäftsfeld Gewerbe-, Umwelttoxikologie und Verbraucherschutz werden Chemikalien, Partikel, einschließlich Nanopartikel, und komplexe Gemische untersucht, wie sie am Arbeitsplatz, in der Umwelt und in Verbraucherprodukten auftreten. Profunde Kenntnisse in der Inhalationstoxikologie, der Aerosolverfahrenstechnik, der chemischen Analytik und der toxikologischen Pathologie zeichnen dieses Geschäftsfeld aus. Die notwendigen Untersuchungen werden am Fraunhofer ITEM in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Prüfvorschriften sowie nach den Grundsätzen der »Good Laboratory Practice« (GLP) durchgeführt.

Für die Registrierung von Stoffen ist eine Vielzahl von gesetzlichen Auflagen zu berücksichtigen, die das Einführen neuer Produkte sowie Nachuntersuchungen von Altstoffen regeln. In vielen Fällen besteht der Bedarf, neue Produkte oder Produktionsverfahren zu untersuchen oder generell die Belastung von Innenräumen durch Schadstoffe zu prüfen. In diesem Zusammenhang bildet die Entwicklung neuer Verfahren zur Messung von luft-

getragenen Schadstoffen bzw. deren Quellstärken einen weiteren Forschungsschwerpunkt. Physikalisch-chemische und biologische Modelle helfen, Wirkstoffe und deren Freisetzung aus Baumaterialien, Innenausstattungen und Verbraucherprodukten zu ermitteln. Weiterhin werden am Fraunhofer ITEM mathematische Simulationsmodelle zur Expositionsabschätzung entwickelt.

Immunologische Tests erfassen sensibilisierende und immunmodulierende Wirkungen. Ein mögliches irritatives Potenzial von Chemikalien und Umweltschadstoffen auf die Atemwege wird mit Hilfe von verschiedenen validierten In-vitro-Modellen und gegebenenfalls Tiermodellen festgestellt. Umfangreiche In-vitro-Testverfahren stehen als Screening-Methoden und zur Abschätzung des gentoxischen Potenzials zur Verfügung. Diese Tests reduzieren die Zahl der Tierversuche. In den Fraunhofer Environmental Challenge Chambers der klinischen Einheit des Instituts werden für spezifische Fragestellungen zur Umwelt- und Arbeitsplatztoxikologie auch Probandenstudien durchgeführt.

KONTAKT



Prof. Dr. Clemens Dasenbrock
Telefon +49 511 5350-408
clemens.dasenbrock@
item.fraunhofer.de



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

Projektbericht

KOHLENSTOFF-NANORÖHREN – ANSÄTZE FÜR GEEIGNETE TOXIZITÄTSPRÜFUNGEN IN VITRO UND IN VIVO

ZUSAMMENFASSUNG

Kohlenstoff-Nanoröhren (Carbon Nanotubes, CNT) sind mittlerweile wichtige Bestandteile von Werkstoffen in der Elektronikindustrie, im Automobil- und im Flugzeugbau, die in großen, weiterhin zunehmenden Mengen verkauft werden. Wegen ihres großen Länge-Durchmesser-Quotienten wird diskutiert, ob CNT faserspezifische toxische Wirkungen hervorrufen könnten. Daher sind geeignete Testmethoden erforderlich, um die Toxizität verschiedener neuer Arten von CNT prüfen zu können. Die Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM können dafür auf ihre langjährige Erfahrung mit Studien zu Fasern und Partikeln zurückgreifen.

Um geeignete Testmethoden zur Prüfung der Toxizität von verschiedenen CNT-Arten entwickeln zu können, haben die Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM zunächst die zu testenden CNT physikalisch-chemisch charakterisiert. Dazu gehört es auch, die Längen-Durchmesser-Verteilung und die Reinheit sowie das Lösungsverhalten von metallischen Rückständen aus dem Katalysator zu bestimmen.

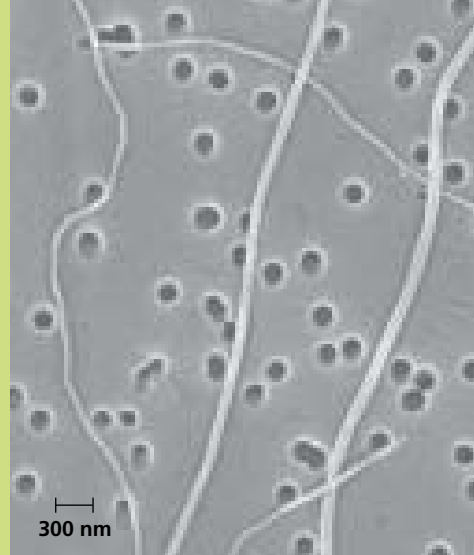
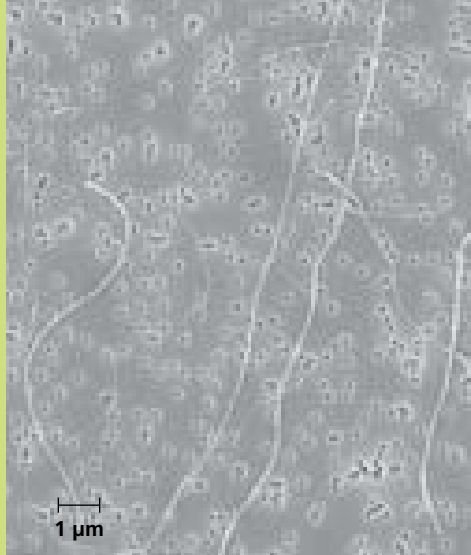
Geeignete CNT-Suspensionen für In-vitro-Tests

Entscheidend für In-vitro-Prüfungen ist eine geeignete Suspension der CNT in biologisch verträglichen Medien. Dabei hilft den ITEM-Wissenschaftlern ihre fundierte Erfahrung in der Optimierung der Medienzusammensetzung und in mechanischen und Ultraschall-Suspensionsverfahren. Außerdem ist es wichtig, geeignete Zelllinien auszuwählen (epitheliale, mesotheliale), die die Atemwege möglichst optimal abbilden, um Ergebnisse mit guter Aussagekraft für die In-vivo-Situation zu erhalten. Zu den Endpunkten der Tests zählen beispielsweise die Zytotoxizität und die Gentoxizität (Comet-Assay, Mikrokerntest).

CNT-Aerosolisierung mit stark verminderter Agglomeration für In-vivo-Tests

Für die In-vivo-Testung müssen die CNT, die typischerweise stark zur Bildung von Agglomeraten neigen, effektiv aerosolisiert werden. Um die Alveolengängigkeit von CNT in Inha-

*Kohlenstoff-Nanoröhren,
hier im Elektronenmikroskop
dargestellt, stehen im Ver-
dacht, faserspezifische toxische
Wirkungen hervorzurufen.*



lationsversuchen mit Ratten zu gewährleisten, kommen vorzugsweise zwei verschiedene Verfahren für die akute und die subakute/chronische Prüfung zum Einsatz.

Beim akuten Inhalationstest (einmalige, 4-stündige Nose-only-Exposition) werden CNT in flüssigen Formulierungen homogen suspendiert und anschließend zu alveolengängigen Aerosolen vernebelt. Mit dieser Methode lassen sich maximale Aerosolkonzentrationen um 40 mg/m³ erzielen. Diese Methode wurde unter anderem in einer Biokinetikstudie mit radioaktiv markierten CNT (⁶⁰Co-Gamma-Markierung des Katalysators Kobalt) verwendet. Für diese Art von Studien ist es von großer Bedeutung, dass eine möglichst hohe Depositionsdosis erreicht wird.

Für subakute bzw. subchronische Inhalationstests (28-tägige bzw. 3-monatige Nose-only-Exposition) wurde am Fraunhofer ITEM eine wirkungsvolle Trockenaerosolisierung von CNT mit einem akustischen Dosierungssystem etabliert (Anpassung und Optimierung eines am NIOSH, USA entwickelten Generatortyps). Eine mit hoher Frequenz vibrierende Membran erzeugt direkt aus dem Ausgangsmaterial Atmosphären mit stark deagglomerierten CNT. Je nach Art der CNT kann die Deagglomeration noch durch Kügelchen im Aerosolgenerator unterstützt werden. Die Funktionsfähigkeit dieses Systems wurde in einer 3-monatigen Inhalationsstudie mit einer Reihe speziell entwickelter Test-CNT bestätigt (Exposition abgeschlossen, Auswertung der Endpunkte noch in Bearbeitung).

Zurzeit wird auch noch eine chronische Studie mit diesen CNT durchgeführt. In diesem Versuch wird das kanzerogene Potenzial der experimentellen CNT über die Lebenszeit der Ratten nach intraperitonealer Injektion untersucht.

CNT-spezifische Besonderheiten berücksichtigen

Für die Zulassung von CNT durch die Behörden können die OECD-Richtlinien 412 und 413 für toxikologische Prüfungen

geringfügig abgewandelt werden, um den CNT-spezifischen Besonderheiten Rechnung zu tragen. Aufwändigere Versuchsprotokolle zur Untersuchung der möglichen faserspezifischen Toxizität von CNT sollten die folgenden Endpunkte beinhalten:

- Verbleib der CNT in der Lunge; Untersuchung der CNT-Translokation von der Lunge zur Pleura.
- Untersuchung des proliferativen, gentoxischen und kanzerogenen Potenzials der CNT.
- Etablierung von In-vitro-Tests, mit denen sich eine biologische Wirkung in vivo zuverlässig vorhersagen lässt.

Am Fraunhofer ITEM stehen all diese Verfahren zur Verfügung und wurden in Studien für Auftraggeber aus der Industrie und der öffentlichen Hand erfolgreich angewendet.



KONTAKT

Dr. Bernd Bellmann
Telefon +49 511 5350-452
bernd.bellmann@item.fraunhofer.de



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

Projektbericht

PROJEKT »STERIHEALTH« – FÜR BESSERE HYGIENE IN DER MEDIZIN

ZUSAMMENFASSUNG

Mangelnde Hygiene, verschmutzte OP-Bestecke, Krankenhauskeime – die Meldungen über Infektionen häufen sich, teilweise mit dramatischen Konsequenzen für die Patienten. Neue Sterilisationstechnologien sollen preiswert und vor Ort anzuwenden sein und das Infektionsrisiko in Krankenhäusern, Arztpraxen und Altenheimen senken. Daran arbeiten Fraunhofer-Forscher aus sechs Instituten gemeinsam in dem Projekt »SteriHealth«. Zurzeit wird ein Ministeriligator entwickelt, der schonend, aber hochwirksam Medizinprodukte sterilisieren soll. Das Fraunhofer ITEM ist vor allem mit der Entwicklung eines Monitoring-Prozesses zur Prüfung der Sterilisationseffizienz dieses neuen Gerätes beteiligt.

In deutschen Krankenhäusern infizieren sich nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene jedes Jahr rund 800 000 Menschen mit Keimen und bis zu 40 000 dieser Patienten sterben an den Folgen einer Blutvergiftung. Die auftretenden Sekundärinfektionen verursachen jährliche Kosten von bis zu 7 Milliarden Euro. Das zeigt, dass die bestehenden Hygienemaßnahmen optimiert werden müssen.

Neue Sterilisationstechnologien wären insbesondere für einen Einsatz unmittelbar vor einer OP wertvoll. Denn Chirurgen operieren mit komplexen Instrumenten und Geräten, die sich mit heutigen Verfahren (Heißdampf-, Ethylenoxid- oder Gammastrahlen-Sterilisation) nur schlecht sterilisieren lassen. Das liegt an ihrer anspruchsvollen Geometrie – Öffnungen, Spalten und Winkel, in die kein Desinfektionsmittel dringt –, den sensiblen Materialien sowie integrierter Elektronik und Sensorik. Und bis heute fehlt auch bei den modernen, in der Klinik etablierten Sterilisationsverfahren die Möglichkeit, direkt am Patienten eine Sterilisation durchzuführen. Das wäre z. B. wichtig, um das Infektionsrisiko im OP zu minimieren, wenn ein Implantat zunächst angepasst und dann direkt in den Körper eingesetzt werden soll. Denn Komplikationen treten zumeist durch bakterielle Infektionen auf.

Wissenschaftler der Fraunhofer-Institute IBMT, ITEM, IZI, FEP, IVV und IZFP wollen nun gemeinsam einen effektiven Hygienesicherungsprozess entwickeln, um keimfrei verpackte Medizinprodukte für Krankenhäuser, Arztpraxen und Altenpflege bereitzustellen. Alle medizinischen Materialien, von der Ver-



Im OP könnte der Ministerilisator eingesetzt werden: Die neue Technologie soll eine schnelle und wirksame Sterilisation von Medizinprodukten vor Ort ermöglichen, z. B. direkt vor dem Einsetzen eines Implantats.

packung über Transport und Lagerung bis hin zur Anwendung, sollen sich – preiswert und vor Ort – sterilisieren lassen.

Mit gebündelter Kompetenz entwickeln die beteiligten Wissenschaftler zurzeit einen Ministerilisator und testen neue schonende, aber hochwirksame Technologien (z. B. Elektronenstrahl) zur Sterilisation von verschiedenen Materialien. Außerdem entwickeln sie intelligente Verpackungskonzepte und prüfen die Produktsicherheit nach erfolgter Bestrahlung.

Das Fraunhofer ITEM erarbeitet im Rahmen des Projekts »SteriHealth« vor allem einen Monitoring-Prozess zur Prüfung der Sterilisationseffizienz. Zunächst werden dabei verschiedene Materialien mit einem breiten Spektrum an Prüfkeimen beschichtet. Im Anschluss wird die Sterilisationseffizienz getestet, um die anzuwendenden Sterilisationsparameter und Einflussfaktoren zu evaluieren. Ziel ist es, zu prüfen, ob das Sterilisationsverfahren die Keimlasten effizient reduziert hat, was entscheidend für die Akzeptanz des neuen Sterilisationsverfahrens ist. Nächste Schritte im Projekt sind, das Sterilisationsverfahren gezielt bei relevanten Medizinprodukten anzuwenden und die Sterilisationseffizienz im Ministerilisator zu überwachen.

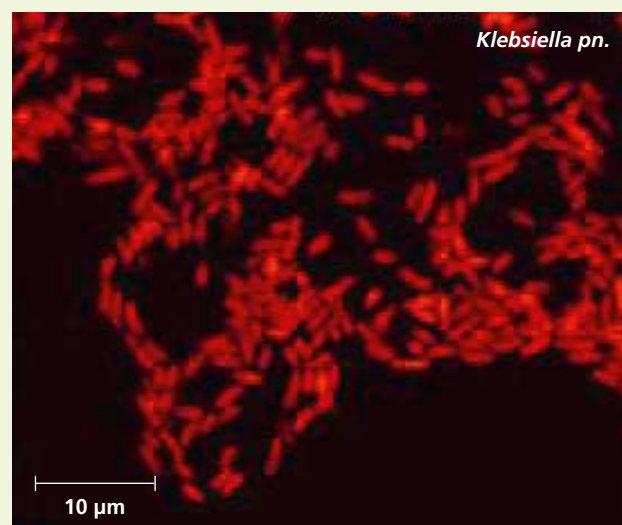
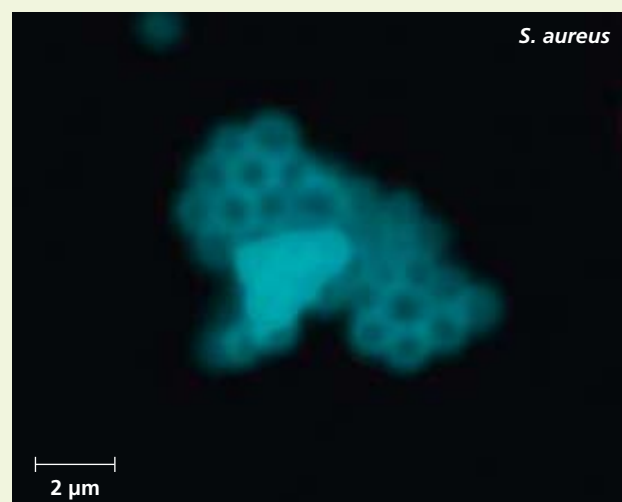
Das Projekt »SteriHealth« ist eingebettet in dem Fraunhofer-Forschungsprojekt »Märkte von Übermorgen« und wird von der Fraunhofer-Gesellschaft für drei Jahre mit 4,5 Millionen Euro gefördert.



KONTAKT

Dr. Meike Müller
 Telefon +49 511 5350-262
 meike.mueller@item.fraunhofer.de

Fluoreszenzfärbung von Prüfkeimen: Die Sterilisationseffizienz der neuen Technologie wird getestet an einer Vielfalt von Prüfkeimen, z. B. an Referenzkeimen und an besonders relevanten Pathogenen wie *Staphylococcus aureus* (oben) oder *Klebsiella pneumoniae* (unten).



Projektbericht

BEEINFLUSSEN EXTREM NIEDERFREQUENTE MAGNETISCHE FELDER DIE ENTWICKLUNG DES KINDLICHEN GEHIRNS UND DAS VERHALTEN?

ZUSAMMENFASSUNG

Niederfrequente elektromagnetische Felder begleiten uns im Alltag – sie werden ausgestrahlt von Elektrogeräten, Strom- oder Hochspannungsleitungen. Die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien lassen vermuten, dass diese Felder die Entwicklung von verschiedenen Organsystemen beeinflussen könnten. Möglicherweise führen sie auch zu einer erhöhten Anfälligkeit für Leukämie im Kindesalter. Bisher gab es keine tierexperimentellen Studien, die diese Hinweise stützen.

Daher hat das Bundesamt für Strahlenschutz das Fraunhofer ITEM beauftragt, die Wirkung von niederfrequenten elektromagnetischen Feldern auf das sich entwickelnde blutbildende System, das Immunsystem und das zentrale Nervensystem in einer Studie mit juvenilen Tieren zu untersuchen. Erste Ergebnisse der Studie zu Wirkungen auf das zentrale Nervensystem werden im Folgenden dargestellt.

Die dauernde Exposition der Bevölkerung gegenüber niederfrequenten elektromagnetischen Feldern, erzeugt von Stromleitungen und Elektrogeräten in Haushalten oder auch von Hochspannungsleitungen, wird immer wieder kontrovers diskutiert, da epidemiologische und tierexperimentelle Daten zum Expositionsrisiko nicht übereinstimmen. Ob diese Felder einen Einfluss auf die gesunde Entwicklung von Kindern haben, sollen Toxikologen im Auftrag des Bundesamts für Strahlenschutz mit Hilfe der tierexperimentellen Studie »Einfluss niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf das sich entwickelnde blutbildende System, das Immunsystem und das ZNS in vivo« klären.

Um die Ergebnisse dieser Studie schließlich auf den kindlichen Organismus übertragen zu können, haben die Wissenschaftler des Instituts eigens ein spezielles Tiermodell mit juvenilen Tieren und ein neues Expositionsverfahren entwickelt.

Versuchsaufbau

Zeitlich angepaarte CD-1-Mäuse wurden ab dem 10. Tag der Tragzeit für 20 Stunden pro Tag durchgehend gegenüber sinusförmigen 50-Hz-Magnetfeldern exponiert. Für die Exposition wurden die Feldintensitäten so gewählt, dass im Körper der Tiere Stromdichten erzielt wurden, die denen entsprechen, die beim Menschen bei der Exposition gegenüber magnetischen Flussdichten von 1, 100 und 1000 Mikrottesla (μT) auftreten – also im Tier: 10 μT , 1 mT und 10 mT.



Es gab zwei Kontrollgruppen: eine Käfigkontrolle und eine scheinexponierte. Die Raumtemperatur, relative Luftfeuchtigkeit sowie der Vibrations- und Lärmpegel – typische Stressfaktoren in einem technischen Umfeld, die sich auf die Versuchsergebnisse auswirken können – wurden kontrolliert und waren bei allen Versuchsgruppen gleich. Die Jungtiere wurden bis zur Entwöhnung am 21. Tag nach der Geburt von ihren Müttern aufgezogen und anschließend in Gruppen gehalten.

Eine klinische Befundung erfolgte täglich und das Körpergewicht wurde am 4., 7., 10., 14., 17. und 21. Tag nach der Geburt bestimmt und danach wöchentlich bis zum 90. Tag – einem Alter, das beim Menschen etwa dem junger Erwachsener entspricht. Zur Bewertung von Koordinationsfähigkeit und Muskelfunktion wurde vom 1. bis zum 3. Tag nach der Geburt der Stellreflex und vom 10. bis zum 12. Tag die negative Geotaxis getestet. Die spontane lokomotorische Aktivität und die »Functional Observational Battery« (FOB) wurden am 20., 30. und 60. Tag getestet. Bei der FOB wird eine Vielzahl physiologischer Parameter bewertet, wie Körpertemperatur, Muskelkraft, Muskelkoordination und Orientierung im Raum. Zur Prüfung des Hörvermögens und der Sinneswahrnehmung sowie bestimmter Gedächtnisleistungen wurde der akustische Schreckreflex mit Gewöhnungseffekt und Präpulsinhibition am 20. und 60. Tag getestet. Die Öffnung der Vagina und das zugehörige Körpergewicht als Maß für die sexuelle Reife wurden vom 22. bis zum 30. Tag bestimmt. Alle Daten wurden auf statistische Signifikanz geprüft ($p < 0,05$) und je nach Art der Daten wurde eine Varianzanalyse mit Dunnett-Test oder ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Ergebnisse

Die klinischen Befunde der Muttertiere während Trächtigkeit und Laktation, das Körpergewicht und der Reproduktionserfolg wurden durch die Exposition nicht beeinflusst. Die Mortalitätsrate der Nachkommen vor und nach der Geburt war niedrig

und zeigte keine Abweichung der exponierten Tiere von den Kontrollgruppen. Bei der Entwicklung des Körpergewichts gab es keine Unterschiede zwischen den Jungtieren der scheinexponierten und der befeldeten Gruppen. Auch bei der Reflexentwicklung und den Verhaltenstests waren keine Unterschiede zu erkennen. Weder die Aktivität der Jungtiere war verändert noch die Verarbeitung von Sinneswahrnehmungen durch das Gehirn oder andere physiologische Parameter. Auch beim Alter der Tiere bei der sexuellen Reife gab es keine dosisabhängigen Unterschiede.

Die vorgestellten Daten geben keinerlei Hinweis darauf, dass extrem niederfrequente magnetische Felder den Reproduktionserfolg, das Auftreten von Missbildungen, die postnatale Überlebensrate oder die Reflex- und Verhaltensentwicklung negativ beeinflussen. Die Ergebnisse für den Teil des Forschungsprojekts, in dem die Funktion des Immunsystems und die Entwicklung anderer Organsysteme untersucht wurden, werden zurzeit noch ausgewertet.



KONTAKT

Dr. Geertje Lewin
Telefon +49 511 5350-453
geertje.lewin@item.fraunhofer.de

Projektbericht

BIOVERFÜGBARKEIT DES LEBENSMITTELKONTAMINANTEN 3-MCPD-ESTER UNTERSUCHT

ZUSAMMENFASSUNG

Estergebundenes 3-Monochlorpropandiol (3-MCPD) ist seit langem bekannt als bedenklicher Kontaminant in verschiedenen Lebensmitteln, insbesondere in raffinierten Pflanzenölen und -fetten. Um die Risiken für die Gesundheit des Menschen besser abschätzen zu können, führte das Fraunhofer ITEM im Auftrag von Verbraucherschutzbehörden eine tierexperimentelle Studie durch. Sie sollte klären, in welchem Ausmaß 3-MCPD-Fettsäureester nach oraler Aufnahme im Magen-Darm-Trakt zu 3-MCPD hydrolysiert werden, und es sollten Daten zu Resorption und Verteilung im Organismus gewonnen werden.

Bereits im Jahresbericht 2011 wurde berichtet, dass die Arbeitsgruppe Bio- und Umweltanalytik chemisch-analytische Methoden zur Bestimmung von freiem und gebundenem 3-Monochlorpropandiol (3-MCPD) in verschiedenen biologischen Matrices entwickelt und validiert hat. In der hier beschriebenen Studie ging es nun darum, bisher noch nicht vorhandene Daten zur Hydrolyse von 3-MCPD-Fettsäureestern im Magen-Darm-Trakt und zur Resorption und Verteilung im Organismus zu gewinnen. Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) hat in fachlicher Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) das Fraunhofer ITEM mit dieser Studie beauftragt.

Die Untersuchungen erfolgten an Wistar-Ratten, denen einmalig durch orale Applikation 3-MCPD-Diester (1,2-Dipalmitoyl-3-chlor-1,2-propandiol; 53,2 mg/kg Körpergewicht) bzw. 3-MCPD (10 mg/kg Körpergewicht, äquimolare Dosierung) verabreicht wurde. Zu festgelegten Zeitpunkten wurden die Konzentrationen von freiem 3-MCPD und vom 3-MCPD-Ester in Blut, Urin, Organen und Darminhalten chemisch analysiert.

Schnelle Resorption von 3-MCPD

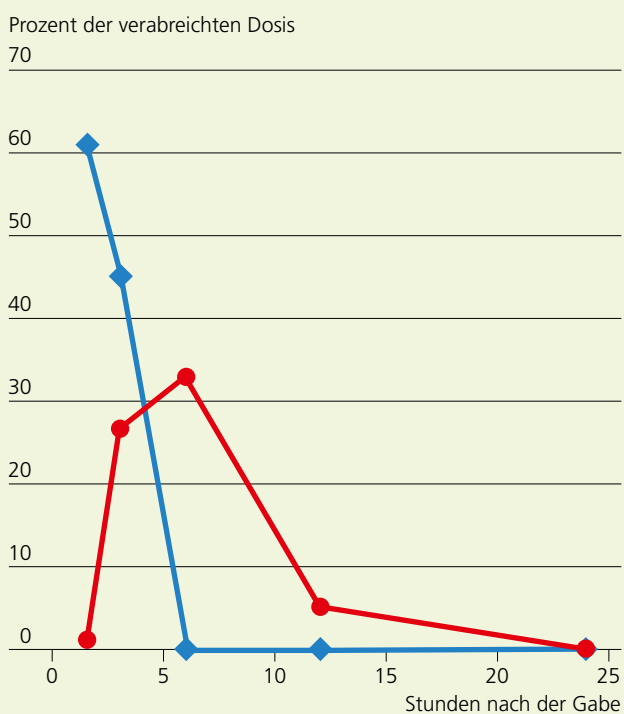
Die Bioverfügbarkeit von 3-MCPD im Blut ist nach oraler Gabe des 3-MCPD-Esters bzw. von freiem 3-MCPD ähnlich. Es wurden vergleichbare AUC₂₄-Werte, die ein Maß für die Bioverfügbarkeit darstellen, von 7760 bzw. 9030 ng × h/ml ermittelt. Nach 3-MCPD-Ester-Gabe wurden 86 % des Wertes erhalten, der



bei Applikation der freien Substanz auftritt. Die maximalen Konzentrationen für 3-MCPD im Blut und die dazugehörigen Zeitpunkte waren allerdings sehr verschieden (C_{\max} 949 ng/ml, t_{\max} 3,01 Stunden nach 3-MCPD-Ester-Gabe und C_{\max} 4850 ng/ml, t_{\max} 0,37 Stunden nach 3-MCPD Gabe). Diese Ergebnisse sprechen für eine schnelle Resorption von 3-MCPD ins Blut nach Verabreichung von freiem 3-MCPD. Nach der Gabe von 3-MCPD-Ester kommt es aufgrund der intestinalen Esterhydrolyse jedoch zu einer zeitlichen Verzögerung der Resorption, was zu einem späteren und geringeren Anstieg des 3-MCPD-Gehalts im Blut führt.

Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Hydrolyse von 3-MCPD-Ester im Darmtrakt der Ratte.

Blaue Kurve: Dünndarm; rote Kurve: Dickdarm.



Weitere Messungen zeigten, dass in dem Zeitraum von 3 bis 6 Stunden nach der Gabe des 3-MCPD-Esters maximal zwischen 8 und 10 % freigesetztes 3-MCPD in den Darminhalten vorhanden sind (in Bezug zur verabreichten Dosis) sowie 33 bis 72 % des verabreichten 3-MCPD-Esters selbst. In Abbildung 1 ist der Verlauf der intestinalen Esterspaltung graphisch veranschaulicht. In Leber und Niere wurde kein Ester nachgewiesen, allerdings wurde freies 3-MCPD gefunden. In Bezug zur verabreichten Dosis waren die Werte mit weniger als 0,25 % jedoch sehr gering.

Bei den Tieren, denen freies 3-MCPD verabreicht wurde, traten die höchsten Werte an 3-MCPD in den Darminhalten und Organen schon innerhalb der ersten Stunde nach der Gabe auf, das heißt deutlich früher als bei der Esterapplikation. Insgesamt wurden maximal 8 bis 10 % der applizierten Dosis als 3-MCPD im Organismus wiedergefunden.

Zusätzlich wurden Urin- und Kotproben der Tiere untersucht: Die Ausscheidung von 3-MCPD im Urin lag für beide Prüfsubstanzen bei 2 %, im Kot der Tiere wurde etwa 1 % nachgewiesen.

3-MCPD-Esterhydrolyse im Organismus experimentell bestätigt

Es wurde gezeigt, dass der verabreichte 3-MCPD-Ester im Rattenorganismus hydrolytisch gespalten und das freigesetzte 3-MCPD rasch resorbiert und metabolisiert wird. Mit Hilfe dieser neuen Erkenntnisse kann das Gefährdungspotenzial, das von der Aufnahme dieser Kontaminanten über Nahrungsmittel ausgeht, besser abgeschätzt werden.



KONTAKT

Dr. Edith Berger-Preiß
 Telefon +49 511 5350-213
 edith.berger-preiss@item.fraunhofer.de

Projektbericht

DEVTOX: WISSENSCHAFTLICHE FORTENTWICKLUNG DES PROJEKTS ABGESCHLOSSEN

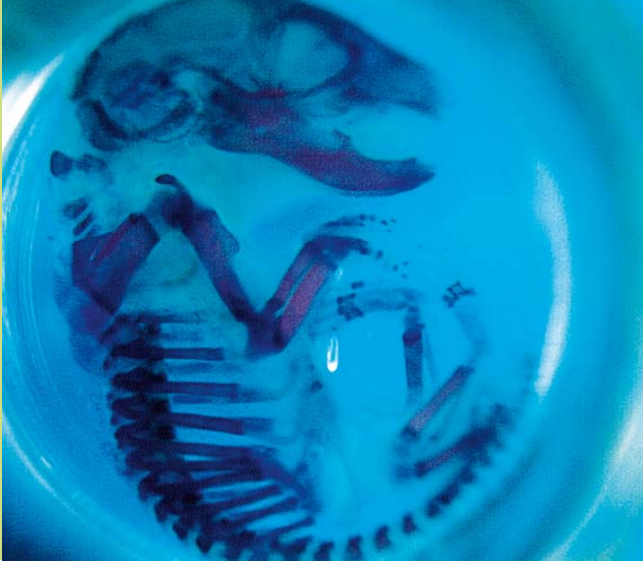
ZUSAMMENFASSUNG

DevTox ist ein Projekt, das das Bundesinstitut für Risikobewertung vor 10 Jahren ins Leben gerufen hat, um Industrie, Behörden und Forschungseinrichtungen bei der Beurteilung von entwicklungstoxikologischen Studien zu unterstützen. Wissenschaftler, unter anderem des Fraunhofer ITEM, haben die DevTox-Webseite erarbeitet, die ein Lexikon mit international harmonisierten Definitionen und Termini von Anomalien in entwicklungstoxikologischen Studien und eine dazugehörige Bilddatenbank enthält. Eine Weiterentwicklung des Projekts wurde im Jahr 2012 abgeschlossen. Damit wurde die Anzahl der Diagnosen auf insgesamt 1742 erhöht.

Unter dem Namen DevTox hat das Bundesinstitut für Risikobewertung vor 10 Jahren ein Projekt ins Leben gerufen, um Industrie, Behörden und Forschungseinrichtungen bei der Beurteilung von entwicklungstoxikologischen Studien zu Pflanzenschutzmitteln, Bioziden, anderen Chemikalien und Chemieprodukten zu unterstützen. Wissenschaftler des Fraunhofer ITEM und des Instituts für klinische Pharmakologie und Toxikologie der FU Berlin haben gemeinsam die DevTox-Webseite erarbeitet, die ein Lexikon mit international harmonisierten Definitionen und Termini von Anomalien in entwicklungstoxikologischen Studien sowie eine dazugehörige Bilddatenbank enthält.

Im Jahr 2012 wurde eine Weiterentwicklung des Projekts abgeschlossen. Die Wissenschaftler haben insbesondere die DevTox-Nomenklatur an die 2009 publizierte »Terminology of Developmental Abnormalities in Common Laboratory Mammals« (ehemals IFTS-Terminologie) angepasst und die neuen international harmonisierten Definitionen und Termini zu Anomalien in Studien zur Entwicklungstoxizität (Makris et al., 2009) in die computergestützte Datenbank eingearbeitet. Zusätzlich fügten sie eine neue Befundklasse, nämlich »materno-fetale Anomalien«, in die Terminologie ein, die neben Plazentabefunden auch solche an anderen Strukturen wie dem Amnion umfasst.

Die bisherigen Befundbilder stammten größtenteils von Feten. Sie wurden gezielt durch Befundbilder von Jungtieren und erwachsenen Tieren ergänzt. Basierend darauf können Schluss-



folgerungen über die potenzielle Rückbildung bzw. das potenzielle Fortbestehen struktureller Anomalien nach der Geburt gezogen werden, was für die Bewertung der postnatalen Konsequenzen wichtig ist. Damit ist die DevTox-Webseite deutlich funktionaler.

Insbesondere wurden solche Befunde und die entsprechenden Abbildungen bearbeitet, für die es bisher keine international harmonisierte Terminologie gab. Dabei handelt es sich unter anderem um Befundbilder für Anomalien, die in entwicklungs-toxikologischen Studien an Marmoset-Affen (*Callithrix jacchus*) aufgetreten sind. Für primatenspezifische Befunde müssen zukünftig noch entsprechende international harmonisierte Termini festgelegt werden. In die DevTox-Datenbank wurden außerdem Befundbilder mit der dazugehörigen Terminologie für Anomalien aufgenommen, die in Studien bei der Japanischen Wachtel (*Coturnix coturnix japonica*) aufgetreten sind.

Die Wissenschaftler haben die dem Projekt zugrunde liegende Struktur der Internetseite überarbeitet und gezielt erweitert, um damit das Einstellen neuer Befundbilder zu ermöglichen und die auf der Internetseite vorgesehene Möglichkeit der Klassifizierung der neuen Befunde in Missbildungen und Variationen zu nutzen.

Die bereits vorhandenen Datenbankstrukturen für pränatale Anomalien (d. h. Befunde, die vor der Geburt beobachtet werden) wurden gezielt erweitert, um noch bessere technische Möglichkeiten zur Präsentation eventueller postnataler Manifestationen von Missbildungen (d. h. Befunde, die nach der Geburt beobachtet werden) zu schaffen. Somit können solche postnatalen Befunde nunmehr auch auf der Internetseite eingestellt werden. Zusätzlich wurden Bilder zur postnatalen Normogenese bei Ratten sowie erklärende Abbildungen von Besonderheiten des Vogelskeletts eingestellt.

Im Verlauf der Überarbeitung wurde die Anzahl der Diagnosen um 912 auf insgesamt 1742 erhöht. Damit Wissenschaftler und Behörden DevTox auch weiterhin optimal nutzen können, sind fortlaufende Aktualisierungen notwendig. Wichtige Themen, die demnächst von Experten diskutiert werden, sind die Klassifizierung neuer Termini als Variation, Missbildung oder nichtklassifizierbare Veränderung (»grey zone anomaly«) sowie die Bewertung von komplexen Anomalien. Außerdem sollen auch die Befunde aus Studien an Affen eingebunden werden (Solecki et al., 2010).

Literatur

Solecki, R.; Heinrich, V.; Rauch, M.; Chahoud, I.; Grote, K.; Wöffel, B.; Buschmann, J.; Morawietz, G.; Kellner, R.; Lingk, W. (2010)

The DevTox Site: Harmonized Terminology and Database. In: Charlene A. McQueen, Comprehensive Toxicology 12: 339-346, Oxford: Academic Press.

Makris, S. L.; Solomon, H. M.; Clark, R.; Shiota, K.; Barbellion, S.; Buschmann, J.; Ema, M.; Fujiwara, M.; Grote, K.; Hazelden, K. P.; Hew, K. W.; Horimoto, M.; Ooshima, Y.; Parkinson, M. and Wise, L. D. (2009)

Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (Version 2). Reproductive Toxicology 28: 371-434.



KONTAKT

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



Projektbericht

AEROSOLBILDUNG BEI DUSCHBRAUSEN UND STRAHLREGLERN

ZUSAMMENFASSUNG

Ob von wassersparenden Duschbrausen und Strahlreglern in Wasserhähnen ein vermehrtes Risiko ausgeht, Legionellen aus den Wasserleitungen zu inhalieren, haben Aerosoltechnologien am Fraunhofer ITEM untersucht. Sie entwickelten zunächst eine Prüf- und Messtechnik, um die Aerosolfreisetzung unter den üblichen Betriebsparametern der Strahlregler und Duschbrausen messen zu können – die Risikoabschätzung steht noch aus.

Die Entwicklung bei Duschbrausen und Strahlreglern in Wasserhähnen geht zunehmend in Richtung einer wassersparenden Technologie. Ein verminderter Wasserverbrauch unter Beibehaltung des Volumens des Wasserstrahls wird unter anderem durch Einmischung von Luft in den Wasserstrom erreicht. Es wird allgemein angenommen, dass diese Technologie eine (vermehrte) Freisetzung inhalierbarer Tröpfchen zur Folge hat. Dies hat zu einer verstärkten Diskussion über ihre Rolle für die aerogene Verbreitung von Legionellen geführt, die sich auf Biofilmen in wasserführenden Systemen vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich zwischen 30 und 50 °C bilden können. Zur realistischen Einordnung des von Strahlreglern und Duschbrausen ausgehenden Risikos, Legionellen zu inhalieren, wurden im Fraunhofer ITEM quantitative Daten über die Aerosolbildungsrate beim Betrieb verschiedener Duschbrausen und Strahlregler mit einer speziell entwickelten Prüf- und Messtechnik erhoben. Es zeigten sich erhebliche Unterschiede in den Tröpfchenemissionsraten unterschiedlicher Modelle sowohl bei den Duschbrausen als auch bei den Strahlreglern. Im nächsten Schritt wird in Zusammenarbeit mit Fachleuten auf dem Gebiet der Hygiene eine Risikoabschätzung erfolgen.



KONTAKT

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

Geschäftsfeld 3

PROJEKTÜBERSICHT

Allgemeine und Reproduktionstoxikologie

Einfluss niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf das sich entwickelnde blutbildende System, das Immunsystem und das ZNS in vivo

Inhalationstoxikologie

Sichtung von Fasermaterialien zur Auftrennung in verschiedene atembare Fraktionen

Untersuchung der In-vivo-Löslichkeit von glasartigen Faserstäuben

Studien zur Bewertung der Lungentoxizität von Tonerpulvern und Tonerhilfsstoffen

Studie an Ratten zur Toxikokinetik nach Inhalation von nanoskaligen schwerlöslichen Partikeln

Dispersion und Retention von Stäuben mit ultrafeinen Primärpartikeln in der Lunge

Vergleich dreier Nano-Titan-dioxide mit verschiedener Oberflächencharakteristik im 28-Tage-Inhalationstest

Entwicklung von Screening-Verfahren zur Untersuchung eines möglichen kanzerogenen Potenzials von Kohlenstoff-Nanoröhren

Studie an Ratten zur Toxikokinetik nach Inhalation von Kohlenstoff-Nanoröhren

Testung von oberflächenaktiven Substanzen an der isoliert perfundierten Rattenlunge auf ihre Lungentoxizität

Aufbau eines Lungenlavage-Modells in der Ratte zur Wirksamkeitsprüfung oberflächenaktiver Substanzen

Genetische Toxikologie

Gentoxikologische Guidelinestudien im Rahmen toxikologischer Prüfungen von Chemikalien, Partikeln und Fasern

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zu möglichen gentoxischen Effekten von elektromagnetischen Feldern im Hochfrequenzbereich

Comet-Assay-basierte Beurteilung der Gentoxizität von SiO₂-haltigen Hochtemperaturwollen

Untersuchungen zur In-vitro- und In-vivo-Gentoxizität von neuen Arzneimitteln

Untersuchungen zur In-vitro- und In-vivo-Gentoxizität von SiO₂-Nanopartikeln

Etablierung von Mesothel-Zellmodellen sowie Etablierung und Optimierung von In-vitro-Methoden zur Beurteilung der Toxizität und Gentoxizität von Kohlenstoff-Nanoröhren

Etablierung von aussagekräftigen Genexpressionsmarkern zur Detektion quarzabhängiger Toxizität von Keramikrohmaterialien

In-vitro- und mechanistische Toxikologie

In-situ-Analyse zellulärer Wirkungen von luftgetragenen Substanzen und Wirkstoffen in vitro

Erweiterte Prävalidierung der Air/Liquid-Interface-Technologie (ALI) als Prüfmethode für inhalative Substanzen (Gase) im Rahmen einer Ringstudie unter Beteiligung von behördlichen Laboren

Herstellung komplexer Zellkulturmodelle für den Einsatz in Air/Liquid-Interface-Prüfverfahren

Studien zur Untersuchung der biologischen Wirkung von inhalativ aufgenommenen Substanzen an Zellen des Respirationstrakts

Etablierung Pathway-spezifischer Genexpressionsanalysen in humanen Lungenepithelzellen

Untersuchungen zum Wirkmechanismus von mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren an Bronchialepithelzellen

Differenzierte THP-1-Zellen als Modell für die Testung von Nanopartikeln

Screening-Untersuchungen an humanen Zelllinien aus unterschiedlichen Abschnitten des Respirationstrakts zur Toxizität von Carbon-Black-Nanopartikeln

Atemwegsimmunologie

Bewertung der Toxizität von luftgetragenen Schadstoffen in vitalen Lungenschnitten (Precision-cut lung slices) von Maus, Ratte, Affe und Mensch

Atemwegspanakologie

Lungenfunktionsmessungen in toxikologischen Studien

Alarie-Test auf irritatives Potenzial von Chemikalien

Klinische Chemie und ADME

Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen im Rahmen von toxikologischen Prüfungen

Untersuchung von Entzündungsparametern und oxidativem Stress in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit der Ratte

Pathologie

Elektronenmikroskopische Untersuchung zur Translokation von Goldnanopartikeln in das ZNS

Elektronenmikroskopische Untersuchung zum Nachweis von inhalierten bzw. instillierten Nanopartikeln im Respirationstrakt

Elektronenmikroskopische Untersuchung zur Translokation von feinen und nanoskaligen Titandioxid-Partikeln von der Nase zum Gehirn

Einfluss niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf das sich entwickelnde blutbildende System, das Immunsystem und das ZNS der Maus

Gentoxische Wirkmechanismen und histologische Effekte von feinen und ultrafeinen Stäuben in der Lunge

Histologische, immunhistochemische und morphometrische Untersuchungen zur Wirkung von verschiedenen Fasertypen auf Peritonealzellen

Pathologie-Datenbank RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal-data) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Datenbanken und Informationssysteme

Zellproliferationsuntersuchungen im Respirationstrakt nach Inhalation verschiedener Fasertypen

Zelluläre und subzelluläre Effekte an Epithelzellen der Rattenlunge nach Inhalation feiner und nanoskaliger Titandioxid-Partikel

Aerosoltechnologie

Entwicklung eines kontinuierlichen Verfahrens zur Herstellung von Kalibrier-aerosolen im ultrafeinen Partikelgrößenbereich

Charakterisierung der Exposition bei Verwendung kosmetischer Sprays und Sprays zur Beschichtung von Oberflächen

Entwicklung und Bau eines Generators zur Herstellung eines Aerosols aus Kohlenstoff-Nanofasern

Entwicklung und Validierung eines Screening-Verfahrens für oberflächenaktive Substanzen hinsichtlich ihrer lungentoxischen Eigenschaften

Untersuchungen zu Schutzmaßnahmen von Einsatzpersonal in radiologischen Notfällen: Wiederaufwirbelung abgelagerter Kontamination von Oberflächen

Bereitstellung aerosoltechnischer Expertise und Anlagen für Bau und Betrieb einer Aerosolkammer für Mikroorganismen

Bestimmung der Freisetzung luftgetragener und lungengängiger Partikel bei der Fragmentierung sprödbrechender Materialien

Messung der Freisetzung lungengängiger Tröpfchen beim Betrieb von Duschen und Strahlreglern

Untersuchungen der Emission von Lithiumionenbatterien unter Störfallbedingungen

Bio- und Umweltanalytik

Chemische Charakterisierung von Erdölprodukten (Kraftstoffe und Schmiermittel)

Charakterisierung der Zusammensetzung von Biozidprodukten (Stoffgemischen)

Untersuchung zur Freisetzung von Formaldehyd aus Formaldehyddotterverbindungen

Entwicklung von validierten Methoden zum Biomonitoring ausgewählter Metabolite

Bestimmung von Hämoglobin-Addukten

Entwicklung von Methoden zur Non-Target-Analytik komplexer Gemische

Begleitende analytische Untersuchungen zu In-vitro-Expositionsstudien mit Gasen

Chemische Charakterisierung von Gasen und Aerosolen an Arbeitsplätzen und in Sicherheitsbereichen

Gehaltsbestimmung toxischer Elemente in Verbraucherprodukten

Bestimmung von Elementen in Organen und Körperflüssigkeiten im Rahmen von Studien zur Wirkung von Nanopartikeln

Datenbanken und Informationssysteme

RITA – Registry of Industrial Toxicology Animal-data

CEPA – Cell Proliferation and Apoptosis

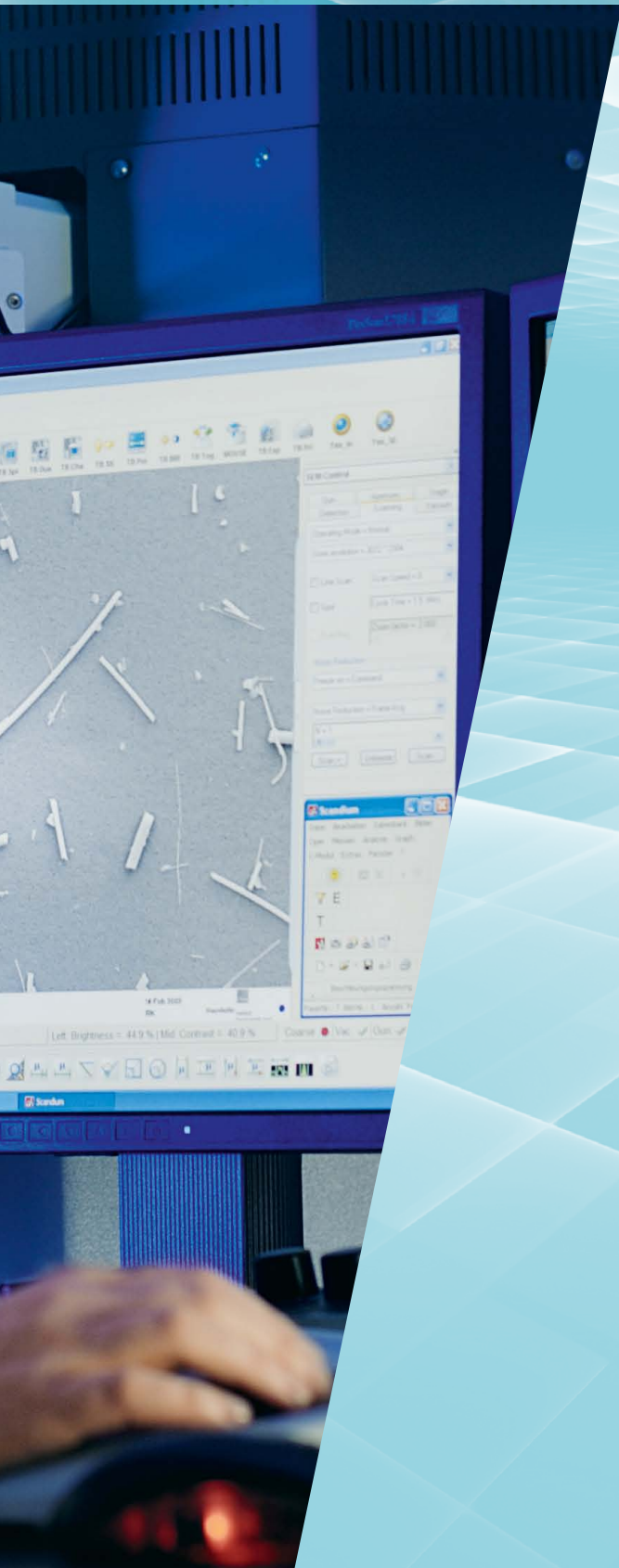
goRENI INHAND – International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic criteria

Wissenschaftliche Fortentwicklung des Projekts DevTox

GESCHÄFTSFELD 4

PRÜFUNG UND REGISTRIERUNG VON CHEMIKALIEN, BIOZIDEN UND PFLANZENSCHUTZMITTELN





Projektberichte

**Neue Wege zur Ableitung von Richtwerten für die
Raumluft**

**PaFtox-Datenbank erleichtert toxikologische Bewertung
von Nano-Objekten**

Projektübersicht

In dem Geschäftsfeld Prüfung und Registrierung von Chemikalien, Bioziden und Pflanzenschutzmitteln konzentriert sich die langjährige Erfahrung und die umfassende Expertise in der Risikobewertung. Diese beinhaltet die Toxikologie und Ökotoxikologie sowie die Abschätzung der Exposition und des Verhaltens in der Umwelt.

Für zahlreiche Stoffe sind neben den bereits vorliegenden Daten weitere Prüfungen erforderlich, um eine Risikobewertung zu ermöglichen. Auch durch die seit 2007 bestehende EU-Verordnung REACH werden zahlreiche Nachuntersuchungen von Altstoffen notwendig. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter dieses Geschäftsfelds sichten und bewerten die vorliegenden Daten und empfehlen gegebenenfalls zusätzliche Untersuchungen zu dem betreffenden Stoff. Um Datenlücken zu schließen, werden am Fraunhofer ITEM Prüfungen zu den folgenden Endpunkten durchgeführt: Toxikokinetik, Sensibilisierung, Immuntoxizität, subchronische und chronische Toxizität, Reproduktionstoxizität, Teratogenität, Kanzerogenität und Mutagenität. Außerdem können Fragen zum Wirkmechanismus von Chemikalien geklärt werden.

Das Fraunhofer ITEM arbeitet je nach Bedarf eng mit verschiedenen Fraunhofer-Instituten und anderen Auftragsforschungsinstituten zusammen. Somit können alle für die gesetzlich vorgeschriebene Risiko-

bewertung geforderten Daten, physikalisch-chemische Eigenschaften und Ökotoxizität eingeschlossen, aus einer Hand geliefert und die Gesamtbewertung sowie Registrierungs dossiers erstellt werden. Alle Gutachten werden unter der Einhaltung hoher Standards angefertigt.

Die gesetzlichen Bestimmungen, insbesondere die Kriterien für die Risikobewertung, sind einem ständigen Wandel unterworfen. Durch die Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Gremien und Behörden sowie die Teilnahme an Ringversuchen ist das Fraunhofer ITEM an der Entwicklung von Richtlinien beteiligt und kann unmittelbar auf veränderte Randbedingungen reagieren; davon profitieren in besonderem Maße auch unsere Kunden. Es ist absehbar, dass der Bedarf an Risikobewertungen und ergänzenden toxikologischen Untersuchungen für Chemikalien weiter steigen wird. Die Stoffbewertung im Rahmen der REACH-Verordnung ist eine der Herausforderungen der kommenden Jahre. Daher werden die Kompetenzen in diesem Geschäftsfeld stetig weiter ausgebaut.

Aktuell ist die Abschätzung der möglichen Auswirkungen von Nanopartikeln ein sich stark entwickelndes Aufgabengebiet. Das Fraunhofer ITEM führt in diesem Bereich experimentelle Studien durch und entwickelt Konzepte und Datenbanken für die Bewertung von Stoffen dieser Größenordnung.

KONTAKT



Dr. Inge Mangelsdorf
Telefon +49 511 5350-303
inge.mangelsdorf@item.fraunhofer.de



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

Projektbericht

NEUE WEGE ZUR ABLEITUNG VON RICHTWERTEN FÜR DIE RAUMLUFT

ZUSAMMENFASSUNG

Neue Wege der Bewertung von Substanzen haben Wissenschaftler am Fraunhofer ITEM eingeschlagen, und zwar bei der Bewertung der toxischen Wirkungen von Glykolethern. Anstatt die Glykolether einzeln zu bewerten, haben sie die Kategorie bewertet, einen so genannten Default-Wert für unzureichend untersuchte Stoffe abgeleitet sowie mögliche additive Wirkungen verschiedener Glykolether berücksichtigt. Es hat sich gezeigt, dass die Datenbanken RepDose und FeDTeX, die von den Fraunhofer-Wissenschaftlern bereits früher entwickelt wurden, nützliche Werkzeuge zur Ableitung von Grenz- und Richtwerten sind, wenn es um eine Bewertung mit Hilfe von Substanzkategorien geht.

Glykolether sind Verbindungen, die in hohen Tonnagen hergestellt und sehr unterschiedlich eingesetzt werden, insbesondere als Lösemittel in Farben auf Wasserbasis. Sie sind nur mäßig flüchtig und können in Innenräumen noch Jahre nach dem Ausbringen von Farben nachgewiesen werden. In der Vergangenheit hatte sich gezeigt, dass der häufig verwendete Ethylenglykolmonomethylether (EGME) ein reproduktions- und entwicklungstoxisches Potenzial hat. Daher wurde er zunehmend durch andere Glykolether ersetzt. Einige von ihnen wurden in Innenräumen nachgewiesen, aber ob diese ein ähnliches toxisches Wirkungsspektrum aufweisen und wie die Wirkungsstärke ist, ist oft nicht bekannt.

Die Menschen in Mitteleuropa halten sich heute die meiste Zeit in Innenräumen auf. Um ihre Gesundheit zu schützen, müssen Stoffe, die in Innenräumen nachgewiesen werden, in Bezug auf ihre Toxizität bewertet werden. Dazu dienen Ableitungen von Richtwerten. Diese erarbeitet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe, die aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamts sowie der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden besteht. Die Leiterin des Bereichs Chemikalienbewertung, Datenbanken und Expertensysteme am Fraunhofer ITEM, Inge Mangelsdorf, ist Mitglied dieses Gremiums. Gemeinsam mit ihren Kolleginnen und Kollegen entschloss sie sich, anstelle jedes einzelnen Glykolethers die gesamte Substanzgruppe zu betrachten und zu bewerten.



In Farben auf Wasserbasis werden Glykolether als Lösemittel eingesetzt.

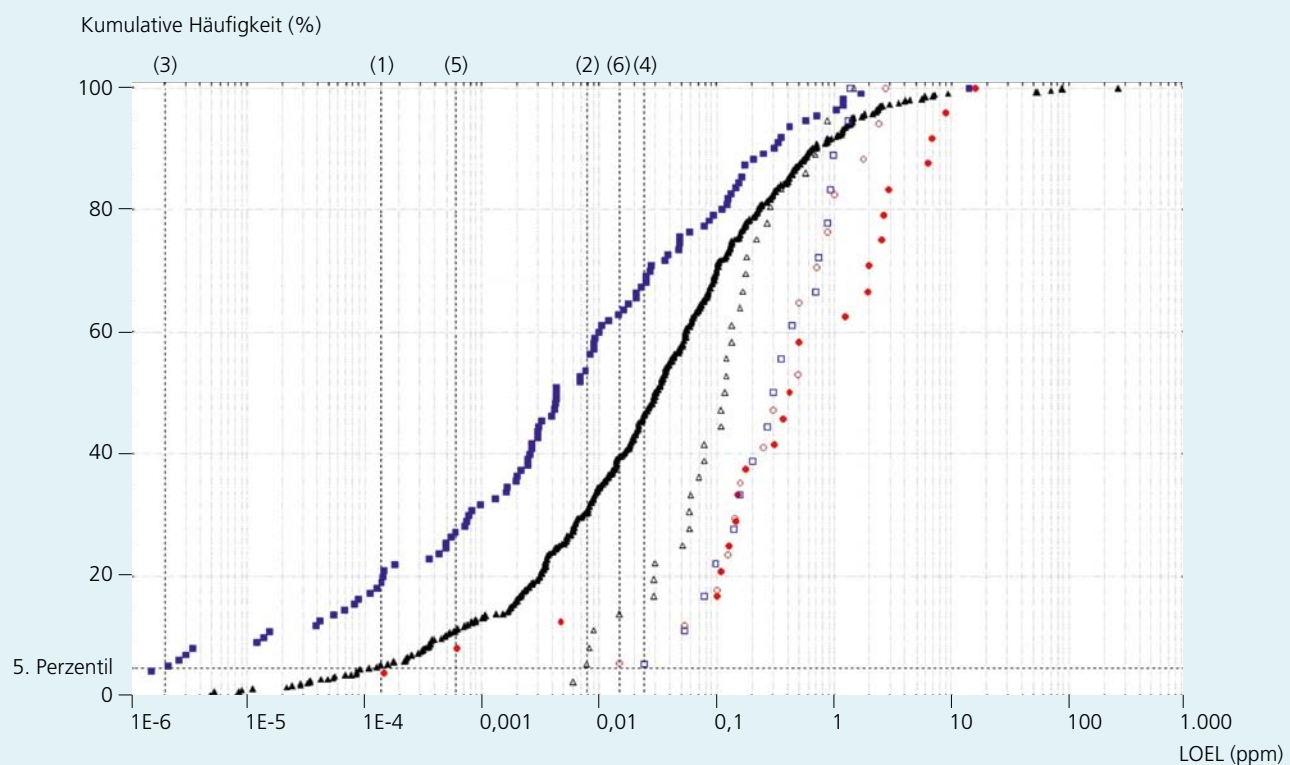
Dafür sammelten sie Daten zur Toxikologie der verschiedenen Glykolether, wobei sie auf Bewertungen verschiedener Institutionen, z. B. von ECETOC und der deutschen MAK-Kommission zurückgreifen konnten. Für 47 Glykolether lagen Studien zur wiederholten Verabreichung vor. Die toxikologischen Daten gaben die Wissenschaftler in die bereits bestehenden Datenbanken RepDose (enthält Daten zur wiederholten Verabreichung und zur Kanzerogenität von Stoffen) und FeDTeX (mit Daten

zur Reproduktionstoxizität und Teratogenität) ein und verglichen die Toxizität der Glykolether mit derjenigen aller anderen Verbindungen in diesen Datenbanken.

Im Vergleich zu den Wirkungen anderer Chemikalien treten bei Studien mit wiederholter Verabreichung bei Glykolethern häufiger Effekte in den Testes, der Milz, im Thymus sowie in hämatologischen Untersuchungen auf. Eine eingehende

Abb. 1: Kumulative Häufigkeiten der LOELs der Glykolether in Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung (schwarz), Reproduktionstoxizität (blau) und Entwicklungstoxizität (rot).

(1) Wiederholte Verabreichung RepDose (Symbol: schwarzes Dreieck); (2) wiederholte Verabreichung GE (Symbol: schwarzes, ungefülltes Dreieck); (3) Reproduktionstoxizität FeDTeX (Symbol: blaues Quadrat); (4) Reproduktionstoxizität GE (Symbol: blaues, ungefülltes Quadrat); (5) Entwicklungstoxizität FeDTeX (roter Kreis); (6) Entwicklungstoxizität GE (Symbol: roter, ungefüllter Kreis).



Analyse der Einzeldaten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als Endpunkte, die besonderen Anlass zu Besorgnis geben, zeigt allerdings, dass alle anderen Glykolether bezüglich der entwicklungs- und reproduktionstoxischen Wirkungen entweder deutlich weniger toxisch sind als EGME oder entsprechende Wirkungen nicht aufweisen.

Insgesamt weisen die Glykolether eine relativ geringe Toxizität auf, was aus Abbildung 1 zu erkennen ist. Hier sind die kumulativen Häufigkeiten für die LOELs zur wiederholten Verabreichung, zur Reproduktionstoxizität und zur Entwicklungstoxizität der Glykolether im Vergleich zu den anderen Substanzen in RepDose bzw. FeDTeX aufgetragen. Die Glykolether unterscheiden sich untereinander in ihrer Toxizität maximal etwa um den Faktor 100. Damit sind die Unterschiede innerhalb der Glykolether zwar nicht so hoch wie für alle Chemikalien in den Datenbanken, aber die Glykolether unterscheiden sich doch untereinander so stark, dass Richtwerte für Einzelverbindungen nötig sind. Soweit die Datenlage ausreichend war, leiteten die Wissenschaftler Richtwerte ab. Zusätzlich leiteten sie für Stoffe, für die die Datenlage für eine Richtwertableitung nicht ausreichte, einen so genannten Default-Richtwert ab, der dem 5. Perzentil des Wertes in der Verteilung der Glykolether in Abbildung 1 entspricht. Das bedeutet, dass eine hohe Toxizität für unzureichend untersuchte Stoffe unterstellt wird. Darüber hinaus berücksichtigten sie, dass Menschen gegenüber mehreren Glykolethern gleichzeitig exponiert sein können und deren Wirkungen sich addieren können. Für die Ableitung von Richtwerten wird daher gefordert, dass mit der Methode des »Hazard Index« überprüft wird, wie viel vom jeweiligen Richtwert durch das Vorkommen der jeweiligen Einzelsubstanz ausgeschöpft ist. Die Summe dieser Quotienten darf nicht höher als 1 sein.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe hat damit gleich mehrfach neue Wege in der Substanzbewertung eingeschlagen: Durch die Bewertung einer Kategorie, die Ableitung eines Default-Werts für unzureichend untersuchte Stoffe und die Berücksichtigung von möglichen additiven Wirkungen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Datenbanken RepDose und FeDTeX neben vielen anderen Anwendungen (siehe Literaturangabe) auch hilfreiche Werkzeuge zur Ableitung von Grenz- und Richtwerten im Fall von Substanzkategorien sind: Die Vielzahl der Daten kann einfach abgefragt, statistisch ausgewertet und übersichtlich dargestellt werden.

Der hier vorgestellte Vorschlag zur Ableitung von Richtwerten für die Substanzgruppe der Glykolether wird im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht.

Literatur

Batke, M.; Aldenberg, T.; Escher, S.; Mangelsdorf, I. (2012)
Relevance of non-guideline studies for risk assessment:
The coverage model based on most frequent targets in
repeated-dose toxicity studies. *Toxicol. Lett.*
doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.002

Batke, M.; Escher, S.; Hoffmann-Doerr, S.; Melber, C.;
Messinger, H.; Mangelsdorf, I. (2011)
Evaluation of time extrapolation factors based on the database
RepDose. *Toxicol. Lett.* 205 (2): 122-129.

Tluczkiwicz, I.; Buist, H. E.; Martin, M. T.; Mangelsdorf, I.;
Escher, S. (2011)
Improvement of Cramer classification for oral exposure
using the database TTC RepDose – a strategy description.
Regul. Toxicol. Pharmacol. 61 (3): 340-350.

Escher, S. E.; Tluczkiwicz, I.; Batke, M.; Bitsch, A.; Melber, C.;
Kroese, E. D.; Buist, H. E.; Mangelsdorf, I. (2010)
Evaluation of inhalation TTC values with the database
RepDose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 58 (2): 259-274.



KONTAKT

Dr. Inge Mangelsdorf
Telefon +49 511 5350-303
inge.mangelsdorf@item.fraunhofer.de

Projektbericht

PAFTOX-DATENBANK ERLEICHTERT TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG VON NANO-OBJEKTEN

ZUSAMMENFASSUNG

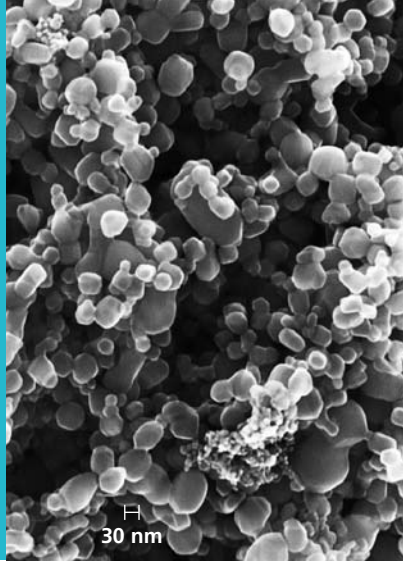
Nano-Objekte sind definiert als Materialien, die eine, zwei oder drei äußere Dimensionen im nanoskaligen Bereich besitzen, also zwischen 1 und 100 Nanometer groß sind. Obwohl es zahlreiche Publikationen über toxikologische Untersuchungen zu Nanomaterialien gibt, lässt sich das Gesamtbild noch schwer bewerten. Ursache hierfür ist die sehr heterogene Datenlage, die eine toxikologische Bewertung erschwert. Fraunhofer-Forscher haben im Auftrag des Umweltbundesamts die PaFtox-Datenbank entwickelt, die die Bewertung von Nano-Objekten zukünftig erleichtern soll. Erste Datenbankanalysen bestätigen einzelne Aussagen aus der Literatur.

Nano-Objekte stehen im Verdacht, bei gleicher Masse toxischer zu sein als feine Stäube der gleichen Zusammensetzung. Zahlreiche Publikationen sind zur Nanotoxikologie erhältlich. Jedoch ist die Datenlage sehr heterogen, weil die untersuchten Objekte – deren Zusammensetzung, Gestalt und Oberfläche – und die Art der Untersuchungen – wie Applikationsart, Studiendauer und untersuchte Effekte – sehr unterschiedlich sind. Daher ist es sehr schwierig, die Datenlage zu überblicken und allgemeine Schlussfolgerungen zu ziehen. Und obwohl es bereits zahlreiche Übersichtsartikel zu dem Thema gibt, sind noch viele Fragen offen. Um die bisherigen Daten systematisch und übergreifend bewerten zu können, haben die Wissenschaftler des Forschungsbereichs Chemikalienbewertung, Datenbanken und Expertensysteme im Auftrag des Umweltbundesamts die Datenbank »Particle and Fiber toxicity« – kurz PaFtox – entwickelt.

Generell bietet eine Datenbank mehrere Vorteile gegenüber einer einfachen Literaturlauswertung:

- Die Dateneingabe kann aufgrund der Datenbankstruktur systematisch erfolgen.
- Schwächen der Studie und ihrer Beschreibung werden sofort sichtbar und können in den Analysen entsprechend berücksichtigt werden.

*Titandioxid-Nanopartikel in
300 000facher Vergrößerung.
Größtenteils sind Agglomerate
abgebildet – im Bild sind unten die
Primärpartikel von Titandioxid als
kleine Kügelchen zu erkennen.*



- Verschiedene Abfragen erlauben eine systematische Datenaufbereitung der großen Datensätze, wie z. B. Effekt-Muster, LOELs, Dosis-Wirkungsanalyse für verschiedene (Nano-)Objekte, oder es können sensible Parameter identifiziert werden, d. h. Effekte, die schon bei geringen Dosen auftreten.
- Die Analysen können einfach visualisiert werden und erleichtern somit das Verständnis verglichen mit großen Tabellen.

In der PaFtox-Datenbank werden Angaben zur Partikelcharakterisierung (primär und sekundär), das Studiendesign, die Zielorgane und Effekte sowie die Effektstärke dokumentiert. Derzeit enthält sie Daten zu 131 Inhalations- und Instillationsstudien mit Nagern (Studiendauer länger als 28 Tage), in denen inerte Partikel, verschiedene Formen von Siliziumdioxid, Metalle oder Metalloxide sowie Kohlenstoff-Nanoröhren untersucht wurden.

Bereits jetzt zeigt es sich, dass einzelne Aussagen aus der Literatur durch die größere Datenbasis aus der PaFtox-Datenbank bestätigt werden. Ein Beispiel sind die LOELs für Nano-Objekte. Die kleinen Durchmesser der Nanopartikel bedingen eine relativ große spezifische Oberfläche. Für beide Eigenschaften wurden Kategorien gebildet und die jeweiligen LOELs ermittelt. Basierend auf den derzeit in der Datenbank enthaltenen Studien sind die LOELs für Nano-Objekte im Median um den Faktor 18 niedriger als für größere Objekte.



KONTAKT

Dr. Katrin Schröder
Telefon +49 511 5350-338
katrin.schroeder@item.fraunhofer.de

Geschäftsfeld 4

PROJEKTÜBERSICHT

Stoffbewertungen, Chemikalien

Arbeiten im Zusammenhang mit der Europäischen Chemikalienverordnung (REACH):

- Beratung von Firmen, Hilfestellung bei der Vorbereitung auf die Registrierung
- Aktualisierung und Erweiterung bestehender Registrierungen
- Evaluierung notwendiger Daten
- Erstellung und Überarbeitung von IUCLID-Stoffdatensätzen und Stoffsicherheitsberichten
- Entwicklung von Teststrategien, Waiving-Begründungen und Expositionsszenarien

Bewertung von Stoffgruppen mit so genannten »category approaches«

International Chemical Safety Cards (ICSC) im Rahmen des »International Programme on Chemical Safety« (IPCS) für die Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Stoffberichte für das Noxen-Informationssystem NIS im Auftrag von verschiedenen Landesministerien

Neustoffanmeldungen und Beratungsverträge im Auftrag japanischer Firmen

Toxikologische Gutachten zu verschiedenen Chemikalien

Toxikologische Gutachten und Risikobewertung für Verunreinigungen oder Rückstände in Medizinprodukten

Biozide

Arbeiten im Zusammenhang mit der Biozidrichtlinie (BPD Richtlinie 98/8/EG) und dem ab September 2013 in Kraft tretenden Biozidproduktegesetz (BPR 528/2012)

Bearbeitung von Nachforderungen bzw. Austausch mit Zulassungsbehörden, um die bioziden Wirkstoffe in Annex I/II nach Richtlinie 98/8/EG aufzunehmen

Hilfestellung bei der Vorbereitung auf die Produktzulassung

Evaluierung notwendiger Daten

Erarbeitung von Expositionsszenarien und Prüfstrategien, Risikobewertungen

Beratung zu Abgrenzungsfragen von Biozidprodukten

Lebensmittel

Erstellung von »Pre-Evaluation Documents« für Lebensmittelzusatzstoffe

QSAR, Datenbanken

Datenerfassung und -analyse zur Kategorienbildung bei Kohlenwasserstoffgemischen

»Threshold of Toxicological Concern« (TTC) für inhalative Exposition: Verbesserung des TTC-Konzepts für inhalative Exposition und Ableitung von Grenzwerten mit Hilfe der Datenbank RepDose im Auftrag von Cefic

Stoffbewertung aufgrund von (Q)SAR- und Read Across

Analyse von Extrapolationsfaktoren für Zeit, Interspezies und Routen und Kombination der Verteilungen im Auftrag von ERASM

Richtwertableitung für die Gruppe der Glykolether im Rahmen der Mitarbeit in der Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumkommission

Mechanismenorientierte Charakterisierung der systemischen Toxizität von Substanzen, die in der RepDose-Datenbank erfasst sind, durch In-vitro-Toxikogenomik im Auftrag von TNO für Cefic

Bewertung Human- und Tierarzneimittel

Arbeiten basierend auf den europäischen EMA-Leitlinien zur Umweltbewertung bei der Zulassung

Erstellung pharmakologischer und toxikologischer Gutachten

Beratung von Firmen: Analyse benötigter Daten, Bearbeitung von Mängelrügen, Kontakt mit den Behörden, Beratung bei Spezialfällen, Studienmonitoring, Erstellung der Gutachten inklusive Risikobewertung für die Zulassung

Hilfestellung für die Industrie bei Anträgen für Forschungsvorhaben zur Entwicklung umweltfreundlicher Arzneimittel

Erfassung von Stoffeigenschaften für die Datenbank GSBL (Gemeinsamer Stoffdatenpool Bund/Länder)

Expositionsschätzungen

Erstellung von »Environmental Health Criteria Documents« (EHC) zu »Dermal exposure« im Rahmen des »International Programme on Chemical Safety« (IPCS) für die World Health Organization (WHO)

Sonstige wissenschaftliche Projekte

Erstellung von Ontologien für Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung und zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität für die Implementierung in der QSAR-Toolbox im Auftrag des ISS für die ECHA

Projekt »SteriHealth« – Für bessere Hygiene in der Medizin – im Rahmen des Fraunhofer-Forschungsprogramms »Märkte von Übermorgen«

Ermittlung der Grenzen des OECD-Wasser-Sediment-Tests (OECD 308) und Entwicklung geeigneter Alternativen zur Bewertung der Abbaubarkeit im Auftrag von Cefic

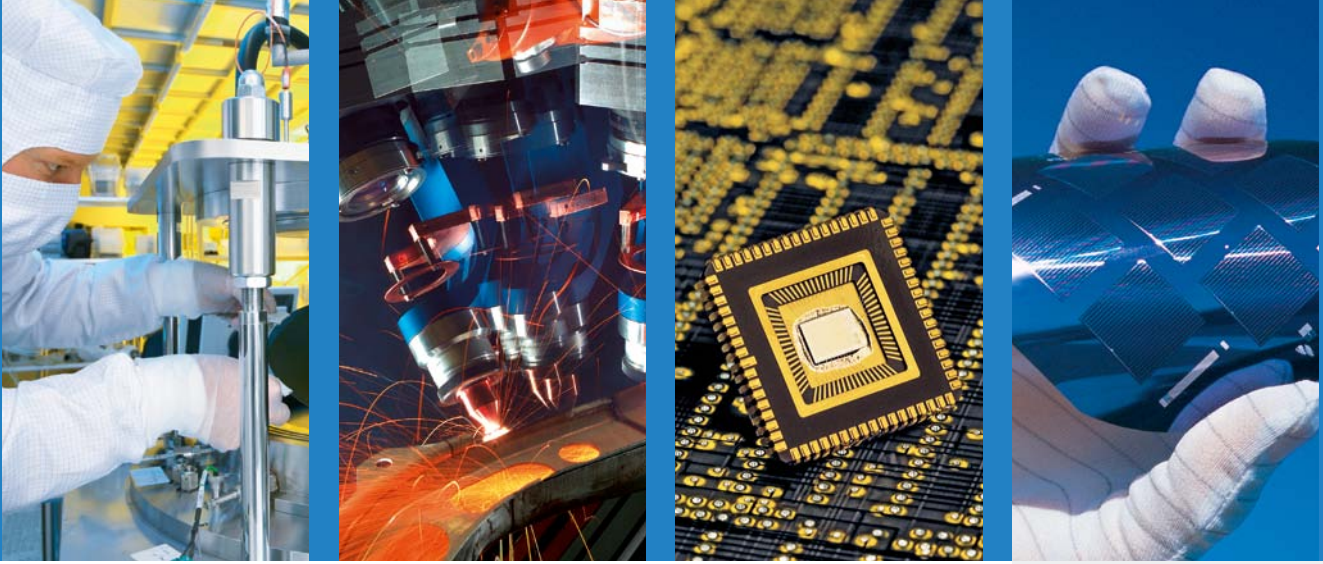
FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT

FORSCHEN FÜR DIE PRAXIS

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

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 66 Institute und selbstständige Forschungseinrichtungen. Rund 22 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,9 Milliarden Euro. Davon fallen 1,6 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 Prozent werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen entwickeln können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Internationale Niederlassungen sorgen für Kontakt 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.

KONTAKT

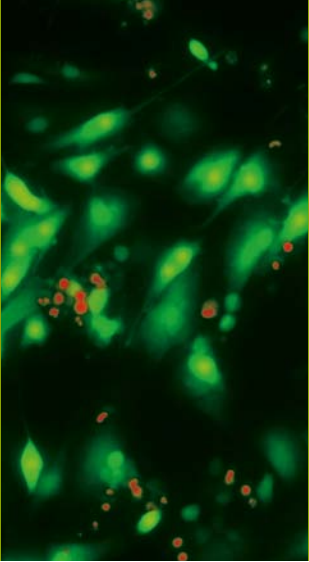
Fraunhofer-Gesellschaft
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Franz Miller
Telefon +49 89 1205-1300
Fax +49 89 1205-771300

Hansastraße 27c
80686 München

ANGEWANDTE WISSENSCHAFT FÜR MENSCH UND UMWELT

Sechs Fraunhofer-Institute und eine Fraunhofer-Einrichtung stellen die Lebenswissenschaften in den Fokus ihrer Forschung. Im Fraunhofer-Verbund Life Sciences (Fraunhofer VLS) bündeln sie ihre Kompetenzen in Biologie, Biomedizin, Pharmakologie, Toxikologie und Lebensmitteltechnologie. Mit mehr als 1700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern stellt der Fraunhofer VLS einen wichtigen FuE-Partner für die Pharma- und Biotechnologiebranche ebenso wie für die Chemieindustrie und Medizintechnikunternehmen dar.

Die Fraunhofer-Institute für Biomedizinische Technik IBMT, Grenzflächen und Bioverfahrenstechnik IGB, Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Zelltherapie und Immunologie IZI sowie Verfahrenstechnik und Verpackung IVV und die Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB führen ihr konzentriertes Know-how zusammen, um für ihre Kunden auch übergreifende Projekte erfolgreich durchführen zu



können. Die Forschung und Entwicklung im Fraunhofer VLS umfasst sowohl die präventiven Bereiche Umweltschutz und Verbraucherschutz als auch die regenerativen Bereiche medizinische Therapie und Umweltsanierung. Die Bandbreite an Methoden und Ausstattung, die der Fraunhofer VLS vereint, sucht in dieser Konzentration ihresgleichen.

Die Forschung im Fraunhofer VLS ist durch ihre Anwendungsnähe zur Industrie gekennzeichnet, um bedarfsorientierte Lösungen für seine Kunden zu entwickeln. Immer im Blick stehen hierbei die Aspekte Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit. Zudem forschen die Institute auch an den Grundlagen, um so die Basis für zukünftige Anwendungen in der Industrie zu schaffen. Die Geschäftsfelder des Fraunhofer VLS umfassen die medizinische Translationsforschung und Biomedizintechnik, die regenerative Medizin, gesunde Lebensmittel, Biotechnologie für die industrielle Nutzung sowie die Forschung für Sicherheit bei Prozessen, Chemikalien und Pflanzenschutzmitteln.

Es werden Wege aufgezeigt, Gesundheit und Umwelt in einer industrialisierten Welt zu erhalten und Möglichkeiten entwickelt, Krankheiten im Rahmen einer stärker personalisierten Medizin zu diagnostizieren und zu therapieren sowie natürliche Ressourcen zu schützen.

KONTAKT



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



Geschäftsstelle
Dr. Claus-Dieter Kroggel
(Leiter der Geschäftsstelle)
Telefon +49 511 5350-103
Fax +49 511 5350-155
claus.kroggel@vls.fraunhofer.de

PUBLIKATIONEN

- Badorrek, P.; Dick, M.; Emmert, L.; Schaumann, F.; Koch, W.; Hecker, H.; Murdoch, R.; Hohlfeld, J. M.; Krug, N. (2012) Pollen starch granules in bronchial inflammation. In: *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109 (3): 208-214.e6. doi: 10.1016/j.anai.2012.06.019
- Basma, H.; Gunji, Y.; Liu, X.; Nelson, A.; Farid, M.; Iwasawa, S.; Ikari, J.; Wang, X.; Holz, O.; Müller, K.-C.; Magnussen, H.; Rabe, K.; Rennard, S. I. (2012) Generation of ips-like cells from COPD lung fibroblasts. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4966.
- Batke, M.; Aldenberg, T.; Escher, S.; Mangelsdorf, I. (2012) Relevance of non-guideline studies for risk assessment: the coverage model based on most frequent targets in repeated dose toxicity studies. In: *Toxicology Letters*. 20 S. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.002
- Biller, H.; Schwarz, K.; Windt, H.; Koch, W.; Hohlfeld, J. M. (2012) Characterization of exhaled particles from the human lung in airway obstruction. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A5747.
- Braun, A.; Ernst, H.; Schaudien, D.; Hoymann, H.-G.; Rittinghausen, S. (2012) The respiratory tract: Chapter 2.7. In: Hedrich, Hans J. (Hrsg.): *The laboratory mouse*. Oxford, UK: Elsevier, S. 271-311. (Handbook of experimental animals.) doi: 10.1016/B978-0-12-382008-2.00012-X
- Braun, A.; Spies, E.; Rochlitzer, S.; Voedisch, S. (2012) Neuropeptides influence airway dendritic cell behavior. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A2155.
- Buschmann, J. (2012) The OECD guidelines for the testing of chemicals and pesticides. In: Barrow, Paul C. (Hrsg.): *Teratogenicity testing: methods and protocols*. New York: Springer, S. 37-56. (Methods in molecular biology 947.) doi: 10.1007/978-1-62703-131-8_4
- Cockayne, D. A.; Cheng, D. T.; Waschki, B.; Sridhar, S.; Ravindran, P.; Hilton, H. Kourteva, G.; Bitter, H.; Pillai, S. G.; Visvanathan, S.; Müller, K.-C.; Holz, O.; Magnussen, H.; Watz, H.; Fine, J. S. (2012) Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity. In: *PLoS One* 7 (6): e38629, 12 S. doi: 10.1371/journal.pone.0038629
- Creutzenberg, O. H.; Ziemann, C.; Hansen, T.; Ernst, H.; Schaudien, D.; Schuchardt, S.; Wiench, K.; Bellmann, B. (2012) Subacute and subchronic inhalation toxicity and dermal absorption of the nanoscaled zinc oxide Z-COTE® HP1 in the rat. In: *The Toxicologist* 126 (1): 142-143, Abstr. 658.
- Creutzenberg, O.; Bellmann, B.; Korolewitz, R.; Koch, W.; Mangelsdorf, I.; Tillmann, T.; Schaudien, D. (2012) Change in agglomeration status and toxicokinetic fate of various nanoparticles in vivo following lung exposure in rats. In: *Inhalation Toxicology* 24 (12): 821-830. doi: 10.3109/08958378.2012.721097
- Dutow, P.; Lingner, S.; Bode, J.; Laudeley, R.; Glage, S.; Hoymann, H.G.; Dittrich, A. M.; Müller, M.; Braun, A.; Klos, A. (2012) *Chlamydia pneumoniae* and asthma bronchiale in a mouse model: Decrease in airway hyperresponsiveness to house dust mite allergen after pneumonia. Proceedings of the 7th Meeting of the European Society for Chlamydia Research. Ouburg, S.; Morré, S. A. (Hrsg.). VU University Amsterdam, Amsterdam, 204.
- Eydner, M.; Schaudien, D.; Creutzenberg, O.; Ernst, H.; Hansen, T.; Baumgärtner, W.; Rittinghausen, S. (2012) Impacts after inhalation of nano- and fine-sized titanium dioxide particles: morphological changes, translocation within the rat lung, and evaluation of particle deposition using the relative deposition index. In: *Inhalation Toxicology* 24 (9): 557-569. doi: 10.3109/08958378.2012.697494
- Fischer, M.; Koch, W.; Windt, H.; Dasenbrock, C. (2012) Estimation of the consumer inhalation risk of waterproofing sprays. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 385, Suppl. 1: S27, Abstr. 111.
- Fischer, M.; Koch, W.; Windt, H.; Dasenbrock, C. (2012) A pilot study on the refinement of acute inhalation toxicity studies: The isolated perfused rat lung as a screening tool for surface-active substances. In: *Alternatives to Laboratory Animals* 40 (4): 199-209.

- Gerhauser, I.; Wohlsein, P.; Ernst, H.; Germann, P.-G. (2012) Vacuolation and mineralisation as dominant age-related findings in hamster brains. Jan 16 [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: *Experimental and Toxicologic Pathology*, 7 S. doi: 10.1016/j.etp.2011.12.001
- Gerhauser, I.; Wohlsein, P.; Ernst, H.; Germann, P.-G.; Baumgärtner, W. (2012) Lack of detectable diffuse or neuritic plaques and neurofibrillary tangles in the brains of aged hamsters. In: *Neurobiology of aging* 33 (8): 1716-1719. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.012
- Hardy, B.; Apic, G.; Carthew, P.; Clark, D.; Cook, D.; Dix, I.; Escher, S.; Hastings, J.; Heard, D. J.; Jeliaskova, N.; Judson, P.; Matis-Mitchell, S.; Mitic, D.; Myatt, G.; Shah, I.; Spjuth, O.; Tcheremenskaia, O.; Toldo, L.; Watson, D.; White, A.; Yang, C. (2012) Food for thought ... A toxicology ontology roadmap. In: *ALTEX* 29 (2): 129-137.
- Hardy, B.; Apic, G.; Carthew, P.; Clark, D.; Cook, D.; Dix, I.; Escher, S.; Hastings, J.; Heard, D. J.; Jeliaskova, N.; Judson, P.; Matis-Mitchell, S.; Mitic, D.; Myatt, G.; Shah, I.; Spjuth, O.; Tcheremenskaia, O.; Toldo, L.; Watson, D.; White, A.; Yang, C. (2012) Toxicology ontology perspectives. In: *ALTEX* 29 (2): 139-156.
- Heinrich, U.; Schlichting, A.; Ziemann, C.; Seyock, S.; Haase, D.; Leonhardt, A.; Bellmann, B. (2012) Suspension of MWCNT for toxicological in vivo and in vitro studies. In: *The Toxicologist* 126 (1): 143, Abstr. 661.
- Holz, O.; Roepcke, S.; Lauer, G.; Krug, N.; Ernst, P.; Lahu, G.; Hohlfeld, J. M. (2012) Stable inflammatory phenotype in smokers and smokers with COPD. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A1300.
- Holz, O.; Schaumann, F.; Janssen, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Witte, L.; Krug, N.; Heinrich, J. M.; Hohlfeld, J. M. (2012) Depletion of neutrophils from induced sputum using a novel bead and sieve-separation system. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A2781.
- Holz, O.; Tan, L.; Faulenbach, C.; Müller, M.; Krug, N.; McLeod, A.; Hohlfeld, J. M. (2012) Reproducibility of serum biomarkers and relationship to airway inflammation following LPS challenge in healthy volunteers. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A3937.
- Hox, V.; Vanoirbeek, J. A.; Alpizar, Y. A.; Voedisch, S.; Bobic, S.; Callebaut, I.; De Vooght, V.; Sharify, A.; van Gerven, L.; Ceuppens, J. L.; de Vries, A.; Braun, A.; Hoet, P.; Talavera, K.; Nemery, B.; Hellings, P. (2012) Transient potential channel A1 and mast cell activation in bronchial hyperreactivity caused by hypochlorite and OVA in mice. In: *Allergy* 67, Suppl. 96: 143-144, Abstr. 331.
- Hox, V.; Vanoirbeek, J. A.; Alpizar, Y. A.; Voedisch, S.; Callebaut, I.; Bobic, S.; Sharify, A.; De Vooght, V.; Van Gerven, L.; Devos, F.; Liston, A.; Voets, T.; Vennekens, R.; Bullens, D. M. A.; De Vries, A.; Hoet, P.; Braun, A.; Ceuppens, J. L.; Talavera, K.; Nemery, B.; Hellings, P. W. (2012) Crucial role of TRPA1 and mast cells in induction of non-allergic airway hyperreactivity in mice. 21. Dez. [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*: 51 S. doi: 10.1164/rccm.201208-1358OC
- Hoymann, H. G. (2012) Lung function measurement in rodents in safety pharmacology studies. In: *Frontiers in Pharmacology* 3 (156): 1-11. doi: 10.3389/fphar.2012.00156
- Hueper, K.; Elalfy, M.; Laenger, F.; Halter, R.; Rodt, T.; Galanski, M.; Borlak, J. (2012) PET/CT imaging of c-Myc transgenic mice identifies the genotoxic n-nitroso-diethylamine as carcinogen in a short-term cancer bioassay. In: *PLoS One* 7 (2): e30432, 11 S. doi: 10.1371/journal.pone.0030432
- Jahn, U. von; Ernst, H.; Matthies, H. K.; Albrecht, U. V. (2012) MicroScout - an assistance system for histological analysis in forensics. In: *Biomedizinische Technik* 57, Suppl. 1: 34-37. doi: 10.1515/bmt-2012-4253
- Kirsch, S.; Klein, C. A. (2012) Sequence error storms and the landscape of mutations in cancer. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (36): 14289-14290. doi: 10.1073/pnas.121224610
- Knauf, S.; Seehase, S.; Switalla, S.; Neuhaus, V.; Zöller, M.; Kaup, F.-J.; Schlumbohm, C.; Fuchs, E.; Lauenstein, H. D.; Sewald, K.; Hohlfeld, J. M.; Braun, A.; Sewald, K. (2012) A new model for testing human specific anti-inflammatory drugs: LPS-induced lung inflammation in the common marmoset. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A5697.

- Koch, W.; Behnke, W.; Berger-Preiß, E.; Kock, H.; Gerling, S.; Hahn, S.; Schröder, K. (2012)
Validation of an EDP assisted model for assessing inhalation exposure and dermal exposure during spraying processes [Forschungsprojekt F 2137].
Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Krug, N.; Badorrek, P.; Hohlfeld, J. M. (2012)
Experience with an allergen challenge chamber for clinical trials in allergic rhinitis.
In: *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 12, Suppl. 2: 14-19.
doi: 10.1111/j.1472-9733.2012.01164.x
- Krug, N.; Gupta, A.; Badorrek, P.; Müller, M.; Casper, A.; Pivovarova, A.; Hilbert, J.; Koenen, R.; Hohlfeld, J. M.; Wood, C. (2012)
CRTH2 antagonist, BI 671800 (BI), reduces nasal symptoms and inhibits nasal cytokines and eosinophils in SAR patients exposed to grass pollen in an environmental challenge chamber (ECC).
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4185.
- Kuhlmann, J.; Bartsch, Y.; Willbold, E.; Schuchardt, S.; Holz, O.; Hort, N.; Höche, D.; Heineman, W. R.; Witte, F. (2012)
Fast escape of hydrogen from gas cavities around corroding magnesium implants. 13. Okt. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: *Acta biomaterialia*, 8 S.
doi: 10.1016/j.actbio.2012.10.00
- Langer, M.; Booth, J. L.; Patel, V. I.; Duggan, E. S.; Braun, A.; Ramani, V.; Awasthi, S.; Silasi-Mansat, R.; Lupu, F.; Coggeshall, K. M.; Metcalf, J. P. (2012)
Human alveolar epithelial barrier function is impaired by *Bacillus anthracis* lethal toxin.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A3271.
- Langer, M.; Duggan, E. S.; Booth, J. L.; Patel, V. I.; Zander, R. A.; Silasi-Mansat, R.; Ramani, V.; Veres, T. Z.; Prenzler, F.; Sewald, K.; Williams, D. M.; Coggeshall, K. M.; Awasthi, S.; Lupu, F.; Burian, D.; Ballard, J. D.; Braun, A.; Metcalf, J. P. (2012)
Bacillus anthracis lethal toxin reduces human alveolar epithelial barrier function.
In: *Infection and Immunity* 80 (12): 4374-4387.
doi: 10.1128/IAI.01011-12
- Lauenstein, L.; Switalla, S.; Prenzler, F.; Pfennig, O.; Förster, C.; Braun, A.; Sewald, K. (2012)
Assessment of lung toxicity induced by chemical allergens in human precision-cut lung slices.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4662.
- Lauenstein, L.; Switalla, S.; Ritter, D.; Knebel, J.; Dasenbrock, C.; Braun, A.; Sewald, K. (2012)
Acute cigarette smoke exposure induces cytotoxicity and inflammation in living tissue of precision-cut lung slices.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A6054.
- Le, D. D.; Rochlitzer, S.; Funck, U.; Suhling, H.; Braun, A.; Welte, T.; Din, Q. T. (2012)
Neuro-immune interaction in allergic airway inflammation: expression and function of dendritic cells in sensory airway ganglia neurons.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A2157.
- Lewin, G.; Buschmann, J.; Asmuss, M. (2012)
Influence of extremely low frequency magnetic fields on juvenile development and behaviour in a mouse model.
In: *Reproductive Toxicology* 34 (2): 151-152.
doi: 10.1016/j.reprotox.2012.05.030
- Licht, O.; Voss, J. U.; Mangelsdorf, I. (2012)
Comparison of methods to derive health-based guidance or limit values for chemicals.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 385, Suppl. 1: S53, Abstr. 227.
- Lüer, K.; Biller, H.; Windt, H.; Müller, M.; Badorrek, P.; Haefner, D.; Framke, T.; Koch, A.; Ziehr, H.; Krug, N.; Koch, W.; Hohlfeld, J. M. (2012)
Safety and efficacy of house dust mite allergen challenge in patients with allergic rhinitis using a novel technique for inhalation studies in the Fraunhofer Environmental Challenge Chamber.
In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4320.
- Mangelsdorf, I.; Voss, J. U. (2012)
Nephrotoxicity of organic solvents from skin exposure.
In: Wilhelm, K.-P.; Zhai, H.; Maibach, H. I. (Hrsg.): *Dermatotoxicology*. London: Informa Healthcare, Kapitel 8, S. 66-77.
- May, M.; Huelsenbeck, J.; Schulz, F.; Fritz, G.; Genth, H. (2012)
Cytoprotective effect of the small GTPase RhoB expressed upon Ras glucosylation by *Clostridium sordellii* lethal toxin.
In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 385, Suppl. 1: S40, Abstr. 172.
- McInnes E. F.; Ernst, H.; Germann, P.-G. (2012)
Spontaneous neoplastic lesions in control Syrian hamsters in 6-, 12-, and 24-month short-term and carcinogenicity studies.
In: *Toxicologic Pathology* 41 (1): 86-97.
doi: 10.1177/0192623312448938

- Metcalfe, M. P.; Koch, W.; Turner, G. (2012)
Break-up testing of waste-form materials.
In: Mineralogical Magazine 76 (8): 2975-2983.
- Michalski, J.; Kanaji, N.; Liu, X.; Nogel, S.; Wang, X.; Basma, H.; Nakanishi, M.; Sato, T.; Gunji, Y.; Fahrid, M.; Nelson, A.; Muller, K.-C.; Holz, O.; Magnussen, H.; Rabe, K. F.; Toews, M. L.; Rennard, S. I. (2012)
Attenuation of inhibitory prostaglandin E2 signaling in human lung fibroblasts is mediated by phosphodiesterase 4.
In: American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 47 (6): 729-737.
doi: 10.1165/rcmb.2012-00570C
- Morenz, K.; Biller, H.; Wolfram, F.; Leonhardt, S.; Ruter, D. Glaab, T.; Uhlig, S.; Hohlfeld, J. M. (2012)
Detection of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease by low frequency ultrasound.
In: BMC Pulmonary Medicine 12 (8): 17 S.
doi: 10.1186/1471-2466-12-8
- Nakanishi, M.; Sato, T.; Li, Y.; Nelson, A. J.; Farid, M.; Michalski, J.; Kanaji, N.; Wang, X.; Basma, H.; Patil, A.; Goraya, J.; Liu, X.; Togo, S.; Toews, M. L.; Holz, O.; Muller, K.-C.; Magnussen, H.; Rennard, S. I. (2012)
Prostaglandin E2 stimulates the production of vascular endothelial growth factor through the E-prostanoid-2 receptor in cultured human lung fibroblasts.
In: American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 46 (2): 217-223.
doi: 10.1165/rcmb.2010-01150C
- Neuhaus, V.; Schwarz, K.; Koch, W.; Sewald, K.; Yusibov, V.; Braun, A.; Sewald, K. (2012)
Immunotoxic characterization of a nanoparticle-based inhalable influenza vaccine in murine and human precision cut lung slices.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 185: A2246.
- Pohlmann, G.; Holzinger, K.; Spiegel-Ciobanu, V. (2012)
Vergleichende Untersuchungen zur Charakterisierung ultrafeiner Partikel in Rauchen beim Schweißen und bei verwandten Verfahren – Teil 1: Grundlagen der Untersuchung.
In: Schweissen und Schneiden 64 (5): 267-274.
- Pohlmann, G.; Holzinger, K.; Spiegel-Ciobanu, V. E. (2012)
Vergleichende Untersuchungen zur Charakterisierung ultrafeiner Partikel in Rauchen beim Schweißen und bei verwandten Verfahren – Teil 2: Ergebnisse und Diskussion.
In: Schweissen und Schneiden 64 (6): 352-362.
- Preiß, A.; Berger-Preiß, E.; Elend, M.; Gerling, S.; Kühn, S.; Schuchardt, S. (2012)
A new analytical approach for the comprehensive characterization of polar xenobiotic organic compounds downgradient of old municipal solid waste (MSW) landfills.
In: Analytical and Bioanalytical Chemistry 403 (9): 2553-2561.
doi: 10.1007/s00216-012-5941-7
- Reamon-Büttner, S. M.; Borlak, J. (2012)
Dissecting epigenetic silencing complexity in the mouse lung cancer suppressor gene *Cadm1*.
In: PLoS One 7 (6): e38531, 21 S.
doi: 10.1371/journal.pone.0038531
- Reifferscheid, G.; Maes, H.; Allner, B.; Badurova, J.; Belkin, S.; Bluhm, K.; Brauer, F.; Bressling, J.; Domeneghetti, S.; Elad, T.; Flückiger-Isler, S.; Grummt, H.-J.; Gürtler, R.; Hecht, A.; Heringa, M.; Hollert, H.; Huber, S.; Kramer, M.; Ratte, T.; Sauerborn-Klobucar, R.; Magdeburg, A.; Sokolowski, A.; Soldan, P.; Smital, T.; Stalter, D.; Venier, P.; Ziemann, C.; Zipperle, J.; Buchinger, S. (2012)
International round-robin study on the Ames fluctuation test.
In: Environmental and Molecular Mutagenesis 53 (3): 185-197.
doi: 10.1002/em.21677
- Repacholi, M.; Grigoriev, Y.; Buschmann, J.; Pioli, C. (2012)
Scientific basis for the Soviet and Russian radiofrequency standards for the general public.
In: Bioelectromagnetics 33 (8): 623-633.
doi: 10.1002/bem.21742
- Rittinghausen, S.; Bellmann, B.; Creutzenberg O.; Ernst, H.; Kolling, A.; Mangelsdorf, I.; Kellner, R.; Beneke, S.; Ziemann, C. (2012)
Evaluation of immunohistochemical markers to detect the genotoxic mode of action of fine and ultrafine dusts in rat lungs. 23. Nov. [Online-Veröffentlichung vor Druck].
In: Toxicology: 10 S.
doi: 10.1016/j.tox.2012.11.007
- Rochlitzer, S.; Hoymann, H.-G.; Müller, M.; Braun, A. (2012)
Rhinovirus application on the background of allergic airway inflammation in a chronic house dust mite model.
In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 185: A1441.
- Rodt, T.; Falck, C. von; Dettmer, S.; Hueper, K.; Halter, R.; Hoy, L.; Luepke, M.; Borlak, J.; Wacker, F. (2012)
Lung tumour growth kinetics in SPC-c-Raf-1-BB transgenic mice assessed by longitudinal in-vivo micro-CT quantification.
In: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 31 (15): 7 S.
doi: 10.1186/1756-9966-31-15

- Rodt, T.; Luepke, M.; Boehm, C.; Hueper, K.; Halter, R.; Glage, S.; Hoy, L.; Wacker, F.; Borlak, J.; Falck, C. von (2012) Combined micro-PET/micro-CT imaging of lung tumors in SPC-raf and SPC-myc transgenic mice. In: *PLoS One* 7 (9): e44427, 8 S. doi: 10.1371/journal.pone.0044427
- Röpcke, S.; Holz, O.; Lauer, G.; Müller, M.; Rittinghausen, S.; Ernst, P.; Lahu, G.; Elmlinger, N.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M. (2012) Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum. In: *PLoS One* 7 (10): e46207, 11 S. doi: 10.1371/journal.pone.0046207
- Schaudien, D.; Knebel, J.; Creutzenberg, O. (2012) In vitro study revealed different size behavior of different nanoparticles. In: *Journal of Nanoparticle Research* 14: Art. 1039, 9 S. doi: 10.1007/s11051-012-1039-6
- Schaumann, F.; Holz, O.; Janssen, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Witte, L.; Biller, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M. (2012) Low-dose endotoxin inhalation in healthy volunteers: a challenge model for early clinical drug development of novel anti-inflammatory compounds. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4318.
- Schleh, C.; Rothen-Rutishauser, B. M.; Blank, F.; Lauenstein, H. D.; Nassimi, M.; Krug, N.; Braun, A.; Erpenbeck, V.; Gehr, P.; Hohlfeld, J. M. (2012) Surfactant Protein D modulates allergen particle uptake and inflammatory response in a human epithelial airway model. In: *Respiratory Research* 13 (1): 8. doi: 10.1186/1465-9921-13-8
- Schlepütz, M.; Rieg, A. D.; Seehase, S.; Spillner, J.; Perez-Bouza, A.; Braunschweig, T.; Schroeder, T.; Bernau, M.; Lambermont, V.; Schlumbohm, C.; Sewald, K.; Autschbach, R.; Braun, A.; Kramer, B. W.; Uhlig, S.; Martin, C. (2012) Neurally mediated airway constriction in human and other species: a comparative study using precision-cut lung slices (PCLS). In: *PLoS One* 7 (10): e47344, 9 S. doi: 10.1371/journal.pone.0047344
- Schuchardt, S.; Strube, A. (2012) Microbial volatile organic compounds in moldy interiors: a long-term climate chamber study. 23. Aug. [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: *Journal of Basic Microbiology* 52: 7 S. doi: 10.1002/jobm.201200056
- Schwarz, K.; Hohlfeld, J. M.; Biller, H.; Koch, W. (2012) Single breath particle characterization to detect small airway alterations. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A5748.
- Seehase, S.; Köhncke, S.-P.; Hoymann, H.-G.; Braun, A.; Sewald, K. (2012) Effect of tiotropium on in vivo and ex vivo lung function in a rat model of bronchoconstriction. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A3586.
- Seehase, S.; Lauenstein, H.-D.; Schlumbohm, C.; Switalla, S.; Neuhaus, V.; Förster, C.; Fieguth, H.-G.; Pfennig, O.; Fuchs, E.; Kaup, F.-J.; Bleyer, M.; Hohlfeld, J. M.; Braun, A.; Sewald, K.; Knauf, S. (2012) LPS-induced lung inflammation in marmoset monkeys – an acute model for anti-inflammatory drug testing. In: *PLoS One* 7 (8): e43709, 11 S. doi: 10.1371/journal.pone.0043709
- Seehase, S.; Neuhaus, V.; Kaup, F. J.; Pfennig, O.; Förster, C.; Hohlfeld, J. M.; Knauf, S.; Braun, A.; Sewald, K. (2012) Ex vivo lung culture models of marmoset monkeys and humans for anti-inflammatory drug testing. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4169.
- Sewald, K.; Braun, A. (2012) Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices. In: *Xenobiotica* 43 (1): 84-97. doi: 10.3109/00498254.2012.731543
- Solecki, R.; Barbellion, S.; Bergmann, G.; Bürgin, H.; Buschmann, J.; Clark, R.; Comotto, L.; Fuchs, A.; Faqi, A. S.; Gerspach, R.; Grote, K.; Hakansson, H.; Heinrich, V.; Heinrich-Hirsch, B.; Hofmann, T.; Hübel, U.; Inazaki, T. H.; Khalil, S.; Knudsen, T. B.; Kudicke, S.; Lingk, W.; Makris, S.; Müller, S.; Paumgarten, F.; Pfeil, R.; Rama, E. M.; Schneider, S.; Shiota, K.; Tamborini, E.; Tegelenbosch, M.; Ulbrich, B.; Duijnhoven, E. A. J. van; Wise, D.; Chahoud, I. (2012) Harmonization of description and classification of fetal observations: Achievements and problems still unresolved: Report of the 7th Workshop on the Terminology in Developmental Toxicology Berlin, 4-6 May 2011. 8. Jul [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: *Reproductive Toxicology*: 8 S. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.06.006
- Steinwede, K.; Maus, R.; Bohling, J.; Voedisch, S.; Braun, A.; Ochs, M.; Schmiedl, A.; Länger, F.; Gauthier, F.; Roes, J.; Welte, T.; Bange, F. C.; Niederweis, M.; Bühling, F.; Maus, U. A. (2012) Cathepsin G and neutrophil elastase contribute to lung-protective immunity against mycobacterial infections in mice. In: *Journal of Immunology* 188 (9): 4476-4487. doi: 10.4049/jimmunol.1103346

- Steinwede, K.; Maus, R.; Bohling, J.; Voedisch, S.; Braun, A.; Ochs, M.; Schmiedl, A.; Walter, K.; Bange, F.; Welte, T.; Ehlers, S.; Maus, U. A. (2012) Cathepsin G and neutrophil elastase contribute to lung protective immunity against mycobacterial infections in mice. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A3267.
- Switalla, S.; Knebel, J.; Ritter, D.; Dasenbrock, C.; Krug, N.; Braun, A.; Sewald, K. (2012) Determination of genotoxicity by the Comet assay applied to murine precision-cut lung slices. 27. Dez. [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: *Toxicology in Vitro*: 6 S. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2012.12.015>
- Tank, J.; Biller, H.; Heusser, K.; Holz, O.; Diedrich, A.; Framke, T.; Koch, A.; Grosshennig, A.; Koch, W.; Krug, N.; Jordan, J.; Hohlfeld, J. (2012) Acute ozone-induced airway inflammation does not effect resting human sympathetic nerve traffic. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 385, Suppl. 1: S95, Abstr. 421.
- Tcheremenskaia, O.; Benigni, R.; Nikolova, I.; Jeliaskova, N.; Escher, S. E.; Batke, M.; Baier, T.; Poroikov, V.; Lagunin, A.; Rautenberg, M.; Hardy, B. (2012) OpenTox predictive toxicology framework: toxicological ontology and semantic media wiki-based OpenToxipedia. In: *Journal of Biomedical Semantics* 3, Suppl. 1: S7, 17 S. doi: [10.1186/2041-1480-3-S1-S7](https://doi.org/10.1186/2041-1480-3-S1-S7)
- Truczkiewicz, I.; Batke, M.; Mangelsdorf, I.; Escher, S. (2012) Derived values and databases for non-cancer endpoints: considerations and concerns. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 385, Suppl. 1: S96, Abstr. 426.
- Ueberberg, B.; Janze, A.-K.; Steinwede, K.; Maus, R.; Magel, L.; Hoymann, H.-G.; Braun, A.; Langer, F.; Jonigk, D.; Kolb, M.; Gaudie, J.; Welte, T.; Maus, U. A. (2012) Bacterial infection triggers exacerbation of established pulmonary fibrosis in mice: impact on lung protective immunity. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A3921.
- Veres, T. Z.; Voedisch, S.; Spies, E.; Valtonen, J.; Prenzler, F.; Braun, A. (2012) Aeroallergen challenge promotes dendritic cell proliferation in the airways. 24. Dez. [Online-Veröffentlichung vor Druck]. In: *Journal of Immunology*: 8 S. doi: [10.4049/jimmunol.1200220](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200220)
- Voedisch, S.; Rochlitzer, S.; Veres, T. Z.; Spies, E.; Braun, A. (2012) Neuropeptides control the dynamic behavior of airway mucosal dendritic cells. In: *PLoS One* 7 (9): e45951, 11 S. doi: [10.1371/journal.pone.0045951](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045951)
- Vogel-Claussen, J.; Schaumann, F.; Renne, J.; Hinrichs, J.; Schoenfeld, C.; Gutberlet, M.; Hüper, K.; Winkler, C.; Faulenbach, C.; Krug, N.; Wacker, F.; Hohlfeld, J. M. (2012) Semi-quantitative assessment of localized pulmonary inflammation by magnetic resonance imaging in patients with mild allergic asthma following segmental allergen challenge. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A4319.
- Wiench, K.; Schulte, S.; Champ, S.; Ma-Hock, L.; Schneider, S.; Creutzenberg, O.; Bellmann, B.; Ziemann, C.; Monteiro-Riviere, N.; Ravenzwaay, B. van; Landsiedel, R. (2012) Zinc oxide – nanosize does not change the toxicological profile. In: *The Toxicologist* 126 (1): 300, Abstr. 1392.
- Winkler, C.; Carstens, H.; Müller, M.; Schaumann, F.; Faulenbach, C.; Hohlfeld, J. M. (2012) Alternative activation of macrophages during the allergic airway inflammation alters antigen presenting capacities. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185: A5053.
- Ziegler-Heitbrock, L.; Frankenberger, M.; Heimbeck, I.; Burggraf, D.; Wjst, M.; Haussinger, K.; Brightling, C.; Gupta, S.; Parr, D.; Subramanian, D.; Singh, D.; Kolsum, U.; Boschetto, P.; Potena, A.; Gorecka, D.; Nowinski, A.; Barta, I.; Döme, B.; Strausz, J.; Greulich, T.; Vogelmeier, C.; Bals, R.; Hohlfeld, J. M.; Welte, T.; Venge, P.; Gut, I.; Boland, A.; Olaso, R.; Hager, J.; Hiemstra, P.; Rabe, K. F.; Unmüßig, M.; Müller-Quernheim, J.; Prasse, A. (2012) The EvA study: aims and strategy. In: *European Respiratory Journal* 40 (4): 823-829. doi: [10.1183/09031936.00142811](https://doi.org/10.1183/09031936.00142811)
- Ziemann, C.; Reamon-Büttner, S.-M.; Schlichting, A.; Brockmeyer, H.; Rahmer, H.; Bellmann, B. (2012) Human pleural mesothelial MeT-5A cells are a limited in vitro model system in determining potential asbestos-like effects of multiwall carbon nanotubes. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 385, Suppl. 1: 107, Abstr. 473.

PROMOTIONEN

Lorenz Samy Emmert

Die Bedeutung von Pollen und Starch Granules bei der Allergie der Atemwege.
Medizinische Hochschule Hannover
April 2012

Annika Lehmbecker

Effekte der Partikeltranslokation von feinen und nanoskaligen Titandioxid-Partikeln nach Inhalation und intranasaler Instillation bei der Ratte.
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover und Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) Hannover
März 2012

Sophie Seehase

Marmoset monkeys as a pre-clinical model in respiratory research.
(Deutscher Titel: Weißbüschelaffen als präklinisches Modell für respiratorische Erkrankungen.)
Tierärztliche Hochschule Hannover
November 2012

MASTERARBEITEN

Jendrik Füller

Untersuchungen zur Verwendung verschiedener chromatographischer Methoden in der Herstellung und Analytik biopharmazeutischer Plasmide.
Technische Universität Braunschweig
November 2012

Olga Helwich

Entwicklung eines neuen Prüfverfahrens zur aerosolphysikalischen Charakterisierung von Aerosolgeräten für neonatologische Beatmungsgeräte.
Leibniz Universität Hannover
Oktober 2012

Dennis Niermeier

Zelllinienentwicklung und Etablierung einer High-Throughput-Methode zur Optimierung einer plattformbasierten Antikörperaufreinigung.
Hochschule Bremerhaven
März 2012

Teresa Wehren

Validierung funktioneller Untersuchungen im Rahmen von Developmental Neurotoxicity Studies entsprechend OECD 426 unter Nutzung einer geeigneten Positivsubstanz.
RWTH Aachen
Dezember 2012

BACHELORARBEITEN

Christian Augustin

Etablierung pathway-spezifischer Genexpressionsanalysen am Beispiel der Wirkung von Paraquat auf humane Lungenepithelzellen.
Hochschule Emden/Leer
Juni 2012

Jana Dietrich

Vergleich zweier eukaryotischer Expressionssysteme in der Zelllinienentwicklung.
Fachhochschule Aachen
Februar 2012

Andy Geiskopf

Vergleich von Protein A- und Kationenaustauschchromatographie bei der Antikörperaufarbeitung aus Zellkulturüberständen: Einfluss der Vorbehandlung des Zellkulturüberstands.
Hochschule Biberach
November 2012

Maren Kleine

Anforderungsanalyse und Auswahl einer Software zur Intranet-präsentation eines Leitfadendokuments – Durchführung am Beispiel des Leitfadens zur Durchführung klinischer Studien nach AMG am Fraunhofer ITEM.
Hochschule Hannover
Februar 2012

Adeline Kongtso

Synthesis of N-dodecylethanamide-DTTA and characterization by mass spectrometry, NMR and IR spectroscopy.
(Deutscher Titel: Synthese von N-Dodecylethanamid-DTTA und Charakterisierung mittels Massenspektrometrie, NMR- und IR-Spektroskopie.)
Leibniz Universität Hannover
September 2012

Janina Müller

Untersuchungen zur Entwicklung eines Kultivierungsmediums für eine humane Amniocyten-Zelllinie.
Technische Universität Braunschweig
September 2012

Martin Weiß

Optimierung der Auswertmethodik zur Quantifizierung von pathologischen Veränderungen durch Carbon Nanotubes.
Hochschule Emden/Leer
Dezember 2012

GELADENE VORTRÄGE AUF KONGRESSSEN UND TAGUNGEN

Dr. Annette Bitsch

Exposure and Risk Assessment for Biocidal Active Substances. Workshop bei der internationalen Fresenius-Konferenz »Human Health Hazard, Exposure and Risk Assessment For Agrochemicals, Biocides and other Chemicals«.
Köln
21.-22. Mai 2012

Prof. Dr. Armin Braun

CGRP as a nerve-derived DC modulator. 11. Workshop »Models of Asthma and COPD«.
Hannover
21. Januar 2012

Innovative in vitro and ex vivo models: precision-cut lung slices. SOT-Session »Innovative Models and Techniques for the Investigation of Nanotoxicity«. 51. Jahrestagung der Society of Toxicology (SOT) & ToxExpo.
San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Toxicological and pharmacological testing of a new nanoparticle-based inhalable influenza vaccine in murine and human precision-cut lung slices. New cells, new vaccines.
Wilmington, DE (USA)
25.-28. März 2012

Basic technologies for the study of asthma. P³AGI Summer School 2012 – Imaging Innovations of the Lung.
Göttingen
18. April 2012

Neuroimmune interactions in allergic asthma. Symposium des SFB 587.
Soltau
3.-4. Mai 2012

Neuroimmune interaction in allergic asthma. Seminarreihe »Lung Club«.
Homburg/Saar
6. Juni 2012

Neural mechanisms in asthma exacerbations. EAACI/GA²LEN Allergy School on »Asthma exacerbations: Risk factors and management«.
Tallinn (Estland)
2.-5. August 2012

Can we do anything about the neural mechanisms? EAACI/GA²LEN Allergy School on »Asthma exacerbations: Risk factors and management«.
Tallinn (Estland)
2.-5. August 2012

Neuroimmune interactions in allergic asthma. LISA Summer School, Session »Lung Inflammation, Asthma, Allergy«.
Hannover
9. September 2012

Humane Ex-vivo-Lungenschnitte (PCLS) als nützliches Werkzeug in der translationalen Lungenforschung. Kolloquium des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL).
Hannover
20. November 2012

Translationale Methoden in der Asthmaforschung. Workshop Platform Imaging des DZL – Schwerpunkt Mikroskopie. Medizinische Hochschule Hannover.
Hannover
27. November 2012

Dr. Otto Creutzenberg

Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen an ausgewählten CNT. IFA-Fachgespräch Nanomaterialien.
Ludwigshafen am Rhein
28. September 2012

In-vitro and in-vivo testing of nano-ZnO. PROSPECT Final Dissemination Workshop – Achievements in Global Nanomaterials Safety.
London (Großbritannien)
6. November 2012

N1 Project: Approach on nanomaterial safety of ZnO and SiO₂ – final results and overall conclusions. 14. CEFIC-LRI-Jahresworkshop.
Brüssel (Belgien)
15. November 2012

Dr. Heinrich Ernst

INHAND Nomenclature: Proliferative lesions of the skeletal system and teeth in rodents. 10. Europäischer Kongress für Toxikologische Pathologie (ESTP).
Stresa (Italien)
13. September 2012

Dr. Ilona Fleischhauer

Qualitätssicherung: Audits bei klinischen Studien. Beitrag im MHH-Fortbildungskurs »Qualifikation zum Prüfarzt/Prüfärztin bzw. Assistenz in klinischen Studien (GCP-Grundkurs)«.
Hannover
8. Mai und 11. Dezember 2012

Introduction to GLP and GMP. Hannover Biomedical Research School (HBRS).
Hannover
28. November 2012

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Challenge models in clinical airway research. 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie.
Dresden
20. März 2012

Klinische Studien mit luftgetragenen Stoffen. GDCh-Kurs 157/12 (Einführung in die Toxikologie für Chemiker). Fraunhofer ITEM.
Hannover
10. Mai 2012

Bedeutung neuer Biomarker in der klinischen Forschung für die Indikation COPD. RIBOLUTION-Meeting. Fraunhofer IZI.
Leipzig
20. November 2012

Dr. Stefan Kirsch

Biomarker discovery in DCCs/CTCs: Issues and opportunities. Fresenius Kabi Biomarker-Workshop.
München
28. September 2012

Prof. Dr. Christoph Klein

Mechanism of colorectal cancer dissemination in lymph nodes and distant organs. Falk Symposium 182: Carcinogenesis, Prevention and Treatment of Colorectal Cancer – State of the Art 2012.
München
10. Februar 2012

Stem cells and stroma in metastasis. IABCR: Breakthrough Breast Cancer Conference.
Manchester (Großbritannien)
18. April 2012

Molecular heterogeneity of the minimal residual disease. 4. IMPAKT-Brustkrebs-Konferenz.
Brüssel (Belgien)
4. Mai 2012

Selection and adaptation during metastatic cancer progression. Metastasis Research Conference 2012.
Brisbane (Australien)
4. September 2012

Genetic disparity between primary tumors, disseminated tumor cells, and manifest metastasis. Advances in Circulating Tumor Cells.
Athen (Griechenland)
26. September 2012

The metastatic process. Herrenhausen Symposium on Metastasis.
Seeon
8. Oktober 2012

Selection and adaptation of subpopulations of metastatic cancer cells. 43. internationales Symposium des »The Princess Takamatsu Cancer Research Fund«.
Tokio (Japan)
16. November 2012

Sascha Knauf, Ph. D.

A tiered approach to test anti-inflammatory drugs in different species. 11. Workshop »Models of Asthma and COPD«.
Hannover
20. Januar 2012

Prof. Dr. Norbert Krug

Clinical trials (first-in-man, proof-of-concept). Gemeinsames Symposium der Fraunhofer-Gesellschaft. Hebräische Universität Jerusalem. Jerusalem (Israel)
26. Januar 2012

Angewandte Translations-Forschung in der Allergologie. Neue Horizonte in der Allergologie (Gründungssymposium des interdisziplinären MHH-Allergiezentrum). Medizinische Hochschule Hannover. Hannover
10. März 2012

Atemwegsinfektionen – klinische Studien. Tagung des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences zur infektiologischen Forschung. Fraunhofer ITEM. Hannover
4. April 2012

Forschungskonzept und Gebäudestruktur des Clinical Research Centers (CRC) Hannover. Forum Patientenorientierte Forschung (HIS Workshop). Hannover
10. Mai 2012

Translational research in airway diseases – searching ncRNA biomarkers for COPD. TRX12-Konferenz. Life Sciences Queensland. Brisbane (Australien)
26. Oktober 2012

Dr. Bernhard Polzer

Mechanisms of metastatic dissemination – molecular analysis of tumor cell heterogeneity. Preconference Workshop II: European CTC Summit 2012. Berlin
24. April 2012

Entwicklung einer neuen diagnostischen Pathologie der systemischen Krebserkrankung. 4. Wissenschaftliches Symposium der Kommission Translationale Forschung. Bergisch Gladbach
18. Mai 2012

Molekulare Charakterisierung von DCC und CTC. UTZ-Seminarreihe der Universität Düsseldorf. Düsseldorf
5. November 2012

Fraunhofer-Projektgruppe Personalisierte Tumorthherapie. Acatech-Meeting der Universität Regensburg. Regensburg
15. November 2012

Katharina Schwarz

Exhalierbare Aerosole – eine Matrix für die nicht-invasive Diagnostik von Lungenkrankheiten? Kolloquium zur Energie- und Verfahrenstechnik. Leibniz Universität Hannover. Hannover
6. November 2012

Dr. Christian Werno

Mechanismen der Metastasierung beim Lungenkarzinom. Symposium Lungenkarzinom »Gegenwart und Zukunft«. Regensburg
30. Juni 2012

Dr. Axel Wibbertmann

Senkung des Infektionspotenzials durch effiziente Vor-Ort-Sterilisation. Fraunhofer-Symposium »Netzwerk« 2012. München
4. Dezember 2012

Dr. Christina Ziemann

Basis of classic genotoxicity tests in EMF research. EMF Health Risk Research Workshop – Lessons Learned and Recommendations for the Future – Seven Years Later. Monte Verità (Schweiz)
23. Oktober 2012

BEITRÄGE ZU KONGRESSSEN UND TAGUNGEN

Basma, H.; Gunji, Y.; Liu, X.; Nelson, A.; Farid, M.; Iwasawa, S.; Ikari, J.; Wang, X.; Holz, O.; Mueller, K.-C.; Magnussen, H.; Rabe, K.; Rennard, S. I.
Generation of iPS-like cells from COPD lung fibroblasts. American Thoracic Society (ATS).
San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Batke, M.; Lipzig, M. von; Escher, S.; Frain, H.; Knebel, J.; Kroese, D.; Kuper, F.; Mangelsdorf, I.; McMorrow, T.; Reus, A.; Ryan, M.; Schuchardt, S.; Slattery, C.; van Someren, E.; Stierum, R.
Mechanism-based characterisation of toxicity for RepDose database substances: initial results on cytotoxicity and genomics. 14. Cefic-LRI-Workshop 2012: Evolution or Revolution? What Research Priorities for Future Risk Assessment?
Brüssel (Belgien)
14.-15. November 2012

Berger-Preiss, E.; Apel, E.; Gerling, S.; Creutzenberg, O.
Determination of 3-MCPD and 3-MCPD esters in biological samples. 36. Internationales Symposium zur Kapillarchromatographie und 9. GCxGC-Symposium.
Riva del Garda (Italien)
27. Mai - 1. Juni 2012

Bludau, E.; Veith, N.; Baydoun, L.; Geiszkopf, A.; Paulsen, J.; Duvar, S.; Hecht, V.; Ziehr, H.
Development of a standardized platform for production of antibodies on basis of CHO cells. PEGS-Europe-Konferenz.
Wien (Österreich)
6.-8. November 2012

Bohle, K.
Entwicklung einer Plattformtechnologie für Plasmid-DNA als Biopharmazeutikum. GVC/DECHEMA Vortrags- und Diskussions-tagung – Biopharmazeutische Produktion.
Freiburg
14.-16. Mai 2012

Bohle, K.; Roß, A.
Biopharmazeutische Produktion von Plasmid-DNA – Einfluss der Wachstumsrate und Auswirkungen auf das Prozessdesign. GVC/DECHEMA Vortrags- und Diskussions-tagung – Biopharmazeutische Produktion.
Freiburg
14.-16. Mai 2012

Braun, A.; Spies, E.; Rochlitzer, S.; Voedisch, S.
Neuropeptides influence airway dendritic cell behavior. American Thoracic Society (ATS).
San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Buschmann, J.; Chahoud, I.; Kellner, R.; Solecki, R.
The DevTox project: terminology, species, and images updated. 40. Tagung der European Teratology Society.
Linz (Österreich)
2.-5. September 2012

Costa Pinheiro, N.; Hahn, S.; Bitsch, A.
Emission Scenario Documents (ESD) for biocidal products: Data refinement via questionnaires. Gemeinsame Jahrestagung der SETAC GLB und der Fachgruppe Umweltchemie und Ökotoxikologie der GDCh: Erkennen, Untersuchen, Modellieren – Vom Nutzen des Verstehens.
Leipzig
10.-13. September 2012

Costa Pinheiro, N.; Hahn, S.; Bitsch, A.
Emission Scenario Documents (ESD) for biocidal products: Data refinement via questionnaires. Workshop »Environmental monitoring of biocides in Europe – from prioritization to measurements«.
Berlin
5.-6. November 2012

Creutzenberg, O.
N1 project: approach on nanomaterial safety of ZnO and SiO₂ – Final results and overall conclusions. 14. Cefic-LRI-Workshop 2012: Evolution or Revolution? What Research Priorities for Future Risk Assessment?
Brüssel (Belgien)
14.-15. November 2012

Creutzenberg, O. H.; Ziemann, C.; Hansen, T.; Ernst, H.; Schaudien, D.; Schuchardt, S.; Wiench, K.; Bellmann, B.
Subacute and subchronic inhalation toxicity and dermal absorption of the nanoscaled zinc oxide Z-COTE® HP1 in the rat. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo.
San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Czyz, T.; Polzer, B.; Klein, C. A.
Single-cell array CGH with 100 kb resolution. 1. Treffen zu »Advances in Circulating Tumour Cells (ACTC): from Basic Research to Clinical Practice«.
Athen (Griechenland)
26.-29. September 2012

Dasenbrock, C.
Recommendations for the future – The animal biologist's view.
EMF Health Risk Research Workshop.
Monte Verità (Schweiz)
22.-25. Oktober, 2012

Dutow, P.; Lingner, S.; Bode, J.; Laudeley, R.; Glage, S.; Hoymann, H. G.; Dittrich, A. M.; Müller, M.; Braun, A.; Klos, A.
Chlamydia pneumoniae and asthma bronchiale in a mouse model: Decrease in airway hyperresponsiveness to house dust mite allergen after pneumonia. 7. Tagung der European Society for Chlamydia Research.
Amsterdam (Niederlande)
1.-6. Juli 2012

Duvar, S.; Hecht, V.; Finger, J.; Gullans, M.; Ziehr, H.
Developing an upstream process for a monoclonal antibody including medium optimization. 10. Annual BioProduction.
Berlin
24.-25. Oktober 2012

Fuhst, R.; Runge, F.; Buschmann, J.; von Erichsen, J.; Turowska, A.; Hoymann, H. G.; Müller, M.; Pohlmann, G.; Sewald, K.; Ziemann, C.; Schlüter, G.; Garn, H.
Advantageous toxicity profile of an inhaled GATA-3-specific DNzyme intended for anti-inflammatory treatment of Th2-driven asthma.
Jahrestagung der European Respiratory Society (ERS).
Wien (Österreich)
1.-5. September 2012

Hahn, S.; Bitsch, A.; Schröder, K.; Berger-Preiss, E.; Kock, H.; Behnke, W.; Koch, W.
Validation of the deterministic indoor air model SprayExpo. 7th International Conference on the Science of Exposure Assessment (X2012).
Edinburgh (Großbritannien)
2.-5. Juli 2012

Hahn, S.; Soyka, T.; Regelman, J.; Könnecker, G.; Licht, O.; Bitsch, A.
At which level is an additional factor for EPM within the risk assessment of the benthic environment justified? 6. Weltkongress/22. Europäische Jahrestagung der Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC).
Berlin
20.-24. Mai 2012

Hansen, T. und Knebel, J.
Calu-3 cells as a model to estimate the pulmonary absorption of inhaled drugs for the treatment of COPD. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo.
San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Hansmann, F.; Herder, V.; Ernst, H.; Baumgärtner, W.
Epidermoidzysten im Rückenmark von Mäusen – ein Zufallsbefund? 55. Jahrestagung der Fachgruppe »Pathologie« der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG).
Fulda
10.-11. März 2012

Haunschild, G.; Rack, B.; Polzer, B.; Appel, I.; Guzvic, M.; Blankenstein, T.; Maak, M.; Buchholz, S.; Schlimok, G.; Klein, C. A.
Gene expression profiling of single EpCAM-positive cells isolated from bone marrow of non-metastatic breast cancer patients and healthy donors. 1. Treffen zu »Advances in Circulating Tumour Cells (ACTC): from Basic Research to Clinical Practice«.
Athen (Griechenland)
26.-29. September 2012

Healy, L.; High, W.; Vahle, J.; Rinke, M.; Ernst, H.; Boyce, R.; Schelling, S.; Long, P.; Boyle, M.; Bolon, B.; Fossey, S.; Bendele, A.; Jollette, J.; Roth, D.; Leininger, J.
International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice (INHAND): Proposed bone nomenclature. 10. Europäischer Kongress der European Society of Toxicologic Pathology (ESTP).
Stresa (Italien)
11.-14. September 2012

Heinrich, U.; Schlichting, A.; Ziemann, C.; Seyock, S.; Haase, D.; Leonhardt, A.; Bellmann, B.
Suspension of MWCNT for toxicological in vivo and in vitro studies. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo.
San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Holz, O.; Roepcke, S.; Lauer, G.; Krug, N.; Ernst, P.; Lahu, G.; Hohlfeld, J. M.
Stable inflammatory phenotype in smokers and smokers with COPD. American Thoracic Society (ATS).
San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Holz, O.; Schaumann, F.; Janssen, O.; Lavae-Moktari, B.; Biller, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.
Low-dose inhaled LPS challenge – reproducibility of the inflammatory response. Jahrestagung der European Respiratory Society (ERS).
Wien (Österreich)
1.-5. September 2012

Holz, O.; Schaumann, F.; Janssen, O.; Lavae-Moktari, B.; Witte, L.; Krug, N.; Biller, H.; Hohlfeld, J. M.
Neutrophile Atemwegsentzündung in gesunden Probanden nach niedrig dosierter inhalativer Endotoxin (LPS)-Provokation. 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Nürnberg
29. März - 1. April 2012

Holz, O.; Schaumann, F.; Janssen, O.; Lavae-Moktari, B.; Witte, L.; Krug, N.; Heinrich, J. M.; Hohlfeld, J. M.
Depletion of neutrophils from induced sputum mittels Antikörper-gebundener Beads und Sieb-Trennsystem. 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Nürnberg
29. März - 1. April 2012

Holz, O.; Schaumann, F.; Janssen, O.; Lavae-Moktari, B.; Witte, L.; Krug, N.; Heinrich, J. M.; Hohlfeld, J. M.
Depletion of neutrophils from induced sputum using a novel bead and sieve separation system. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Holz, O.; Tan, L.; Scholl, D.; Faulenbach, C.; Mueller, M.; Hidi, R.; Phillips, P.; Wheeler, J.; Krug, N.; McLeod, A.; Hohlfeld, J. M.
Reproducibility of serum biomarkers and relationship to airway inflammation following LPS challenge in healthy volunteers. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Jan, U. von; Ernst, H.; Matthies, H.; Albrecht, U.
MicroScout – An Assistance System for Histological Analysis in Forensics. 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik – BMT 2012. Jena
16.-19. September 2012

Kellner, R.; Rittinghausen, S.
Workflow for establishing historical control data in the RITA database. 31. Jahrestagung der Society of Toxicologic Pathology (STP). Boston (USA)
24.-28. Juni 2012

Kellner, R.; Rittinghausen, S.
Workflow for establishing historical control data in the RITA database. 10. Europäischer Kongress der European Society of Toxicologic Pathology (ESTP). Stresa (Italien)
11.-14. September 2012

Kirsten, A.; Holz, O.; Tal-Singer, R.; Magnussen, H.; Watz, H.
The p38 MAP kinase inhibitor diltapimod ameliorates airway inflammation induced by ozone challenge in healthy volunteers. Jahrestagung der European Respiratory Society (ERS). Wien (Österreich)
1.-5. September 2012

Kirsten, A.; Watz, H.; Pedersen, F.; Holz, O.; Smith, R.; Bruin, G.; Koehne-Voss, S.; Magnussen, H.; Waltz, D. A.
The anti-IL-17A antibody secukinumab does not attenuate ozone-induced acute airway neutrophilia in healthy volunteers. Jahrestagung der European Respiratory Society (ERS). Wien (Österreich)
1.-5. September 2012

Knauf, S.
A translational approach to test anti-inflammatory drugs in an LPS-induced acute lung inflammation model in the common marmoset. 2nd Cross Company Respiratory Symposium, Novartis. Horsham (Großbritannien)
6.-7. September 2012

Knauf, S.; Seehase, S.; Switalla, S.; Neuhaus, V.; Zoeller, M.; Kaup, F.-J.; Schlumbohm, C.; Fuchs, E.; Lauenstein, H. D.; Sewald, K.; Hohlfeld, J. M.; Braun, A.
A new model for testing human specific anti-inflammatory drugs: LPS-induced lung inflammation in the common marmoset. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Knebel, J.
Innovative in vitro and ex vivo models as significant tools in inhalation toxicology. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Kuper, F.; Ernst, H.; van Oostrum, L.; Rittinghausen, S.; Penninks, A.; Ganderup, N.; Wolterbeek, A.
Nasal passages of Göttingen minipigs from the neonatal period to young adult. 40. Tagung der European Teratology Society. Linz (Österreich)
2.-5. September 2012

Langer, M.; Booth, J. L.; Patel, V. I.; Duggan, E. S.; Braun, A.; Ramani, V.; Awasthi, S.; Silasi-Mansat, R.; Lupu, F.; Coggeshall, K. M.; Metcalf, J. P.
Human alveolar epithelial barrier function is impaired by *Bacillus anthracis* lethal toxin. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

- Lauenstein, L.
Effects of acute exposure of human precision-cut lung slices to chemicals. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012
- Lauenstein, L.; Hess, A.; Vogel, S.; Schneider, X.; Martin, C.; Pirow, R.; Liebsch, M.; Landsiedel, R.; Braun, A.; Sewald, K.
Pre-validation of the ex vivo model PCLS for the prediction of respiratory toxicology. 17th European Congress on Alternatives to Animal Testing. Linz (Österreich)
5.-8. September 2012
- Lauenstein, L.; Switalla, S.; Prenzler, F.; Förster, C.; Pfennig, O.; Braun, A.; Sewald, K.
Effects of acute exposure of human precision-cut lung slices to chemicals. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012
- Lauenstein, L.; Switalla, S.; Prenzler, F.; Förster, C.; Pfennig, O.; Braun, A.; Sewald, K.
Assessment of lung toxicity induced by chemical allergens in human precision-cut lung slices (PCLS). American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012
- Lauenstein, L.; Switalla, S.; Ritter, D.; Knebel, J.; Dasenbrock, C.; Braun, A.; Sewald, K.
Acute cigarette smoke exposure induces cytotoxicity and inflammation in living tissue of precision-cut lung slices. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012
- Le, D. D.; Rochlitzer, S.; Funck, U.; Suhling, H.; Braun, A.; Welte, T.; Dinh, Q. T.
Neuroimmune interaction in allergic airway inflammation: expression and function of dendritic cells in sensory airway ganglia neurons. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012
- Lewin, G.; Buschmann, J.
Functional development in young rats: basic data for the performance of juvenile animal studies. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012
- Lewin, G.; Buschmann, J.; Asmuss, M.
Influence of extremely low-frequency magnetic fields on juvenile development and behavior in a mouse model. 40. Tagung der European Teratology Society. Linz (Österreich)
2.-5. September 2012
- Licht, O.; Voss, J.-U.; Mangelsdorf, I.
Comparison of methods to derive health-based guidance or limit values for chemicals. 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT). Dresden
19.-22. März 2012
- Long, P.; Ernst, H.; Schelling, S.; Healy, L.; High, W.; Vahle, J.; Rinke, M.; Boyce, R.; Boyle, M.; Bolon, B.; Fossey, S.; Bendele, A.; Jollette, J.; Roth, D.; Leininger, J.
International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice (INHAND): Proposed joint and tooth nomenclature. 10. Europäischer Kongress der European Society of Toxicologic Pathology (ESTP). Stresa (Italien)
11.-14. September 2012
- Müller, M.
Plasmacytoid dendritic cells down-regulate the allergen-induced T cell proliferation in a human in-vitro allergy model. 2nd Cross Company Respiratory Symposium, Novartis. Horsham (Großbritannien)
6.-7. September 2012
- Nendza, M.; Schlechtriem, C.; Kühne, R.; Schüürmann, G.; Zwintscher, A.; Hahn, S.; Jöhncke, U.
Modelling specific mechanisms of bioaccumulation: protein binding and active uptake of surfactants. 6. Weltkongress/22. Europäische Jahrestagung der Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC). Berlin
20.-24. Mai 2012
- Neuhaus, V.; Schwarz, K.; Koch, W.; Sewald, K.; Yusibov, V.; Braun, A.
Immunotoxic characterization of a nanoparticle-based inhalable influenza vaccine in murine and human precision-cut lung slices. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012
- Paulsen, J.; Geiszkopf, A.; Ziehr, H.
DNA reduction in cell culture supernatants of antibody producing CHO cells. 10. Annual BioProduction. Berlin
24.-25. Oktober 2012

Pohlmann, G.; Iwatschenko, P.; Koch, W.; Windt, H.; Rast, M.; Taut, F.; De Muyck, C.
Continuous powder aerosolization (CPA): a new device to administer inhalable particle formulations in high concentrations. Jahrestagung 2012 der American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS). Chicago (USA)
14.-18. Oktober 2012

Polzer, B.; Kirsch, S.; Czyn, Z.; Hoffmann, M.; Pasch, S.; Appel, I.; Fontana, F.; Manaresi, N.; Klein, C. A.
Comprehensive molecular analysis of single circulating tumour cells. European CTC Summit 2012. Berlin
24.-26. April 2012

Polzer, B.; Pasch, S.; Rack, B.; Fontana, F.; Fehm, T.; Alberter, A.; Medoro, G.; Manaresi, N.; Klein, C. A.
Whole genome screen of single circulating tumor cells using a semi-automated workflow. 1. Treffen zu »Advances in Circulating Tumour Cells (ACTC): from Basic Research to Clinical Practice«. Athen (Griechenland)
26.-29. September 2012

Ritter, D. und Knebel, J.
Improved toxicological characterization of inhalable substances in vitro by in situ fluorescence analysis of the cellular status during exposure. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Rittinghausen, S.; Teloh, J.; Schaudien, D.; Halter, R.
Immunohistochemical characterization of proliferative lung lesions in SP-C/c-raf-1-BxB mice. 31. Jahrestagung der Society of Toxicologic Pathology (STP). Boston (USA)
24.-28. Juni 2012

Rittinghausen, S.; Teloh, J.; Schaudien, D.; Halter, R.
Immunohistochemical characterization of proliferative lung lesions in SP-C/c-raf-1-BxB mice. 10. Europäischer Kongress der European Society of Toxicologic Pathology (ESTP). Stresa (Italien)
11.-14. September 2012

Rochlitzer, S.
Impaired anti-viral immune response to human rhinovirus 1B infection in chronic allergic airway inflammation does not manifest in asthma exacerbation. 2nd Cross Company Respiratory Symposium, Novartis. Horsham (Großbritannien)
6.-7. September 2012

Rochlitzer, S.; Hoymann, H.-G.; Müller, M.; Braun, A.
Rhinovirus application on the background of allergic airway inflammation in a chronic house dust mite model. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Schaudien, D.; Knebel, J.; Rittinghausen, S.; Creutzenberg, O.
Measurement of diameter of different nanoparticle agglomerates after contact with A549 cells revealed different size behavior. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Schaudien, D.; Rittinghausen, S.; Creutzenberg, C.
Similar agglomerate size formation of two different titanium dioxide nanoparticles after intratracheal instillation. 31. Jahrestagung der Society of Toxicologic Pathology (STP). Boston (USA)
24.-28. Juni 2012

Schaumann, F.; Holz, O.; Janssen, O.; Lavae-Mokhtari, B.; Witte, L.; Biller, H.; Krug, N.; Hohlfeld, J. M.
Low-dose endotoxin inhalation in healthy volunteers: a challenge model for early clinical drug development of novel anti-inflammatory compounds. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Seehase, S.
Anti-inflammatory drug testing in marmoset monkey models of LPS-induced acute lung inflammation. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo. San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Seehase, S.; Hoymann, H. G.; Braun, A.; Sewald, K.
Effect of tiotropium on in vivo and ex vivo lung function in a rat model of bronchoconstriction. Cross Company Animal Models Symposium. Horsham (Großbritannien)
6.-7. September 2012

Seehase, S.; Köhncke, S.-P.; Hoymann, H.-G.; Braun, A.; Sewald, K.
Effect of tiotropium on in-vivo and ex-vivo lung function in a rat model of bronchoconstriction. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Seehase, S.; Neuhaus, V.; Kaup, F.-J.; Pfennig, O.; Forster, C.; Hohlfeld, J. M.; Knauf, S.; Braun, A.; Sewald, K.
Ex-vivo lung culture models of marmoset monkeys and humans for anti-inflammatory drug testing. American Thoracic Society (ATS). San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Seehase, S.; Switalla, S.; Neuhaus, V.; Zöller, M.; Kaup, F.; Schlumbohm, C.; Fuchs, E.; Lauenstein, H.-D.; Knauf, S.; Sewald, K.; Braun, A.
Anti-inflammatory drug testing in marmoset monkey models of LPS-induced acute lung inflammation. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo.
San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Shpigelman, O.; Kopf, J.; Hohlfeld, J.; Braun, A.; Sewald, K.
Carbon black nanoparticles exposure induces cytotoxicity and inflammation in living tissue of precision-cut lung slices. 9. Internationale Konferenz und Workshop »Biological Barriers 2012«.
Saarbrücken
29. Februar - 9. März 2012

Shpigelman, O.; Kopf, J.; Ströbele, M.; Hohlfeld, J.; Braun, A.; Sewald, K.
Cell and tissue culture models as an alternative for the assessment of cytotoxicity and inflammation induced by inhalable carbon black nanoparticles. 17th European Congress on Alternatives to Animal Testing.
Linz (Österreich)
5.-8. September 2012

Spannagel, D.; Nuppenau, R.; Lüer, C.
Optimierung eines Aufarbeitungsprozesses für biopharmazeutische Plasmide. GVC/DECHEMA Vortrags- und Diskussionstagung – Biopharmazeutische Produktion.
Freiburg
14.-16. Mai 2012

Steinwede, K.; Maus, R.; Bohling, J.; Voedisch, S.; Braun, A.; Ochs, M.; Schmiedl, A.; Walter, K.; Bange, F.; Welte, T.; Ehlers, S.; Maus, U. A.
Cathepsin G and neutrophil elastase contribute to lung protective immunity against mycobacterial infections in mice. American Thoracic Society (ATS).
San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Gluczkiewicz, I.
The Threshold of Toxicological Concern (TTC) for inhalation exposure: New TTC concept for inhalation exposure and derivation of thresholds with the database RepDose. 14. Cefic-LRI-Workshop 2012: Evolution or Revolution? What Research Priorities for Future Risk Assessment?
Brüssel (Belgien)
14.-15. November 2012

Gluczkiewicz, I.; Batke, M.; Mangelsdorf, I.; Escher, S.
Derived values and databases for non-cancer endpoints: considerations and concerns. 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT).
Dresden
19.-22. März 2012

Ueberberg, B.; Janze, A.-K.; Steinwede, K.; Maus, R.; Magel, L.; Hoyman, H.-G.; Braun, A.; Langer, F.; Jonigk, D.; Kolb, M.; Gauldie, J.; Welte, T.; Maus, U. A.
Bacterial infection triggers exacerbation of established pulmonary fibrosis in mice: impact on lung protective immunity. American Thoracic Society (ATS).
San Francisco (USA)
18.-23. Mai 2012

Veith, N.
Entwicklung einer standardisierten Plattform zur Herstellung von Antikörpern auf Basis von CHO-Zellen. GVC/DECHEMA Vortrags- und Diskussionstagung – Biopharmazeutische Produktion.
Freiburg
14.-16. Mai 2012

Waschki, B.; Schaper, M.; Sack, A. L.; Holz, O.; Kirsten, A.; Meyer, T.; Rabe, K. F.; Magnussen, H.; Watz, H.
Decrease of physical activity in patients with COPD in the course of the disease. Jahrestagung der European Respiratory Society (ERS).
Wien (Österreich)
1.-5. September 2012

Wiench, K.; Schulte, S.; Champ, S.; Ma-Hock, L.; Schneider, S.; Creutzenberg, O.; Bellmann, B.; Ziemann, C.; Monteiro-Riviere, N.; v. Ravenzwaay, B.; Landsiedel, R.
Zinc oxide – nanosize does not change the toxicological profile. Society of Toxicology (SOT), 51. Jahrestagung & ToxExpo.
San Francisco (USA)
11.-15. März 2012

Ziemann, C.; Oertel, A.; Murbach, M.; Kuster, N.; Schürmann, D.; Dasenbrock, C.
No direct genotoxic potential of different radiofrequency electromagnetic fields in human MRC-5 fibroblast cells. 26. Tagung der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung e.V.
Mainz
28. Februar - 2. März 2012

Ziemann, C.; Reamon-Büttner, S. M.; Schlichting, A.; Brockmeyer, H.; Rahmer, H.; Bellmann, B.
Human pleural mesothelial MeF-5A cells are a limited in vitro model system in determining potential asbestos-like effects of multiwall carbon nanotubes. 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT).
Dresden
19.-22. März 2012

MITARBEIT IN GREMIEN

Dr. Luma Baydoun

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Dr. Edith Berger-Preiß

VDI-Arbeitsgruppe »Messen von Phthalaten«

DFG-Arbeitsgruppe »Analysen in biologischem Material«

Reviewer für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Analytik und Biomonitoring

Dr. Annette Bitsch

BfR-Kommission »Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfen«

Sachverständigenausschuss des Deutschen Instituts für Bautechnik (DIBt) zu Holzschutzmitteln im Holzbau

Arbeitskreis »Probabilistische Expositionsabschätzung«

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

Prof. Dr. Armin Braun

Reviewer für internationale Zeitschriften in den Fachgebieten Pneumologie und Immunologie (u. a. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine und Journal of Allergy and Clinical Immunology)

Reviewer für internationale Stiftungen (u. a. Swedish Foundation for Strategic Research und Fonds National de la Recherche Luxembourg)

Promotionskommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

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

Dr. Jochen Buschmann

Arbeitskreis »Reproduktionstoxizität« des Beraterkreises »Toxikologie« im Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)

Dr. Otto Creutzenberg

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

Prof. Dr. Clemens Dasenbrock

Ausschuss »Nichtionisierende Strahlen« der Strahlenschutzkommission (SSK)

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

Schatzmeister der Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Forschung e. V.

Dr. Heinrich Ernst

Herausgebergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)-Arbeitsgruppen zu den Organsystemen »Soft Tissue« (Weichteilgewebe) und »Skeletal System« (Skelett)

Reviewer für die internationale Zeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Ilona Fleischhauer

Arbeitsgruppen »GLP: Qualitätssicherung/Überwachung«, »GLP: Analytik« und »GCP: Qualitätsmanagement« der Deutschen Gesellschaft für Gute Forschungspraxis e. V.

Dr. Stefan Hahn

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

Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich

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

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

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

Tierschutzkommission

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

Wissenschaftlicher Beirat des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Beraterausschuss für den VDI-Fachbereich Biotechnologie

Herausbergremium der Zeitschrift »Umweltmedizin in Forschung und Praxis«

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

Mitherausgeber des Handbuchs »Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen«

Prof. Dr. Jens Hohlfeld

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

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Stellvertretender Sprecher des DFG-Sonderforschungsbereichs SFB 587 »Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie«

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

Mitglied des Gesundheitsforschungsrats (GFR) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Arbeitsgruppe »Aktionsplan individualisierte Medizin«

Prof. Dr. Wolfgang Koch

Herausbergremium der Zeitschrift »Journal of Aerosol Science«

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

Mitarbeit in der Task Force »Lung Overload« der ECETOC

Dr. Gustav Könnecker

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

Prof. Dr. Norbert Krug

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

Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ausschuss der nicht-universitären Forschungseinrichtungen in der Gesundheitsforschung im Gesundheitsforschungsrat (GFR)

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

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

Wissenschaftlicher Beirat des Kompetenznetzes Asthma und COPD

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

Dr. Oliver Licht

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

Mitglied des Ausschusses für Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für klinische und experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Vorlesungen an der RWTH Aachen über Toxikologie und Risikobewertung

Dr. Norbert Lüthe

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

Fraunhofer-Netzwerk Qualitätsmanagement

Dr. Inge Mangelsdorf

Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamts

Einstweilige Beraterin im WHO-Projekt »International Programme on Chemical Safety« (IPCS)

Priv.-Doz. Dr. Susanne Rittinghausen

Herausbergremium der Zeitschrift »Experimental and Toxicologic Pathology«

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

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

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

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

Reviewer für die internationale Fachzeitschrift »Toxicologic Pathology«

Dr. Anton Roß

Mitglied des DECHEMA-Beratergremiums für den Bereich Bioverfahrenstechnik

Dr. Katrin Schröder

Arbeitskreis »Probabilistische Expositions- und Risikoabschätzung«

BfR-Kommission zur Expositionsschätzung und -standardisierung

Dr. Sven Schuchardt

Mitherausgeber der Zeitschrift »Biological Chemistry«

Sprecher der Studiengruppe »Bioanalytik« der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM)

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

Dr. Katherina Sewald

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

Lenkungsausschuss des Workshops »Respiratory Toxicity«

Dr. Holger Ziehr

VDI-Gremium 6305: Technische Good-Manufacturing-Practice

GMP-Gesprächskreis der Niedersächsischen Gewerbeaufsicht

Dr. Christina Ziemann

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

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

Arbeitsgruppe »Carcinogenese« der Gesellschaft für Toxikologie (GT)

FORSCHUNGSPROJEKTE

National

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

Projekt: CarbonBlack

Prädiktion humantoxikologischer Wirkung synthetischer Carbon-Black-Nanopartikel

Projekt: CarboTox

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

BMBF-Programm »Ersatz und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch«

Erweiterte Prävalidierungsstudie zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalativ wirksamen Stoffen (Gasen) nach Direktexposition von Lungenzellen des Menschen an der Luft-/Flüssigkeitsgrenzschicht

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

BMBF-Programm »Vermeidung von Tierversuchen«

Validierung des Ex-vivo-Modells PCLS zur Prädiktion respirations-toxikologischer Effekte

Bundesamt für Strahlenschutz

Einfluss niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf das sich entwickelnde blutbildende System, das Immunsystem und das ZNS in vivo

Ermittlung der Zeitabhängigkeit der Resuspension partikelgebundener radioaktiver Kontaminationen von urbanen Oberflächen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Umwelteinflüsse und Gegenmaßnahmen

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

Gentoxischer Wirkmechanismus von Fein- und Ultrafeinstäuben in der Lunge. Forschungsprojekt F 2135

Dispersion und Retention von Stäuben mit ultrafeinen Primärpartikeln in der Lunge. Forschungsprojekt F 2133

Toxische Wirkungen verschiedener Modifikationen eines Nanopartikels nach Inhalation. Forschungsprojekt F 2246

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

Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Glycidyl-Fettsäureestern

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Subakute Toxizitätsstudien mit 2-MCPD-Diester bzw. 2-MCPD mit anschließender Proteomics-Analyse

Toxikokinetikstudie zur Charakterisierung der Aufnahme und Verteilung von Silbernanopartikeln in Wistar-Ratten

Wissenschaftliche Fortentwicklung des DevTox-Projekts

Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Allergie und Asthma

DFG

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

DFG-Paketantrag »Diagnostik und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole«

Diagnostik und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole beim Menschen

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

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

SFB 587 »Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie«

Neuroimmune Interaktion beim Asthma bronchiale. Projekt B4

Interaktion zwischen pulmonalem Surfactant-System und allergischer Entzündung beim Asthma bronchiale. Projekt B8

Lungenfunktionsmessungen. Projekt Z2

Umweltbundesamt

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

Toxikologie von Nanopartikeln, Wirkmechanismen und Kanzerogenität. FuE-Vorhaben 3710 62 221

Human-Biomonitoring von »neuen« Schadstoffen (GUB), Teilvorhaben 1: Erstellung von Stoffdossiers für fünf Stoffe/Stoffgruppen. FuE-Vorhaben 3710 62 220 1

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

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

International

EFSA-Projekt:

Combined toxicokinetic and in-vivo genotoxicity study on Alternaria toxins

EU-Projekt: ACTICOSPACK

Development of antimicrobial packaging materials for cosmetic products

EU-Projekt: ARIMMORA

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

EU-Projekt: ChemScreen

Chemical substance in-vitro/in-silico screening system to predict human- and ecotoxicological effects

EU-Projekt: Detective

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

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

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

– WP3 Cross-sectional and longitudinal cohort

– WP4 Bronchoscopy studies

– WP5 Clinical models

– WP6 Pre-clinical laboratory models

EU-Projekt: NANODEVICE

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

EU-Projekt: PHOENIX

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

EU-Projekt: SEAWIND

Sound exposure and risk assessment of wireless network devices

EU-Projekt: SILICOAT

Industrial implementation of processes to render RCS safer in manufacturing processes

KOOPERATIONEN MIT INSTITUTIONEN UND HOCHSCHULEN

National

Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Salzgitter

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

Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung, Bonn

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz

Charité, Berlin
– Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
– Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie

Charité Research Organisation, Berlin

Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

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

ECT Oekotoxikologie GmbH, Flörsheim

Forschungszentrum Borstel, Programmbereich (PB) »Asthma & Allergie«
– Abteilung Klinische Medizin, Laborgruppe Molekulare und Klinische
Allergologie
– Abteilung Immunchemie und Biochemische Mikrobiologie, Labor-
gruppe Lungenpharmakologie
– Bereich Experimentelle Pneumologie

Freie Universität Berlin, Institut für Tier- und Umwelthygiene

Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum für Pharmakologie
und Toxikologie, Abteilung Pharmakologie

Hannover Clinical Trial Center (HCTC), Hannover

Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für
Gesundheit und Umwelt

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
– Abteilung Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie
– Arbeitsgruppe Immunregulation

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Leipzig

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg, Abteilung
Biotechnologie

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

Institute of Pharmacology and Preclinical Drug Safety (IPAS),
Nycomed: a Takeda company, Barsinghausen

Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Anatomie und Zellbiologie

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

Klinikum Augsburg
– II. Medizinische Klinik
– Urologische Klinik

Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und
Thoraxchirurgie

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

Leibniz Universität Hannover
– Institut für Anorganische Chemie
– Institut für Technische Chemie

Medizinische Hochschule Hannover

- Abteilung Anatomie
- Abteilung Dermatologie
- Abteilung Diagnostische Radiologie
- Abteilung Immunologie
- Abteilung Klinische Pharmakologie
- Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie
- Abteilung Pneumologie
- Abteilung Zahnerhaltung und Parodontologie
- Biobank
- Exzellenzcluster REBIRTH
- Institut für experimentelle Hämatologie und Onkologie
- Institut für funktionelle und angewandte Anatomie
- Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
- Institut für Pharmakologie
- Klinik für Immunologie und Rheumatologie
- Nachwuchsgruppe des SFB 587
- Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung

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

Robert Koch-Institut, Berlin

- Fachgruppe Angewandte Infektions- und Krankenhaushygiene
- Zentrum für biologische Sicherheit

RWTH Aachen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

- Institut für Lebensmitteltoxikologie und Chemische Analytik
- Institut für Pathologie
- Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
- Institut für Tierschutz und Verhalten

Technische Universität Braunschweig

- Institut für Biotechnologie
- Institut für Bioverfahrenstechnik
- Institut für Genetik
- Institut für Mikrobiologie
- Institut für Pharmazeutische Technologie

Technische Universität München

- Chirurgische Klinik und Poliklinik
- Institut für Informatik

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische
Infektionsforschung, Hannover

Umweltbundesamt, Berlin und Dessau

Universität Düsseldorf

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

Universität Freiburg

- Abteilung Pneumologie
- Physikalisches Institut

Universität Konstanz, Molekulare Toxikologie

Universität Mainz

- Abteilung Pneumologie
- Institut für Informatik

Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe

Universität Regensburg

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

Universität Rostock, Medizinische Fakultät/Zentrum für Innere
Medizin, Abteilung Pneumologie

Universität Tübingen

- Dermatologische Klinik
- Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie
- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universität Ulm, Institut für Humangenetik

Universität zu Lübeck, Institut für Anatomie

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Bereich Kranken-
haushygiene und Umweltschutz

Zentrum für Allergie- und Umweltmedizin (ZAUM), München

NAMEN, DATEN, EREIGNISSE

International

Centro Ceramico – Bologna, Bologna (Italien)

Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz (EAWAG), Abteilung Umweltchemie, Dübendorf (Schweiz)

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH), Zürich (Schweiz)

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

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

Gesundheitsministerium, Abteilung Medizinwissenschaften, Nonthaburi (Thailand)

Hebräische Universität Jerusalem, Jerusalem (Israel)

Imperial College, London (Großbritannien)

Institute of Occupational Medicine, Edinburgh (Großbritannien)

Instituto de Tecnología Cerámica, Castellón (Spanien)

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genua (Italien)

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

King Mongkut Technische Universität Thonbure, Bangkok (Thailand)

Life Sciences Queensland, Brisbane (Australien)

McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario (Kanada)

National Institutes of Health, New Bethesda, Maryland (USA)

OECD QSAR Expert Group (Frankreich)

Queensland Clinical Trials Network (QCTN), Toowong, Queensland (Australien)

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

TNO Quality of Life, Zeist (Niederlande)

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

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

Universität Osaka, Osaka (Japan)

Universität Ostfinland, Abteilung Umweltwissenschaften, Kuopio (Finnland)

Universität Sonora, Hermosillo (Mexiko)

Universität Southampton (Großbritannien)

Universität Virginia, Charlottesville, Virginia (USA)

Universität Zürich, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie (Schweiz)

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

US Environmental Protection Agency (EPA), Washington, District of Columbia (USA)

Weltgesundheitsorganisation (WHO), Genf (Schweiz)

GASTWISSENSCHAFTLER

Aiko Hibino

Universität Osaka, Osaka (Japan)

Dr. Pasi Jalava

Universität Ostfinnland, Kuopio (Finnland)

Chungeera Youkong Jongjangklang

Abteilung »Biochemical Engineering and Pilot Plant Research and Development Unit«, King Mongkut Technische Universität Thonbure, Bangkok (Thailand)

Panit Kitsubun

Abteilung »Biochemical Engineering and Pilot Plant Research and Development Unit«, King Mongkut Technische Universität Thonbure, Bangkok (Thailand)

Rodolfo Munguia Soto

Universität Sonora, Hermosillo (Mexiko)

Sarunya Poma

Abteilung »Biochemical Engineering and Pilot Plant Research and Development Unit«, King Mongkut Technische Universität Thonbure, Bangkok (Thailand)

Suthida Tuntigumthon

Gesundheitsministerium, Abteilung Medizinwissenschaften, Nonthaburi (Thailand)

Dr. Pornkamol Unrean

Abteilung »Biochemical Engineering and Pilot Plant Research and Development Unit«, King Mongkut Technische Universität Thonbure, Bangkok (Thailand)

MESSEN, KONGRESSE UND SEMINARE

20.-21. Januar 2012

11. Workshop »Models of Asthma and COPD«

Fraunhofer ITEM
Hannover

11.-15. März 2012

SOT 2012

Jahrestagung der »Society of Toxicology« und ToxExpo
San Francisco, CA (USA)

9.-10. Mai 2012

Deutsche Biotechnologietage

Frankfurt/Main

18.-23. Mai 2012

ATS 2012

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

23. Mai 2012

Kooperationsforum »Biopharmaceuticals«

Benediktbeuern

18.-21. Juni 2012

BIO International Convention 2012

Boston, Massachusetts (USA)

24.-28. Juni 2012

STP 2012

Jahrestagung der »Society of Toxicologic Pathology«
Boston, Massachusetts (USA)

5.-8. Oktober 2012

EUSAAT 2012

Europäischer Kongress der »European Society for Alternatives
to Animal Testing«
Linz (Österreich)

12.-14. November 2012

Bio-Europe 2012

Hamburg

IMPRESSUM

Koordination und redaktionelle Bearbeitung
Dr. Cathrin Nastevska

Übersetzung
Karin Schlemminger

Bildmaterial
auremar (Fotolia) – Titel (ganz rechts)
Biopark Regensburg – S. 13
Derege (Fotolia) – S. 63 (ganz oben)
focus finder (Fotolia) – S. 65
Fraunhofer ITEM (Rainer Meier, BFF/Nathalie Meier) –
Seiten: Titelseite (2. und 3. Bild von links), 7, 8, 15 (links und
Mitte), 22-23, 39, 42-43, 47, 53, 56-57, 67, 74-75
Nico Herzog – S. 15 (rechts)
HZI/Sondermann – S. 9
Sascha Knauf – S. 31
MEV-Verlag GmbH – Seiten: 21 (Mitte), 54, 79
Ralf Mohr Porträtaufnahmen (soweit nicht anders genannt)
Nickl und Partner – S. 10/11
Alexander Rath (Fotolia) – Titel (ganz links)
Silicon Biosystems SpA – S. 35
Silver-John (Fotolia) – S. 70
Alle übrigen Bilder und Abbildungen: ©Fraunhofer ITEM,
Fraunhofer-Gesellschaft.

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

© Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
Hannover 2013

KONTAKT: MARKETING UND PR



Dr. Franz Drenk
Telefon +49 511 5350-402
franz.drenk@item.fraunhofer.de



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



Karola Neubert
Telefon +49 511 5350-413
karola.neubert@item.fraunhofer.de

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

Fraunhofer ITEM
Pharmazeutische Biotechnologie
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Telefon +49 531 6181-6001
Fax +49 531 6181-6199
info@item.fraunhofer.de
www.item.fraunhofer.de